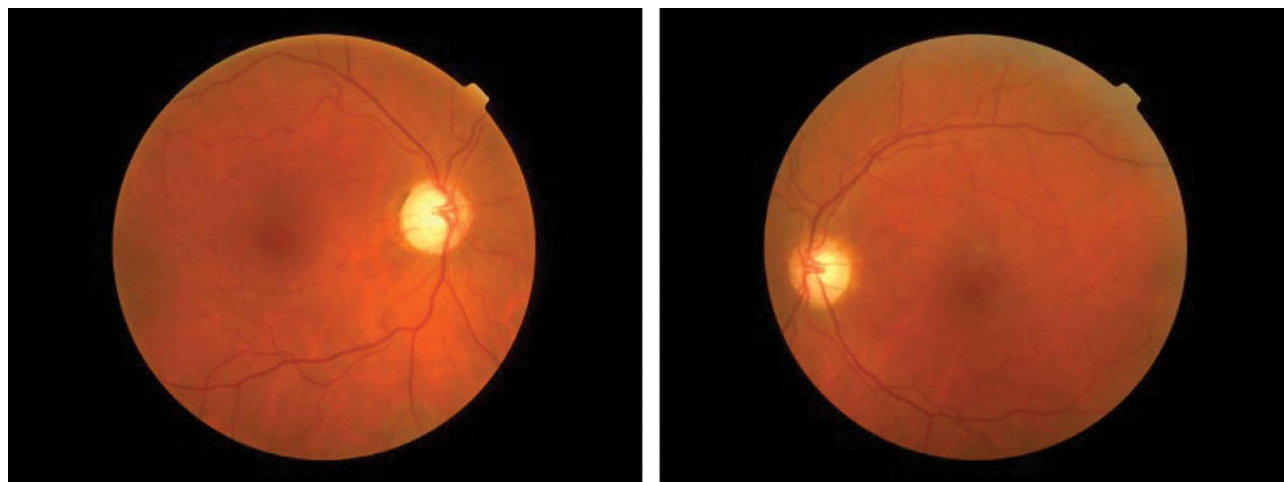


ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY IN RUSSIA

Volume 18, Number 35 (October), 2021

Том 18, номер 35 (октябрь), 2021 год



Фотографии глазного дна правого и левого глаза пациентки при наследственной оптической
нейропатии Лебера
Fundus photographs right and left eyes of the patient. Leber's hereditary optic neuropathy (p. 755)



ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

Том 18, номер 3S, 2021

Volume 18, Number 3S, 2021

© журнал «ОФТАЛЬМОЛОГИЯ»

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

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

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

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

Периодичность издания 4 номера в год.

Тираж 1000 экземпляров.

Адрес редакции:

121609 Москва, Рублевское шоссе, 48/1

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

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

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

Научный редактор:

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

Реклама и распространение:

д.м.н., профессор 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»). 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.ophtalmojournal.com>,

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

Отпечатано в ООО «Издательство "Триада"»:

пр-т Чайковского, 9, оф. 514, Тверь, 170034, Российская Федерация.

Подписано в печать: 04.10.2021

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 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., академик РАН, 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 РФ — 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

Мошетьева 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

Том 18, номер 3S, 2021

Volume 18, Number 3S, 2021

© "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.ophtalmojournal.com>, English full-texts are also available if any article is translated by authors or Editorial Office.

Printed by Publishing House Triada, Ltd.
Address: 9, office 514, Tchaikovsky ave., Tver, 170034, Russian Federation.
Signed for printing: October 4, 2021.

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. Kuryшева — 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 18, номер 3S, 2021

Volume 18, Number 3S, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

Юсеф Наим Юсеф, М.В. Воробьева, Э.Э. Казарян, Н.Ю. Школяренко Особенности фактоэмulsификации при макулярной патологии. Часть 1. Диагностические аспекты	623
Юсеф Наим Юсеф, М.В. Воробьева, Э.Э. Казарян, Н.Ю. Школяренко Особенности фактохирургии при макулярной патологии. Часть 2. Возможности оптической коррекции	630
М.В. Будзинская, А.А. Плюхова Перспективы антиангиогенной терапии при заболеваниях сетчатки	638
Н.А. Андреева, Н.Л. Шерemet, Ю.К. Мураховская, А.А. Даял, А.А. Минин Роль митoфагии при наследственных оптических нейропатиях. Обзор литературы	646
И.А. Бубнова, Г.М. Мусаева Влияние ортокератологических линз на структуры глаза	654
А.К. Дракон, Л.С. Патеюк, В.М. Шелудченко, Н.Б. Корчажкина Современные подходы в лечении центральной серозной хориоретинопатии. Обзор	660
Юсеф Наим Юсеф, И.В. Андреева, Я.М. Аль-Махдар Немодифицируемые факторы риска развития катаракты	666
Л.С. Патеюк, А.К. Дракон, В.М. Шелудченко, Н.Б. Корчажкина Роль электростимуляции в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний сетчатки и зрительного нерва. Обзор литературы	673
Д.В. Петрачков, Л. Алхарки, А.Г. Матющенко, В.М. Филиппов, Ф.К. Дудиева Сравнение ранних результатов лечения больших сквозных макулярных разрывов при использовании различных хирургических методик	681
Е.Д. Сакалова, И.В. Андреева, Я.М. Аль-Махдар Современные ультразвуковые методы исследования биомеханических свойств хрусталика. Обзор литературы	688
Юсеф Наим Юсеф, А.А. Гамидов, М.А. Карпилова, П.Д. Гаврилина Место транссклеральных технологий в лазерном лечении глаукомы: история, этапы развития, перспективы	695
Н.В. Фисенко, Г.А. Осипян Оптическая когерентная томография в диагностике и лечении заболеваний роговицы	703
Юсеф Наим Юсеф, Э.Э. Казарян, Саид Наим Юсеф, Л. Алхарки, Н.Ю. Школяренко Сравнительная оценка динамики показателей флоуметрии при ультразвуковой и фемтолазерной фактоэмulsификации катаракты	712
Д.В. Петрачков, Е.Н. Коробов, Д.Д. Аржуханов Роль витрэктомии в лечении диабетической ретинопатии	718
Д.Ю. Хохлова, И.А. Лоскутов Томографические параметры рецидивирующего течения макулярного отека при окклюзии вен сетчатки на фоне антиангиогенной терапии	727
Юсеф Наим Юсеф, А.А. Рафаелян Изменение внутриглазного давления после хирургии катаракты в зависимости от показателя индивидуальной нормы	735
И.А. Бубнова, К.Г. Саркисова Эпителиальные осложнения при различных протоколах кросслинкинга роговичного коллагена	740
Г.А. Осипян, В.М. Шелудченко, Юсеф Наим Юсеф, Х. Храйстин, Р.А. Джалили, Е.И. Краснолуцкая, С.В. Ермакова Интрастромальное укрепление роговицы по технологии «БЛОК» при эктазии после ЛАЗИК при ограничении ее толщины и неэффективности кросслинкинга (клиническое наблюдение)	746
Н.А. Андреева, Н.Л. Шерemet Наследственная оптическая нейропатия Лебера с неврологическими проявлениями. Клинический случай	753

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

IN RUSSIA

Том 18, номер 3S, 2021

Volume 18, Number 3S, 2021

CONTENTS

Yusef Naim Yusef, M.V. Vorobyeva, E.E. Kazaryan, N.Yu. Shkolyarenko Features of Phacoemulsification in Macular Pathology. Part 1. Diagnostic Aspects	623
Yusef Naim Yusef, M.V. Vorobyeva, E.E. Kazaryan, N.Yu. Shkolyarenko Features of Phacosurgery in Macular Pathology. Part 2. Capabilities of Optical Correction	630
M.V. Budzinskaya, A.A. Plyukhova Future Perspectives for Antiangiogenic Therapy in Retinal Diseases	638
N.A. Andreeva, N.L. Sheremet, Yu.K. Murakhovskaya, A.A. Dayal, A.A. Minin The Role of Mitophagy in Hereditary Optic Neuropathies. Literature Review	646
I.A. Bubnova, G.M. Musaeva Influence of Orthokeratology Lenses on the Structure of the Eye	654
A.K. Drakon, L.S. Pateyuk, V.M. Sheludchenko, N.B. Korchazhkina Current Approach to Treatment for Central Serous Chorioretinopathy. Review	660
Yusef Naim Yusef, I.V. Andreeva, Y.M. Al-Mahdar Non-Modifiable Risk Factors for Cataract Genesis	666
L.S. Pateyuk, A.K. Drakon, V.M. Sheludchenko, N.B. Korchazhkina The Role of Electrical Stimulation in Management of Retinal and Optic Nerve Degenerative and Dystrophic Disorders. Literature Review	673
D.V. Petrachkov, L. Alkharki, A.G. Matyushchenko, V.M. Filippov, F.K. Dudieva Comparison of Early Treatment Outcomes for Large Macular Hole Using Various Surgical Techniques	681
E.D. Sakalova, I.V. Andreeva, Y.M. Al-Mahdar Modern Ultrasound Methods of Studying the Biomechanical Properties of the Lens. Review	688
Yusef Naim Yusef, A.A. Gamidov, M.A. Karpilova, P.D. Gavrilina The Place of Transscleral Technologies in Laser Treatment of Glaucoma: History, Stages of Development, Prospects	695
N.V. Fisenko, G.A. Osipyan Optical Coherence Tomography for Diagnosis and Treatment of Corneal Diseases	703
Yusef Naim Yusef, E.E. Kazaryan, Said Naim Yusef, L. Alkharki, N.Yu. Shkolyarenko Comparative Assessment of the Flowmetry Indicators Dynamics in Ultrasound and Femtolaser Phacoemulsification	712
D.V. Petrachkov, E.N. Korobov, D.D. Arzhukhanov Role of Vitrectomy in the Treatment of Diabetic Retinopathy	718
D.Yu. Khokhlova, I.A. Loskutov Tomographic Parameters of Recurrent Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion during Antiangiogenic Therapy	727
Yusef Naim Yusef, A.A. Rafaelyan Changes in Intraocular Pressure after Cataract Surgery, Depending on the Indicator of the Individual Norm	735
I.A. Bubnova, K.G. Sarkisova Epithelial Complications in Various Corneal Collagen Crosslinking Protocols	740
G.A. Osipyan, V.M. Sheludchenko, Yusef Naim Yusef, Kh. Khraystin, R.A. Dzhalili, E.I. Krasnolutsкая, S.V. Ermakova Intrastromal Strengthening of the Cornea by Technology BLOK in Case of Ectasia after LASIK with Limited Thickness and Inefficiency of Cross-Linking (Clinical Observation)	746
N.A. Andreeva, N.L. Sheremet Leber's Hereditary Optic Neuropathy with Neurological Abnormalities. Case Report	753

Особенности фактоэмульсификации при макулярной патологии. Часть 1. Диагностические аспекты



Юсеф Наим Юсеф



М.В. Воробьева



Э.Э. Казарян



Н.Ю. Школяренко

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3S):623-629

Катаракта является наиболее распространенной причиной слепоты во всем мире. Стандарт лечения при катаракте — фактоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ). Удаление катаракты может значительно улучшить зрение и качество жизни, связанное со зрением. Проведен обзор работ по персонализированному подходу к фактоэмульсификации у пациентов с макулярной патологией. Показана важность обследования макулы перед фактоэмульсификацией катаракты. Проведен обзор изменений разных отделов глаза после фактоэмульсификации у пациентов с различной патологией: с прогрессированием миотической транкции, с комбинированной катарактой и глаукомой, у пациентов с диабетом, с эпиретинальной мембраной, рассмотрены особенности имплантации мультифокальных линз и ИОЛ с защитой УФ. Оценивается не только состояние после операции, но и изменения между предоперационным и послеоперационным состояниями. Кроме того, в обзоре демонстрируются динамические процессы заживления и изменения параметров макулы (через разное время — от нескольких дней до нескольких лет), чтобы получить рациональный результат анализа.

Ключевые слова: катаракта, фактоэмульсификация, макулярная патология, факторы риска, осложнения после фактоэмульсификации

Для цитирования: Юсеф Наим Юсеф, Воробьева М.В., Казарян Э.Э., Школяренко Н.Ю. Особенности фактоэмульсификации при макулярной патологии. Часть 1. Диагностические аспекты. *Офтальмология*. 2021;18(3S):623-629. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-623-629>

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

Конфликт интересов отсутствует



Features of Phacoemulsification in Macular Pathology.

Part 1. Diagnostic Aspects

Yusef Naim Yusef, M.V. Vorobyeva, E.E. Hazaryan, N.Yu. Shkolyarenko

Research Institute of Eye Diseases

Rossolimo str., 11 A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):623–629

Cataract is the most common cause of blindness worldwide. The standard treatment for cataracts is phacoemulsification with implantation of an intraocular lens (IOL). Removing cataracts can significantly improve vision and the quality of life associated with vision. The review considers the necessary biometric studies before phacoemulsification of patients with macular pathology, the long-term effects of phacoemulsification in patients with various macular pathologies, the features of implantation of mono- and multifocal IOLs in such patients, as well as possible complications after phacoemulsification in patients with macular pathology. The importance of examination of the macula before phacoemulsification of cataract has been shown. A review of changes in different eye's parts after phacoemulsification in patients with various pathologies: with the progression of myotic traction, with combined cataract and glaucoma, in patients with diabetes, with an epiretinal membrane, and the features of implantation of multifocal lenses and IOLs with UV protection are considered. Not only the postoperative condition is assessed, but also the changes between the preoperative and postoperative conditions. In addition, the review demonstrates the dynamic healing processes and changes in macular parameters (after different times — from several days to several years) in order to obtain a rational analysis result.

Keywords: cataract, phacoemulsification, macular pathology, risk factors, complications after phacoemulsification

For citation: Yusef Naim Yusef, Vorobyeva M.V., Hazaryan E.E., Shkolyarenko N.Yu. Features of Phacoemulsification in Macular Pathology. Part 1. Diagnostic Aspects. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3S):623–629. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-623-629>

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

There is no conflict of interests

Помутнение хрусталика при дегенеративных заболеваниях центральной зоны сетчатки, в частности возрастной макулярной дегенерации (ВМД), в настоящее время является одной из наиболее распространенных офтальмологических патологий [1, 2]. Патогенез катаракты является многофакторным и имеет много общих механизмов с ВМД [3], которая значительно ухудшает функциональные параметры, такие как острота зрения, и навсегда нарушает морфологию макулы [4]. Факоемульсификация как метод хирургического лечения катаракты рассматривается в качестве фактора риска повреждения сетчатки и возникновения воспалительного процесса [5]. Хирургическое вмешательство повышает проницаемость кровеносных сосудов, что может вызвать интравитреальный отек центральной зоны сетчатки. Более того, колебания внутриглазного давления, возникающие во время экстракции катаракты, влияют как на морфометрический профиль, так и на функциональное состояние макулы [5].

Операция по удалению катаракты является наиболее часто проводимой хирургической процедурой в развитых странах [6, 7], обеспечивая долгосрочное и экономически эффективное улучшение качества жизни пациентов [8]. За последние несколько десятилетий значительные успехи в факоемульсификации с имплантацией ИОЛ привели к улучшению показателей рефракции и более высокой удовлетворенности пациентами [9, 10].

Изменения макулы, скрытые катарактой, могут снизить хирургический успех, а также ожидания пациентов и офтальмологов [11, 12]. В связи с этим

предоперационное обследование имеет решающее значение для выявления макулярной патологии, которая может повлиять на конечные результаты. Заболевания центральной зоны сетчатки могут также влиять на изменение осевой длины глаза и конечный рефракционный результат. Катаракта и патология сетчатки могут прогрессировать одновременно у стареющего населения, и одной из распространенных проблем перед операцией по удалению катаракты является выявление заболеваний желтого пятна [10]. Из-за наличия катаракты незначительные патологические изменения сетчатки могут быть не идентифицированы во время предоперационного обследования глазного дна с помощью щелевой лампы.

В работе D. Tognetto и соавт. [13] проанализирована эффективность биометра SS-OCT в предоставлении информации о состоянии фовеа для прогноза зрительных функций после факоемульсификации и определения показаний для комбинированной факовитректоми. Биометр SS-OCT (IOL Master 700, Carl Zeiss Meditec AG, Йена, Германия) позволяет выполнять горизонтальное сканирование центральной зоны сетчатки размером 1 мм для обнаружения морфологических изменений в области фовеа. Результаты работы продемонстрировали общую высокую чувствительность и специфичность интегрированного макулярного сканирования для распознавания нормального и патологического фовеального профиля.

Исследование, проведенное на 1089 глазах методом SD-OCT, выявило макулярную патологию в 449 глазах (41,2 %), и отсутствие патологии в 640 глазах (58,8 %).

В фовеальные изменения вошли 163 случая наличия эпиретинальной мембраны (15,0 %), 16 случаев макулярных отверстий (1,5 %), 11 — макулярных псевдоотверстий (1,0 %), 9 — ламеллярных макулярных разрывов (0,8 %), 13 — витреомакулярных тракций (1,2 %), 72 случая отслойки пигментного эпителия (6,6 %), 41 случай — хориоретинальной атрофии (3,8 %), 6 отслоек сетчатки с вовлечением фовеа (0,6 %). На 127 сканограммах наблюдался интратетинальный отек (11,7 %), для 42 глаз показано наличие субретинальной жидкости, экссудатов (3,9 %), а в 91 глазу в макуле были обнаружены ретинальные друзы (8,4 %). В 142 (31,6 %) патологических сканах было найдено более одного фовеального изменения.

Т. Bertelmann и соавт. [14] впервые оценили структуру фовеа с использованием сканирующего биометра SS-OCT. В этом проспективном исследовании 146 глаз были разделены на две группы: факичные, до фактоэмульсификации и артификачные. Дальнейший анализ в исследовании [14] выявил диагностическое преимущество OCT в обнаружении изменений макулы во время предоперационных биометрических измерений, особенно относительно эпиретинальной мембраны (ERM), макулярного отверстия (FTMH) и интратетинальной жидкости (IRF).

В серии последовательных исследований 125 глаз N. Hirsnschall и соавт. [15] оценивали чувствительность и специфичность SD-OCT для выявления глаз с макулярной патологией среди пациентов с катарактой. В большинстве случаев были обнаружены ERM, FTMH и IRF. В ряде работ [11, 16–19] всем пациентам, которым была рекомендована фактоэмульсификация, проводили макулярную SD-OCT. Так, X. Huang и соавт. из 1176 обследованных с помощью данного метода обнаружили макулярную патологию в 294 глазах [11]. Из них наибольший процент приходился на эпиретинальную мембрану (34 %), атрофическую миопию (16 %) и куполообразную макулу вследствие миопии (8 %), что подтверждает ценность данного метода исследования в предоперационной подготовке пациентов с катарактой.

Операция фактоэмульсификации стала стандартным хирургическим лечением катаракты с момента ее первого проведения в 1967 году [20]. Данная операция дает быструю визуальную реабилитацию с незначительным внутриглазным воспалением и послеоперационным астигматизмом. Тем не менее потеря клеток заднего эпителия роговицы после хирургического вмешательства вызывает серьезное беспокойство. Пожилой возраст, плотность ядра катаракты и большие объемы инфузии являются хорошо известными факторами риска [21]. Высокая энергия ультразвука и продолжительность ФЭ также влияют на исход хирургического вмешательства.

Фемтосекундный лазер (ФСЛ) является импульсным лазерным устройством с ультракороткой длительностью импульса (10^{-15} сек.) и используется для хирур-

гии катаракты с 2009 года. Фемтосекундная лазерная хирургия катаракты (FLACS) позволяет исправить астигматизм за счет дугообразных разрезов, создать оптимальный непрерывный криволинейный капсулорексис с более точным положением интраокулярной линзы (ИОЛ) и уменьшить эффективное время фактоэмульсификации [22].

В работе С.Э. Аветисова и соавт. [23] проведена оценка результатов применения фемтосекундного лазера при ФЭ катаракты различной степени плотности. Авторами показано, что использование фемтосекундного лазера позволяет выполнять передний капсулорексис и фрагментацию ядра хрусталика на качественно новом уровне. Результаты свидетельствуют о перспективности дальнейшего научного и клинического изучения данной хирургической технологии. В работах С.Э. Аветисова и соавт. [24, 25] представлены различные аспекты влияния фемтосекундного лазера при хирургии катаракты на состояние макулярной области сетчатки.

При оценке влияния фактоэмульсификации у пациентов с миопией высокой степени при миопической тракционной макулопатии (MTM) и факторов риска ее прогрессирования в работе L. Cai и соавт. не было обнаружено различий в соотношении стадии MTM и скорости протекания стабильной или прогрессивной MTM ($p = 0,757$) между оперированной и неоперированной группами [26].

В работе К. Першина и соавт. [27] изучали ФЭ с имплантацией ИОЛ при экстремально высокой миопии. Авторы оценили особенности расчета оптической силы ИОЛ, оптимизацию констант и выбор оптимальной формулы для достижения целевой рефракции $\pm 1,0$ дптр при экстремально высокой миопии (длина глаза $> 27,9$ мм). При имплантации «плюс»-ИОЛ значимых различий между целевыми и расчетными значениями сферического эквивалента при использовании формул SRK/T, Hoffer-Q, Holladay II и Haigis не выявлено, максимальная точность показана при использовании формулы Barrett. В группе «минус»-ИОЛ, по мнению авторов, предпочтительно использование формул Barrett и Haigis.

В последнее время все большее число исследований сосредоточено на значимости изменений роговицы у пациентов с сахарным диабетом [28, 29]. Было доказано влияние фактоэмульсификации на плотность клеток заднего эпителия роговицы (ЗЭР), процент гексагональных клеток и центральную толщину роговицы у пациентов с диабетической ретинопатией и без нее. Хотя у большинства пациентов с катарактой после операции удается получить хороший эффект, к сожалению, фактоэмульсификация приводит к большей потере клеток ЗЭР в диабетических глазах [30–35]. Кроме того, ЗЭР может пострадать от хирургического вмешательства вследствие таких факторов, как эффективное время фактоэмульсификации, энергетическое воздействие ультразвука и имплантация ИОЛ [36–38]. Эти факторы в сочетании с влиянием СД указывают на большой

риск длительной дисфункции клеток с декомпенсацией и развитием буллезной кератопатии [39]. Сообщается, что ускоренная потеря ЗЭР продолжается даже через 10 лет после операции [40]. Ряд исследований показал, что после факоэмульсификации увеличение толщины роговицы было максимальным через 1 день и 1 неделю после операции, а затем постепенно снижалось в течение не менее 3 месяцев [41–45]. E. Yilmaz и соавт. [41] не обнаружили различий в толщине роговицы через 1 неделю после факоэмульсификации между группой пациентов с сахарным диабетом и группой без него. Однако, по мнению авторов, пациентам с СД может потребоваться до 3 месяцев для восстановления исходной толщины роговицы. Более значимое различие между данными группами касалось процента потери клетками ЗЭР гексагональной структуры в послеоперационном периоде. В таком случае восстановительный период продолжался более 3 месяцев.

Макулярное отверстие — это дефект центральной зоны сетчатки, включая фовеа, сопровождающийся значительным снижением зрения. J.A. Patterson и соавт. [46, 47] сообщили о 5 глазах с образованием макулярного отверстия в раннем послеоперационном периоде после неосложненной факоэмульсификации. Пациенты обычно жалуются на ухудшение зрения, искажения или метаморфопсию, которые сохраняются, несмотря на нормальное восстановление роговицы и переднего сегмента после факоэмульсификации. Причина образования макулярных отверстий после хирургии катаракты не ясна. Ухудшение центрального зрения может быть связано с увеличением количества субретинальной жидкости, кистовидными изменениями сетчатки или атрофией фоторецепторов. Реже потеря центрального зрения происходит в связи с прогрессирующим отслоением сетчатки, связанным с наличием макулярного отверстия [48, 49].

Известно, что идиопатическая эпиретинальная мембрана (ERM) возникает после задней отслойки стекловидного тела и постепенно прогрессирует с возрастом [50, 51]. ERM также часто образуется после операции, воспаления, травмы или опухоли заднего сегмента глаза [52, 53]. В работе M.F. Kraushar и соавт. [52] было изучено влияние факоэмульсификации на прогрессирование идиопатической эпиретинальной мембраны (ERM). Толщина фовеальной полости постепенно увеличивалась на 7,0 % в группе хирургии катаракты и на 5,3 % в группе без операции через 12 месяцев после операции. При этом не было обнаружено существенных различий в фовеальной толщине, объеме макулы или их процентном увеличении по сравнению с исходным уровнем в течение 12-месячного периода наблюдения.

Основным методом лечения регматогенной отслойки сетчатки, приводящей к потере зрения и слепоте, в настоящее время является витрэктомия. Данная операция приводит к развитию и прогрессированию катаракты, что требует повторного хирургического вмешательства. В последние годы подтверждена безопасность

и эффективность одномоментной комбинированной операции факоэмульсификации и витрэктомии (фако-витрэктомия) с имплантацией ИОЛ [54–56].

Многочисленные недавние исследования сообщают об ограничениях в измерении осевой длины у пациентов с макулярным отеком в случае эпиретинальной мембраны, диабетической ретинопатии и макулярного разрыва [54, 55]. В работе T.S. Kang и соавт. [56] были проведены исследования по определению длины переднезадней оси глаза после факовитрэктомии по поводу регматогенной отслойки сетчатки. У прооперированных пациентов с отслойкой сетчатки осевая длина характеризовалась отличной долговременной воспроизводимостью показателей через два года после витрэктомии, факоэмульсификации и газовой тампонады.

В работе Н.Ю. Юсефа и соавт. [57] предложена методика хирургической коррекции дислокации комплекса «капсульный мешок + ИОЛ» при отсутствии имплантированного внутрикапсульного кольца.

В работе С.А. Алпатова [58] проведено исследование эффективности и безопасности комбинированной операции трансклиарной витрэктомии и факоэмульсификации при патологии заднего сегмента глаза. Автор отмечает, что комбинированная операция витрэктомии и факоэмульсификации обеспечивает полное удаление всех отделов стекловидного тела, что минимизирует хирургическую травму, уменьшает риск осложнений и ускоряет зрительную реабилитацию. Предотвращение передней витреоретинопатии является главной целью комбинированного вмешательства.

Факоэмульсификация с имплантацией дифракционной мультифокальной интраокулярной линзы (мф-ИОЛ) оказалась эффективным вариантом для обеспечения функционального зрения у пациентов на различных расстояниях [59–61]. Имплантация МФ-ИОЛ позволяет решить задачу пресбиопических изменений глаза и улучшить качество жизни пациента. Имеются данные о преимуществах имплантации зонально-прогрессивной мультифокальной интраокулярной линзы (Array SA40-N, Allergan, Irvine, CA) у пресбиопических пациентов [62, 63]. У пациентов с зонально-прогрессивной мультифокальной ИОЛ удалось добиться значительно лучшей остроты зрения вблизи, чем у пациентов с монофокальной ИОЛ. Зависимость от очков значительно различалась между двумя группами, как и наилучшая коррекция остроты зрения вблизи в случае имплантации МФ-ИОЛ. Однако, несмотря на возросшую популярность имплантации мультифокальных МФ-ИОЛ, наличие заболеваний сетчатки, особенно макулярной патологии, является относительным противопоказанием для использования мультифокальных линз. Мультифокальные ИОЛ могут усугубить снижение контрастной чувствительности в глазах с макулярной патологией и вызвать у пациента определенные дисфопсии (например, гало-эффект, мерцание и ослепление) из-за конструктивных особенностей ИОЛ [64].

Удаление катаракты увеличивает повреждающее воздействие света на сетчатку, включая ультрафиолетовый (УФ) и синий спектр излучения [65]. Исследования на животных моделях и культуре тканей показали, что коротковолновый свет отрицательно влияет на функцию пигментного эпителия сетчатки и фоторецепторов. Чтобы избежать повреждения сетчатки, обычно используются интраокулярные линзы (ИОЛ) с фильтрами УФ и синего света, особенно у пациентов с ВМД или с его повышенным риском [66]. Так, A. Steinemann [67] были разработаны специальные ИОЛ с фильтром для уменьшения цианопсии, устранения хроматической аберрации и улучшения контрастной чувствительности в различных условиях освещения, а также для предотвращения попадания коротковолнового света на сетчатку, что потенциально снижает риск развития возрастной макулярной дегенерации.

Процессы, происходящие вследствие глазной хирургии, запускают воспалительный каскад, включающий опосредованную циклооксигеназой продукцию простагландина наряду с другими медиаторами воспаления. Одним из следствий воспалительной реакции является нарушение гематоретинального барьера, в результате этого накапливается интраретинальная жидкость, возникает отек макулы [68]. Предыдущие исследования показали, что в 41 % случаев в здоровых глазах, подвергшихся факоэмульсификации, наблюдалось увеличение толщины сетчатки в центральной зоне, так называемый синдром

Ирвина — Гасса. Послеоперационное утолщение в области макулы сопровождалось снижением остроты зрения и контрастной чувствительности; временное или постоянное ухудшение зрения происходило при отеке всего 10 мкм.

ВЫВОДЫ

Проведен обзор работ по персонализированному подходу к факоэмульсификации у пациентов с макулярной патологией. Показана важность обследования макулы перед факоэмульсификацией катаракты. Проведен обзор изменений разных отделов глаза после факоэмульсификации у пациентов с различной патологией: с прогрессированием миотической тракции, с комбинированной катарактой и глаукомой, у пациентов с диабетом, с эпиретинальной мембраной, рассмотрены особенности имплантации мультифокальных линз и ИОЛ с защитой УФ. Оценивается не только состояние после операции, но и изменения между предоперационным и послеоперационным состояниями. Кроме того, в обзоре демонстрируются динамические процессы заживления и изменения параметров макулы (через разное время — от нескольких дней до нескольких лет), чтобы получить рациональный результат анализа.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Юсеф Наим Юсеф — научное редактирование;
Воробьева М.В. — написание текста, оформление библиографии, техническое редактирование;
Казарян Э.Э. — научное редактирование, написание текста;
Школярченко Н.Ю. — написание текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Figurska M., Bogdan-Bandurska A., Rękas M. Effect of Phacoemulsification on Visual Acuity and Macular Morphology in Patients with Wet Age-Related Macular Degeneration. *Med Sci Monit* 2018 Sep 17;24:6517–6524. DOI: 10.12659/MSM.909652
- WHO 2011. World Health Organization. Magnitude and causes of visual impairment. Fact Sheet No 82. [accessed 22 November 2018]. 2011; available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/en/index.html>
- Ung L., Pattamatta U., Carnt N., Wilkinson-Berka J. L., Liew G., Andrew J. R. Oxidative stress and reactive oxygen species: a review of their role in ocular disease. *Clinical Science*. 2017;131(24):2865–2883. DOI: 10.1042/CS20171246
- Talisa E., Iturburu F.P., Garcia-Arumi J. Spectral-domain optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1228–1238. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.01.029
- Spaide R.F. Retinal vascular cystoid macular edema: review and new theory. *Retina*. 2016;36(10):1823–1842. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001158
- Sangwan V.S., Gupta S., Das S. Cataract surgery in ocular surface diseases: clinical challenges and outcomes. *Current opinion in ophthalmology*. 2018;29(1):81–87. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000441
- Clarke E.L., Evans J.R., Smeeth J.R. Community screening for visual impairment in older people. *Cochrane database of systematic reviews*. 2018;2:12–20. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2001.49131
- Erie J.C. Rising cataract surgery rates: demand and supply. *Ophthalmology*. 2014;121(1):2–4. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.10.002
- Zafar S. Swept-source optical coherence tomography to screen for macular pathology in eyes having routine cataract surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2017;43(3):324–327. DOI: 10.1016/j.jcrs.2016.12.022
- Khan M.A., Skidmore K., Ho A.C. Perioperative retina evaluation of the cataract surgery patient. *Current opinion in ophthalmology*. 2015;26(1):39–44. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000115
- Huang X., Zhang Z., Wang J., Meng X., Chen T., Wu Z. Macular assessment of preoperative optical coherence tomography in ageing Chinese undergoing routine cataract surgery. *Scientific reports*. 2018;8(1):5103. DOI: 10.1038/s41598-018-22807-7
- Garcia Gutierrez S., Quintana J. M., Aguirre U., Barrio I., Hayas C.L., Gonzalez N. Impact of clinical and patient-reported outcomes on patient satisfaction with cataract extraction. *Health expectations*. 2014;17(6):765–775. DOI: 10.1111/j.1369-7625.2012.00801
- Tognetto D., Pastore M.C., Giacinto C.D., Merli R., Franzon M., Swept-source optical Coherence tomography Biometer as screening strategy for Macular Disease in patients scheduled for Cataract surgery. *Scientific reports*. 2019;9(1):9912. DOI: 10.1038/s41598-019-46243-3
- Bertelmann T., Blum M., Sekundo W. Foveal pit morphology evaluation during optical biometry measurements using a full-eye-length swept-source OCT scan biometer prototype. *European journal of ophthalmology*. 2015;25(6):552–558. DOI: 10.5301/ejo.5000630
- Hirschschall N., Leisser Ch., Radda S., Maedel S., Findl O. Macular disease detection with a swept-source optical coherence tomography-based biometry device in patients scheduled for cataract surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2016;42(4):530–536. DOI: 10.1016/j.jcrs.2016.02.029
- Shammas H.J., Ortiz S., Shammas M.S., Kim S.H., Chong C. Biometry measurements using a new large-coherence-length swept-source optical coherence tomographer. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2016;42(1):50–61. DOI: 10.1016/j.jcrs.2015.07.042
- Tan C.S., Cheong K.X. Detecting macular disease with a biometry device using swept-source optical coherence tomography. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2016;42(10):1544–1545. DOI: 10.1016/j.jcrs.2016.06.039
- Tan C.S.H., Ngo W.K., Cheong K.X. Comparison of choroidal thicknesses using swept source and spectral domain optical coherence tomography in diseased and normal eyes. *British Journal of Ophthalmology*. 2015;99(3):354–358. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307541
- Samara W.A., Say E., Khoo Ch.T.L., Higgins T.P., Magrath G., Ferenczy S.R., Shields C. Correlation of foveal avascular zone size with foveal morphology in normal eyes using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2188–2195. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000847
- Kelman C.D. Phaco-emulsification and aspiration: a new technique of cataract removal: a preliminary report. *American journal of ophthalmology*. 1967;64(1):23–35. DOI: 10.1016/0002-9394(67)93340-5
- Hayashi K., Hayashi H., Nakao F., Hayashi F. Risk factors for corneal endothelial injury during phacoemulsification. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 1996;22(8):1079–1084. DOI: 10.1016/s0886-3350(96)80121-0
- Юсеф С.Н. Модифицированная технология гибридной факоэмульсификации. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(3):56–60. [Yusef S.N. Modified technique of hybrid phacoemulsification. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2015;131(3):56–60 (In Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma2015131356-60

23. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Юсеф Ю.Н., Иванов М.Н., Аветисов К.С. Гибридная факоэмульсификация: новый этап в совершенствовании хирургии катаракты (?) *Вестник офтальмологии*. 2014;130(2):4–7. [Avetisov S.E., Mamikonyan V.R., Yusef Yu.N., Yusef S.N., Ivanov M.N., Avetisov K.S. Hybrid phacoemulsification: a new stage in the improvement of cataract surgery (?). *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2014;130(2):4–7 (In Russ.)]. DOI: 10.1046/j.1442-9071.2002.00507
24. Аветисов С.Э., Юсеф Ю.Н., Юсеф С.Н., Аветисов К.С., Иванов М.Н., Фокина Н.Д., Асламова А.Э., Алхарки Л. Современные возможности хирургии старческой катаракты. *Клиническая геронтология*. 2017;11(12):84–96. [Avetisov S.E., Yusef Y.N., Yusef S.N., Avetisov K.S., Ivanov M.N., Fokina N.D., Aslamazova A.E., Alchark L. Modern possibilities of senile cataract surgery. *Clinical gerontology = Klinicheskaya gerontologiya*. 2017;11(12):84–96 (In Russ.)]. DOI: 10.26347/1607-2499201711-12084-091
25. Аветисов С.Э., Гамидов А.А., Федоров А.А., Розина В.Н. Морфологическая оценка изменений капсулы хрусталика после различных способов экстракции катаракты. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(1):47–52. [Avetisov S.E., Gamidov A.A., Fedorov A.A., Rozinova V.N. Morphological assessment of lens capsule after different techniques of cataract extraction. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2016;132(1):47–52 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2016132147-52
26. Cai L., Sun Z., Guo D., Fan Q., Zhu X., Yang J., Lu Y. Long-term outcomes of patients with myopic traction maculopathy after phacoemulsification for incident cataract. *Eye*. 2019;33(9):1423–1432. DOI: 10.1038/s41433-019-0416-0
27. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю., Легких С.Л. Факоэмульсификация с имплантацией ИОЛ при экстремально высокой миопии. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2015;15(3):14–21. [Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A.Y., Legkikh S.L. Phacoemulsification with IOL implantation in extremely high myopia. *Cataract & Refractive Surgery*. 2015;15(3):14–21 (In Russ.)].
28. Khairallah M., Kahloun R., Bourne R. Number of people blind or visually impaired by cataract worldwide and in world regions, 1990 to 2010 *Investigative ophthalmology & visual science*. 2015;56(11):6762–6769. DOI: 10.1167/iovs.15-17201
29. Lee C.M., Afshari N.A. The global state of cataract blindness. *Current opinion in ophthalmology*. 2017;28(1):98–103. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000340
30. Diaz-Valle D., Benitez del Castillo Sánchez J.M., Castillo A., Sayagués O., Moriche M. Endothelial damage with cataract surgery techniques. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 1998;24(7):951–955. DOI: 10.1016/S0886-3350(98)80049-7
31. Walkow T., Anders N., Klebe S. Endothelial cell loss after phacoemulsification: relation to preoperative and intraoperative parameters *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2000;26(5):727–732. DOI: 10.1016/S0886-3350(99)00462-9
32. Dick H.B., Kohnen T., Jacobi F.K., Jacobi K.W. Long-term endothelial cell loss following phacoemulsification through a temporal clear corneal incision. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 1996;22(1):63–71. DOI: 10.1016/S0886-3350(96)80272-0
33. Morikubo S., Yoshihiro T., Eri K., Shosai T., Yoshio A. Corneal Changes After Small-Incision Cataract Surgery in Patients With Diabetes Mellitus. *Archives of ophthalmology*. 2004;122(7):966–969. DOI: 10.1001/archophth.122.7.966
34. Lee J.S., Choi H.Y. Corneal endothelial cell change after phacoemulsification relative to the severity of diabetic retinopathy. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2005;31(4):742–749. DOI: 10.1016/j.jcrs.2004.09.035
35. Tang Y., Chen X., Zhang X., Tang Q., Siyu Liu Clinical evaluation of corneal changes after phacoemulsification in diabetic and non-diabetic cataract patients, a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2017;7(1):14128. DOI: 10.1038/s41598-017-14656-7
36. Grzybowski A., Kancierz P., Huerva V., Ascaso F.J., Tuuminen R. Diabetes and Phacoemulsification Cataract Surgery: Difficulties, Risks and Potential Complications. *J. Clin. Med*. 2019;8:716. DOI: 10.3390/jcm8050716
37. Beltrame G., Salvatet M., Driussi G., Chizzolini M. Effect of incision size and site on corneal endothelial changes in cataract surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2002;28(1):118–125. DOI: 10.1016/S0886-3350(01)00983-x
38. Chen X., Chen K., He J., Yao K. Comparing the curative effects between femtosecond laser-assisted cataract surgery and conventional phacoemulsification surgery: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016 Mar 21;11(3):0152088. DOI: 10.1371/journal.pone.0152088
39. Birkova G., Oshitari T., Tawada A., Yamamoto Sh. Corneal changes in diabetes mellitus. *Current diabetes reviews*. 2012 Jul 1;8(4):294–302. DOI: 10.2174/157339912800840479
40. Bourne R.R.A., Minassian D.C., Dart J.K.G., Rosen P., Kaushal S., Wingate N. Effect of cataract surgery on the corneal endothelium: modern phacoemulsification compared with extracapsular cataract surgery. *Ophthalmology*. 2004 Apr;111(4):679–685. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.07.015
41. Altintas A.G.K., Yilmaz E., Anayol M.A., Can I. Comparison of corneal edema caused by cataract surgery with different phaco times in diabetic and non-diabetic patients. *Annals of Ophthalmology*. 2006;38(1):61–65. DOI: 10.1385/ao.38.1:61
42. Lin J., Zhao G. Changes of corneal endothelium in diabetes patients after cataract phacoemulsification surgery by confocal microscopy. *Acta Ophthalmologica*. 2014;92:253. DOI: 10.1111/a.1755-3768.2014.S084
43. Wang B., Li J., Wang Y., Wu B. Clinical effect analysis of phacoemulsification on cataract patients with diabetes mellitus. *International Eye Science*. 2013;13(6):1163–1166. DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2013.06.26
44. Dhasmana R., Singh I. P., Nagpal R. C. Corneal changes in diabetic patients after manual small incision cataract surgery. *Journal of clinical and diagnostic research*. 2014;8(4):VC03. DOI: 10.7860/JCDR/2014/7955.4288
45. Mathew P.T., David S., Thomas N. Endothelial cell loss and central corneal thickness in patients with and without diabetes after manual small incision cataract surgery. *Cornea*. 2011;30(4):424–428. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181eaddb4b
46. Paques M., Massin P., Blain P., Duquesnoy A.S., Gaudric A. Long-term incidence of reopening of macular holes. *Ophthalmology*. 2000;107:760–766. DOI: 10.1016/S0161-6420(99)00182-7
47. Patterson J.A., Ezra E., Gregor Z.J. Acute full-thickness macular hole after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:799–800. DOI: 10.1016/S0002-9394(00)00906-5
48. Zheng Q., Yang S., Zhang Y., Wu R., Pang J., Li W. Vitreous surgery for macular hole-related retinal detachment after phacoemulsification cataract extraction: 10-year retrospective review. *Eye*. 2012;26(8):1058–1064. DOI: 10.1038/eye.2012.87
49. Hayashi K., Hayashi H. Influence of phacoemulsification surgery on progression of idiopathic epiretinal membrane. *Eye*. 2009;23(4):774–779. DOI: 10.1038/eye.2008.161
50. Wiznia R.A. Posterior vitreous detachment and idiopathic preretinal macular gliosis. *American journal of ophthalmology*. 1986;102(2):196–198. DOI: 10.1016/0002-9394(86)90144-3
51. Appiah A.P., Hirose T., Kado M. A review of 324 cases of idiopathic premacular gliosis. *American journal of ophthalmology*. 1988;106(5):533–535. DOI: 10.1016/0002-9394(88)90581-8
52. Kraushar M.F., Morse P.H. The relationship between retina surgery and preretinal macular fibrosis. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 1988;19(12):843–848. DOI: 10.3928/1542-8877-19881201-05
53. De M.M., Iannetta D., Cimino L., Coassin M., Fontana L. Measuring Anterior Chamber Inflammation After Cataract Surgery: A Review of the Literature Focusing on the Correlation with Cystoid Macular Edema. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:41–52. DOI: 10.2147/OPTH.S237405
54. Kim S.S., Smiddy W.S., Feuer W.J., Shi W. Outcomes of sulfur hexafluoride (SF6) versus perfluoropropane (C3F8) gas tamponade for macular hole surgery. *Retina*. 2008;28(10):1408–1415. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181885009
55. Rahman R., Bong C.X., Stephenson J. Accuracy of intraocular lens power estimation in eyes having phacovitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment. *Retina*. 2014;34(7):1415–1420. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000072
56. Kang T.S., Park H.J., Jo Y., Kim J. Long-Term Reproducibility of Axial Length after Combined Phacovitrectomy in Macula-sparing Rhegmatogenous Retinal Detachment. *Scientific reports*. 2018;8(1):15856. DOI: 10.1038/s41598-018-34266-1
57. Юсеф Ю.Н., Юсеф С.Н., Аветисов К.С., Введенский А.С. Методика хирургической коррекции дислокации внутрикапсульной интраокулярной линзы. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(1):53–56. [Yusef Ju.N., Yusef S.N., Avetisov K.S., Vvedenskiy A.S. Technique for surgical repositioning of in-the-bag dislocated intraocular lenses. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2016;132(1):53–56 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2016132153-56
58. Алпатов С.А. Комбинированная pars plana витрэктомия и факоэмульсификация: за и против. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017;1:19–21. [Alpatov S.A. Combined pars plana vitrectomy and phacoemulsification: pros and cons. Modern technologies in ophthalmology = *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2017;1:19–21 (In Russ.)].
59. Altaie R., Ring P.C., Morari J., Patel D.V., McGhee C.N.J. Prospective analysis of visual outcomes using apodized, diffractive multifocal intraocular lenses following phacoemulsification for cataract or clear lens extraction. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2012;40(2):148–154. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2011.02671
60. Alio J.L., Plaza-Puche A.B., Maldonado M. Multifocal intraocular lenses: an overview. *Survey of ophthalmology*. 2017;62(5):611–634. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.03.005
61. Braga-Mele R., Chang D., Dewey S., Foster G., Henderson B.N., Hill W. Multifocal intraocular lenses: relative indications and contraindications for implantation. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2014;40(2):313–322. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.12.011
62. Jacobi P.C., Dietlein T.S., Lüke C., Jacobi F.K. Multifocal intraocular lens implantation in prepresbyopic patients with unilateral cataract. *Ophthalmology*. 2002;109(4):680–686. DOI: 10.1016/S0161-6420(01)01029-6
63. Воронин Г.В., Мамиконян В.Р., Шелудченко В.М., Нарбут М.Н. Клинические результаты коррекции афакии мультифокальными интраокулярными линзами. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(1):37–41. [Voronin G.V., Mamikonyan V.R., Sheludchenko V.M., Narbut M.N. Clinical results of aphakia correction with multifocal intraocular lenses. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2017;133(1):37–41 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2017133137-41
64. Ziak P. Presbyopic lens exchange (PRELEX) cataract surgery outcomes with implantation of a rotationally asymmetric refractive multifocal intraocular lens: femtosecond laser-assisted versus manual phacoemulsification. *International ophthalmology*. 2019;39(12):2875–2882. DOI: 10.1007/s10792-019-01135-3
65. Van Norren D., Vos J.J. Light damage to the retina: an historical approach. *Eye*. 2016;30(2):169–172. DOI: 10.1038/eye.2015
66. Downes S.M. Ultraviolet or blue-filtering intraocular lenses: what is the evidence? *Eye*. 2016;30(2):215–221. DOI: 10.1038/eye.2015.267
67. Steinemann A., Bromundt V., Chellappa S.L., Frey S., Schmidt C., Schlote T., Goldblum D., Cajochen C. Evaluation of Visual Comfort and Mental Effort Under Different Light Conditions for Ultraviolet-Absorbing and Additional Blue-Filtering Intraocular Lenses for Cataract Surgery. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2019;236(4):398–404. DOI: 10.1055/a-0810-0302
68. Pollack A., Staurenghi G., Sager G., Mukesh B., Reiser H., Singh R.S. Prospective randomised clinical trial to evaluate the safety and efficacy of nepafenac 0.1 % treatment for the prevention of macular oedema associated with cataract surgery in patients with diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(4):423–427. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-308617

Юсеф Наим Юсеф, М.В. Воробьева, Э.Э. Назарян, Н.Ю. Школяренко

Контактная информация: Воробьева Майя Вячеславовна vorobuova@mail.ru

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Юсеф Наим Юсеф
доктор медицинских наук, директор, руководитель отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Воробьева Майя Вячеславовна
кандидат медицинских наук, 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»
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
Yusef Naim Yusef
MD, director, head of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

Research Institute of Eye Diseases
Vorobyeva Mayya V.
PhD, 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, Russian Federation

Особенности факохирургии при макулярной патологии. Часть 2. Возможности оптической коррекции



Юсеф Наим Юсеф



М.В. Воробьева



Э.Э. Казарян



Н.Ю. Школяренко

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3S):630–637

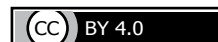
Катаракта и возрастная макулярная дегенерация (ВМД) являются ведущими причинами слепоты во всем мире. Основными симптомами ВМД являются постепенное снижение остроты зрения до сотых, метаморфопсии, появление центральной скотомы, что снижает качество жизни пациента и приводит к инвалидности. Портативные и стационарные средства оптической реабилитации, такие как лупы для слабовидящих, очки, видеосистемы, громоздки и малофункциональны. Альтернативным вариантом коррекции являются интраокулярные зрительные устройства, позволяющие улучшить качество жизни пациента. В обзоре рассмотрены различные виды интраокулярных имплантатов, в частности система интраокулярного телескопа (интраокулярный миниатюрный телескоп IMT, IOL-VIP, IOL-AMD), линза Френеля, линза Липшица, макулярная линза Scharioth (Scharioth macula lens, SML), EyeMax Mono, ИОЛ LENTIS® MAX LS-313 MF80. Применение высокотехнологичных устройств для коррекции зрительных нарушений при ВМД открыло новое направление в реабилитации слабовидения. Дальнейшее изучение и внедрение в практику «макулярных» линз последнего поколения позволит повысить качество жизни пациентов с далекозашедшими стадиями ВМД.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, интраокулярная коррекция, интраокулярные имплантаты, устройства, интраокулярный телескоп IMT, IOL-VIP, IOL-AMD, линза Френеля, линза Липшица, макулярная линза Scharioth (Scharioth macula lens, SML), EyeMax Mono, высокодобавочная ИОЛ LENTIS® MAX LS-313 MF80

Для цитирования: Юсеф Наим Юсеф, Воробьева М.В., Казарян Э.Э., Школяренко Н.Ю. Особенности факохирургии при макулярной патологии. Часть 2. Возможности оптической коррекции. *Офтальмология*. 2021;18(3S):630–637. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-630-637>

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

Конфликт интересов отсутствует



Юсеф Наим Юсеф, М.В. Воробьева, Э.Э. Казарян, Н.Ю. Школяренко

Контактная информация: Воробьева Майя Вячеславовна vorobyova@mail.ru

Features of Phacosurgery in Macular Pathology.

Part 2. Capabilities of Optical Correction

Yusef Naim Yusef, M.V. Vorobyeva, E.E. Hazaryan, N.Yu. Shkolyarenko

Research Institute of Eye Diseases

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):630-637

Cataracts and age-related macular degeneration (AMD) are the leading causes of blindness worldwide. The main symptoms of AMD are: a gradual decrease in visual acuity to the hundredth, metamorphosis, the appearance of a central scotoma, which reduces the quality of life of the patients and leads to disability. Prosthetic and stationary means of optical rehabilitation, such as magnifiers for the visually impaired, glasses, video systems are cumbersome and poorly functional. An alternative correction option is intraocular vision devices that improve the patient's quality of life. The review considers various types of intraocular implants, in particular, the intraocular telescope system (intraocular miniature telescope-IMT, IOL-VIP, IOL-AMD), Fresnel lens, Lipschitz lens, Scharioth macular lens (Scharioth macula lens, SML), EyeMax Mono, LENTIS® MAX IOL LS-313 MF80. The use of high-tech devices for the correction of visual disturbances in AMD has opened a new direction in the rehabilitation of low vision. Further study and implementation of the latest generation of "macular" lenses will improve the quality of life of patients with advanced stages of AMD.

Keywords: age-related macular degeneration, intraocular correction, intraocular implants, devices, intraocular telescope IMT, IOL-VIP, IOL-AMD, Fresnel lens, Lipschitz lens, Scharioth macular lens (Scharioth macula lens, SML), EyeMax Mono, high-dose LENTIS® MAX IOL LS-313 MF80

For citation: Yusef Naim Yusef, Vorobyeva M.V., Hazaryan E.E., Shkolyarenko N.Yu. Features of Phacosurgery in Macular Pathology. Part 2. Capabilities of Optical Correction. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3S):630-637. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-630-637>

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

There is no conflict of interests

Среди основных причин необратимого снижения зрения и слабовидения после 60 лет можно назвать возрастную макулярную дегенерацию (ВМД). По официальным материалам Центра ВОЗ по профилактике устранимой слепоты, около 30 миллионов человек страдают от этого заболевания. В экономически развитых странах мира ВМД занимает третье место в структуре слабовидения. Ежегодно с ростом продолжительности жизни населения число людей, страдающих ВМД, неуклонно растет. Так, ВМД встречается примерно у 10 % пациентов в возрасте от 66 до 74 лет, у 30 % пациентов от 75 до 85 лет. Около 80 % пациентов с ВМД имеют далекозашедшие стадии заболевания, что ведет к стойкой потере центрального зрения и инвалидности. В мире терминальная стадия ВМД встречается у 1,7 % населения старше 50 лет и у 18 % старше 85 лет. В России заболеваемость ВМД составляет 15 на 1000 населения [1].

Около 90 % пациентов имеют сухую форму ВМД, которая характеризуется постепенной атрофией ретинального пигментного эпителия (РПЭ) и фоторецепторов в центральной зоне сетчатки. Влажная форма ВМД возникает при развитии хориоидальной неоваскуляризации, исходом которой является формирование грубого фиброваскулярного рубца в центральной зоне сетчатки [2].

Основными симптомами ВМД являются постепенное снижение остроты зрения до сотых, метаморфопсии, появление центральной скотомы при сохранности периферического поля зрения.

Хотя хирургия катаракты у пациентов с ВМД сопряжена с более низким прогностическим функциональным

результатом и удовлетворенностью пациента [3], неоспоримы преимущества в отношении остроты зрения и соответственно качества жизни после экстракции катаракты для пациентов с ВМД [4]. С одной стороны, доказано, что хирургическое вмешательство не влияет на прогрессирование ВМД. С другой стороны, удаление катаракты увеличивает повреждающее воздействие света на сетчатку, включая ультрафиолетовое (УФ) и синее излучение [5]. Исследования на животных моделях и культурах тканей показали, что коротковолновый свет отрицательно влияет на функцию пигментного эпителия сетчатки и фоторецепторов. Чтобы избежать повреждения сетчатки, обычно используются интраокулярные линзы (ИОЛ) с фильтрами УФ и синего света, особенно у пациентов с ВМД или повышенным риском ВМД [6]. Так, А. Steinemann [7] были разработаны специальные ИОЛ с фильтром для уменьшения цианопсии, устранения хроматической аберрации и улучшения контрастной чувствительности в различных условиях освещения, а также для предотвращения попадания коротковолнового света на сетчатку, что потенциально снижает риск развития возрастной макулярной дегенерации.

При начальных стадиях ВМД, когда функциональные изменения сетчатки незначительны, традиционная хирургия катаракты не вызывает сложностей и дает хороший зрительный эффект [8].

Длительное время макулярная патология считалась относительным противопоказанием к имплантации мультифокальных ИОЛ ввиду снижения контрастной чувствительности в глазах с макулярной патологией и возможных дисфотопсий (галозффект, мерцание

Yusef Naim Yusef, M.V. Vorobyeva, E.E. Hazaryan, N.Yu. Shkolyarenko

Contact information: Vorobyeva Mayya V. vorobyova@mail.ru

Features of Phacoemulsification in Macular Pathology. Part 2. Capabilities of Optical Correction

и ослепление), связанных с конструктивными особенностями ИОЛ [9]. Однако согласно последним исследованиям, по мнению А. Grzybowski [10], некоторые противопоказания к применению мультифокальных ИОЛ у пациентов с заболеваниями сетчатки носят гипотетический характер и не являются доказательными. Необходимы дополнительные исследования, особенно для изучения влияния мультифокальных ИОЛ на контрастную чувствительность, зрительные функции и деятельность пациента, такие как ориентация, подвижность и чтение при ВМД.

Несмотря на серьезные успехи в лечении ВМД, в частности неоваскулярной формы, с помощью ингибиторов ангиогенеза [11], рост числа слабовидящих в результате необратимого прогрессирования ВМД неуклонно растет. Не существует и эффективных методов лечения атрофической формы ВМД. Появление центральной скотомы на развитой стадии ВМД ставит перед катарактальным хирургом вопрос о методе выбора оптической коррекции при хирургии катаракты и прогнозе зрительных функций после нее.

Длительное время основным и единственным способом реабилитационной коррекции пациентов с ВМД после экстракции катаракты было применение оптических приборов, направленных на увеличение изображения. Для создания телескопического эффекта использовали очки (со светофильтрами, сфероцилиндрические для дали и близи, сферопризматические очки-гиперокуляры бинокулярного и монокулярного применения), лупы (портативные, стационарные, накладные), телескопические видеосистемы, электронный ручной видеувеличитель, комбинации высокоразрешающих очков с контактными линзами [12].

Дальние оптические приборы использовались для увеличения объектов до 3 м и более, тогда как ближние оптические приборы применялись для увеличения печатных материалов и ближних объектов. Телевизионные бинокулярные телескопы (Эшенбах, Германия) — очковые модели телескопов в основном являются пригодными для распознавания лиц и просмотра телевизора [13]. Очки с полуприкрытыми глазами — мощные очки-лупы для бинокулярного чтения, которые обеспечивают большее поле зрения и делают чтение и запись комфортнее для пользователей [14]. Портативные лупы дают лучшее рабочее расстояние и мобильность. Стендовые лупы — это стационарные лупы, имеющие сравнительно более широкий диапазон увеличения при ограниченном поле зрения. Купольные лупы удобны для задач непрерывного чтения с удобным рабочим расстоянием. В портативных видеувеличителях (Freedom Scientific Company, США) со встроенной в них телевизионной видеосистемой и широким диапазоном увеличения до 25× имеется возможность повысить контрастность и фиксировать изображение [15].

Длительное время зрительная реабилитация с помощью оптических средств была основным и единственным

методом помощи пациентам с центральной скотомой. Однако, несмотря на эффективность и доступность, данный вид коррекции отличается громоздкостью и низкой функциональностью, что ограничивает его использование пациентами [16].

Наиболее перспективным направлением помощи пациентам с ВМД стала интраокулярная коррекция с помощью специально разработанных внутриглазных имплантатов. Выделяют 2 типа имплантатов: первый тип имплантируют во время традиционной факоэмульсификации непосредственно в капсульный мешок, второй тип — в цилиарную борозду, что дает возможность использовать их как одномоментно с имплантацией заднекамерной ИОЛ, так и отсроченно, через несколько лет после факоэмульсификации.

В зависимости от принципов, лежащих в основе коррекции слабовидения при ВМД, предложено несколько типов ИОЛ:

- система увеличивающих линз (система телескопа): интраокулярный миниатюрный телескоп (ИМТ), система IOL-VIP, iol AMD;
- система линз Френеля, смещающая фокус изображения с потенциально пораженного на условно здоровую область сетчатки;
- система, увеличивающая изображение при приближении объекта (Линза Шариотта, LENTIS® MAX, LS-313 MF80).

В основе большинства интраокулярных имплантов, таких как имплантируемый миниатюрный телескоп (ИМТ), система ИОЛ-VIP (IOL-VIP system), ИОЛ-ВМД (IOL-AMD system), лежит принцип телескопа Галилея с фиксированным фокусным расстоянием, при котором используются две линзы высокой положительной и высокой отрицательной оптической силы, при этом в сочетании с оптической силой роговицы создается максимальное увеличение.

Интраокулярный миниатюрный телескоп (ИМТ), разработанный в 2010 году, представляет собой устройство для монокоррекции, которое снижает влияние центральной скотомы, проецируя объекты на большую площадь светочувствительной сетчатки. Этот телескоп состоит из высокоточной широкоугольной микрооптики из кварцевого стекла, установленной в устройство для переноски из полиметилметакрилата (ПММА). После факоэмульсификации ИМТ имплантируют в капсульный мешок через 10–12-миллиметровый склеральный разрез. Параметры устройства: длина 4,4 мм, диаметр 3,6 мм, вес 60 мг в водной среде и общий диаметр 13,5 мм, светосила объектива 3,2 мм. Существуют две формы в зависимости от разного увеличения, а именно WA (широкоугольный) 2,2× и WA 3,0× (FDA 2010).

ИМТ позволяет получать увеличенное в 3 раза изображение, проецируемое на 55° сетчатки, для ближней, средней и дальней дистанции. Обращает внимание высокое увеличение ретинального изображения, поскольку система линз встроена в воздушную среду

и дает наибольшую степень преломления по сравнению с системами, встроенными в водную среду (ИОЛ-VIP и ИОЛ-ВМД). Однако увеличение изображения в 3 раза сопряжено с ограничением поля зрения оперированного глаза до 20–24°. Парный глаз после операции служит для периферического зрения. Невозможность бинокулярной имплантации требует серьезной нейроадаптации и реабилитации пациентов более 6 месяцев для эффективного пользования устройством [17–19]. Согласно рекомендациям FDA кандидатами для имплантации ИМТ являются ранее не оперированные пациенты старше 65 лет с атрофической ВМД, не требующей дальнейшей терапии.

В 2020 году новые модели ИМТ, NG ИМТ и NG SI ИМТ 3×, были одобрены в Европейском союзе. Новое устройство NG SI ИМТ 3× поставляется в виде предварительно загруженного картриджа Tsert SI, что позволяет имплантировать его с гораздо меньшим разрезом (SI), чем в предыдущей модели. Многоцентровое исследование J.L. Alio и соавт. [20], проведенное на 40 глазах с ВМД, показало хороший зрительный результат после имплантации ИМТ как на дальнюю, так и на ближнюю дистанцию у пациентов с сухой формой ВМД. Отдаленные результаты наблюдения также продемонстрировали эффективность и безопасность интраокулярной коррекции пациентов с помощью ИМТ. Через один год после имплантации ИМТ согласно H.L. Hudson и соавт. острота зрения с максимальной коррекцией увеличилась на 0,2 и более у 50 % пациентов, а 67 % пациентов повысили свои показатели на 3 и более строчек ETDRS по сравнению с контрольной группой [21, 22].

Сравнение различных моделей ИМТ у пациентов в отдаленные сроки показало, что устройство 3× дает большее улучшение максимально скорректированной остроты зрения, чем с имплантированным устройством 2,2× ($3,6 \pm 1,9$ против $2,8 \pm 2,3$ линий, $p < 0,001$). Кроме того, пациенты отмечали меньшую социальную зависимость и ограниченность в бытовой деятельности, что говорит о повышении качества жизни [23]. Несмотря на хороший оптический эффект, главным недостатком данного устройства является ограничение поля зрения, что делает невозможным бинокулярную коррекцию [24]. Среди побочных эффектов и осложнений были отмечены постоперационные воспалительные явления (17,5–42,9 %), отложения пигмента (11 %) [21, 22], офтальмогипертензия (28 %), отек роговицы чаще у пожилых (7,1 %), потеря эндотелиальных клеток (20 % в первые 3 месяца и 35–40 % через 5 лет), что коррелировало с глубиной передней камеры [24]. Сообщалось о жалобах на засветы, снижение периферического зрения и восприятие глубины, и как результат — неудовлетворенность пациентов результатами операции [22]. Кроме того, имплантация ИМТ предполагает сложный период послеоперационной зрительной реабилитации, что вызывает ряд трудностей у пожилых пациентов в силу снижения способности к обучению, мотивации и уровня мозговой активности.

Другой увеличительный телескоп типа Галилея — система IOL-VIP, выпущенная в 2001 году, состоит из двух специальных линз. Одна из них — высокая двояковогнутая ИОЛ (–66 D), имплантируемая в капсулу и действующая как окуляр, другая — высокая двояковыпуклая ИОЛ (+55 D) находится в передней камере и служит в качестве объектива, может дополнительно модифицировать изображение. Обе линзы изготовлены из полиметилметакрилата, имеют цельную конструкцию и обеспечивают ультрафиолетовую защиту сетчатки. Оптика двух линз составляет 5 мм в диаметре с максимальной осевой толщиной 1,5 мм для ПК ИОЛ и периферической толщиной 1,5 мм для ИОЛ в мешке; их общая длина составляет 13 мм, что обеспечивает приблизительное увеличение на расстоянии 1,3. После стандартной факоэмульсификации и имплантации толстой ИОЛ необходимо дополнительно увеличить разрез роговицы до 7 мм, чтобы облегчить имплантацию.

В 2012 году разработана новая модель IOL-VIP Revolution, которую, в отличие от своего предшественника, имплантируют в капсульный мешок [25]. Модифицированный вариант IOL-VIP за счет децентрации одной из ИОЛ дополнительно к увеличению изображения создает смещение его с пораженной центральной зоны сетчатки на условно здоровую. Существует программное обеспечение, которое может выполнять функциональную оценку предпочтительного ретинального локуса и прогноз максимально скорректированной остроты зрения, контрастной чувствительности и скорости чтения. Между тем его также можно использовать для тренировки ретинального локуса до и после операции. Работа G. Savaresi и соавт. [26] показывает, что программное обеспечение IOL-VIP® распознает более 66 % пациентов, чей локус сетчатки может находиться слишком далеко от фовеа или не реагировать адекватно на предоперационную подготовку, тем самым повышая удовлетворенность операцией. Всем пациентам предлагается пройти 2-недельный предоперационный тренинг (12 30-минутных тренировок) и 3-месячную послеоперационную программу реабилитации (5 30-минутных тренировок в неделю) для тренировки и закрепления «рабочего» локуса сетчатки.

IOL-VIP, по данным N. Orzalesi и соавт. [27], позволяет повысить максимальную скорректированную остроту зрения (МКОЗ) у пациентов с центральной скотомой. Исследования показали статистически значимое повышение МКОЗ до и после коррекции с $1,08 \pm 0,14$ до $0,81 \pm 0,16$ Log MAR ($p = 0,05$). Помимо улучшения МКОЗ, отмечено увеличение размеров изображения и расстояния при чтении после операции, которое составило 6,2 и 7,66 см соответственно. Дальнейший анализ показал, что пациенты с исходно низкой остротой зрения, как правило, имеют нестабильный и более отдаленный от фовеа предпочтительный локус сетчатки, не поддающийся исправлению реабилитационной программой тренировок, в то время как пациенты с более высокой

остротой зрения способны смещать изображение на более благоприятный локус сетчатки. Ретроспективное исследование на 50 пациентах с центральной скотомой в течение 4,2 года также выявило улучшение МКОЗ с 1,3 до 0,68 Log MAR. Из преимуществ данной системы следует отметить хорошую переносимость ввиду отсутствия ограничения поля зрения при хорошем функциональном результате, возможность формирования бинокулярного зрения, что позволяет использовать ее как вариант коррекции при двустороннем поражении макулы.

Ввиду достаточных размеров и расположения имплантата мелкая передняя камера и дефицит клеток заднего эпителия роговицы являются относительными противопоказаниями к имплантации IOL-VIP. Наиболее частым осложнением при данном типе коррекции является постоперационный подъем ВГД (около 40 % случаев), что обуславливало необходимость выполнения предоперационной иридэктомии.

В целом программное обеспечение позволяет прогнозировать с высокой долей вероятности успех при выборе пациентов для данной коррекции, однако отсутствие клинического контроля делает эти выводы менее доказательными и требует больше информации для дальнейшей оценки его эффективности и безопасности.

ИОЛ-ВМД (IOL-AMD) (London Eye Hospital Pharma Company), в основе которого также лежит принцип телескопа Галилея, представляет собой гидрофобное акриловое устройство, которое можно имплантировать стандартным картриджем с мягким наконечником и системой инжектора через разрез в 3 мм, что является бесспорным техническим преимуществом данной конструкции по сравнению с IMT. Система IOL-AMD состоит из 2 отдельных линз, предназначенных для оптимизации изображения сетчатки во всех областях макулы $\leq 10^\circ$ от фиксации до 3° за счет децентрации одной из ИОЛ. ИОЛ-ВМД увеличивает изображение в 1,25 раза. ИОЛ 1 — линза с большим оптическим увеличением (+63 D), имплантированная в цилиарную борозду, что может увеличивать глубину фокуса, тогда как ИОЛ 2 — линза с большим отрицательным оптическим увеличением (-49 D), встроенная в капсульный мешок. ИОЛ 1 имеет размер 5 мм, общий диаметр от 11,75 до 12,0 мм, гаптический изгиб вперед. Оптика ИОЛ 2 — 4 мм, общая длина 11,0 мм, гаптический свод кзади около 15° . После имплантации рекомендуемое расстояние между оптикой двух линз составляет 2 мм. Асферичный дизайн IOL-AMD положительной линзы позволяет увеличить глубину фокуса и повысить устойчивость системы к изменениям осевого расстояния между линзами. Конструкция IOL-AMD дает возможность увеличить объект и сместить ретинальное изображение на 3° от фovea благодаря децентрации ИОЛ (0,85 мм).

По данным F. Hengerer и соавт. [28], корригированная острота зрения через 2 месяца после операции возросла с 0,03–0,16 до 0,5–0,8. Несмотря на хороший зрительный результат, безопасность, стабильность положения ИОЛ,

авторы отметили вероятность возникновения диплопии при монофокальной имплантации IOL-AMD.

Использование данного типа устройства ограничено случаями артификации с имплантацией монофокальной ИОЛ. Также в случае прогрессирования ВМД возникает необходимость в повторной операции с целью формирования нового периферического «рабочего» локуса в макуле. И поскольку пациенты обычно используют несколько таких локусов для повседневной деятельности, «включение» лишь одной конкретной «рабочей» зоны сетчатки нарушает зрительную адаптацию пациента.

Интраокулярный имплантат с линзой Френеля, нестигаемая единая ИОЛ из полиметилметакрилата, так же как и IOL-AMD, смещает ретинальное изображение с пораженной зоны макулы на более функционально сохранную зону без увеличения его размеров [29]. Для обеспечения эффекта Френеля оптическая поверхность разбивается на определенные зоны. Невозможность наложения призмы на всю поверхность ИОЛ связана с большой толщиной одного из краев линзы. Такое зонирование обуславливает вероятность эффекта дифракции и светорассеяния по краю каждой зоны Френеля.

После стандартной факоэмульсификации имплантируют линзу +20 D для коррекции афакии, призматическая ИОЛ Френеля приспособлена для задней поверхности оптики, создавая фиксированное отклонение в 6° , тем самым смещая ретинальное изображение на 1,8 мм (зона диаметром 3,6 мм). В работе F.J. Potgieter и соавт. [29] имплантация у пациентов с прогрессирующей ВМД показала повышение качества зрения благодаря смещению скотомы при хорошей переносимости коррекции и отсутствии диплопии.

Вышеописанные типы линз имплантируют в капсульный мешок и применимы в не оперированных ранее глазах с ВМД. В артификачных глазах методом выбора коррекции становятся добавочные макулярные ИОЛ: имплантат Липшица (LMI-SI) и Шариотта (Lens Macula Scharioth), которые имплантируют в цилиарную борозду дополнительно к имплантируемой ранее ИОЛ.

Интраокулярный имплантат, созданный доктором Липшицем (LMI), представляет собой рефлектирующий телескоп Кассегрена, позволяющий получить пациенту увеличенное в 2,5 раза изображение. Существует две модификации имплантата Липшица. Первая LMI имеет вид традиционной ИОЛ с вмонтированными в нее передним вогнутым зеркалом диаметром 1,4 мм и задним выпуклым зеркалом диаметром 2,8 мм, по форме напоминающим пончик с прозрачной центральной областью. Имплантацию осуществляют в капсульный мешок через тоннельный разрез 6,5 мм. Благодаря системе зеркал пациент получает центральное увеличенное зрение, периферическое зрение при этом остается неизменным. Такая модель может быть имплантирована бинокулярно. Клинические испытания имплантата показали повышение остроты зрения у пациентов с макулярной

патологией в среднем на $3,66 \pm 1,88$ строки ($p = 0,014$) [30]. Однако в дальнейшем, согласно А. Agarwal и соавт. [31], возникла сложность с обследованием периферии сетчатки ввиду возникающих бликов микрозеркал.

В отличие от своего прототипа, вторая улучшенная модель LMI — LMI-SI (Orilens, OptoLight) — это цельная ИОЛ, которую имплантируют в цилиарную борозду перед обычной ИОЛ. Преимуществом коррекции с помощью модификации LMI-SI является возможность отсроченной имплантации после традиционной фактоэмульсификации. Несмотря на схожую с обычной ИОЛ, центральная толщина нескладывающейся линзы — 1,25 мм. Имплантация такой линзы требует проведения увеличенного разреза до 5–5,5 мм и интраоперационной периферической иридэктомии, что повышает риск постоперационных осложнений. А. Agarwal и соавт. [31] сообщают, что использование LMI-SI у пациентов с двусторонней далекозашедшей ВМД позволяет улучшить зрение для дали. Для близкой дистанции автор предлагает интраокулярную коррекцию комбинировать с внешним телескопом, имеющим увеличение 2,5×. Кроме того, сложность такого устройства требует существенных производственных затрат в сравнении с силиконовой или акриловой ИОЛ и обуславливает высокую стоимость линзы для широкого применения.

Принцип, используемый в макулярной линзе Scharioth (Scharioth macula lens, SML (A45 SML, Medicontur)), заключается в увеличении объекта на близких расстояниях (чем ближе к глазу, тем больше увеличение) при условии нахождения его на расстоянии от 10 до 15 см. Когда пациенты фокусируются на близких объектах с суженным зрачком, а световые лучи ограничиваются в основном центральной оптической областью, имеет место эффект увеличения. И наоборот, когда пациенты фокусируются на расстоянии с расширенным зрачком, световые лучи проходят через периферические области и на них не влияют. Центральная оптическая область обеспечивает относительно высокое преломление для достижения резкости в диапазоне от 10 до 15 см от глаза.

SML представляет собой цельную «дополнительную» складную гидрофильную акриловую линзу с общим диаметром 13 мм и центральной частью 1,5 мм с преломляющей силой +10 D только в псевдофакических глазах. Ее имплантируют в цилиарную борозду в качестве дополнения к существующей внутрипакусальной ИОЛ через разрез 2,2 мм. Гибкость конструкции позволяет имплантировать ее через маленький разрез со снижением вероятности интра- и послеоперационных осложнений. В отличие от IMT, добавочная SML не влияет на периферическое зрение. Возможность имплантации как во время стандартной фактоэмульсификации, так и отсроченно, через несколько лет после фактоэмульсификации, является несомненным преимуществом макулярной линзы Scharioth. Влажная форма ВМД, рубеоз радужки, прогрессирующая глаукома, увеопатии и неглубокая передняя камера глаза являются

относительными противопоказаниями для имплантации SML [32]. Основной проблемой, с которой сталкиваются пациенты после имплантации SML, является отсутствие бинокулярного зрения при уменьшении дистанции чтения до 15 см. Критерием выбора данного вида коррекции служит минимально корригированная острота зрения вдаль (CNVA) 0,1 и CNVA вблизи с коррекцией +2,5 D для дистанции 40 см и коррекция +6,0 D для расстояния 15 см [33]. В РФ впервые М.М. Бикбов и соавт. [34] в 2018 году представили результаты имплантации линзы Шарриотта у 3 пациентов с артефакцией и сухой формой ВМД. По мнению автора, отсутствие осложнений и повышение максимально некорригированной остроты зрения вблизи по сравнению с МКОЗ для расстояния 40 см указывает на перспективность применения данного вида реабилитации пациентов с ВМД [34].

В проспективном многоцентровом клиническом исследовании 50 пациентов, которым была имплантирована SML, после операции острота зрения для дали улучшилась от 0,4 до 0,1 Log MAR, а минимально корригированная острота зрения вблизи повысилась на 3 строки с коррекцией +6,0 D для дистанции 15 см и +2,5 D для 40 см [35]. Однако об осложнениях авторы не сообщают. Оценка качества зрения в работе V. Nielsen Nielsen и соавт. [36] показала, что лишь в 35 % случаев было достигнуто улучшение зрения (прирост не менее чем на 3 строчки при чтении).

В 2014 году появилась новая складная добавочная ИОЛ LENTIS® MAX LS-313 MF80 (Teleon Surgical BV, Германия), состоящая из гидрофильных акрилатов с гидрофобной поверхностью. Общий диаметр ИОЛ составляет 11 и 6 мм, оптика может быть имплантирована через разрез 2,2 мм. Ее особенностью является второй дополнительный ближний сегмент на задней поверхности линзы, а линза имеет асферическую двояковыпуклую форму, которая обеспечивает дополнительную оптическую силу 8,0 D, что соответствует 6,0 D в плоскости очков [37].

ИОЛ LENTIS® MAX LS-313 MF80 представляет собой модификацию вращательного асимметричного рефракционного бифокального LENTIS® Mplus LS-313 MF 30 (Oculentis, Германия), который включает в себя ближний сегмент на передней поверхности, но также и эквивалентный ближний сегмент на задней стороне, чтобы обеспечить прибавку +8,0 D (+6,0 D в очковой плоскости). Бифокальные свойства LENTIS® MAX LS-313 MF 80 обеспечивают хорошее зрение вдаль и увеличение примерно в 2,5 раза вблизи, что может свести к минимуму необходимость увеличения ближнего поля для пациентов с развитой ВМД [38]. В литературе данные о клинической эффективности и безопасности LENTIS® MAX LS-313 MF 80 являются единичными.

EyeMax Mono (LEN Pharma, Великобритания), разработанная в 2016 году, революционная новая мягкая гидрофобная акриловая ИОЛ, позволила получить более качественно высокое зрение у пациентов с сухой

формой ВМД. До недавнего времени не существовало ИОЛ, предназначенной для оптимизации изображения на сетчатке, передаваемого в те зоны макулы, от которых пациенты становятся более зависимы по мере прогрессирования ВМД. Особенность EyeMax Mono в том, что ее оптика усовершенствована для создания поперечной асферичности и поддержания ширины фокуса. Эффект заключается в обеспечении высококачественного изображения с уменьшенным размытием в области макулы до 10°, где достаточная плотность фоторецепторов позволяет получить высокую остроту зрения. Кроме того, линза минимизирует хроматические аберрации, дополнительно оптимизируя качество изображения [39].

Как и стандартную монофокальную ИОЛ, EyeMax Mono можно имплантировать в один или оба глаза. В случае имплантации данной линзы при тяжелых случаях ВМД рекомендуется планирование гиперметропической целевой рефракции от +2 D до +3 D с получением увеличения от 10 до 20 % с помощью очковой коррекции. Существуют две версии EyeMax mono. Одна предназначена для имплантации в капсульный мешок после факэмульсификации. Вторая версия предназначена для имплантации в цилиарную борозду с ранее установленной стандартной монофокальной ИОЛ. Вторая версия представляет собой линзу –3,5 D с гиперсферическим оптическим компонентом 5,0 мм, центрированным на пластинчатом компоненте, и обеспечивает умеренную коррекцию гиперметропии. Общий диаметр составляет от 11,75 до 12 мм.

Широкомасштабное исследование 244 глаз, в которые была имплантирована EyeMax Mono, показало безопасность и эффективность (повышение CDVA у всех пациентов, повышение скорости чтения) данного вида коррекции. Улучшение остроты зрения до операции с 0,90 до 0,51 Log MAR после операции через 6 месяцев обусловлено, по мнению М.А. Qureshi и соавт., адекватной

нейроадаптацией. Данный тип имплантата не требует предварительной тренировки пациентов и реабилитации и позволяет осуществлять динамическое «подстраивание» под потенциально наилучший локус макулы по мере прогрессирования заболевания, что является существенным преимуществом нового типа ИОЛ [40].

Таким образом, применение так называемых «макулярных» имплантатов открыло новое направление в оптической коррекции слабости зрения и позволило повысить качество жизни пациентов с ВМД. К сожалению, большинство интраокулярных «макулярных» линз предложены лишь для случаев далекозашедших стадий ВМД, когда линзы имплантируют преимущественно в ходе выполнения факэмульсификации, и они имеют ряд недостатков. Основными проблемами, возникающими при использовании «макулярных» линз, являются достаточно строгие критерии отбора пациентов для имплантации макулярной ИОЛ, необходимость послеоперационной визуальной реабилитации с использованием специальных тренировочных программ. Имеющиеся данные об имплантации «макулярных» линз последнего поколения — LENTIS® MAX LS-313 MF 80, EyeMax Mono ограничены и основаны на краткосрочных результатах, что указывает на необходимость дальнейшего изучения «макулярных» ИОЛ последнего поколения и применения их в практике. Вопросы выбора оптической коррекции при хирургии катаракты в случае промежуточной стадии ВМД, при которой морфофункциональные изменения в макулярной зоне незначительны, в свете современных подходов в мониторинге ВМД также требуют дополнительного изучения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Юсеф Наим Юсеф — научное редактирование;
Воробьева М.В. — написание текста, оформление библиографии, техническое редактирование;
Казарян Э.Э. — научное редактирование, написание текста;
Школяренко Н.Ю. — написание текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Age-Related Macular Degeneration PPP — Updated 2015 (2015). <http://www.aao.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp-2015>. Accessed January 2015.
- Schmidt-Erfurth U., Chong V., Loewenstein A., Larsen M., Souied E., Schlöglmann R., Eldem B., Monés J., Richard G., Bandello F. European Society of Retina Specialists. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA) *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1144–1167. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305702.22
- Mönstam E., Lundqvist B. Long-term visual outcome after cataract surgery: comparison of healthy eyes and eyes with age-related macular degeneration. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(3):409–414. DOI: 10.1016/j.jcrs.2011.09.041
- Kessel L., Erngaard D., Flesner P., Andresen J., Tendal B., Hjortdal J. Cataract surgery and age-related macular degeneration. An evidence-based update. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(7):593–600. DOI: 10.1111/aos.12665
- Van Norren D., Vos J.J. Light damage to the retina: an historical approach. *Eye*. 2016;30(2):169–172. DOI: 10.1038/eye.2015
- Downes S.M. Ultraviolet or blue-filtering intraocular lenses: what is the evidence? *Eye*. 2016;30(2):215–221. DOI: 10.1038/eye.2015.267
- Steinmann A., Brommundt V., Chellappa S.L., Frey S., Schmidt C., Schlöglmann T., Goldblum D., Cajochen C. Evaluation of Visual Comfort and Mental Effort Under Different Light Conditions for Ultraviolet-Absorbing and Additional Blue-Filtering Intraocular Lenses for Cataract Surgery. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2019;236(4):398–404. DOI: 10.1055/a-0810-0302
- Armbricht A.M., Findlay C., Aspinall P.A. Cataract surgery in patients with age-related macular degeneration: one-year outcomes. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29:686–693. DOI: 10.1111/aos.12665
- Žiak P., Haličková J., Mojžiš P. Presbyopic lens exchange (PRELEX) cataract surgery outcomes with implantation of a rotationally asymmetric refractive multifocal intraocular lens: femtosecond laser-assisted versus manual phacoemulsification. *International ophthalmology*. 2019;39(12):2875–2882. DOI: 10.1007/s10792-019-01135-3
- Grzybowski A., Kanclerz P., Tuominen R. Multifocal intraocular lenses and retinal diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(4):805–813. DOI: 10.1007/s00417-020-04603-0
- Будзинская М.В. Возрастная макулярная дегенерация. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(6):56–61. [Budzinskaja M.V. Age-related macular degeneration. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2014;130(6):56–61 (In Russ.)].
- Gopalakrishnan S., Velu S., Raman R. Low-vision intervention in individuals with age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(5):886–889. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1093_19
- Dandona L., Dandona R. Revision of visual impairment definitions in the international statistical classification of diseases. *BMC Med*. 2006;4:7.
- Gopalakrishnan S., Muralidharan A., Susheel S.C., Raman R. Improvement in distance and near visual acuities using low vision devices in diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65:995–998. DOI: 10.4103/ijo.IJO_52_17
- Das K., Gopalakrishnan S., Dalan D., Velu S., Ratra V., Ratra D. Factors influencing the choice of low vision devices for visual rehabilitation in Stargardt disease. *Clin Exp Optom*. 2019;102:426–433. DOI: 10.1111/cxo.12867
- Altpeter E.K., Nguyen N.X. Requirements for low vision magnification aids image-related macular degeneration: data from the Tübingen low vision clinic (comparison of 2007–2011 with 1999–2005) *Ophthalmology*. 2015;122(11):923–928. DOI: 10.1007/s00347-015-0062-2

17. Roach L. 5-year results with implanted telescope. *EyeNet*. 2015;17–18.
18. Lazarou J. Implantable Telescope Lens to Treat Macular Degeneration. Available online: Johns Hopkins. www.hopkinsmedicine.org/news/media/releases/implantable-telescope_lens_to_treat_macular_degeneration_available_at_johns_hopkins. Accessed 21 March 2013.
19. Dunbar H.M.P., Dhawahir-Scala F.E. A Discussion of Commercially Available Intra-Ocular Telescopic Implants for Patients with Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Ther* 2018;7:33–48. DOI: 10.1007/s40123-018-0129-7
20. Alió J.L., Mulet E.M., Ruiz J.M., Sánchez M.J., Galal A. Intraocular telescopic lens evaluation in patients with age-related macular degeneration. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30:1177–1189. DOI: 10.1016/j.jcrs.2003.10.038
21. Hudson H.L., Lane S.S., Heier J.S., Stulting R.D., Singerman L., Lichter P.R., Sternberg P., Chang D.F. Implantable miniature telescope for the treatment of visual acuity loss due to end-stage age-related macular degeneration: one-year results. *Ophthalmology*. 2006;113:1987–2001. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.07.010
22. Hudson H.L., Stulting R.D., Heier J.S., Lane S.S., Chang D.F., Singerman L.J., Bradford C.A., Leonard R.E., IMT002 Study Group. Implantable telescope for end-stage age-related macular degeneration. Long-term visual acuity and safety outcomes. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:664–673. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.07.003
23. Singer M.A., Amir N., Herro A., Porbandarwalla S.S., Pollard J. Improving quality of life in patients with end-stage age-related macular degeneration: focus on miniature ocular implants. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:33–39. DOI: 10.2147/OPTH.S15028
24. Boyer D., Freund K.B., Regillo C., Levy M.H., Garg S. Long-term (60-month) results for the implantable miniature telescope: efficacy and safety outcomes stratified by age in patients with end-stage age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1099–1107. DOI: 10.2147/OPTH.S86208
25. Dag M.Y., Afrashi F., Nalcaci S. The efficacy of “IOL-Vip Revolution” telescopic intraocular lens in age-related macular degeneration cases with senile cataract. *Eur J Ophthalmol*. 2019;29:615–620. DOI: 10.1177/1120672118803831
26. Savaresi G., Pierrotti C.O., Orzalesi N. The IOL-Vip® Software: guidelines for IOL-Vip® implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:2010.
27. Orzalesi N., Pierrotti C.O., Zenoni S., Savaresi C. The IOL-Vip System: a double intraocular lens implant for visual rehabilitation of patients with macular disease. *Ophthalmology*. 2007;114(5):860–865. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.01.005
28. Hengerer F.H. Sutureless telescopic IOL for patients with dry AMD. *Cataract Refract Surg Today Eur*. 2015;2:40–41. DOI: 10.3928/1081597X-20150220-03
29. Potgieter F.J., Claoue C.M. Safety and efficacy of an intraocular Fresnel prism intraocular lens in patients with advanced macular disease: initial clinical experience. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(7):1085–1091. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.10.049
30. Lipshitz I., Jacob S., Lamba M., Tiwari R., Kumar D.A., Agarwal A. Mirror telescopic intraocular lens for age-related macular degeneration: design and preliminary clinical results of the Lipshitz macular implant. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(1):87–94. DOI: 10.1016/j.jcrs.2007.08.031
31. Agarwal A., Lipshitz I., Jacob S., Lamba M., Tiwari R., Kumar D.A., Agarwal A. Mirror telescopic intraocular lens for age-related macular degeneration: design and preliminary clinical results of the Lipshitz macular implant. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(1):87–94. DOI: 10.1016/j.jcrs.2007.08.031
32. Grzybowski A., Wasinska-Borowiec W., Alio J.L. Intraocular lenses in age-related macular degeneration. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2017;255(9):1687–1696. DOI: 10.1007/s00417-017-3740-8
33. Scharioth G.B. New add-on intraocular lens for patients with age-related macular degeneration. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(8):1559–1563. DOI: 10.1016/j.jcrs.2015.07.018
34. Бикбов М.М., Бурханов Ю.К., Оренбуркина О.И., Бабушкин А.Э. Реабилитация пациентов с артефакцией и возрастной макулярной дегенерацией путем имплантации добавочной макулярной линзы Шариота (первый российский опыт). *Современные технологии в офтальмологии*. 2018;3:20–22. [Bikbov M.M., Burkhanov Yu.K., Orenburkina O.I., Babushkin A.E. Rehabilitation of patients with pseudofakia and age-related macular degeneration by implanting an additional Shariot macular lens (first Russian experience). Modern technology in ophthalmology = *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2018;3:20–22 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2019-1S-7-11
35. Srinivasan S. Implantation of Scharioth macula lens in patients with age-related macular degeneration: results of a prospective European multicentre clinical trial [published correction appears in *BMJ Open Ophthalmol*. 2019 Aug 9;4(1):e000322corr1]. *BMJ Open Ophthalmol*. 2019;4(1):000322. Published 2019 Jul 7. DOI: 10.1136/bmjophth-2019-000322
36. Nielsen Niels V., Helgesen A., Muus G. Scharioth Macula Lens for AMD: Quality of Life Study. Presented at: European Society of Cataract and Refractive Surgeons meeting, Vienna, Austria, September 22–26, 2018.
37. Borkenstein A.F., Borkenstein E.M. Cataract surgery with implantation of a high-add intraocular lens LENTIS® MAX LS-313 MF80 in end-stage, age-related macular degeneration: A case report of magnifying surgery. *Clin Case Rep*. 2018;7(1):74–78. DOI: 10.1002/ccr3.1912
38. Borkenstein A.F., Borkenstein E.M. Four Years of Observation to Evaluate Autonomy and Quality of Life after Implantation of a High-Add Intraocular Lens in Age-Related Macular Degeneration Patients. *Case Rep Ophthalmol*. 2020;11(2):448–456. DOI: 10.1159/000508914
39. Qureshi M.A., Robbie S.J., Hengerer F.H. Consecutive case series of 244 age-related macular degeneration patients undergoing implantation with an extended macular vision IOL. *Eur J Ophthalmol* 2018;28:198–203. DOI: 10.5301/ejo.5001052
40. Grzybowski A., Wang J., Mao F., Wang D., Wang N. Intraocular vision-improving devices in age-related macular degeneration. *Ann Transl Med*. 2020;8(22):1549. DOI: 10.21037/atm-20-5851

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Юсеф Наим Юсеф
доктор медицинских наук, директор, руководитель отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Воробьева Майя Вячеславовна
кандидат медицинских наук, 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»
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
Yusef Naim Yusef
MD, director, head of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

Research Institute of Eye Diseases
Vorobyeva Mayya V.
PhD, research officer of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department
Rossolimo str., 11A, B, 119021, Moscow, 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, 119021, Moscow, 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, 119021, Moscow, Russian Federation

Перспективы антиангиогенной терапии при заболеваниях сетчатки



М.В. Будзинская



А.А. Плюхова

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3S):638–645

Всемирная организация здравоохранения считает нарушение органа зрения серьезной проблемой современности [1]. По данным мировой статистики количество человек с нарушением зрительных функций составляет 1,3 миллиарда, большинство из этого числа — люди старше 50 лет [2]. За последние 20 лет разработки в области лечения возрастной макулярной дегенерации и заболеваний глазного дна продвинулись вперед и включают такие препараты, как ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов. Молекулярная структура препаратов, предназначенных для интравитреального применения, варьирует от аптамеров РНК (пегаптант) до полноразмерных моноклональных антител (mAb: бевацизумаб) и Fab-фрагментам (ранибизумаб) и конъюгату антитела (афлиберцепт). Кроме того, одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv: бролуцизумаб), биспецифическое моноклональное антитело (фарицимаб) и DARPin (абигар пегол) показывают многообещающие результаты по результатам клинических исследований [6, 7]. Бролуцизумаб (RTH258) был разработан ESBATech (ES-BATech AG — Schlieren ZH, Швейцария), который первоначально имел название ESBA1008, ингибитор гуманизированного одноцепочечного фрагмента антитела (scFv) всех изоформ фактора роста эндотелия сосудов-A (VEGF-A). [6, 7, 11] Молекула фарицимаба характеризуется наличием биспецифического антитела, которое одновременно связывается как с VEGF-A, так и с Ang-2; лекарственное средство состоит из антигенсвязывающего фрагмента против Ang-2 (Fab), Fab против VEGF-A и кристаллизующегося модифицированного фрагмента (область Fc) с общим размером 150 кДа. Этот эффект «кроссовера» обеспечил высокую аффинность к обоим мишеням с сохранением хорошего профиля стабильности по сравнению с естественными антителами [8]. Абиципар пегол (Abicipar, Allergan, Dublin, Ирландия) представляет собой DARPIn, действие которого направлено на связывание всех изоформ VEGF-A, подобно ранибизумабу. Он имеет более высокое сродство и более длительный период полувыведения из глаза, чем ранибизумаб (>13 дней по сравнению с 7,2 дня), что делает его препаратом с потенциально более длительным сроком действия и необходимостью менее частых инъекций. В данной статье мы попытались обобщить данные литературы о разрабатываемых и готовых к выходу новых анти-VEGF-препаратах. Надеемся, что появление данных препаратов на рынке позволит уменьшить инъекционную нагрузку на пациента и оптимизировать материальные затраты.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, диабетическая ретинопатия, заболевания сетчатки, анти-VEGF-терапия, бролуцизумаб, абиципар пегол, фарицимаб

Для цитирования: Будзинская М.В., Плюхова А.А. Перспективы антиангиогенной терапии при заболеваниях сетчатки. Офтальмология. 2021;18(3S):638–645. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-638-645>

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

Конфликт интересов отсутствует



Future Perspectives for Antiangiogenic Therapy in Retinal Diseases

M.V. Budzinskaya, A.A. Plyukhova

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):638–645

The World Health Organization considers eye disorders as the serious problem of our time [1]. According to world statistics, the number of people with visual impairment is 1.3 billion, most of this number are people over 50 years old [2]. Over the past 20 years, developments in the treatment of AMD and fundus diseases have advanced and include drugs such as vascular endothelial growth factor inhibitors. The molecular structures of drugs intended for intravitreal use range from RNA aptamers (pegaptanib) to full-length monoclonal antibodies (mAb: bevacizumab) to Fab fragments (ranibizumab) and an antibody conjugate (aflibercept). In addition, single-chain variable fragment (scFv: brolocizumab), bispecific monoclonal antibody (faricimab) and DARPIn (abigar pegol) show promising results in clinical trials. [6, 7] Brolocizumab (RTH258) was developed by ESBATech (ES-BATech AG — Schlieren ZH, Switzerland) originally under the name ESBA1008, an inhibitor of the humanized single chain antibody fragment (scFv) of all isoforms of vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A). [6, 7, 11]. The Faricimab (ROCHE, Switzerland) molecule is characterized by the presence of a bispecific antibody that simultaneously binds to both VEGF-A and Ang-2; the drug consists of an anti-Ang-2 antigen-binding fragment (Fab), an anti-VEGF-A Fab and a crystallizing modified fragment (Fc region) with a total size of 150 kDa. This "crossover" effect provided high affinity for both targets while also maintaining a good stability profile compared to natural antibodies [8]. Abicipar Pegol (Abicipar, Allergan, Dublin, Ireland) is a DARPIn aimed at binding all VEGF-A isoforms, like ranibizumab. It has a higher affinity and a longer half-life from the eye than ranibizumab (>13 days versus 7.2 days), making it a potential drug with a longer duration of action and the need for less frequent injections [15]. In this article, we tried to summarize the literature data on new anti-VEGF drugs being developed and ready for release. We hope that the appearance of these drugs on the market will make it possible to reduce the injection load on the patient and optimize their material costs.

Keywords: age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, retinal diseases, anti-VEGF therapy, brolocizumab, abicipar pegol, faricimab

For citation: Budzinskaya M.V., Plyukhova A.A. Future Perspectives for Antiangiogenic Therapy in Retinal Diseases. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3S):638–645. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-638-645>

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

There is no conflict of interests

Всемирная организация здравоохранения считает нарушения органа зрения серьезной проблемой современности [1]. По данным мировой статистики количество человек с нарушением зрительных функций составляет 1,3 миллиарда, большинство из этого числа — люди старше 50 лет [2]. Данный факт в сочетании с увеличением средней продолжительности жизни указывает на высокие риски появления проблем со зрением у лиц старшей возрастной группы. Возрастная макулярная дегенерация (ВМД), диабетическая ретинопатия (ДР) и окклюзия вен сетчатки — очень распространенные глазные заболевания [3, 4]. В настоящее время экссудативная форма ВМД представляет собой одну из основных причин необратимого снижения зрения у пациентов старше 65 лет в промышленно развитых странах, при этом прогнозируется, что глобальная распространенность вырастет с почти 196 миллионов человек в 2020 году до 288 миллионов к 2040 году. С клинической точки зрения ВМД делится на два разных подтипа: неэкссудативная, или сухая, форма и экссудативная, или влажная, форма (ВВМД). Влажная форма хотя и менее распространена, чем сухая, чаще связана с острой и тяжелой потерей центрального зрения: ее патогенез обусловлен образованием патологической хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) в макулярной зоне, что вызывает суб- и интратетинальное накопление экссудата, а на поздних стадиях — развитие

фиброзных рубцов. Кроме того, ДР и диабетический макулярный отек (ДМО) считаются одной из наиболее частых причин нарушения зрения в западных странах. Во всем мире рост заболеваемости диабетом привел к увеличению нарушений зрения, связанных с ДР, на 64 % и слепоты на 27 %. При ДР хроническая гипергликемия ответственна за изменения, происходящие в микрососудистой сети сетчатки, в частности, повреждение перicytот изменяет капиллярную перфузию, приводит к образованию микроаневризм и изменению регуляции кровотока сетчатки [4, 5].

За последние 20 лет исследования в области лечения ВМД и заболеваний глазного дна продвинулись вперед и связаны с разработкой таких препаратов, как ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов. Середина 2000-х годов была временем, связанным с появлением на медицинском рынке различных лекарств, предназначенных для лечения ВМД и макулярного отека различного генеза. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в декабре 2004 года одобрило препарат Masugen (пегаптаниб, затем производства Eyetech, в настоящее время — Bausch + Lomb) для терапии экссудативной формы ВМД. Препарат показал некоторую способность поддерживать, хотя и не улучшать зрение. Но даже это было успехом в тот период, когда неуклонное, прогрессирующее снижение

M.V. Budzinskaya, A.A. Plyukhova

Contact information: Plyukhova Anna A. anna.plyukhova@gmail.com

Future Perspectives for Antiangiogenic Therapy in Retinal Diseases

зрительных функций было уделом большинства пациентов с ВМД. Годом позже была продемонстрирована эффективность Авастина (бевацизумаб, Genentech) в восстановлении утраченного зрения — недорогого, но не зарегистрированного в офтальмологии препарата, опережающего по выходу на рынок лекарственный препарат Lucentis (ранибизумаб, Genetech) той же компании, который появился на рынке в 2006 году. Третий вариант Eylea (афлиберцепт, Регенерон) был одобрен в 2011 году. Новаторские методы терапии произвели революцию в лечении сосудистых заболеваний сетчатки и установили новый стандарт лечения. В настоящее время эти препараты являются препаратами первой линии для лечения неоваскулярной формы ВМД, диабетического макулярного отека и кистозного макулярного отека, возникшего в результате окклюзии вен сетчатки [6, 7].

Хотя международные клинические исследования продемонстрировали способность пациентов сохранять зрение на фоне проводимой анти-VEGF-терапии в 90 % случаев, реальный процент на основании клинической практики приближается лишь к 50 %. Данный факт можно объяснить тем, что пациенты нарушают длительность межинъекционных интервалов. Проблема состоит в том, что большинству больных, чтобы сохранить и улучшить зрение, необходимо проводить интравитреальное введение анти-VEGF-препаратов каждые четыре-восемь недель. В то же время у большинства пациентов этому могут препятствовать обострения сопутствующих заболеваний, а также трудности в решении организационных вопросов, что ведет к нарушению графика проведения инъекций [8].

В настоящее время большинство исследований направлено на поиск лучших альтернатив частым инъекциям. Дело не только в удобстве, есть надежда, что наиболее организованное лечение также поможет пациентам сохранить зрение.

В этом обзоре мы собрали данные о новых молекулах для лечения ВМД, которые уже созданы и работа над которыми проводится.

Препараты имеют различную молекулярную структуру, нацеленную на молекулу VEGF, поскольку VEGF-рецептор (VEGFR) является одной из основных патологических мишеней, задействованных в большинстве сосудистых патологий сетчатки. VEGF-A играет ключевую роль в ангиогенезе — связывается с VEGFR1 и VEGFR2 и вызывает стимуляцию эндотелиальных клеток, миграцию макрофагов, повышенную проницаемость сосудов, приводя к нарушению гематоретинального барьера. VEGF-A кодируется одним геном. Путем варибельного сплайсинга генов во время экспрессии образуется несколько изоформ VEGF-A, из которых VEGF-165 является наиболее распространенным и сильнодействующим. Другие пути включают ось ангиопоэтин-Tie рецептора, путь Ephrin-Eph, путь Delta-Notch, а также задействуются инсулиноподобный фактор роста-1 и интрейкин-8.

Молекулярные структуры препаратов, предназначенных для интравитреального применения, варьируют от аптамеров РНК (пегаптаниб) до полноразмерных моноклональных антител (mAb: бевацизумаб) к Fab-фрагментам (ранибизумаб) и конъюгату антитела (афлиберцепт). Кроме того, одноцепочечный варибельный фрагмент (scFv: бролуцизумаб), биспецифическое моноклональное антитело (фарицимаб) и DARPIn (аби-гар пегол) показывают многообещающие результаты по результатам клинических исследований. Эти препараты предназначены для интравитреального введения при нВМД и ДМО и, таким образом, предоставляют уникальную возможность для непосредственного анализа лекарств с различными структурами и их эффективностью. С появлением оптической когерентной томографии сетчатки можно изучать, регистрировать и сравнивать патологический статус заболевания *in vivo* и влияние препаратов на патологические процессы. Изменения в уровнях интравитреальной жидкости, субретинальной жидкости являются прямым индикатором способности этих молекул проникать в ткань.

Тем не менее формирование субретинального фиброза у ряда пациентов препятствует дальнейшему улучшению зрения, несмотря на проводимое лечение. Большое количество рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показало, что субретинальный фиброз развивается почти у 50 % пациентов в течение 2 лет, несмотря на получаемую терапию. Большой интерес представляет появление препаратов, влияющих на aberrantный ангиогенный процесс [8].

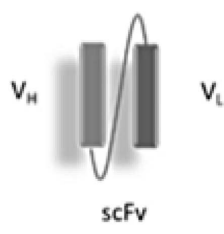
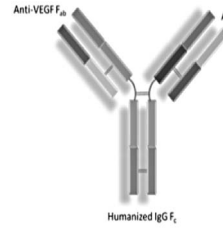
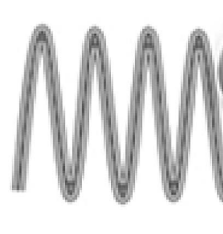
БРОЛУЦИЗУМАБ («НОВАРТИС ФАРМА», ШВЕЙЦАРИЯ)

Новый препарат бролуцизумаб («Новартис Фарма», Вискью) одобрен для использования в Соединенных Штатах в 2019 году, а также прошел регистрацию в Министерстве здравоохранения РФ в 2020 году.

Бролуцизумаб (RTH258) был разработан компанией ESBATech (ES-BATech AG — Schlieren ZH, Швейцария) первоначально под названием ESBA1008 — ингибитор гуманизированного одноцепочечного фрагмента антитела (scFv) всех изоформ фактора роста эндотелия сосудов-A (VEGF-A). По сравнению с полным антителом или Fab-фрагментом бролуцизумаб представляет собой одноцепочечный фрагмент антитела, наименьшую функциональную субъединицу антитела, которая все еще сохраняет полную связывающую способность с нацеленной мишенью. Бролуцизумаб имеет молекулярную массу 26 кДа, что, в свою очередь, намного меньше, чем бевацизумаб (149 кДа), афлиберцепт (115 кДа) или ранибизумаб (48 кДа) [6, 10, 11].

Меньшая молекулярная масса позволила уместить более высокую молярную концентрацию лекарственного средства в 50 мкл интравитреальной инъекции с дозировкой препарата в 6 мг. Меньший размер молекулы бролуцизумаба обеспечивает возможность эффективного

Таблица 1. Сравнительная характеристика анти-VEGF-препаратов [9]**Table 1.** Comparative characteristics of anti-VEGF drugs [9]

	Бролуцизумаб	Фарисумаб	Абиципар Пегол
Фирма-производитель / Company manufacturer	«Новартис Фарма», Швейцария	Roche, Швейцария	Allergan, Ирландия
Тип молекулы / Molecule type	scFV-фрагмент	Fab-фрагмент и модифицированный фрагмент, кристаллизующийся участок (область Fc)	DARPin
Вес молекулы / Molecule weight	26 kDa	150 kDa	34 kDa
Изображение / Image			
Воздействие на рецепторы / Effects on receptors	VEGF-A	Ang-2+ VEGF-A	VEGF-A
Одобрение / Acceptance	FDA* в 2019 г. для пациентов с нВМД, Минздрав РФ в 2020 г. / FDA * in 2019 for patients with nVMD, Ministry of Health of the Russian Federation 2020	3-я стадия КИ / Stage 3 CI	FDA* — не одобрен / FDA * — not approved

Примечание: * FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

Note: * FDA — United States Food and Drug Administration.

проникновения через слои сетчатки и сосудистой оболочки по сравнению с другими анти-VEGF-молекулами. В эксперименте на кроликах было показано более высокое воздействие бролуцизумаба на сетчатку глаза (в 2,2 раза), а на РПЭ и сосудистую оболочку — в 1,7 раза по сравнению с ранибизумабом.

Для бролуцизумаба характерна более высокая аффинность связывания с изоформами VEGF-A по сравнению с онкологическим препаратом бевацизумаб. В результате клинических исследований было показано, что бролуцизумаб имеет численно более высокое сродство со всеми изоформами VEGF-A при сравнении с афлиберцептом и ранибизумабом. Эффективность и безопасность различных доз бролуцизумаба по сравнению с афлиберцептом изучали в рандомизированных многоцентровых исследованиях с двойной маскировкой HAWK и HARRIER. В частности, в исследование HAWK вошли 1082 пациента с рандомизацией 1:1:1 — бролуцизумаб 3 мг, бролуцизумаб 6 мг и афлиберцепт 2 мг соответственно, в то время как в исследование HARRIER было набрано для непосредственного сравнения 1049 глаз, получавших бролуцизумаб 6 мг и афлиберцепт 2 мг. В обоих исследованиях после трех последовательных ежемесячных инъекций препарата бролуцизумаб пациентов переводили на режим введения один раз в 12 недель (с возможностью перехода на режим каждые 8 недель в зависимости от активности заболевания), в то время как афлиберцепт вводили каждые 8 недель в фиксированной дозе.

Оценку первичных результатов проводили на 48-й неделе. Острота зрения в обеих группах была сопоставима. В 50 % случаев при введении бролуцизумаба межинъекционный интервал составил 12 недель на протяжении

48 недель. В том случае когда после загрузочных инъекций (на 16-й неделе) не было необходимости проводить инъекции каждые 8 недель, вероятность сохранения интервала каждые 12 недель составляла 85,4 %. Более того, те же пациенты, достигшие 48-й недели при интервале каждые 12 недель, продолжали лечение с тем же межинъекционным промежутком до 96-й недели [4, 6].

Наличие различных типов ретиальной жидкости по данным ОКТ является качественным показателем активности заболевания. В исследовании OSPREY как бролуцизумаб, так и афлиберцепт вводили с одинаковой периодичностью (каждые 8 недель) до 40-й недели, что позволяет напрямую сравнить эффективность проводимой терапии. Анализ результатов исследования OSPREY показал, что в большей части глаз, получавших бролуцизумаб (61 % против 35 % получавших афлиберцепт), наблюдалась резорбция как ИРЖ, так и СРЖ на 40-й неделе. Кроме того, у большего процента пациентов в группе с препаратом бролуцизумаб при очередном плановом осмотре отсутствовали данные типы жидкости (75,00 % против 46,67 % пациентов с ≥ 2 визитами подряд и 68,18 % против 37,78 % с ≥ 3 визитами).

Как в HAWK, так и в HARRIER у меньшего количества пациентов, получавших бролуцизумаб 6 мг по сравнению с афлиберцептом, наблюдалась ИРЖ и/или СРЖ на 16-й неделе (35 % для HAWK и 36 % для HARRIER; $p < 0,001$ соответственно) и на 48 неделе (31 % для HAWK, 41 % в HARRIER; $p < 0,001$ соответственно). Такая же тенденция наблюдалась у пациентов с жидкостью под РПЭ на 16-й и 48-й неделе (≥ 30 % пациентов, получавших бролуцизумаб, по сравнению с афлиберцептом). Пропорции глаз с ИРЖ/СРЖ на 96-й неделе в HAWK

составляли 24 % для бролуциумаба 6 мг и 37 % для афлиберцепта ($p = 0,0002$), тогда как в HARRIER они составляли 24 % для бролуциумаба 6 мг и 39 % для афлиберцепта ($p < 0,0001$).

Результаты исследований фазы II и III показывают, что бролуциумаб обеспечивает лучший контроль за наличием интра- и субретинальной жидкости, чем афлиберцепт, во всех отделах сетчатки как при сопоставимом межинъекционном интервале 1 раз в 8 недель, так и при частоте инъекций 1 раз в 12 недель / 1 раз в 8 недель [4, 6, 10, 12].

В настоящее время проходит двухлетнее рандомизированное многоцентровое исследование KITE и KESTREL III фазы в 2 группах с двойной маскировкой для оценки эффективности и безопасности бролуциумаба по сравнению с афлиберцептом у взрослых пациентов с нарушениями зрения вследствие диабетического макулярного отека (регистрационные номера клинических испытаний ClinicalTrials.gov. NCT03481660 и NCT03481634). Пациенты были рандомизированы 1:1 в одну из двух групп. Первая группа (исследовательская) получала бролуциумаб в дозе 6 мг, вводимый пять раз с 6-недельным интервалом, затем 12-недельный интервал при стабильных показателях ОЗ и ОКТ. При выявлении признаков активности заболевания пациента переводили на режим введения 1 раз в 8 недель с возможностью увеличения интервала. Вторая группа (контрольная) включала афлиберцепт в дозе 2 мг с загрузочными дозами 1 раз с 4-недельными интервалами, а затем один раз в 2 месяца в течение поддерживающей фазы до конца исследования. 6-недельный режим дозирования бролуциумаба во время фазы загрузки был основан на результатах, полученных в I и II фазе клинических исследований, среднее время до потребности во второй инъекции составляло 75 дней [10]. Выводы будут опубликованы по окончании исследования.

Внутриглазное воспаление (ВГВ) наблюдалось у 5,3 и 2,7 % пациентов в исследованиях HAWK и HARRIER соответственно. В группе с препаратом афлиберцепт внутриглазное воспаление было <1 %. В общей сложности у 6 из 730 пациентов (0,82 %) наблюдалась окклюзия артерии сетчатки в группе с бролуциумабом 6 мг. Постмаркетинговые сообщения зарегистрировали еще одиннадцать случаев окклюзионного васкулита сетчатки. К марту 2020 года Комитет по исследованиям и безопасности в терапии Американского общества специалистов сообщил о 27 случаях внутриглазного воспаления, вызванного препаратом бролуциумаб. Американской академией офтальмологов высказаны опасения по поводу этих серьезных нежелательных явлений и необходимость раскрыть более подробную информацию. По данным постмаркетинговых публикаций по безопасности, частота ретинального васкулита составила 4,89 случая, окклюзия сосудов сетчатки 3,38 и ретинального васкула с окклюзией сосудов сетчатки 7,05 на 10 000 инъекций. Наблюдения с целью выявления внутриглазного

воспаления продолжаются и в настоящее время. Novartis регулярно предоставляет медицинскому сообществу обновленную информацию. Более подробные сведения представлены на веб-сайте www.brolucizumab.info. Рекомендуются тщательная оценка риска воспаления и постоянное наблюдение за пациентами, получающими препарат бролуциумаб [6, 10, 11].

ФАРИЦИМАБ (РОСНЕ, ШВЕЙЦАРИЯ)

Это препарат, который воздействует на несколько факторов и нацелен как на VEGF, так и на белок ангиопоэтин-2. Молекула фарицимаба характеризуется наличием биспецифического антитела, которое одновременно связывается как с VEGF-A, так и с Ang-2 и состоит из антигенсвязывающего фрагмента против Ang-2 (Fab), Fab против VEGF-A и кристаллизующегося модифицированного фрагмента (область Fc) с общим размером 150 кДа. Этот эффект «кроссовера» обеспечил высокую аффинность к обоим мишеням, также сохранив хороший профиль стабильности по сравнению с естественными антителами [8].

В стекловидном теле пациентов с диабетом, перенесших витрэктомия, было обнаружено повышение уровня как VEGF-A, так и Ang-2, что также отражает прямую корреляцию с тяжестью заболевания.

В доклиническом исследовании было показано, что как VEGF-A, так и Ang-2 являются важными факторами разрушения эндотелиального барьера.

Аналогичным образом другое исследование *in vivo* на мышцах с экспериментальной макулярной васкуляризацией показало, что двойное ингибирование VEGF-A/Ang-2 было более эффективным, чем монотерапия VEGF-A или Ang-2, при этом отмечено уменьшение отека, количества субретинальных воспалительных клеток, апоптоза клеток сетчатки.

Кроме того, на модели увеита на мышцах, вызванного эндотоксином, выявлены некоторые противовоспалительные свойства фарицимаба. В частности, было доказано, что этот биспецифический агент эффективен в отношении снижения инвазии лейкоцитов сетчатки и в подавлении транслокации NF-κB у мышей с эндотоксин-индуцированным увеитом, что также предполагает его возможную роль в воспалительных заболеваниях глаз [6, 13].

Исследования AVENUE и STAIRWAY II фазы были разработаны для оценки клинической эффективности (дизайн исследования «доказательство не меньшей эффективности») интравитреального введения препарата фарицимаб по сравнению с препаратом ранибизумаб для лечения нВМД.

В многоцентровом рандомизированном двойном маскированном исследовании AVENUE II после 36-недельного периода наблюдения в группе фарицимаба 1,5 мг ежемесячно наблюдалось улучшение ОЗ на +9,1 буквы, в 4- и 8-недельной группе фарицимаба 6,0 мг улучшение ОЗ составило 6,0 буквы, а в группе с ежемесячным введением

фарицимаба 6,0 мг прирост составил 5,9 буквы, в группе с ежемесячным введением ранибизумаба — 7,2 буквы. Во всех группах отмечалось значимое снижение ТЦЗС. С клинической точки зрения, хотя ежемесячное введение фарицимаба не обладало преимуществами по сравнению с ежемесячным введением ранибизумаба (как указано в первоначальном протоколе), общие обнадеживающие функциональные и анатомические результаты способствовали дальнейшим исследованиям III фазы.

В многоцентровом рандомизированном исследовании II фазы STAIRWAY через 24 недели у 65 % ($n = 36/55$) пациентов, получавших препарат фарицимаб, активности заболевания найдено не было. Через 40 недель среднее улучшение ОЗ по сравнению с исходным уровнем составило +11,4 (ДИ 80 %, 7,8–15,0), +9,3 (ДИ 80 %, 6,4–12,3) и +12,5 (ДИ 80 %, 9,9–15,1) соответственно для группы с ежемесячным введением ранибизумаба, 12-недельным введением фарицимаба и 16-недельным введением фарицимаба. После 52-недельного периода наблюдения среднее количество интравитреальных инъекций составило 12,9, 6,7 и 6,2 в ежемесячной группе ранибизумаба, 12-недельного фарицимаба и 16-недельного фарицимаба соответственно. Предварительно определенный режим дозирования для препарата фарицимаб — это каждые 16 недель после трех загрузочных доз [13, 14].

В многоцентровом рандомизированном двойном маскированном исследовании II фазы BOULEVARD у пациентов с ДМО через 24 недели в группе фарицимаба 6 мг было зарегистрировано значительное увеличение ОЗ по сравнению с группой 0,3 мг ранибизумаба (13,9 буквы против 10,3 буквы соответственно, $p = 0,03$). Через 24 недели процент пациентов, у которых было улучшение на 10 букв или более по сравнению с исходным уровнем, составил 59,2 % (80 % ДИ, 50,2–67,7 %) в группе ранибизумаба, 60,6 % (80 % ДИ 51,6–68,9 %) в группе фарицимаба. Более того, было доказано, что фарицимаб вызывает дозозависимое значительное снижение ТЦЗС, улучшение шкалы тяжести диабетической ретинопатии (DRSS) и увеличение времени для повторного лечения по сравнению с ранибизумабом в течение периода последующего наблюдения. В данном исследовании II фазы было доказано, что фарицимаб статистически и клинически более эффективен по сравнению с ранибизумабом на 24-й неделе у пациентов с ДМО.

В настоящее время в двух продолжающихся многоцентровых рандомизированных исследованиях III фазы LUCERNE (NCT03823300) и TENAYA (NCT03823287) сравнивается клиническая эффективность и безопасность фарицимаба и афлиберцепта у пациентов с нВМД.

Аналогичным образом в двух продолжающихся многоцентровых рандомизированных исследованиях YOSEMITE (NCT03622580) и RHINE (NCT03622593) изучается эффективность фарицимаба у пациентов с ДМО.

В многоцентровом исследовании AVENUE во II фазе у 81,7 % ($n = 214/262$) пациентов наблюдалось по крайней мере 1 нежелательное явление (НЯ) в течение всего

периода наблюдения, при этом тяжелые глазные нежелательные явления имели место у 5 пациентов. Кроме того, у 12,6 % ($n = 33/242$) участников были выявлены системные НЯ, которые не были ассоциированы с интравитреальными инъекциями. Внутриглазное воспаление было зарегистрировано соответственно у 4,5, 6,5, 5,1, 0 и 3,1 % пациентов при ежемесячном приеме ранибизумаба 0,5 мг, фарицимаба 1,5 мг, фарицимаба 6 мг, двухмесячного приема фарицимаба 6 мг и ранибизумаба 0,5 мг и ежемесячного приема фарицимаба 6 мг [15].

В исследовании STAIRWAY у 76,1 % ($n = 54/71$) пациентов также наблюдалось по крайней мере одно НЯ (81,3 % [$n = 13/16$] в группе ежемесячного приема ранибизумаба, 75,0 % [$n = 18/24$] в группе фарицимаба 12 недель и 74,2 % [$n = 23/31$] в группе фарицимаба 16 недель. В целом глазные НЯ были описаны у 39,4 % ($n = 28/71$) пациентов. О случаях эндофтальмита и отслойки сетчатки не сообщалось. У 60,5 % пациентов ($n = 43/71$) было диагностировано по крайней мере одно неглазное НЯ, однако корреляции с интравитреальными инъекциями не было.

В исследовании II фазы BOULEVARD у 224 пациентов с ДМО через 36 недель наблюдения не было зарегистрировано тяжелых глазных НЯ, включая внутриглазное воспаление, эндофтальмит или отслоение сетчатки. У 1,8 % пациентов ($n = 4/224$; 3 в группе ранибизумаба и $n = 1/224$ в группе 6,0 мг фарицимаба) возникло кровоизлияние в стекловидное тело [7, 13, 14].

ABICIPAR PEGOL (ALLERGAN, ИРЛАНДИЯ)

Препарат представляет собой DARPIn, действие которого направлено на связывание всех изоформ VEGF-A, подобно ранибизумабу. Он имеет более высокое сродство и более длительный период полувыведения из глаза, чем ранибизумаб (>13 дней по сравнению с 7,2 дня для ранибизумаба), что делает его потенциально препаратом с более длительным сроком действия и необходимостью менее частых инъекций.

Исследование REACH представляло собой многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование II фазы, в котором сравнивали 1 мг, 2 мг абиципара и ранибизумаб у «нативных» пациентов с неоваскулярной формой ВМД. МКОЗ по сравнению с исходным уровнем терапии составила +6,2, +8,3 и +5,6 буквы на 16-й и +8,2, +10,0 и +5,3 буквы на 20-й неделе для 1 мг, 2 мг абиципара и ранибизумаба соответственно. Уменьшение средней центральной толщины сетчатки (ЦТЗ) по сравнению с исходным уровнем составило 134, 113 и 131 мкм на 16-й неделе для Abicipar 1 мг, Abicipar 2 мг и ранибизумаба и 116, 103 и 138 мкм на 20-й неделе соответственно [15].

Японская когорта пациентов в исследовании BAMBOO включала 14/25 (56 %) пациентов с полипидальной хориоидальной васкулопатией (ПХВ). Среднее изменение МКОЗ по сравнению с исходным уровнем на 16-й неделе составило +6,0, +9,8 и +12,3 буквы

для пациентов с ПХВ и +9,6, +7,5 и +25,0 буквы для пациентов с остальными 3 типами неоваскуляризации в группе с 1 мг, 2 мг абиципара и ранибизумаба соответственно. Среднее изменение ТЦЗС от исходного уровня на 16-й неделе составило –268,6, –191,2 и –253,7 мкм для пациентов с ПХВ и –106,0, –204,5 и –195,5 мкм для пациентов без ПХВ в группах 1 мг, 2 мг абиципара и ранибизумаба соответственно. Результаты исследования BAMBOO также позволяют предположить, что абиципар эффективен в отношении ПХВ. Сильные стороны исследования, которые отличают BAMBOO от CYPRESS и REACH, — использование ICGA и анализа подгрупп, основанного на наличии или отсутствии ПХВ в популяции пациентов в Японии. Ограничения исследования включали небольшой размер выборки и продолжительность исследования 6 месяцев [16].

Эти обнадеживающие результаты проложили путь к исследованиям III фазы. Исследования SEQUOIA и CEDAR включали пациентов с неоваскулярной ВМД, разделенных на три группы: три ежемесячные инъекции по 2 мг с последующей инъекцией каждые 8 недель, две ежемесячные инъекции по 2 мг с последующей инъекцией через 8 недель и каждые 12 недель после этого, ежемесячные инъекции ранибизумаба. Результаты этих исследований показали высокий уровень (более 90 %) стабильного зрения во всех трех группах.

В исследовании SEQUOIA процент пациентов на 52-й неделе со стабильным зрением в группе абиципар пегола с ежемесячным введением препарата составил 94,8 и 91,3 % среди тех, кто получал абиципар каждые 8 и 12 недель соответственно. Данные результаты сопоставимы с данными 96 % пациентов, у которых отмечалась стабилизация зрения в группе с ежемесячным введением препарата ранибизумаба. В исследовании CEDAR доля пациентов со стабилизацией зрения в группах абиципар пегол с режимом введения препарата 8 и 12 недель составила 91,7 и 91,2 % соответственно. Ежемесячный прием ранибизумаба продемонстрировал стабильность зрения у 95,5 % пациентов.

В обоих исследованиях на 52-й неделе острота зрения увеличилась на 8,9 буквы у пациентов в группе

с 8-недельным интервалом и 7,4 буквы в группе, в которой межинъекционный интервал составлял 12 недель, по сравнению с группой с ранибизумабом, в которой улучшение ОЗ составило 9,4 буквы [16].

Однако при этом отмечалась относительно высокая частота внутриглазного воспаления (увеит или витрит) на фоне интравитреальных инъекций препарата абиципар пегол — 10,4 % в исследовании REACH, 15,3 % — в CEDAR и SEQUOIA и 7,5 % — в исследованиях BAMBOO и CYPRESS, что значительно выше, чем стремящиеся к нулю показатели у ранибизумаба и других анти-VEGF-препаратов. Следует отметить, что большинство случаев внутриглазного воспаления (ВГВ) были легкими, а тяжелые ВГВ (потеря трудоспособности в повседневной жизни и в работе) наблюдались у 3,5 % пациентов, получавших препарат абиципар, в исследовании CEDAR и SEQUOIA. Чтобы решить эту проблему с целью получения более очищенного препарата, был изменен производственный процесс. В исследование MAPLE с использованием модифицированной формулы включено и рандомизировано 123 пациента с нВМД и дозой препарата 2 мг или при имитации инъекции. Общие показатели ВГВ составили 8,9 %, и только в одном случае (1,6 %) тяжелое ВГВ¹ [17].

В статье мы попытались обобщить данные литературы о разрабатываемых и готовых к выходу новых анти-VEGF-препаратах. Надеемся, что появление этих препаратов на рынке позволит уменьшить инъекционную нагрузку на больного и оптимизировать материальные затраты. Имеющиеся разработки позволяют не сомневаться в скором появлении и нового поколения препаратов данного направления, как, например, проходящий в настоящее время 2B фазу клинических исследований препарат GB-102 фирмы Graybug, предназначенный для интравитреального введения дважды в год [4].

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Будзинская М.В. — написание текста, научное редактирование;

Плюхова А.А. — написание текста; техническое редактирование, оформление библиографии; подготовка иллюстраций.

¹ <https://www.molecularpartners.com/allergan-and-molecularpartners-announce-topline-safety-results-from-maple-исследование-участника-пегол/>

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Петрачкова М.С., Сайдашева Э.И., Петрачков Д.В., Буяновская С.В. Современные подходы к прогнозированию активной ретинопатии недоношенных (1-й тип) *Вестник офтальмологии*. 2019;135(4):50–59. [Petrachkova M.S., Saidasheva E.I., Petrachkov D.V., Buyanovskaya S.V. Modern approaches to predicting the development of active type 1 retinopathy of prematurity. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2019;135(4):50–59 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/ofalma201913504150
- Гамидов А.А., Дуржинская М.Х., Макашова Н. В. Персистирующая артерия стекловидного тела у взрослого (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии*. 2020;4(2):214–218. [Gamidov A.A., Durzhinskaya M.H., Makashova N.V., Sakalova E.D., Velieva I.A. Persistent vitreous artery in an adult (clinical observation). *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2020;4(2):214–218 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/ofalma2020136042214
- Шеремет Н.Л., Микаелян А. А., Андреев А. Ю., Киселев С. Л. Возможности лечения заболеваний сетчатки, сопровождающихся повреждением ретинального пигментного эпителия. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(5-2):226–234. [Sheremet N.L., Mikaelyan A.A., Andreev A.Yu., Kiselev S.L. Possibilities of treating retinal diseases in patients with damaged retinal pigment epithelium. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2019;135(5-2):226–234 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/ofalma2019135052226
- Samanta A., Aziz A.A., Jhingan M., Singh S.R., Khanani A.M., Chhablani J. Emerging Therapies in Neovascular Age-Related Macular Degeneration in 2020. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2020 May-Jun;9(3):250–259. DOI: 10.1097/APO.0000000000000291
- Бубнова И.А., Кургузова А.Г. Изменения уровня ВГД после интравитреальных инъекций. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(4):47–51. [Bubnova I.A., Kurguzova A.G. Changes in intraocular pressure after intravitreal injections. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2018;134(4):47–51 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/ofalma201813404147
- Kim H.M., Woo S.J. Ocular Drug Delivery to the Retina: Current Innovations and Future Perspectives. *Pharmaceutics*. 2021 Jan 15;13(1):108. DOI: 10.3390/pharmaceutics13010108
- Khan M., Aziz A.A., Shafi N.A., Abbas T., Khanani A.M. Targeting Angiopoietin in Retinal Vascular Diseases: A Literature Review and Summary of Clinical Trials Involving Faricimab. *Cells*. 2020 Aug 10;9(8):1869. DOI: 10.3390/cells9081869

8. Al-Kharsan H., Hussain R.M., Ciulla T.A., Dugel P.U. Innovative therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Oct;20(15):1879–1891. DOI: 10.1080/14656566.2019.1636031
9. Campa C. New Anti-VEGF Drugs in Ophthalmology. *Curr Drug Targets*. 2020;21(12):1194–1200. DOI: 10.2174/1389450121666200428101738
10. Bulirsch L.M., Saßmannshausen M., Nadal J. Short-term real-world outcomes following intravitreal brolucizumab for neovascular AMD: SHIFT study. *British Journal of Ophthalmology* Published Online First: 12 April 2021. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-318672
11. Garweg J.G. A Randomized, Double-Masked, Multicenter, Phase III Study Assessing the Efficacy and Safety of Brolucizumab versus Aflibercept in Patients with Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema (KITE). *Klin Monbl Augenheilkd*. 2020 Apr;237(4):450–453. DOI: 10.1055/a-1101-9126
12. Holz F.G., Dugel P.U., Weissgerber G., Hamilton R., Silva R., Bandello F., Larsen M., Weichselberger A., Wenzel A., Schmidt A. Single-Chain Antibody Fragment VEGF Inhibitor RTH258 for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Controlled Study. *Ophthalmology*. 2016;123:1080–1089. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.12.030
13. Nicolò M., Ferro Desideri L., Vagge A., Traverso C.E. Faricimab: an investigational agent targeting the Tie-2/angiopoietin pathway and VEGF-A for the treatment of retinal diseases. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021 Mar;30(3):193–200. DOI: 10.1080/13543784.2021.1879791
14. Sharma A., Kumar N., Kuppermann B.D., Bandello F., Loewenstein A. Faricimab: expanding horizon beyond VEGF. *Eye (Lond)*. 2020 May;34(5):802–804. DOI: 10.1038/s41433-019-0670-1
15. Khanani A.M., Patel S.S., Ferrone P.J., Osborne A., Sahni J., Grzeschik S., Basu K., Ehrlich J.S., Haskova Z., Dugel P.U. Efficacy of Every Four Monthly and Quarterly Dosing of Faricimab vs Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The STAIRWAY Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Sep 1;138(9):964–972. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.2699
16. Ferro Desideri L., Traverso C.E., Nicolò M. Abicipar pegol: an investigational anti-VEGF agent for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020 Jul;29(7):651–658. DOI: 10.1080/13543784.2020.1772754
17. Hussain R.M., Weng C.Y., Wykoff C.C., Gandhi R.A., Hariprasad S.M. Abicipar pegol for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther*. 2020 Sep;20(9):999–1008. DOI: 10.1080/14712598.2020.1782379

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Будзинская Мария Владимировна

доктор медицинских наук, заведующая отделом клинических исследований в офтальмологии, заместитель директора по научной работе

ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-5507-8775>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Плюхова Анна Александровна

кандидат медицинских наук, научный сотрудник

ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-7390-759X>

ABOUT THE AUTHORS

Scientific Research Institute of Eye Diseases

Budzinskaya Maria V.

MD, head of the Department of clinical trials in ophthalmology, deputy director for research

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-5507-8775>

Scientific Research Institute of Eye Diseases

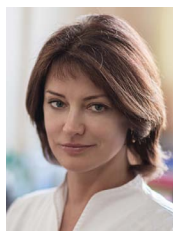
Plyukhova Anna A.

PhD, research officer

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-7390-759X>

Роль митозафии при наследственных оптических нейропатиях. Обзор литературы

Н.А. Андреева¹Н.Л. Шеремет¹Ю.К. Мураховская¹А.А. Даял², А.А. Минин²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

² ФГБУН «Институт белка» Российской академии наук
ул. Вавилова, 34, Москва, 119334, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3S):646–653

В обзоре литературы рассматривается роль митозафии при наследственных оптических нейропатиях. Митохондрии, внутриклеточные двухмембранные органеллы, одни из основных компонентов всех эукариотических клеток, выполняют множество различных функций в клетке. Однако основная функция митохондрий — снабжение клеток энергией в форме АТФ. Синтез АТФ осуществляется благодаря работе пяти белковых комплексов дыхательной цепи, основные компоненты которой располагаются на внутренней мембране митохондрий. Известно, что белки, образующие все комплексы дыхательной цепи (кроме II), кодируются и ядерными, и митохондриальными генами. Нарушения в работе электрон-транспортной цепи митохондрий приводят к развитию митохондриальных заболеваний, которые могут возникать в результате мутаций как в мтДНК, так и в яДНК. Наиболее распространенными митохондриальными заболеваниями органов зрения являются наследственные оптические нейропатии (НОН), такие как наследственная оптическая нейропатия Лебера (НОНЛ). Основной причиной, приводящей к заболеванию, являются мутации генов митохондриальных белков, приводящие к нарушению работы комплексов дыхательной цепи (преимущественно I), что в результате приводит к повреждению митохондрий. Для своевременного удаления поврежденных митохондрий в клетках имеются специальные регуляторные системы, ответственные за обнаружение, изоляцию и деградацию этих органелл при помощи специфической формы аутофагии, митозафии. Для нормального функционирования клеткам необходимо поддерживать постоянный баланс между биогенезом митохондрий и процессами митозафии, нарушение этого баланса приводит к развитию заболеваний. Было выявлено, что при НОНЛ нарушена митозафия, которая является важным механизмом защиты ганглиозных клеток сетчатки. Таким образом, активация митозафии у таких пациентов может иметь определенное терапевтическое значение. Представлен обзор некоторых фармакологических препаратов, таких как рапамицин, трегалоза, метформин, спермидин, NAD⁺, способных индуцировать митозафию и тем самым замедлять развитие патологического процесса у больных наследственными оптическими нейропатиями, в частности НОНЛ.

Ключевые слова: митохондриальные оптические нейропатии, наследственная оптическая нейропатия Лебера, наследственные оптические нейропатии, митозафия, аутофагия, активация митозафии

Для цитирования: Андреева Н.А., Шеремет Н.Л., Мураховская Ю.К., Даял А.А., Минин А.А. Роль митозафии при наследственных оптических нейропатиях. *Офтальмология*. 2021;18(3S):646–653. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-646-653>

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

Конфликт интересов отсутствует



The Role of Mitophagy in Hereditary Optic Neuropathies. Literature Review

N.A. Andreeva¹, N.L. Sheremet¹, Yu.H. Murakhovskaya¹, A.A. Dayal², A.A. Minin²

¹ Research Institute of Eye Diseases

Rossolimo str., 1 A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

² Institute of Protein Research of Russian Academy of Sciences

Vavilova str., 34, Moscow, 119334, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):646–653

The role of mitophagy in hereditary optic neuropathies is considering in this review. Mitochondria are intracellular double membrane organelles. They are one of the main components of all eukaryotic cells, they perform many different functions in the cell. However, the main function of mitochondria is to supply cells with energy in the form of ATP. The ATP synthesis is carried out due to the respiratory chain five protein complexes work, the main components of the chain are located in the inner mitochondrial membrane. It is known that proteins that form all respiratory chain complexes (except II) are encoded by both nuclear and mitochondrial genes. The mitochondrial electron transport chain dysfunction leads to the mitochondrial diseases development, which can be a result of mutations both in mtDNA and in nDNA. The most common eye mitochondrial diseases are hereditary optic neuropathies (HON), such as Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON). The main cause leading to the disease are mtDNA mutations. These mutations lead to the respiratory chain complexes dysfunction (mainly I), which results in mitochondrial damage. To remove damaged mitochondria in time, cells have special regulatory systems. These systems are responsible for the damaged mitochondria detection, isolation and degradation through a specific form of autophagy, mitophagy. For normal functioning, cells need to maintain a constant balance between mitochondrial biogenesis and mitophagy. A violation of this balance leads to the disease. It was revealed that mitophagy, an important retinal ganglion cells protection mechanism, is impaired in patients with LHON. The mitophagy activation may have the therapeutic potential. Some pharmacological agents activate mitophagy and thereby slow down the disease development in patients with hereditary optic neuropathies, such as LHON. Some of them, such as rapamycin, trehalose, metformin, spermidine, NAD⁺, are described in the review.

Keywords: mitochondrial optic neuropathies, Leber's hereditary optic neuropathy, hereditary optic neuropathies, mitophagy, autophagy, mitophagy activation, autophagy activation

For citation: Andreeva N.A., Sheremet N.L., Murakhovskaya Yu.H., Dayal A.A., Minin A.A. The Role of Mitophagy in Hereditary Optic Neuropathies. Literature Review. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3S):646–653. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-646-653>

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

There is no conflict of interests

ОБЩИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ МИТОХОНДРИЙ. ДЫХАТЕЛЬНАЯ ЦЕПЬ

Митохондрии — внутриклеточные органеллы, окруженные двумя мембранами и являющиеся одним из основных компонентов всех эукариотических клеток. Наружная мембрана митохондрий проницаема для небольших молекул, не превышающих 5 кДа, в то время как внутренняя мембрана, окружающая матрикс, непроницаема для заряженных молекул, и на ней формируется трансмембранный потенциал. Основной функцией митохондрий является снабжение клеток энергией в форме АТФ. Помимо этого, митохондрии выполняют в клетке множество других функций, среди которых можно выделить метаболизм аминокислот, бета-окисление жирных кислот, синтез гема, мочевины и многих других важных компонентов [1, 2]. Кроме того, они участвуют в регуляции концентрации ионов кальция в цитоплазме и во многих других регуляторных процессах, включая программируемую клеточную смерть — апоптоз [3].

Практически все функции митохондрий зависят от их мембранного потенциала, основным источником которого является дыхательная цепь, компоненты которой расположены во внутренней мембране [1, 2]. Эти

компоненты представляют собой пять белковых комплексов (I–V), каждый из которых состоит из нескольких белков и различных кофакторов. При переносе электронов от углеводных субстратов к кислороду вдоль дыхательной цепи комплексы I, III и IV перекачивают протоны из матрикса митохондрий в межмембранное пространство, за счет этого со стороны матрикса внутренняя мембрана становится отрицательно заряженной, а со стороны межмембранного пространства положительно заряженной. Энергия трансмембранного потенциала затем расходуется на синтез АТФ в результате работы V АТФ-синтазного комплекса, через который протоны возвращаются из межмембранного пространства в матрикс [1]. Энергия потенциала расходуется не только на синтез АТФ, но и на АТФ/АДР-обмен между матриксом и межмембранным пространством, на транспорт различных компонентов (в том числе белков) внутрь митохондрий, ионов Ca²⁺ и др. [4].

В митохондриях определено около 1500 белков, кодирующихся в основном генами, расположенными в ядерной ДНК (ядДНК), в то время как 13 белков, которые являются основными структурными компонентами I, III, IV и V комплексов дыхательной цепи, кодируются митохондриальной ДНК (мтДНК) [5, 6]. Таким образом,

N.A. Andreeva, N.L. Sheremet, Yu.H. Murakhovskaya, A.A. Dayal, A.A. Minin

Contact information: Andreeva Nataliya A. natalia.hanakova@gmail.com

The Role of Mitophagy in Hereditary Optic Neuropathies. Literature Review

белки, образующие все комплексы дыхательной цепи (кроме II), кодируются как ядерными генами, так и митохондриальными.

В I комплексе (НАДН-убихинон-оксидоредуктаза), являющемся самым большим, 38 белков кодируются ядерными генами и 7 белков (ND1, ND2, ND3, ND4L, ND4, ND5, ND6) — митохондриальными генами [7, 8]. III комплекс состоит из 11 полипептидов, среди которых цитохром b кодируется мтДНК, а гены остальных белков кодируются хромосомными генами. Митохондриальными генами кодируются также 3 полипептида IV комплекса и 2 полипептида V комплекса, состоящие из 13 белков каждый. II комплекс — единственный в дыхательной цепи, все субъединицы которого кодируются яДНК [8].

МИТОХОНДРИАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ

Нарушения в работе электрон-транспортной цепи митохондрий приводят к патологическим состояниям, известным как митохондриальные болезни, образующим большую группу. Среди них встречаются метаболические синдромы, нейродегенеративные заболевания, миопатии, онкологические заболевания, обусловленные генетическими, структурными, биохимическими дефектами митохондрий, снижением синтеза АТФ, недостаточностью энергетического обмена [9–11]. Митохондриальные болезни возникают в результате мутаций как в мтДНК, так и в генах, кодирующих митохондриальные белки, в яДНК. Такие болезни встречаются с частотой 1,6 на 5000 [12]. В настоящее время установлено, что митохондриальные болезни являются результатом более чем 250 моногенных мутаций, обнаруженных в этих двух геномах [13]. В результате такого распределения генных дефектов митохондриальные заболевания являются очень разнородной группой и проявляются в любом возрасте, поражая разные типы тканей.

К настоящему времени выявлено более 200 заболеваний, причиной которых являются мутации мтДНК [12]. Наследование мутантных генов в мтДНК отличается от классического менделевского в трех важнейших аспектах: а) материнское наследование; б) гетероплазмия (одновременно существование в клетке нормальной и мутантной мтДНК); в) митотическая сегрегация (оба типа мтДНК в процессе деления клетки могут распределяться случайным образом между дочерними клетками). Такие особенности наследования митохондриальных болезней определяют выраженный фенотипический полиморфизм и разнообразие симптомов [14]. Они проявляются нарушением работы различных органов и систем с преимущественным поражением тканей с высоким потреблением энергии. В первую очередь страдают такие ткани, как нервная (энцефалопатии, полинейропатии), мышечная (миопатии), а также сердечная (кардиомиопатии), почки, печень, эндокринная система [15]. Неврологические симптомы митохондриальных заболеваний часто распространяются на различные органы.

Известно, что зрительный процесс требует больших затрат энергии [16, 17], по-видимому, поэтому наблюдается высокое содержание митохондрий в зрительных нейронах, представленных в основном ганглиозными клетками сетчатки (ГКС), и качество зрения зависит от функций митохондрий. Такой вывод основан на том, что с митохондриальной патологией часто связаны случаи оптической нейропатии и заболевания сетчатки, которые обычно приводят к полной потере зрения у пациентов [18, 19].

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ОПТИЧЕСКИЕ НЕЙРОПАТИИ

Наиболее распространенными митохондриальными заболеваниями органа зрения являются наследственные оптические нейропатии (НОН). По типу их наследования выделяют митохондриальные, аутосомно-доминантные, X-сцепленные и аутосомно-рецессивные НОН [19]. Первой установленной митохондриальной болезнью была наследственная оптическая нейропатия Лебера (НОНЛ).

НОНЛ — заболевание, вызываемое мутациями генов в мтДНК, кодирующих белки первого комплекса дыхательной цепи, и встречающееся с частотой 1 на 30 000 [20]. В результате НОНЛ наблюдается окислительный стресс, который приводит к гибели ГКС и снижению зрения. В 90–95 % случаев у пациентов с НОНЛ определяется одна из трех наиболее часто встречающихся мутаций: m.11778G>A в гене ND4, m.3460G>A в гене ND1 и m.14484T>C в гене ND6. Согласно данным международной базы Mitomap, помимо этих трех основных, к мутациям, вызывающим НОНЛ, относятся еще 16 более редких. Все эти мутации в разной степени приводят к нарушению функций I комплекса дыхательной цепи митохондрий, что приводит к патологии разной степени тяжести. Однако остается неясным, почему симптомы НОНЛ значительно чаще проявляются у мужчин, чем у женщин, и вообще не наблюдаются у некоторых носителей этих мутаций [20]. Хотя основными причинами, приводящими к заболеванию, являются мутации, нарушающие работу I комплекса дыхательной цепи, в настоящее время предполагается, что целый ряд вторичных генетических и эпигенетических факторов может также играть существенную роль в развитии клинической симптоматики НОНЛ [21, 22].

Поскольку мутации генов митохондриальных белков могут приводить к повреждениям митохондрий, предполагается, что степень патологических изменений на клеточном уровне зависит от эффективности контроля качества этих органелл. Для своевременного удаления поврежденных митохондрий в клетках имеются специальные регуляторные системы, ответственные за обнаружение, изоляцию и деградацию этих органелл при помощи аутофагии [23]. Можно предположить, что в ряде случаев отсутствие симптомов у носителей мутаций, характерных для НОНЛ, объясняется наличием высоко эффективной системы митофагии, специфической

формы аутофагии, ответственной за контроль качества митохондрий [24].

МИТОФАГИЯ

Митофагия — это тип избирательной аутофагии. В процессе митофагии некоторые митохондрии изолируются от всех остальных молекул и органелл клетки в двухмембранной органелле — аутофагосоме, в которой митохондрии доставляются в лизосомы, где происходит их разрушение [25]. Процесс начинается с формирования фагофоры в местах контактов эндоплазматического ретикулума и митохондрий. Фагофора постепенно удлиняется и замыкается на себя, формируя зрелую аутофагосому [26]. Избирательность аутофагии обуславливается наличием в клетках специальных белков-рецепторов, которые физически связывают подлежащую разрушению структуру в цитоплазме (в случае митофагии — митохондрию) с белками на аутофагосоме. Рецепторы аутофагии связываются со структурами на митохондрии, которые служат сигналами к ее уничтожению, и одновременно взаимодействуют с белками семейства ATG8, которые закреплены в мембране фагофоры и аутофагосомы [25].

Некоторые из рецепторов распознают на поверхности митохондрий белок убиквитин, являющийся одним из сигналов аутофагии при снижении их потенциала. Одним концом эти рецепторы связываются с убиквитином, а другим — с белком ATG8. Такой тип митофагии называется убиквитин-зависимым. Другие рецепторы, например митохондриальный белок NIX, напрямую связываются с ATG8 на поверхности аутофагосом независимо от убиквитина [27]. В качестве рецептора митофагии может служить и липид кардиолипин, который при повреждении митохондрий меняет свою локализацию во внутренней мембране и оказывается на наружной поверхности митохондрии, где связываются с ATG8 [28]. В результате взаимодействия рецепторов митофагии и белков ATG8 аутофагосома избирательно окружает митохондрию. После этого митофагосома сливается с лизосомой, ферменты которой разрушают митохондрию, а продукты деградации выбрасываются обратно в цитоплазму, где могут быть повторно использованы [27].

В результате митофагии клетки избавляются как от поврежденных митохондрий, разрушение которых могло бы стать причиной апоптоза, так и от нормальных митохондрий при выполнении программ развития и дифференцировки [25]. Таким образом, митофагию можно разделить на три типа: 1) базальную, 2) вызванную стрессом и 3) программируемую.

В большинстве типов клеток есть некоторый постоянный, то есть базальный, уровень митофагии, при помощи которого поддерживается гомеостаз митохондриальной сети: удаляются старые или испортившиеся ее участки, а взамен синтезируются новые митохондрии. Таким образом, биогенез митохондрий

и митофагия, являясь двумя противоположными процессами, регулируют гомеостаз митохондрий и поддерживают необходимое количество и качество митохондрий. Нарушение их баланса приводит к целому ряду патологий у людей [25].

Активация митофагии может быть вызвана и различными стрессовыми факторами. Повреждение белков цепи переноса электронов ведет к снижению мембранного потенциала митохондрий и увеличению концентрации активных форм кислорода, избыток которых может привести к апоптозу, и, чтобы его избежать, поврежденные митохондрии удаляются при помощи митофагии [29]. Одним из сигнальных путей, ответственных за индукцию митофагии, является использование киназы PINK1 и убиквитин-лигазы Parkin, мутации в которых были выявлены при болезни Паркинсона [30, 31]. В митохондриях с высоким мембранным потенциалом киназа PINK1 переносится на внутреннюю мембрану митохондрий, где расщепляется специальной протеазой. При снижении потенциала PINK1 остается на внешней мембране митохондрий [30] и фосфорилирует Parkin, тем самым повышая его убиквитин-лигазную активность. Это запускает процесс убиквитинирования митохондрий, который служит сигналом для запуска митофагии [31].

Помимо прямого участия в митофагии, PINK1 и Parkin участвуют и в регуляции апоптоза, снижая или повышая активность апоптотических факторов в зависимости от степени повреждения митохондрий [32]. Таким образом, митофагия служит защитным механизмом, направленным на сохранение целой клетки, при этом жертвуя только поврежденными митохондриями. Этот механизм может быть особенно полезным в неделящихся постмитотических клетках, таких как нейроны, для которых цена апоптоза слишком велика [30].

В процессе дифференцировки в некоторых клетках запускается путь программируемой митофагии, в результате которой клетки избавляются от нормальных органелл. Так, во время созревания эритроцитов ретикулоциты полностью избавляются от всей митохондриальной сети [33]. В других типах клеток митофагия наблюдается во время метаболического перепрограммирования, при котором они переключаются с окислительного фосфорилирования в качестве основного пути синтеза АТФ на гликолиз. Такой феномен хорошо описан для раковых клеток и для ганглиозных клеток сетчатки на этапах их созревания из нейробластов [34]. Метаболический переход в этих клетках сетчатки запускает гипоксия, которая является сильным стимулом митофагии [35]. Гипоксические условия приводят к усилению синтеза белка HIF1 α , который предположительно усиливает синтез рецептора аутофагии NIX. Белок NIX запускает митофагию, что ведет к снижению количества митохондрий в созревающих ганглиозных клетках сетчатки и их переходу на гликолиз. В исследовании Esteban-Martínez и соавт. было показано, что у мышей,

у которых был выбит ген *Nix*, наблюдается сниженное количество дифференцировавшихся ганглиозных клеток в процессе развития сетчатки. Было также показано, что аксоны клеток сетчатки имеют выраженные нарушения морфологии. Такое перепрограммирование, сопровождаемое активной митофагией, является адаптацией к гипоксии. В постнатальном развитии метаболическое перепрограммирование ганглиозных клеток сетчатки идет в обратную сторону — от гликолиза к окислительному фосфорилированию [36]. Такой переход предполагает биогенез новых митохондрий, которых очень много в ганглиозных клетках сетчатки взрослого [37].

Таким образом, регуляция процессов митофагии и биогенеза митохондрий на разных этапах развития зрительных клеток, а в особенности ганглиозных клеток сетчатки, очень важна для нормального функционирования. Ее нарушения приводят к различным патологиям, в частности к НОНЛ, что вызывает серьезные нарушения зрения [38].

МИТОФАГИЯ ПРИ НОНЛ

Большой вклад в исследования патогенеза на клеточном уровне при НОНЛ внесли работы, использующие в качестве модели гибридные клетки, или цибриды. Такие клетки получены путем слияния лишенных ядер клеток с мутациями в мтДНК, взятых от больных, и нормальных клеток, в которых митохондрии искусственно лишены мтДНК. Такие цибриды имеют фенотип, обусловленный мутациями в мтДНК, независимо от генов яДНК. Таким образом, любые функциональные отличия между цибридами и контрольными клетками обусловлены мутациями в мтДНК [39].

Ранние исследования показали, что цибриды с «первичными» мутациями НОНЛ (m.3460G>A, m.11778G>A, m.14484T>C) продуцируют меньше АТФ, имеют низкий митохондриальный потенциал, производят больше активных форм кислорода (АФК) и имеют повышенную концентрацию ионов кальция в цитоплазме [40]. При культивировании в среде без глюкозы, но с галактозой такие клетки в большей степени подвержены апоптозу, чем контрольные клетки [41], поскольку в таких условиях гликолиз затруднен и основным источником АТФ является окислительное фосфорилирование. Эти данные позволяют предположить, что причиной смерти клеток является повреждение комплекса I, связанное с НОНЛ [41].

Однако неполная пенетрантность НОНЛ остается загадкой. Почему гибель клеток зрительных ганглиев не наблюдается у всех носителей мутаций? Так, при гомоплазии мутаций НОНЛ симптомы наблюдаются у 50 % мужчин и у 10–15 % женщин от общего числа носителей. Иногда симптомы НОНЛ могут развиваться у одного члена семьи, но отсутствовать у других [40]. Следовательно, «первичные» мутации НОНЛ необходимы, но недостаточны для развития заболевания. Предполагается, что нарушение I комплекса

дыхательной цепи митохондрий может быть компенсировано несколькими разными способами и для проявления симптомов НОНЛ необходимы другие нарушения, связанные с этими компенсаторными механизмами.

Одним из таких механизмов является увеличение митохондриальной массы в клетках. Было показано, что в фибробластах у бессимптомных носителей мутаций НОНЛ количество митохондрий и мтДНК больше, чем у больных и даже чем у здоровых людей. В их клетках скорость биогенеза митохондрий была выше, и авторы предположили, что активный биогенез митохондрий у носителей может выполнять защитную роль, предотвращая проявление симптомов НОНЛ [42]. Другим способом компенсации может быть эффективное избавление от испорченных митохондрий, то есть повышенная митофагия.

Однако дальнейшие исследования на цибридах показали, что у больных НОНЛ процесс митофагии недостаточно активен. Было показано, что в цибридах, полученных из клеток больных из нескольких китайских семей с мутацией в гене ND5 (m.12338T>C), наблюдалось снижение митофагии и усиление апоптоза [43]. В другом исследовании было также показано, что в цибридах с мутациями m.11778G>A и m.3460G>A процесс митофагии был существенно нарушен. Активация митофагии при помощи рапамицина или трегалозы приводила к снижению апоптоза [44]. В еще одной работе было обнаружено, что цибриды с высоким уровнем гетероплазии (более 80 %) по «первичным» мутациям m.3460G>A и m.11778G>A формировали меньше аутофагосом в галактозной среде, чем цибриды дикого типа. Эти же цибриды синтезировали меньше рецепторов аутофагии — NIX, что может говорить о нарушениях процессов аутофагии [45]. Важное наблюдение было сделано в работе на цибридах, полученных из клеток, содержащих как нормальные, так и митохондрии с мутацией m.11778G>A. Индукция митофагии рапамицином вызвала избирательное уничтожение митохондрий в цибридах. Инкубация таких клеток с рапамицином в течение 20 недель приводила к снижению уровня гетероплазии в мтДНК (m.11778G>A) с 71 до 13 %, при этом количество мтДНК в клетках не снижалось, свидетельствуя об избирательном уничтожении поврежденных митохондрий [46].

Разница в уровне биогенеза митохондрий и митофагии между носителями НОНЛ, больными и здоровыми людьми может объяснить феномен неполной пенетрантности. Недостаточный уровень митофагии ведет к гибели ганглиозных клеток сетчатки, но если митофагия эффективна, а уровень биогенеза достаточно высок, то клетки не погибают и симптомы НОНЛ не проявляются.

Несмотря на то что мутации при НОНЛ передаются как мужчинам, так и женщинам, заболеваемость среди мужчин преобладает. Так, было показано, что женские ткани имеют большее количество функциональных

митохондрий, мтДНК, митохондриальных белков, факторов транскрипции митохондриальных генов, а также эффективнее поддерживают мембранный потенциал митохондрий в ответ на стресс [47]. Предполагается, что одной из причин таких различий может быть наличие половых гормонов [48]. Так, на митохондриях ганглиозных клеток сетчатки были обнаружены специфические рецепторы ER β к эстрогенам — женским половым гормонам. При добавлении фитоэстрогенов, природных эстрогеноподобных соединений, к цибридам клеток, несущим мутацию НОНЛ m.11778G>A, наблюдалось снижение апоптоза и усиление митохондриального биогенеза [49]. Такой эффект можно объяснить активацией аутофагии, так как в большинстве типов клеток активация рецепторов ER β ведет и к ее активации [48].

Все эти результаты дают основания полагать, что митофагия является важным механизмом защиты ганглиозных клеток сетчатки от апоптоза. Степень активности митофагии может быть одним из важных факторов, объясняющим неполную пенетрантность НОНЛ. Более того, данные о снижении апоптоза в цибридах, несущих мутацию НОНЛ, после активации митофагии [44, 46] указывают на возможность разработки эффективной лекарственной терапии при НОНЛ.

ИНДУКЦИЯ МИТОФАГИИ КАК СРЕДСТВО ЛЕЧЕНИЯ НОНЛ

Из сказанного выше следует, что увеличение клиренса поврежденных митохондрий за счет активации митофагии замедляет развитие патологического процесса либо смягчает симптоматику при различных нейродегенеративных заболеваниях, например болезни Альцгеймера [50]. Поскольку активацию митофагии можно вызвать при помощи некоторых известных фармакологических препаратов (например, рапамицина), мы рассмотрим сведения о них отдельно.

Рапамицин. Одним из наиболее хорошо изученных активаторов аутофагии является рапамицин, который ингибирует протеинкиназу mTOR. Одним из следствий ингибирования mTOR рапамицином является активация митофагии [51]. Исследования на клеточных моделях с мутациями НОНЛ показали эффективность рапамицина в предотвращении апоптоза и снижении количества митохондрий с мутантной ДНК [44, 46]. Эффективность рапамицина при лечении зрительных нарушений была также показана на мышах с нокаутом ядерного гена *Ndufs4*, кодирующего одну из субъединиц I комплекса дыхательной цепи. Воздействие рапамицином (8 мг/кг) улучшало зрительные функции, а также выживаемость клеток сетчатки [52]. Проверка действия рапамицина на мышах с синдромом Лея (митохондриальное заболевание, при котором отсутствует субъединица дыхательной цепи *Ndufs4* (NADH-дегидрогеназа (убихинон) Fe-S-белок) показала, что он задерживает появление неврологических симптомов и предотвращает поражение головного мозга [53]. Эти данные позволяют

рассматривать рапамицин как потенциальное средство, способное улучшать симптоматику НОНЛ.

Трегалоза. Трегалоза — это дисахарид, который индуцирует аутофагию в результате активации киназы AMPK. Положительный эффект трегалозы на клетки с мутациями НОНЛ был показан на модели цибрид [44]. В то же время у мышей с симптомами паркинсонизма трегалоза снижала апоптоз допаминэргических нейронов, усиливая аутофагию белковых агрегатов [54]. Известно, что трегалоза активирует транскрипционный фактор TFEB, который повышает экспрессию лизосомальных генов и генов аутофагии [50]. Интересно, что на мышинной модели болезни Паркинсона был показан положительный аддитивный эффект от совместного применения трегалозы и рапамицина [55].

Метформин. Метформин, широко известный противодиабетический препарат, который подавляет активность киназы mTOR, как и рапамицин, активирует процессы митофагии. Некоторые пилотные исследования показали, что метформин улучшает течение болезни Альцгеймера, а также улучшает функции памяти при умеренных когнитивных нарушениях у мышей [50]. Эффекты метформина на течение НОНЛ только предстоит выяснить.

Спермидин. Полиамины, такие как спермидин, являются активаторами аутофагии и также рассматриваются как перспективные средства для лечения нейродегенеративных заболеваний. Было высказано предположение, что их внутриклеточный уровень понижается в процессе старения и при сопутствующих заболеваниях. Так, анализ метаболического профиля методом жидкостной хроматографии и tandemной масс-спектрометрии 16 линий фибробластов, каждая из которых несла одну из «первичных» мутаций НОНЛ, выявил снижение концентрации протеиногенных аминокислот, спермидина, пяти типов сфингомиелина и других метаболитов [56]. Было показано, что применение спермидина понижает индуцированную гибель допаминэргических нейронов у нематод и сопровождается активацией аутофагии [57].

NAD⁺. Окисленная форма кофермента NAD⁺ также является активатором митофагии. При снижении концентрации NAD⁺ по мере старения организма снижается и уровень митофагии. При возрастном истощении сетчатки (макулодистрофия) наблюдается снижение митофагии в клетках пигментного эпителия сетчатки, сопровождаемое снижением концентрации NAD⁺ [24]. Добавление NAD⁺ к культурам клеток, взятых у людей с возрастной макулодистрофией, снижало апоптоз, активируя митофагию [58]. Использование NAD⁺ на моделях мышей с болезнью Альцгеймера улучшало синаптическую передачу, двигательные процессы и память [59].

Таким образом, митофагия представляет собой защитную систему различных клеток и в первую очередь нейронов, позволяющую избегать апоптоза при повреждении митохондрий. От нормального функционирования этой системы зависит степень нарушений, которые

наблюдаются при митохондриальных болезнях. В соответствии с этим использование компонентов системы митофагии в качестве мишени при лечении больных НОНЛ, как и других нейродегенеративных заболеваний, представляется перспективным.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Андреева Н.А. — написание текста;
Шеремет Н.Л. — научное редактирование;
Мураховская Ю.К. — написание текста;
Даял А.А. — написание текста;
Минин А.А. — научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nicholls D.G., Budd S.L. Mitochondria and neuronal survival. *Physiol. Rev.* 2000;80(1):315–360. DOI: 10.1152/physrev.2000.80.1.315
- Nunnari J., Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health. *Cell.* 2012;148(6):1145–1159. DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.035
- Kerr J.F., Wyllie A.H., Currie A.R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer.* 1972;26(4):239–257. DOI: 10.1038/bjc.1972.33
- Bernardi P. Mitochondrial transport of cations: Channels, exchangers, and permeability transition. *Physiol. Rev.* 1999;79(4):1127–1155. DOI: 10.1152/physrev.1999.79.4.1127
- Gorman G.S., Chinnery P.F., DiMauro S., Hirano M., Koga Y., McFarland R., Suomalainen A., Thorburn D.R., Zeviani M., Turnbull D.M. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16080. DOI: 10.1038/nrdp.2016.80
- Keogh M.J., Chinnery P.F. Mitochondrial DNA mutations in neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1847(11):1401–1411. DOI: 10.1016/j.bbabi.2015.05.015
- Carroll J., Fearnley Ian M., Skehel J. Mark, Shannon Richard J., Hirst J., John E. Walker. Bovine Complex I Is a Complex of 45 Different Subunits. *J. Biol. Chem.* 2006;281:32724–32727. DOI: 10.1074/jbc.M607135200
- Benard G., Faustin B., Passerieux E., Galinier A., Rocher C., Bellance N., Delage J.-P., Casteilla L., Letellier T., Rossignol R. Physiological diversity of mitochondrial oxidative phosphorylation. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2006;291:1172–1182. DOI: 10.1152/ajpcell.00195.2006
- Taylor R.W., Turnbull D.M. Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Nat Rev Genet.* 2005;6(5):389–402. DOI: 10.1038/nrg1606
- DiMauro S., Schon E.A. Mitochondrial disorders in the nervous system. *Annu Rev Neurosci.* 2008;31:91–123. DOI: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094302
- Wallace D.C. Mitochondrial DNA mutations in disease and aging. *Environ Mol Mutagen.* 2010;51(5):440–450. DOI: 10.1002/em.20586
- Stenton S.L., Prokisch H. Genetics of mitochondrial diseases: Identifying mutations to help diagnosis. *EBioMedicine.* 2020;56:102784. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102784
- Chow J., Rahman J., Achermann J.C., Dattani M.T., Rahman S. Mitochondrial disease and endocrine dysfunction. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(2):92–104. DOI: 10.1038/nrendo.2016.151
- Глоба О.В., Журкова Н.В., Кондакова О.Б., Тихомиров Е.Е., Басаргина Е.Н., Семенова Н.Ю., Маслова О.И., Кузенкова Л.М., Пинелис В.Г. Клинический полиморфизм митохондриальной дисфункции у детей. Современные проблемы науки и образования. 2008;4:52–53. [Globa O.V., Zhurkova N.V., Kondakova O.B., Tikhomirov E.E., Basargina E.N., Semenova N.Yu., Maslova O.I., Kuzenkova L.M., Pinelis V.G. Clinical mtchondrial dysfunction polymorphism in children. Modern problems of science and education = Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2008;4:52–53 (In Russ.).]
- Carelli V., Ross-Cisneros F.N., Sadun A.A. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog Retin Eye Res.* 2004;23(1):53–89. DOI: 10.1016/j.pretyeres.2003.10.003
- Wong-Riley M.T. Energy metabolism of the visual system. *Eye Brain.* 2010;2:99–116. DOI: 10.2147/EB.S9078
- Niven J.E., Laughlin S.B. Energy limitation as a selective pressure on the evolution of sensory systems. *Journal of Experimental Biology.* 2008;211(11):1792–1804. DOI: 10.1242/jeb.017574
- Chhetri J., Gueven N. Targeting mitochondrial function to protect against vision loss. *Expert Opin Ther Targets.* 2016;20(6):721–736. DOI: 10.1517/14728222.2015.1134489
- Fraser J.A., Biousse V., Newman N.J. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol.* 2010;55(4):299–334. DOI: 10.1016/j.survophthal.2009.10.002
- Kim U.S., Jurkute N., Yu-Wai-Man P. Leber Hereditary Optic Neuropathy—Light at the End of the Tunnel. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2018;7(4):242–245. DOI: 10.22608/APO.2018293
- Yu-Wai-Man P., Griffiths P., Chinnery P.F. Mitochondrial optic neuropathies — Disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30(2):81–114. DOI: 10.1016/j.pretyeres.2010.11.002
- Шеремет Н.Л., Андреева Н.А., Шмелькова М.С., Цыганкова П.Г. Митохондриальный биогенез при наследственных оптических нейропатиях. Вестник офтальмологии. 2019;135(5):85–91. [Sheremet N.L., Andreeva N.A., Shmelkova M.S., Tsigankova P.G. Mitochondrial Biogenesis In Hereditary Optic Neuropathies. Russia Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftalmologii. 2019;135(5):85–91 (In Russ.).] DOI: 10.17116/oftalm201913505185
- Le Masters J.J. Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *Rejuvenation Res.* 2005;8(1):3–5. DOI: 10.1089/rej.2005.8.3
- Skeie J.M., Nishimura D.Y., Wang C.L., Schmidt G.A., Aldrich B.T., Greiner M.A. Mitophagy: An Emerging Target in Ocular Pathology. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2021;62(3):22. DOI: 10.1167/iov.62.3.22
- Dikic I., Elazar Z. Mechanism and medical implications of mammalian autophagy. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018;19(6):349–364. DOI: 10.1038/s41580-018-0003-4
- Mizushima N., Ohsumi Y., Yoshimori T. Autophagosome formation in mammalian cells. *Cell Struct Funct.* 2002;27(6):421–429. DOI: 10.1247/csf.27.421
- Khaminets A., Behl C., Dikic I. Khaminets A., Behl C., Dikic I. Ubiquitin-Dependent And Independent Signals In Selective Autophagy. *Trends Cell Biol.* 2016;26(1):6–16. DOI: 10.1016/j.tcb.2015.08.010
- Shen Z., Li Y., Gasparski A.N., Abeliovich H., Greenberg M.L. Cardiolipin Regulates Mitophagy through the Protein Kinase C Pathway. *J Biol Chem.* 2017;292(7):2916–2923. DOI: 10.1074/jbc.M116.753574
- Baixaui F., López-Otin C., Mittelbrunn M. Exosomes and autophagy: coordinated mechanisms for the maintenance of cellular fitness. *Front Immunol.* 2014;5:403. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00403
- Palikaras K., Lionaki E., Tavernarakis N. Mechanisms of mitophagy in cellular homeostasis, physiology and pathology. *Nat Cell Biol.* 2018;20(9):1013–1022. DOI: 10.1038/s41556-018-0176-2
- Takatori S., Ito G., Iwatsubo T. Cytoplasmic localization and proteasomal degradation of N-terminally cleaved form of PINK1. *Neurosci Lett.* 2008;430(1):13–17. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.10.019
- Wanderoy S., Hees J.T., Klesse R., Edlich F., Harbauer A.B. Kill one or kill the many: interplay between mitophagy and apoptosis. *Biol Chem.* 2020;402(1):73–88. DOI: 10.1515/hsz-2020-0231
- Schweers R.L., Zhang J., Randall M.S., Loyd M.R., Li W., Dorsey F.C., Kundu M., Opferman J.T., Cleveland J.L., Miller J.L., Ney P.A. NIX is required for programmed mitochondrial clearance during reticulocyte maturation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(49):19500–19505. DOI: 10.1073/pnas.0708818104
- Chandel N.S., Jasper H., Ho T.T., Passequé E. Metabolic regulation of stem cell function in tissue homeostasis and organismal ageing. *Nat Cell Biol.* 2016;18(8):823–832. DOI: 10.1038/ncb3385
- Zhang H., Bosch-Marce M., Shimoda L.A., Tan Y.S., Baek J.H., Wesley J.B., Gonzalez F.J., Semenza G.L. Mitochondrial autophagy is an HIF-1-dependent adaptive metabolic response to hypoxia. *J Biol Chem.* 2008;283(16):10892–10903. DOI: 10.1074/jbc.M800102200
- Esteban-Martínez L., Sierra-Filardi E., McGreal R.S., Salazar-Roa M., Mariño G., Seco E., Durand S., Enot D., Graña O., Malumbres M., Cvekl A., Cuervo A.M., Kroemer G., Boya P. Programmed mitophagy is essential for the glycolytic switch during cell differentiation. *EMBO J.* 2017 Jun 14;36(12):1688–1706. DOI: 10.15252/emboj.201695916
- Lathrop K.L., Steketee M.B. Mitochondrial dynamics in retinal ganglion cell axon regeneration and growth cone guidance. *Journal of ocular biology.* 2013;1(2):9.
- Kisilevsky E., Freund P., Margolin E. Mitochondrial disorders and the eye. *Surv Ophthalmol.* 2020;65(3):294–311. DOI: 10.1016/j.survophthal.2019.11.001
- King M.P., Attardi G. Human cells lacking mtDNA: repopulation with exogenous mitochondria by complementation. *Science.* 1989;246(4929):500–503. DOI: 10.1126/science.2814477
- Kirches E. LHON: Mitochondrial Mutations and More. *Curr Genomics.* 2011;12(1):44–54. DOI: 10.2174/138920211794520150
- Ghelli A., Zanna C., Porcelli A.M., Schapira A.H., Martinuzzi A., Carelli V., Rugolo M. Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) pathogenic mutations induce mitochondrial-dependent apoptotic death in transmittochondrial cells incubated with galactose medium. *J Biol Chem.* 2003;278(6):4145–4150. DOI: 10.1074/jbc.M210285200
- Giordano C., Iommarini L., Giordano L., Maresca A., Pisano A., Valentino M.L., Caporali L., Liguori R., Deceglie S., Roberti M., Fanelli F. Efficient mitochondrial biogenesis drives incomplete penetrance in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain.* 2014;137(Pt 2):335–353. DOI: 10.1093/brain/awt343
- Zhang J., Ji Y., Lu Y., Fu R., Xu M., Liu X., Guan M.X. Leber's hereditary optic neuropathy (LHON)-associated ND5 12338T>C mutation altered the assembly and function of complex I, apoptosis and mitophagy. *Hum Mol Genet.* 2018;27(11):1999–2011. DOI: 10.1093/hmg/ddy107
- Sharma L.K., Tiwari M., Rai N.K., Bai Y. Mitophagy activation repairs Leber's hereditary optic neuropathy-associated mitochondrial dysfunction and improves cell survival. *Human molecular genetics.* 2019;28(3):422–433. DOI: 10.1093/hmg/ddy354
- Kodron A., Hajieva P., Kulicka A., Paterczyk B., Jankauskaite E., Bartnik E. Analysis of BNIP3 and BNIP3L/Nix expression in cybrid cell lines harboring two LHON-associated mutations. *Acta Biochim Pol.* 2019;66(4):427–435. DOI: 10.18388/abp.2019.2837
- Dai Y., Zheng K., Clark J., Swerdlow R.H., Pulst S.M., Sutton J.P., Shinobu L.A., Simon D.K. Rapamycin drives selection against a pathogenic heteroplasmic

- mitochondrial DNA mutation. *Hum Mol Genet.* 2014;23(3):637–647. DOI: 10.1093/hmg/ddt450
47. Hoekstra R.F. Evolutionary origin and consequences of uniparental mitochondrial inheritance. *Human Reproduction.* 2000;15 Suppl. 2:102–111. DOI: 10.1093/humrep/15.suppl_2.102
 48. Wei Y., Huang J. Role of estrogen and its receptors mediated-autophagy in cell fate and human diseases. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;191:105–380. DOI: 10.1016/j.jsmb.2019.105380
 49. Pisano A., Prezioso C., Iommarini L., Perli E., Grazioli P., Campese A.F., Maresca A., Montopoli M., Masuelli L., Sadun A.A., d'Amati G., Carelli V., Ghelli A., Giordano C. Targeting estrogen receptor β as preventive therapeutic strategy for Leber's hereditary optic neuropathy. *Hum Mol Genet.* 2015;24(24):6921–6931. DOI: 10.1093/hmg/ddv396
 50. Djajadikerta A., Keshri S., Pavel M., Prestil R., Ryan L., Rubinstein D.C. Autophagy Induction as a Therapeutic Strategy for Neurodegenerative Diseases. *J Mol Biol.* 2020;432(8):2799–2821. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.12.035
 51. Пупышев А.Б., Короленько Т.А., Тихонова М.А. Терапевтическая мишень торможения нейродегенерации: Аутофагия. *Журнал высшей нервной деятельности* 2016;66(5):515–554. [Pupyshev A.B., Korolenko T.A., Tikhonova M.A. A Therapeutic Target for Inhibition of Neurodegeneration: Autophagy. *Neuroscience and Behavioral Physiology = Zhurnal vysshej nervnoj deyatel'nosti.* 2016;66(5): 515–554 (In Russ.)]. DOI: 10.1007/s11055-017-0519-7
 52. Yu A.K., Datta S., McMackin M.Z., Cortopassi G.A. Rescue of cell death and inflammation of a mouse model of complex 1-mediated vision loss by repurposed drug molecules. *Hum Mol Genet.* 2017;26(24):4929–4936. DOI: 10.1093/hmg/ddx373
 53. Johnson S.C., Yanos M.E., Kayser E.B., Quintana A., Sangesland M., Castanza A., Uhde L., Hui J., Wall V.Z., Gagnidze A., Oh K., Wasko B.M., Ramos F.J., Palmiter R.D., Rabinovitch P.S., Morgan P.G., Sedensky M.M., Kaeberlein M. mTOR inhibition alleviates mitochondrial disease in a mouse model of Leigh syndrome. *Science.* 2013;342(6165):1524–1528. DOI: 10.1126/science.1244360
 54. Rodríguez-Navarro J.A., Rodríguez L., Casarejos M.J., Solano R. M., Gómez A., Peruchio J., Cuervo A.M., García de Yébenes J., Mena M.A. Trehalose ameliorates dopaminergic and tau pathology in parkin deleted/tau overexpressing mice through autophagy activation. *Neurobiology of disease.* 2010;39(3), 423–438. DOI: 10.1016/j.nbd.2010.05.014
 55. Pupyshev A.B., Tikhonova M.A., Akopyan A.A., Tenditnik M.V., Dubrovina N.I., Korolenko T.A.. Therapeutic activation of autophagy by combined treatment with rapamycin and trehalose in a mouse MPTP-induced model of Parkinson's disease. *Pharmacol Biochem Behav.* 2019;177:1–11. DOI: 10.1016/j.pbb.2018.12.005
 56. Chao de la Barca J.M., Simard G., Amati-Bonneau P., Safieddeen Z., Prunier-Mirebeau D., Chupin S., Gadrat C., Tessier L., Gueguen N., Chevrollier A., Desquiere-Dumas V. The metabolomic signature of Leber's hereditary optic neuropathy reveals endoplasmic reticulum stress. *Brain.* 2016;139(11):2864–2876. DOI: 10.1093/brain/aww222
 57. Büttner S., Broeskamp F., Sommer C., Markaki M., Habernig L., Alavian-Ghavanini A., Carmona-Gutierrez D., Eisenberg T., Michael E., Kroemer G., Tavernarakis N., Sigrist S.J., Madeo F. Spermidine protects against α -synuclein neurotoxicity. *Cell Cycle.* 2014;13(24):3903–3908. DOI: 10.4161/15384101.2014.973309
 58. Wei Q., Hu W., Lou Q., Yu J. NAD⁺ inhibits the metabolic reprogramming of RPE cells in early AMD by upregulating mitophagy. *Discov Med.* 2019;27(149):189–196.
 59. Hou Y., Lautrup S., Cordonnier S., Wang Y., Croteau D.L., Zavala E., Zhang Y., Moritoh K., O'Connell J.F., Baptiste B.A., Stevens T.V., Mattson M.P., Bohr V.A. NAD⁺ supplementation normalizes key Alzheimer's features and DNA damage responses in a new AD mouse model with introduced DNA repair deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115(8):E1876–E1885. DOI: 10.1073/pnas.1718819115

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
 Андреева Наталья Алексеевна
 кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения патологии сетчатки и зрительного нерва
 ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7329-5725>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
 Шеремет Наталия Леонидовна
 доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения патологии сетчатки и зрительного нерва
 ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4597-4987>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
 Мураховская Юлия Константиновна
 клинический ординатор
 ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-1251-6405>

ФГБНУ «Институт белка» Российской академии наук
 Даял Александр Абдулаевич
 инженер-исследователь
 ул. Вавилова, 34, Москва, 119334, Российская Федерация

ФГБНУ «Институт белка» Российской академии наук
 Минин Александр Александрович
 ведущий научный сотрудник, кандидат биологических наук, заведующий отделом клеточной биологии
 ул. Вавилова, 34, Москва, 119334, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
 Andreeva Nataliya A.
 PhD, researcher of Retinal and Optic Nerve Pathology Department
 Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7329-5725>

Research Institute of Eye Diseases
 Sheremet Nataliya L.
 MD, chief researcher of Retinal and Optic Nerve Pathology Department
 Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4597-4987>

Research Institute of Eye Diseases
 Murakhovskaya Iulia K.
 resident
 Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1251-6405>

Institute of Protein Research of Russian Academy of Sciences
 Dayal Alexander A.
 research engineer
 Vavilova str., 34, Moscow, 119334, Russian Federation

Institute of Protein Research of Russian Academy of Sciences
 Minin Alexander A.
 candidate of biological sciences, leading researcher, head of the Cell Biology Department
 Vavilova str., 34, Moscow, 119334, Russian Federation

Влияние ортокератологических линз на структуры глаза

И.А. Бубнова¹Г.М. Мусаева²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3S):654–659

В данном обзоре литературы описывается влияние, которое ортокератологические линзы оказывают на различные структуры глаза, поскольку применение данных линз, помимо ожидаемых изменений, может вызывать и нежелательные явления. К позитивным моментам относятся остановка или замедление прогрессирования миопии, а также временное улучшение некорригированной остроты зрения за счет изменения формы передней поверхности роговицы. Нежелательными моментами являются изменение гомеостаза слезной пленки, эпителиопатия, «прилипание» линзы. Помимо этого, встречаются появление пигментной дуги, фибриллярных линий, транзитное изменение биомеханических свойств роговицы. Вместе с тем данные изменения не влияют на зрительные функции и здоровье глаз, более того, они обратимы. При этом сроки восстановления различных структур глаза могут составлять от нескольких недель до нескольких месяцев в зависимости от длительности лечения и целевой рефракции. Таким образом, применение ортокератологических линз является безопасным и эффективным методом коррекции и «контроля» миопии.

Ключевые слова: миопия, ортокератологические линзы, структура роговицы, контактные линзы

Для цитирования: Бубнова И.А., Мусаева Г.М. Влияние ортокератологических линз на структуры глаза. *Офтальмология*. 2021;18(3S):654–659. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-654-659>

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

Конфликт интересов отсутствует



Influence of Orthokeratology Lenses on the Structure of the Eye

I.A. Bubnova¹, G.M. Musaeva²

¹ Research Institute of Eye Diseases

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Trubetskaya str., 8-2, Moscow, 119991, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):654-659

This literature review describes the effect that orthokeratology lenses render on various eye's structures. The use of these lenses, in addition to the expected changes can cause undesirable effects. The positive aspects include stopping or slowing the myopia's progression, as well as a temporary improvement of uncorrected visual acuity by changing the shape of the anterior surface of the cornea. Undesirable moments are a change in the homeostasis of the tear film, epitheliopathy, the lens binding, in addition, there is the appearance of an iron arch, an increase in the visibility of fibrillary lines, a transient change in the biomechanical properties of the cornea. On the positive side, these changes do not affect visual function and eye health; moreover, they are reversible. At the same time, the terms of recovery of various structures of the eye can differ from several weeks to several months, depending on the duration of treatment and the target refraction. Thus, the use of orthokeratology lenses is a safe and effective method for correcting and "controlling" myopia.

Keywords: myopia, orthokeratology lens, corneal structure, contact lens

For citation: Bubnova I.A., Musaeva G.M. Influence of Orthokeratology Lenses on the Structure of the Eye. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3S):654-659. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-654-659>

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

There is no conflict of interests

В настоящее время миопия становится одним из наиболее часто встречающихся заболеваний глаз в мире [1, 2], при этом наибольшей прирост заболевших регистрируется в регионах Восточной и Южной Азии [3, 4]. Приблизительно от 86,1 до 96,5 % случаев выявлено за год среди молодого населения Южной Кореи, Тайваня и Китая [5–7]. По прогнозам к 2050 году более 5 миллиардов человек будут иметь миопию [8]. При этом опасность близорукости, особенно высокой степени, состоит не в необходимости использования какого-либо средства коррекции, а в том, что могут возникнуть весьма серьезные осложнения, такие как отслойка сетчатки, миопическая хориоидальная неоваскуляризация, макулярная дегенерация, которые могут приводить к серьезной потере зрения [9]. В связи с этим возникает большая необходимость в развитии методов профилактики и контроля миопии [2].

Ортокератологические линзы (ОК-линзы) как дневного, так и ночного ношения, согласно многочисленным исследованиям, зарекомендовали себя как эффективный и безопасный метод коррекции и контроля миопии. При этом в связи со значительным ростом заболеваемости миопией в мире, в том числе и на территории Российской Федерации, с 2013 года ортокератальная коррекция (ОК-коррекция) включена в Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение близорукости у детей» (Национальный протокол), утвержденные общероссийской Ассоциацией врачей-офтальмологов [10].

По мере накопления данных о применении ортокератологических линз были изучены различные аспекты влияния ОК-линз на структуры глаза, при этом было

выявлено, что эти изменения носят как желательный, так и нежелательный (побочный) характер [11]. К позитивным моментам следует отнести остановку или замедление прогрессирования миопии, а также временное улучшение некорригированной остроты зрения за счет изменения формы передней поверхности роговицы. Нежелательными моментами являются изменение гомеостаза слезной пленки, эпителиопатия, «прилипание» линзы. Помимо этого, встречается появление пигментной дуги, фибриллярных линий, транзиторное изменение биомеханических свойств роговицы.

СЛЕЗНАЯ ПЛЕНКА

Согласно данным литературы у детей в результате длительного применения ортокератологических линз могут возникать признаки синдрома сухого глаза, эпителиопатия [11], укорочение длины мейбомиевых желез [12]. Однако природа этих изменений остается до конца не выясненной, поскольку типичные причины, такие как повышенная испаряемость и истончение предлинзовой слезной пленки, неполное смыкание век при моргании, нивелируются режимом ночного ношения линз [13, 14].

По данным разных авторов, уровень секреции слезной жидкости и субъективные симптомы синдрома сухого глаза, оцениваемые с помощью опросника OSDI, не меняются на протяжении всего периода применения ортокератологических линз [12, 15, 16]. При этом время разрыва слезной пленки достоверно уменьшается через 6 и 12 месяцев ношения ОК-линз, что свидетельствует о нарушении стабильности слезной пленки. Эти данные подтверждаются несколькими авторами [17–19]. Одной из версий, объясняющих это наблюдение, было изменение муцинового слоя слезной пленки и эпителия роговицы [18].

I.A. Bubnova, G.M. Musaeva

Contact information: Bubnova Irina A. bubnovai@mail.ru

Influence of Orthokeratology Lenses on the Structure of the Eye

Однако мейбография показала, что изменение состояния мейбомиевых желез может также лежать в основе нарушения стабильности слезной пленки [15].

L. Yang и соавт. объясняют подобные проявления воздействием ортокератологических линз непосредственно на мейбомиевые железы [15], в результате этого происходит уменьшение секреции липидов, приводящее к нарушению стабильности слезной пленки и воспалению глазной поверхности. Помимо этого, было показано, что концентрация провоспалительных медиаторов в слезе пациентов, использующих ОК-линзы, постепенно повышается на протяжении всего периода применения линз. Эти наблюдения согласуются с другими исследованиями, в которых обнаружено, что повышенный уровень провоспалительных медиаторов обуславливает воспаление глазной поверхности, что, в свою очередь, коррелирует с дисфункцией мейбомиевых желез [20, 21].

РОГОВИЦА

Эпителий роговицы, являясь поверхностным слоем, помимо защитной функции, играет важную роль в формировании преломляющей способности роговицы. Это свойство активно используется при применении ортокератологических линз для изменения формы роговицы, что обеспечивает уменьшение миопической рефракции и «контроль» миопии. Эффект появляется уже на следующий день после ношения линзы, при этом оптическая сила передней поверхности роговицы уменьшается постепенно и стабилизируется через 7–10 дней. В то же время задняя поверхность роговицы на всем протяжении ношения ортокератологической линзы практически не меняется [22].

Механизм действия ортокератологических линз предполагает изменение топографии передней поверхности роговицы за счет воздействия на поверхностные слои эпителия роговицы, т.е. уплощение в центральной зоне и увеличение толщины на средней периферии [23]. В основном это обеспечивается благодаря изменению формы и величины клеток, а не количества слоев эпителия, при этом не повреждается связь клеток с базальной мембраной [24].

Вместе с тем, по данным оптической когерентной томографии, изучение синхронности изменений толщины эпителия роговицы и роговицы в целом показало, что в течение 1 недели ношения ОК-линз изменения структуры роговицы происходят в основном за счет эпителия, тогда как в период от 1 недели до 1 месяца изменения толщины эпителия были меньше, чем изменение общей толщины роговицы, что может быть обусловлено изменением стромы из-за стресса от ношения линзы или гипоксии [25].

По данным конфокальной микроскопии выявлено увеличение количества активированных кератоцитов в передней строме роговицы через 1 месяц использования ОКЛ с постепенным их снижением и стабилизацией к 12 месяцам [26]. В течение первого месяца отмечалась

неравномерная повышенная рефлективность суббазальных нервных волокон и стромальных нервов в пределах передней стромы роговицы, а глубже лежащие отделы оставались интактными. В дальнейшем наблюдалось снижение неравномерной рефлективности нервных волокон и стромальных нервов.

По данным Е.П. Тарутты, увеличение изменений в структуре роговицы, обусловленное использованием ОК-линз, происходит в сроки до 2 лет, тогда как в период от 2 до 7 лет отмечается стабилизация состояния и некоторое улучшение, что может свидетельствовать об адаптации роговицы к ортокератологическим линзам [27].

Эпителиопатия, по данным различных авторов, считается одним из наиболее часто встречаемых осложнений при ношении ортокератологических линз [28, 29]. L. Yang и соавт. показали постепенное увеличение степени прокрашивания эпителия роговицы через 1 месяц после применения ОК-линз [15], но при этом у большинства пациентов выявили в основном I степень прокрашивания роговицы по шкале Эфрона и никогда выше II степени [17], что свидетельствует о минимальном воздействии линзы на эпителий роговицы. При этом в дальнейшем явления эпителиопатии, как правило, уменьшаются по мере адаптации к ношению ортокератологической линзы.

Рецидивирующее прокрашивание центральной части роговицы чаще всего обусловлено некорректной посадкой и прилипанием ортокератологической линзы к эпителиальной поверхности. Помимо этого, причиной данной проблемы может быть истончение эпителия в центре, гипоксия роговицы, повышенная чувствительность к раствору для контактных линз, механическое повреждение вследствие отложения депозитов на задней поверхности линзы, неправильное снятие линзы утром, уменьшение толщины и увеличение вязкости подлинзового слоя слезной пленки при ночном ношении [29, 30].

Прилипание линзы чаще всего может быть устранено с помощью улучшения посадки линзы и обмена слезы в подлинзовом слое. Хотя прокрашивание роговицы от I до II степени по шкале Эфрона не всегда требует отмены ношения жесткой газопроницаемой линзы при дневном ношении, это является строгим показанием к временной отмене ночного ношения ортокератологической линзы, чтобы избежать более серьезных осложнений, таких как глубокая эрозия или язва роговицы.

Другим нежелательным состоянием, которое возникает при применении ортокератологических линз, является появление пигментированного кольца роговицы (iron ring) или пигментированной дуги (iron ark) [31]. Исследования показали, что пигментное кольцо при длительном ношении ОК-линз может быть отложением железа в эпителии роговицы. При этом этиология этого явления остается по большей части неизвестной. Существует предположение, что железо откладывается в базальном слое эпителия в проекции зоны обратной

геометрии ортокератологической линзы, где слеза аккумулируется во время ночного воздействия линзы [32–34].

Наиболее часто данное явление описано в азиатских странах, однако представлены и клинические случаи, отмечающие возникновение пигментной дуги у пациентов европеоидной расы [35].

С.-F. Liu и соавт. было выявлено, что пигментная дуга встречается в 92,2 % случаев у детей школьного возраста, которые применяют ортокератологические линзы в среднем около 21,2 месяца. При этом интенсивность пигментации в значительной степени коррелировала с рефракцией линзы и с толщиной эпителия в 7-мм зоне [36].

По данным Р. Cho и соавт., частота встречаемости пигментной дуги составляла 17 % через 3 месяца ношения, 49 % — через 6 месяцев и 90 % — через 12 месяцев. Интенсивность проявления была связана с таким фактором, как длительность периода с момента появления, с исходной сферической рефракцией, сферозэквивалентом и рефракцией цели [32]. Более того, как правило, пигментная дуга обычно более выражена в нижней части роговицы, при этом причина этого явления также в настоящее время остается непонятной [37].

Во всех опубликованных случаях пигментная дуга находилась достаточно далеко от зрительной оси, что не требовало вмешательства. Вместе с тем, учитывая длительный характер лечения миопии с помощью ортокератологических линз, важно проводить фоторегистрацию и денситометрию при каждом рутинном осмотре пациента.

Фибриллярные белые линии также отмечались при длительном лечении ортокератологическими линзами [38]. Эти линии представляют собой вертикальные или слегка изогнутые бело-серые линии, расположенные в эпителии и субэпителиальном слое. Считается, что фибриллярные линии у пациентов, использующих ОК-линзы, являются измененным суббазальным нервным сплетением [29]. Данные изменения подтверждаются конфокальной микроскопией, согласно которой при длительном ношении ортокератологических линз определяется перераспределение суббазального нервного сплетения из центральной зоны воздействия и уменьшение плотности нервов. Природа этих изменений пока не изучена до конца, но они не оказывают влияния на состояние зрения и здоровье глаз. Эти изменения имеют обратимый характер при отмене ношения ОК-линз [29].

Лечение ортокератологическими линзами в силу их длительного применения и воздействия на структуру роговицы ставит вопросы о безопасности их использования с точки зрения состояния эндотелия. В связи с этим конфокальная микроскопия для оценки состояния эндотелия должна входить в структуру обязательного осмотра при каждом визите. Изучение большого количества случаев применения ОК-линз не выявило статистически значимой разницы в плотности эндотелиальных клеток, полимегатизме или полиморфизме как при коротком,

так и при длительном применении, что подтверждает, таким образом, безопасность их использования [27].

Изменение физических параметров роговицы может повлиять на биомеханические свойства роговицы, что было подтверждено многочисленными исследованиями [39–41].

Авторы докладывали о снижении значения фактора резистентности роговицы (CRF) и относительно стабильном уровне корнеального гистерезиса (CH) [42, 43]. Применение ортокератологических линз в течение более длительного периода оказывает различное воздействие на эти показатели. По данным Chen и соавт., оба показателя значительно снижаются после 1 недели ношения ОК-линзы, при этом уменьшение CRF было больше [44]. Эти результаты были подтверждены Yeh и соавт., которые изучали воздействие линз после 1 месяца ношения. Уменьшение CRF было больше (7,4 %), чем CH (2,8 %) [39], что было подтверждено исследованиями Nieto-Bona и соавт. [41].

В нескольких работах мониторируют изменение CH и CRF после более длительного периода применения ортокератологических линз [45]. В одном исследовании из Китая было выявлено значительное снижение CH и CRF в начале использования ОК-линз и возвращение к исходным значениям через 3 месяца [46]. В другом исследовании было определено снижение как CH, так и CRF на протяжении всего 6-месячного периода применения ортокератологических линз с превалированием в уменьшении CRF. При этом уменьшение CH вышло на плато после 1 месяца ношения ортокератологических линз, тогда как CRF демонстрировал устойчивый тренд к снижению показателя [45]. Chen и соавт. отметили значительную связь в изменениях CH и CRF с изменениями толщины стромы, поскольку CH и CRF в основном связаны с толщиной роговичной стромы [44, 47].

Немаловажным остается вопрос о влиянии ортокератологических линз на показатели ВГД. Поскольку нет подтверждений о каких-либо физиологических изменениях, связанных с продукцией и оттоком внутриглазной влаги на протяжении лечения ОК-линзами, то наиболее вероятным объяснением возможной флюктуации показателей ВГД является погрешность измерения, связанная с измененной формой роговицы. Исследования, которые были предприняты для изучения влияния ортокератологических линз на значения ВГД, показали вариации данных тонометрии при использовании разных методов тонометрии, при этом наибольшие изменения продемонстрировали определения с помощью пневмотонометра и тонометра Гольдмана, в отличие от тонометра Паскаля [48, 49].

ХОРИОИДЕЯ

Изменение толщины хориоидеи в условиях применения ортокератологических линз исследуется уже давно [50]. Поскольку хориоидея является сосудистой структурой, то, как правило, она реагирует на изменение

оптических условий утолщением [50, 51]. В эксперименте на животных было показано, что при гиперметропическом дефокусе (применение отрицательных линз) происходит уменьшение толщины хориоидеи, тогда как наведенный миопический дефокус приводит к значительному утолщению хориоидеи в течение короткого срока, таким образом, толкая сетчатку вперед к новой плоскости изображения для получения четкой картинки [53, 54].

При проведении клинических исследований Gardner и соавт. [55] не выявили значимых изменений толщины хориоидеи при длительном ношении ортокератологических линз, тогда как Chen и соавт. [52] и Li и соавт. [56] доложили о локальном утолщении хориоидеи на 21,8–25,2 и 15,78–21,03 μm соответственно за короткий период применения линз. При этом величина хориоидального утолщения не менялась между 1-м и 6-м месяцем ношения линз [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение ортокератологических линз является безопасным и эффективным методом коррекции и «контроля» миопии. Применение данных линз, помимо ожидаемых изменений, может вызывать и нежелательные явления со стороны различных структур глаза. Положительным моментом является то, что данные изменения не влияют на зрительные функции и здоровье глаз, более того, они обратимы. При этом сроки восстановления различных структур глаза могут отличаться от нескольких недель до нескольких месяцев в зависимости от длительности лечения и целевой рефракции.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Бубнова И.А. — подготовка статьи и ее критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;
Мусаева Г.М. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cooper J, Tkatchenko A.V. A review of current concepts of the etiology and treatment of myopia. *Eye contact lens*. 2018;44(4):231. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000499
- Kong Q.H., Du X.Y., Li X., Wu Z.Z., Lin Z.L. Effects of orthokeratology on biological parameters and visual quality of adolescents with low-grade corneal astigmatism myopia. *European Review for Medical Pharmacological Sciences*. 2020;24(23):12099–12015. DOI: 10.26355/eurrev_202012_23989
- Morgan I.G., He M., Rose K.A. Epidemic of pathologic myopia: what can laboratory studies and epidemiology tell us? *Retina*. 2017;37(5):989–997. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001272
- Jung S.K., Lee J.H., Kakizaki H., Jee D. Prevalence of myopia and its association with body stature and educational level in 19-year-old male conscripts in Seoul, South Korea. *Investigative ophthalmology visual science*. 2012;53(9):5579–5583. DOI: 10.1167/iov.12-10106
- Lee Y.Y., Lo C.T., Sheu S.J., Lin J.L. What factors are associated with myopia in young adults? A survey study in Taiwan Military Conscripts. *Investigative ophthalmology visual science*. 2013;54(2):1026–1033. DOI: 10.1167/iov.12-10480
- Sun J., Zhou J., Zhao P., Lian J., Zhu H., Zhou Y. High prevalence of myopia and high myopia in 5060 Chinese university students in Shanghai. *Investigative ophthalmology visual science*. 2012;53(12):7504–7509. DOI: 10.1167/iov.11-8343
- Walline J.J., Jones L.A., Sinnott L.T. Corneal reshaping and myopia progression. *British Journal of Ophthalmology*. 2009;93(9):1181–1185. DOI: 10.1136/bjo.2008.151365
- Holden B.A., Fricke T.R., Wilson D.A., Jong M., Naidoo K.S., Sankaridurg P. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1036–1042. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006
- Ikuo Y. Overview of the complications of high myopia. *Retina*. 2017;37(12):2347–2351. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001489
- Тарутта Е.П. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение близорукости у детей». *Российская педиатрическая офтальмология*. 2014;2:49–62. [Tarutta E.P. Federal clinical guidelines "Diagnosis and treatment of myopia in children". *Russian pediatric ophthalmology = Rossiiskaya peditricheskaya oftalmologiya*. 2014;(2):49–62 (In Russ.)].
- Miao C.X., Xu X.Y., Zhang H. Changes of corneal complications in children wearing orthokeratology lenses at night. *Chinese journal of ophthalmology*. 2017;53(3):198–202. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2017.03.010
- Na K.S., Yoo Y.S., Hwang H.S., Mok J.W., Kim H.S., Joo C.K. The influence of overnight orthokeratology on ocular surface and meibomian glands in children and adolescents. *Eye contact lens*. 2016;42(1):68–73. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000196
- Nichols J.J., Mitchell G.L., King-Smith P.E. Mechanisms of precorneal and prelens tear film thinning. *The Ocular Surface*. 2005;3:S96.
- Бубнова И.А., Егорова Г.Б. Изменения глазной поверхности при длительном ношении мягких контактных линз. Тактика лечения. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2019;19(1):32–36. [Bubnova I.A., Egorova G.B. Ocular surface changes in long-term soft contact lens wearing. Treatment approach. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2019;19(1):32–36 (In Russ.)]. DOI: 10.21689/2311-7729-2019-19-1-32-36
- Yang L., Zhang L., Hu R.J., Yu P.P., Jin X. The influence of overnight orthokeratology on ocular surface and dry eye-related cytokines IL-17A, IL-6, and PGE2 in children. *Contact Lens Anterior Eye*. 2021;44(1):81–88. DOI: 10.1016/j.clae.2020.04.001
- Carracedo G., González-Méjome J.M., Pintor J. Changes in diadenosine polyphosphates during alignment-fit and orthokeratology rigid gas permeable lens wear. *Investigative ophthalmology visual science*. 2012;53(8):4426–4432. DOI: 10.1167/iov.11-9342
- Li J., Dong P., Liu H. Effect of overnight wear orthokeratology lenses on corneal shape and tears. *Eye contact lens*. 2018;44(5):304–307. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000357
- Itoh R., Yokoi N., Kinoshita S. Tear film instability induced by rigid contact lenses. *Cornea*. 1999;18(4):440–443. DOI: 10.1097/00003226-199907000-00009
- Борисов Д.А., Сайдашева Э.И., Даутова З.А., Фомина Н.В., Буяновская С.В. Состояние глазной поверхности при длительных сроках ношения ортокератологических линз у подростков с миопией. *Офтальмология*. 2020;17(2):223–228. [Borisov D.A., Saidasheva E.I., Dautova Z.A., Fomina N.V., Buyanovskaya S.V. Ocular Surface in Long Terms of Orthokeratology Lenses's Use in Adolescents with Myopia. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2020;17(2):223–228 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-2-223-228
- Liu R., Rong B., Tu P., Tang Y., Song W., Toyos R. Analysis of cytokine levels in tears and clinical correlations after intense pulsed light treating meibomian gland dysfunction. *American journal of ophthalmology*. 2017;183:81–90. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.08.021
- Kang M.H., Kim M.K., Lee H.J., Lee H.I., Wee W.R., Lee J.H. Interleukin-17 in various ocular surface inflammatory diseases. *Journal of Korean medical science*. 2011;26(7):938.
- Alharbi A., Swarbrick H.A. The effects of overnight orthokeratology lens wear on corneal thickness. *Investigative ophthalmology visual science*. 2003;44(6):2518–2523. DOI: 10.1167/iov.02-0680
- Милаш С.В., Тарутта Е.П. Изменения толщины роговой оболочки в ранние сроки после ортокератологической коррекции по данным спектральной оптической когерентной томографии Avanti RVue XR. *Российский офтальмологический журнал*. 2017;10(3):49–54. [Milash S.V., Tarutta E.P. Changes of corneal epithelial thickness before and after OK-correction according to SD-OCT. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2017;10(3):49–54 (In Russ.)].
- Cheah P.S., Norhani M., Bariah M.A., Myint M., Lye M.S., Azian A.L. Histomorphometric profile of the corneal response to short-term reverse-geometry orthokeratology lens wear in primate corneas: a pilot study. *Cornea*. 2008;27(4):461–470. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318165642c
- Zhang J., Li J., Li X., Li F., Wang T. Redistribution of the corneal epithelium after overnight wear of orthokeratology contact lenses for myopia reduction. *Contact Lens Anterior Eye*. 2020;43(3):232–237. DOI: 10.1016/j.clae.2020.02.015
- Ежова Е.А., Балалин С.В. Анализ морфометрических показателей роговицы у пациентов с миопией при применении ортокератологических линз. *Вестник Тамбовского университета*. 2016;21(4):1535–1538. [Ezhova E.A., Balalin S.V. Morphometric cornea indices analysis at patients with myopia while using orthokeratology lenses. *Tambov University Reports = Vestnik Tambovskogo Universiteta*. 2016;21(4):1535–1538. (In Russ.)]. DOI: 10.20310/1810-0198-2016-21-4-1535-1540
- Тарутта Е.П., Вержанская Т.Ю., Толорая Р.Р., Манукян И.В. Влияние ортокератологических контактных линз на состояние роговицы по данным конфокальной микроскопии. *Российский офтальмологический журнал*. 2010;3(3):37–42. [Tarutta E.P., Verzhanskaya T.Yu., Toloraya R.R., Manukyan I.V. The influence of orthokeratologic (OK) lens wear on the corneal status: confocal microscopy scanning data. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2010;3(3):37–42 (In Russ.)].
- Chan B., Cho P., Cheung S.W. Orthokeratology practice in children in a university clinic in Hong Kong. *Clinical Experimental Optometry*. 2008;91(5):453–460. DOI: 10.1111/j.1444-0938.2008.00259.x

29. Liu Y.M., Xie P. The safety of orthokeratology — a systematic review. *Eye Contact Lens*. 2016;42(1):35. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000219
30. Аляева О.О., Рябенко О.И., Тананакина Е.М., Юшкова И.С. Толщина эпителия роговицы и ее клиническая значимость у пациентов с близорукостью в процессе ношения ортокератологических линз. *Современная оптометрия*. 2018;2:24–30. [Alyayeva O.O., Ryabenko O.I., Tananakiina E.M., Yushkova I.S. Corneal epithelial thickness and its clinical significance in myopic patients wearing orthokeratology lenses. *Modern optometry = Sovremennaya optometriya*. 2018;2:24–30 (In Russ.).]
31. Жабина О.А. Возможные нежелательные явления при использовании ортокератологических линз (обзор литературы). *The Eye Glaz*. 2020;22(2):26–29. [Zhabina O.A. Possible adverse effects of the use of orthokeratology lenses (literature review). *The Eye Glaz* 2020;22(2):26–29 (In Russ.).] DOI: 10.33791/2222-4408-2020-2-26-29
32. Cho P., Cheung S., Mountford J., Chui W. Incidence of corneal pigmented arc and factors associated with its appearance in orthokeratology. *Ophthalmic Physiological Optics*. 2005;25(6):478–484. DOI: 10.1111/j.1475-1313.2005.00312.x
33. Charm J., Cho P. High myopia—partial reduction ortho-k: a 2-year randomized study. *Optometry Vision Science*. 2013;90(6):530–539. DOI: 10.1097/OPX.0b013e318293657d
34. Liang J.B., Chou P.I., Wu R., Lee Y.M. Corneal iron ring associated with orthokeratology. *Journal of Cataract Refractive Surgery*. 2003;29(3):624–626. DOI: 10.1016/S0886-3350(02)01458-x
35. Cho P., Chui W.S., Mountford J., Cheung S.W. Corneal iron ring associated with orthokeratology lens wear. *Optometry vision science*. 2002;79(9):565–568. DOI: 10.1097/00006324-200209000-00007
36. Liu C., Lee J., Sun C., Lin K., Hou C., Yeung L. Correlation between pigmented arc and epithelial thickness (COPE) study in orthokeratology-treated patients using OCT measurements. *Eye*. 2020;34(2):352–359. DOI: 10.1038/s41433-019-0542-8
37. Huang P.W., Yeung L., Sun C.C., Chen H.M., Peng S.Y., Chen Y.T. Correlation of corneal pigmented arc with wide epithelial thickness map in orthokeratology-treated children using optical coherence tomography measurements. *Contact Lens Anterior Eye*. 2020;43(3):238–243. DOI: 10.1016/j.clae.2020.02.004
38. Lum E., Swarbrick H. Fibrillary lines in overnight orthokeratology. *Clinical Experimental Optometry*. 2007;90(4):299–302. DOI: 10.1111/j.1444-0938.2007.00124.x
39. Yeh T.N., Green H.M., Zhou Y., Pitts J., Kitamata-Wong B., Lee S. Short-term effects of overnight orthokeratology on corneal epithelial permeability and biomechanical properties. *Investigative ophthalmology visual science*. 2013;54(6):3902–3911. DOI: 10.1167/iovs.13-11874
40. González-Méjome J.M., Villa-Collar C., Queirós A., Jorge J., Parafita M.A.J.C. Pilot study on the influence of corneal biomechanical properties over the short term in response to corneal refractive therapy for myopia. *Cornea*. 2008;27(4):421–426. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318164e49d
41. Nieto-Bona A., González-Mesa A., Villa-Collar C., Lorente-Velázquez A. Biomechanical properties in corneal refractive therapy during adaptation period and after treatment interruption: a pilot study. *Journal of Optometry*. 2012;5(4):164–170.
42. Chen D., Lam A.K., Cho P.J.O., Optics P. A pilot study on the corneal biomechanical changes in short-term orthokeratology. 2009;29(4):464–471.
43. Lam A.K., Leung S.Y., Hon Y., Shu-Ho L., Wong K.-y., Tiu P.-k. Influence of short-term orthokeratology to corneal tangent modulus: a randomized study. *Current eye research*. 2018;43(4):474–481. DOI: 10.1080/02713683.2017.1418895
44. Chen R., Mao X., Jiang J., Shen M., Lian Y., Zhang B. The relationship between corneal biomechanics and anterior segment parameters in the early stage of orthokeratology: A pilot study. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May; 96(19): e6907. DOI: 10.1097/MD.00000000000006907
45. Lam A.K., Hon Y., Leung S.Y., Shu-Ho L., Chong J., Lam D.C. Association between long-term orthokeratology responses and corneal biomechanics. *Scientific reports*. 2019;9(1):1–9. DOI: 10.1038/s41598-019-49041-z
46. Mao X., Huang C., Chen L., Lü F. A study on the effect of the corneal biomechanical properties undergoing overnight orthokeratology. *Chinese journal of ophthalmology*. 2010;46(3):209–213.
47. Wong Y.Z., Lam A.K.C. The roles of cornea and axial length in corneal hysteresis among emmetropes and high myopes: a pilot study. *Current eye research*. 2015;40(3):282–289. DOI: 10.3109/02713683.2014.922193
48. Yanai R., Ishida Y., Sagara T., Suzuki K., Chikama T., Nishida T. Underestimation of Intraocular Pressure After Orthokeratology. *Investigative Ophthalmology Visual Science*. 2010;51(13):1533.
49. Chang C.J., Yang H.H., Chang C.A., Wu R., Tsai H.Y., editors. The influence of orthokeratology on intraocular pressure measurements. *Seminars in ophthalmology*; 2013: Taylor & Francis.
50. Тарутта Е.П., Милаш С.В., Маркосян Г.А., Тарасова Н.А. Хориоидия и оптический дефокус. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):124–129. [Tarutta E.P., Milash S.V., Markosyan G.A., Tarasova N.A. Choroid and optical defocus. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2020;136(4):124–129 (In Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma202013604124
51. Nickla D.L., Wallman J. The multifunctional choroid. *Progress in retinal eye research*. 2010;29(2):144–168. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2009.12.002
52. Chen Z., Xue F., Zhou J., Qu X., Zhou X. Effects of orthokeratology on choroidal thickness and axial length. *Optometry Vision Science*. 2016;93(9):1064–1071. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000894
53. Hung L.F., Wallman J., Smith E.L. Vision-dependent changes in the choroidal thickness of macaque monkeys. *Investigative ophthalmology visual science*. 2000;41(6):1259–1269.
54. Troilo D., Nickla D.L., Wildsoet C.F. Choroidal thickness changes during altered eye growth and refractive state in a primate. *Investigative ophthalmology visual science*. 2000;41(6):1249–1258.
55. Gardner D.J., Walline J.J., Mutti D.O. Choroidal thickness and peripheral myopic defocus during orthokeratology. *Optometry Vision Science*. 2015;92(5):579–588. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000573
56. Li Z., Cui D., Hu Y., Ao S., Zeng J., Yang X. Choroidal thickness and axial length changes in myopic children treated with orthokeratology. *Contact Lens Anterior Eye*. 2017;40(6):417–423. DOI: 10.1016/j.clae.2017.09.010

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Бубнова Ирина Алексеевна

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии оптических сред

ул. Россолимо 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0003-1721-9378>

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Мусаева Гулия Мусаевна

ассистент кафедры глазных болезней ИКМ им. Н.В. Склифосовского ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-1760-3313>

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases

Bubnova Irina A.

MD, senior science researcher of the Optical media pathology department Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-1721-9378>

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Musaeva Guliya M.

assistant of the Eye diseases department

Trubetskaya str., 8-2, Moscow, 119991, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-1760-3313>

Современные подходы в лечении центральной серозной хориоретинопатии. Обзор

А.Н. Дракон¹Л.С. Патеюк¹В.М. Шелудченко¹Н.Б. Корчажкина²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

² ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского»
Абрикосовский пер., 2, Москва, 119991, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3S):660–665

Центральная серозная хориоретинопатия (ЦСХ) — заболевание смешанного генеза неустановленной этиологии. В соответствии с активностью и длительностью патологического процесса традиционно принято выделять две клинические формы ЦСХ: классическую острую и хроническую. Не существует единой концепции по отношению к ведению пациентов с ЦСХ, особые сложности возникают в лечении пациентов с хронической формой заболевания. В настоящей статье освещены современные тенденции и подходы к терапии при ЦСХ — от фокальной лазерной коагуляции до физиотерапевтических методов. Терапевтический подход в целом зависит от формы ЦСХ. В большинстве случаев острой формы ЦСХ в течение нескольких месяцев от начала заболевания отмечается самопроизвольный регресс, спонтанное прилегание отслойки ПЭС и нейроэпителия сетчатки. Терапия при хронической форме этого заболевания по-прежнему остается сложной задачей и дискуссионным вопросом. Наиболее эффективным методом терапии при острой типичной форме ЦСХ признана прямая лазерная коагуляция сетчатки в точке просачивания. При хронической форме ЦСХ применяют фотодинамическую терапию, транспупиллярную термотерапию и субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие. Целью медикаментозной терапии при ЦСХ является активация процессов резорбции серозной жидкости из субретинального или субпигментного пространства, снижение активности патологических процессов в хориоиде, а также улучшение трофики и метаболизма. Применяемые в настоящее время методы лечения хронической ЦСХ имеют ряд недостатков и переменную эффективность. Существование резистентных к лечению случаев является предметом дальнейших научных исследований и клинических изысканий. Перспективной представляется разработка новых физических и физиофармакологических методов лечения при ЦСХ.

Ключевые слова: центральная серозная хориоретинопатия, фокальная лазерная коагуляция, фотодинамическая терапия, транспупиллярная термотерапия, субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие, ингибиторы карбоангидразы, антагонисты минералокортикоидов, физиотерапия, электрофорез

Для цитирования: Дракон А.Н., Патеюк Л.С., Шелудченко В.М., Корчажкина Н.Б. Современные подходы в лечении центральной серозной хориоретинопатии. Обзор. *Офтальмология*. 2021;18(3S):660–665. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-660-665>

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

Конфликт интересов отсутствует



Current Approach to Treatment for Central Serous Chorioretinopathy. Review

A.H. Drakon¹, L.S. Pateyuk¹, V.M. Sheludchenko¹, N.B. Korchazhkina²

¹ Research Institute of Eye Diseases

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

² Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky

Abrikosovsky lane, 2, Moscow, 119991, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):660-665

Central serous chorioretinopathy (CSC) is a disease of complex origin and unknown etiology. Traditionally, two clinical forms of CSC are verified in accordance with the activity and duration of the pathological process: classic acute form and chronic CSC. Nowadays, there is no unified concept accepted for the management of patients with this disease, particular difficulties exist in cases of chronic CSC. This literature review highlights current trends and approaches to the treatment of CSC patients — from focal laser photocoagulation to physical methods of therapy. The therapeutic approach as a whole depends on the form of the CSC. In most cases of the acute form of CSC, spontaneous regression, spontaneous adhesion of RPE detachment and retinal neuroepithelium are noted within several months from the onset of the disease. Therapy for the chronic form of this disease is still a difficult task and a controversial issue. Direct laser coagulation of the retina at the oozing point is recognized as the most effective method of therapy for acute typical form of CSC. In the chronic form of CSC, photodynamic therapy, transpupillary thermotherapy and subthreshold micropulse laser exposure are used. The goal of drug therapy for CSC is to activate the processes of resorption of serous fluid from the subretinal or subpigmented space, reduce the activity of pathological processes in the choroid, and improve trophism and metabolism. The currently used methods of treating chronic CSC have a number of disadvantages and variable efficacy. The existence of treatment-resistant cases is the subject of further research and clinical research. The development of new physical and physiopharmacological methods of treatment for CSC is perspective.

Keywords: central serous chorioretinopathy, focal laser coagulation, photodynamic therapy, transpupillary thermotherapy, subthreshold micropulse laser exposure, carbonic anhydrase inhibitors, mineralocorticoid antagonists, physiotherapy, electrophoresis

For citation: Drakon A.H., Pateyuk L.S., Sheludchenko V.M., Korchazhkina N.B. Current Approach to Treatment for Central Serous Chorioretinopathy. Review. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3S):660-665. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-660-665>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Центральная серозная хориоретинопатия (центральная серозная ретинопатия, центральный серозный хориоретинит; ЦСХ, ЦСХР, ЦСРХП) — полиморфная группа синдромов, основным симптомом при этом является наличие серозной отслойки нейросенсорной сетчатки в макулярной зоне. Синдромы заболевания достаточно вариabельны в клинических проявлениях, течении заболевания и функциональных исходах. Патологический процесс может иметь одно- или двусторонний характер, острое или хроническое течение. В настоящее время не существует общепризнанной концепции в отношении этиологии и патофизиологии ЦСХ, заболевание считают идиопатическим и спорадическим. Однако установлена ассоциация ЦСХ с такими предрасполагающими факторами, как терапия глюкокортикостероидами, психоэмоциональный стресс, употребление алкоголя, нарушение обмена эндогенных минералокортикоидов, повышенные уровни эндогенного кортизола и катехоламинов. Заболеванию преимущественно подвержены мужчины молодого и среднего возраста, женщины во время беременности, представители азиатской расы, пациенты после трансплантации органов, больные с синдромом Кушинга, терминальной почечной недостаточностью, артериальной гипертензией, системной красной

волчанкой, пациенты с типом личности А (легковозбудимые) и нарушениями сна. Выявлена также ассоциация ЦСХ с инфицированием *Helicobacter pylori*¹ [1].

Выделяют две основные формы (клинические варианты) ЦСХ: типичная (классическая, острая) и хроническая (диффузная ретинальная эпителиопатия), кроме того, можно верифицировать некоторые атипичные синдромы¹.

Типичная (классическая, острая) форма ЦСХ клинически проявляется буллезной серозной отслойкой нейросенсорной сетчатки в макулярной зоне; при этом имеется так называемая точка (или точки, или обширная зона) фильтрации (ликедж) — локальный дефект пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) (дефект в наружном гематоретинальном барьере). Функционально заболевание проявляется незначительным затуманиванием зрения, сдвигом рефракции в сторону гиперметропии, различной степенью метаморфопсии, микропсии, макропсии и дисхроматопсии, снижением контрастной чувствительности и появлением центральной положительной относительной скотомы — при довольно

¹ Kanski J.J. *Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*. Elsevier Science; 2007. 952 p.; Kanski J.J. *Diseases of the Ocular Fundus*. Mosby Elsevier; 2004. 384 p.; Косас Г. *Комплексная диагностика патологии глазного дна*. М.: Практическая медицина; 2007. 495 с.; Ho A. *Retina: Color Atlas and Synopsis of Clinical Ophthalmology*. McGraw-Hill Education; 2003. 312 p.

сохранной остроте зрения. В редком случае ЦСХ может протекать бессимптомно при экстрафовеальной локализации. Основными диагностическими методами, позволяющими верифицировать ЦСХ, являются оптическая когерентная томография и флуоресцентная ангиография, позволяющие визуализировать накопление прозрачной жидкости в субретинальном пространстве заднего полюса глазного яблока и фокус (или фокусы, локальные или обширные) отслойки ПЭС и гиперфлуоресценция с ликеджем красителя, а также множественные зоны с повышенной проницаемостью сосудов хориоидеи. При типичной классической форме ЦСХ исход чаще всего благоприятный; заболевание самостоятельно купируется и субретинальная жидкость резорбируется в течение трех-шести месяцев, происходит полное или почти полное восстановление исходной остроты зрения. В случаях прогрессирования, персистенции (более шести месяцев) или многократных рецидивов можно наблюдать диффузную обширную альтерацию ПЭС — эпителиопатию¹ [2–4].

Хроническая форма ЦСХ клинически проявляется в виде диффузной альтерации ПЭС (диффузная ретинальная пигментная эпителиопатия) и, как правило, сопровождается хронической персистенцией невысокой (плоской) отслойки нейросенсорной части сетчатки на фоне патологических изменений сосудов хориоидеи. Эта форма заболевания ассоциирована с атрофией ПЭС, повреждением фоторецепторов, негативными функциональными последствиями и плохим прогнозом. Кроме того, в субретинальном пространстве могут формироваться отложения фибрина с последующим формированием субретинального фиброза и угрозой необратимой утраты зрительных функций. Возможными осложнениями ЦСХ являются кистозные ретинальные изменения, кистозный макулярный отек, субретинальное или интратретинальное отложение липидов, атрофия хориокапилляров и хориоидальная неоваскуляризация¹.

Наиболее распространенной из атипичных форм ЦСХ является буллезная отслойка сетчатки в нижних отделах глазного дна, вызванная стеканием субретинальной жидкости под действием силы тяжести. В исходе заболевания после резорбции субретинальной жидкости наблюдают лентовидную атрофию ПЭС («хвост кометы», «гравитационный поток»)¹.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЦСХ

Ввиду отсутствия общепринятой концепции об этиологии и патогенезе ЦСХ вопросы ведения и лечения пациентов до сих пор остаются открытыми. Терапевтический подход в целом зависит от формы ЦСХ. В большинстве случаев острой формы ЦСХ в течение нескольких месяцев от начала заболевания отмечается самопроизвольный регресс, спонтанное прилегание отслойки ПЭС и нейроретинального эпителия сетчатки. В связи с этим большинство специалистов придерживается выжидательной тактики.

Стойкое снижение зрения отмечают приблизительно в 5 % случаев, рецидивы — у 20–50 % пациентов^{1,2} [5–7].

Наиболее эффективным методом терапии при острой типичной форме ЦСХ признана прямая лазерная коагуляция сетчатки в точке просачивания. При хронической форме ЦСХ применяют фотодинамическую терапию, транспупиллярную термотерапию и субпороговое микроимпульсное лазерное воздействие. Целью медикаментозной терапии при ЦСХ является активация процессов резорбции серозной жидкости из субретинального или субпигментного пространства, снижение активности патологических процессов в хориоидеи, а также улучшение трофики и метаболизма. С этой целью в настоящее время применяют интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза, системно и местно назначают ингибиторы карбоангидразы, диуретики, нестероидные противовоспалительные средства, глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты, антиоксиданты, витамины, биологически активные вещества и препараты, улучшающие микроциркуляцию^{1,2} [5–8].

Фокальная лазерная коагуляция сетчатки направлена на «закрытие» локальных дефектов ПЭС с целью остановки просачивания жидкости в субретинальное пространство. Лазеркоагуляцию выполняют для сокращения времени (продолжительности) стояния серозной отслойки и снижения частоты рецидивов. Однако в литературе имеются противоречивые данные в отношении эффективности этого метода, который, к сожалению, не лишен ограничений, недостатков и побочных эффектов. Вмешательство возможно только при экстрафовеальной локализации точки просачивания во избежание снижения центрального зрения. По данным ряда авторов, выполнение лазеркоагуляции не влияет на остроту зрения в исходе заболевания. В качестве осложнения фокального лазерного вмешательства в макулярной зоне может развиваться хроническая неоваскулярная мембрана. Таким образом, целесообразность, показания, преимущества и недостатки этого метода лечения при ЦСХ остаются спорными [1, 5–11].

Для лечения пациентов с ЦСХ разработаны множественные методики и протоколы субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия, основанного на применении серии низкоэнергетических микроимпульсов в сублетиальной дозе, селективно вызывающих тепловые эффекты на уровне ПЭС, но при этом исключающих повреждение фоторецепторов и коагуляцию окружающих тканей. Предположительно фотоны лазерного излучения поглощаются хромофорами (преимущественно меланином) ПЭС и переходят в тепловую энергию с нагревом тканей и увеличением в них экспрессии белков теплового шока, которые могут восстанавливать функции пигментного эпителия. Полное разрешение ЦСХ, по данным разных авторов, наблюдают у 14–100 % пациентов,

² Злобина А.Н. Клинико-патогенетическое обоснование диагностических и классификационных критериев центральной серозной хориоретинальной патологии. М.: 2015. 122 с.

в остальных случаях возможно проведение повторных сеансов субпорогового микроимпульсного лазерного воздействия. Недостатками этого метода лечения являются сложности в подборе подходящих параметров лазерного воздействия и относительно высокая частота проведения повторных сеансов терапии [5, 6, 8, 12–16].

К субпороговым лазерным технологиям относится транспупиллярная термотерапия (ТТТ), которая основана на принципе термальной резистентности сетчатки к медленному повышению температуры, что вызывает внутрисосудистый тромбоз, лейкостаз, склероз сосудов и уменьшение экссудации, тромбоз и облитерацию сосудов хориоидеи. Локальная гипертермия приводит к каскаду реакций с выработкой белков теплового шока, способных восстанавливать работу ПЭС. Эффективность ТТТ составляет 40–96 % по данным разных исследователей в зависимости от протоколов проводимой термотерапии, разрабатываемых и по сей день [5, 17–22].

Фотодинамическая терапия (ФДТ) предполагает проведение селективной лазеркоагуляции тканей благодаря применению фотосенсибилизатора (вертепорфин), имеющего высокую степень сродства к клеткам ПЭС, сосудов и ретикулоэндотелиальной системы. Благодаря применению фотосенсибилизирующих веществ ФДТ оказывает меньшее повреждающее действие на ткани, сохраняя интактными нейросенсорные клетки сетчатки, а с этим связан хороший функциональный результат. В зависимости от параметров воздействия и концентрации фотосенсибилизатора эффективность процедуры в виде разрешения ЦСХ варьирует в 51–100 % случаев. К отрицательным аспектам метода можно отнести трудности в подборе оптимальных параметров воздействия и отсутствие стандартизированных протоколов терапии [5–8, 16, 23–35].

С целью уменьшения отека и отслойки нейроэпителия было предложено пероральное применение ингибиторов карбоангидразы. Однако мнения исследователей об эффективности и целесообразности подобной терапии расходятся: было показано, что применение ацетазоламида в итоге не влияло на время разрешения ЦСХ, остроту зрения и риск рецидивов. В то же время был доказан положительный клинический эффект инстилляций дорзоламида: в течение двух месяцев у всех пациентов наблюдалось рассасывание субретинальной жидкости [5, 36, 37].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов были успешно апробированы при терапии пациентов с ЦСХ. В единичных исследованиях при использовании спиронолактона и эплеренона наблюдали сокращение времени прилегания нейроэпителия сетчатки к ПЭС. В то же время авторы отмечают возможные множественные побочные эффекты антиминералокортикоидных лекарственных средств и сложности в мониторинге пациентов во избежание развития осложнений терапии [5–7, 38–40].

Интравитреальное введение ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов VEGF (от англ. vascular endothelial growth factor) при ЦСХ направлено на снижение

проницаемости сосудов хориоидеи и уменьшение просачивания жидкости в субретинальное пространство. В исследованиях было показано, что анти-VEGF-терапия (бевацизумаб) приводит к рассасыванию субретинальной жидкости в 80 % случаев ЦСХ, а также то, что в результате интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза (ранибизумаб) наблюдается полная ремиссия в течение четырех недель после инъекции. Тем не менее применение анти-VEGF-препаратов при ЦСХ остается нерегламентированным (off-label) и неоднозначным [5–8, 41, 42].

В доступной литературе представлены «пилотные» работы по изучению эффективности применения мелатонина, метотрексата, нестероидных противовоспалительных средств, антагонистов глюкокортикостероидов (антипрогестоген мифепристон), ингибиторов синтеза дигидротестостерона (финастерид), антимикотических препаратов с антиглюкокортикоидной активностью (кетоназол), рифампицина (влияющего на метаболизм стероидов), ангиопротекторов (добесилат), антиоксидантов, аспирина, бета-блокаторов, акупунктуры и эрадикации *H. pylori* (стандартные схемы терапии) [5–8].

В связи с возросшим в настоящее время интересом к физическим методам лечения в офтальмологии следует отметить, что при ЦСХ возможно успешное применение физиотерапевтических и фармакофизических способов терапии. Фармакофизические методы лечения при ЦСХ направлены в основном на подавление активности патологического процесса, устранение отека, улучшение микроциркуляции и активизацию обменных процессов.

С этой целью возможно применение магнитофореза с глюкокортикостероидами, тауфоном, сермионом, эмоксипином и биогенными стимуляторами. Применяют также эндоназальный электрофорез с глюкокортикостероидами и протеолитическими ферментами. Следует отметить, что использование глюкокортикостероидов при ЦСХ имеет как сторонников, так и противников. С одной стороны, кортикостероиды уменьшают воспалительные явления и проницаемость тканей, уменьшают отек сетчатки и хориоидеи, способствуют резорбции интравитреальной и субретинальной жидкости. С другой стороны, неблагоприятная ассоциация применения стероидов с развитием ЦСХ ставит под сомнение целесообразность и оправданность их применения. Кроме того, при ЦСХ могут быть показаны лазеротерапия и гипербарическая оксигенация³ [5–8].

Магнитотерапию переменным полем успешно применяют при лечении пациентов с ЦСХ. Эффективность лечения авторы объясняют выраженным противовоспалительным и нейротрофическим действием применяемого магнитного поля⁴.

В последние годы при резистентном характере хронической формы ЦСХ начато изучение эффективности

³ Оковитов В.В. Методы физиотерапии в офтальмологии. М.; 1999. 142 с.

⁴ Егоров В.В., Смолякова Г.П., Коленко О.В. Физиотерапия в офтальмологии. Хабаровск; 2019. 140 с.

комбинированного применения электромагнитной стимуляции сетчатки и введенной в субтенозово пространство аутологичной богатой тромбоцитами плазмы. Авторами было показано, что подобное комбинированное лечение приводило к улучшению остроты зрения с 85,7 до 97,0 знака и уменьшению толщины сетчатки на 51 %. При этом в результате микроимпульсного лазерного воздействия удавалось достичь уменьшения толщины сетчатки только на 17 %, а в результате фотодинамической терапии — на 27 % [43].

Учитывая мультифакториальный характер этиопатогенеза ЦСХ, лечение пациентов должно быть комплексным. Принимая во внимание высокую частоту сопутствующих заболеваний и ассоциированных патологических состояний, пациентам с ЦСХ показано наблюдение у смежных специалистов. Необходимо придерживаться здоровой диеты и соблюдения режима сна и бодрствования, по возможности устранять факторы риска развития ЦСХ, в том числе психоэмоциональный стресс и тревожные состояния. Полученные в ходе исследований результаты свидетельствуют о том, что изменение психоэмоционального

статуса пациентов является одним из важных звеньев патогенеза ЦСХ, что указывает на необходимость коррекции психофизиологических реакций [5–8, 44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в достаточной степени разработаны алгоритмы ведения пациентов с классической острой формой ЦСХ. Терапия при хронической форме этого заболевания по-прежнему остается сложной задачей и дискуссионным вопросом. Применяемые в настоящее время методы лечения хронической ЦСХ имеют ряд недостатков и варибельную эффективность. Существование резистентных к лечению случаев является предметом дальнейших научных исследований и клинических изысканий. Перспективной представляется разработка новых физических и физиофармакологических методов лечения ЦСХ.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Дракон А.К. — написание текста, подготовка к публикации;
Патеюк Л.С. — написание текста, подготовка к публикации;
Шелудченко В.М. — концепция и дизайн, редактирование;
Корчакина Н.Б. — концепция и дизайн, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chhablani J. Outcomes of treatment of choroidal neovascularization associated with central serous chorioretinopathy with intravitreal antiangiogenic agents. *Retina*. 2015;35(12):2489–2497. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000655
- Мальцев Д.С., Фомин А.В., Куликов А.Н., Васильев А.С. Оценка статуса хориокапилляра с помощью высокоскоростной спектральной оптической когерентной томографии с функцией ангиографии и технологии усреднения изображений. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(3):76–84. [Maltsev D.S., Fomin A.V., Kulikov A.N., Vasiliev A.S. Evaluation of choriocapillaris with high-speed spectral-domain optical coherence tomography angiography and image averaging. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2021;137(3):76–84 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma202113703176
- Стоюхина А.С., Будзинская М.В., Стоюхин С.Г., Асламзавова А.Э. Оптическая когерентная томография-ангиография в офтальмоонкологии. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(1):104–111. [Stoiukhina A.S., Budzinskaja M.V., Stoiukhin S.G., Aslamzavova A.E. Optical coherence tomography angiography in ophthalmic oncology. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2019;135(1):104–111 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma201913501104
- Мальцев Д.С., Куликов А.Н., Чхаблани Д., Кутик Д.С., Арсенов Н.В. Оптическая когерентная томография в диагностике и лечении центральной серозной хориоретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(6):15–24. [Maltsev D.S., Kulikov A.N., Chhablani D., Kutik D.S., Arsenov N.V. Optical coherence tomography in diagnostics and treatment of central serous chorioretinopathy. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2018;134(6):15–24 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma201813406115
- Rijssen T.J. Central serous chorioretinopathy: Towards an evidence-based treatment guideline. *Prog Retin Eye Res*. 2019;73:100770. DOI: 10.1016/j.pretyeres.2019.07.003
- Iacono P., Toto L., Costanzo E., Varano M., Parravano M.C. Pharmacotherapy of Central Serous Chorioretinopathy: A Review of the Current Treatments. *Curr Pharm Des*. 2018;24(41):4864–4873. DOI: 10.2174/1381612825666190123165914
- Gülkaş S., Şahin Ö. Current Therapeutic Approaches to Chronic Central Serous Chorioretinopathy. *Türk J Ophthalmol*. 2019;49(1):30–39. DOI: 10.4274/tjo.galenos.2018.49035
- Semeraro F., Morescalchi F., Russo A., Gambicorti E., Pilotto A., Parmeggiani F., Bartollino S., Costagliola C. Central Serous Chorioretinopathy: Pathogenesis and Management. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:2341–2352. DOI: 10.2147/OPTH.S220845
- Daruich A., Matet A., Dirani A., Bousquet E., Zhao M., Farman N., Jaisser F., Behar-Cohen F. Central serous chorioretinopathy: recent findings and new pathophysiology hypothesis. *Prog Retin Eye Res*. 2015;48:82–118. DOI: 10.1016/j.pretyeres.2015.05.003
- Gemenetzi M., De Salvo G., Lotery A.J. Central serous chorioretinopathy: an update on pathogenesis and treatment. *Eye*. 2010;24(12):1743–1756. DOI: 10.1038/eye.2010.130
- Chhablani J. Antiangiogenics in choroidal neovascularization associated with laser in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2016;36(5):901–908. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000804
- Sivaprasad S., Elagouz M., McHugh D., Shona O., Dorin G. Micropulsed diode laser therapy: evolution and clinical applications. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(6):516–530. DOI: 10.1016/j.survophthal.2010.02.005
- Sramek C., Mackanos M., Spitler R., Leung L.S., Nomoto H., Contag C.H., Palanker D. Non-damaging retinal phototherapy: dynamic range of heat shock protein expression. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(3):1780–1787. DOI: 10.1167/iovs.10-5917
- Scholz P., Altay L., Fauser S. A review of subthreshold micropulse laser for treatment of macular disorders. *Adv Ther*. 2017;34(7):1528–1555. DOI: 10.1007/s12325-017-0559-y
- Chen S.N., Hwang J.F., Tseng L.F., Lin C.J. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy with juxtafoveal leakage. *Ophthalmology*. 2008;115(12):2229–2234. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.08.026
- Dijk E.H.C. Half-dose photodynamic therapy versus high-density subthreshold micropulse laser treatment in patients with chronic central serous chorioretinopathy: the place trial. *Ophthalmology*. 2018;125(10):1547–1555. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.04.021
- Ардмакова А.В., Большунов А.В., Ильина Т.С., Федорук Н.А., Сипливы В.И. Транспупиллярная лазерная фотокоагуляция тканей глазного дна: прошлое, настоящее и будущее. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(1):81–87. [Ardamkova A.V., Bolshunov A.V., Ilyina T.S., Fedoruk N.A., Sipliviy V.I. Transpupillary laser photocoagulation of ocular fundus: history, the present, and the future. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2017;133(1):81–87 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2017133181-87
- Desmettre T., Mauraage C.A., Mordon S. Heat shock protein hyperexpression on chorioretinal layers after transpupillary thermotherapy. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(12):2976–2980.
- Hussain N., Khanna R., Hussain A., Das T. Transpupillary thermotherapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2006;244(8):1045–1051. DOI: 10.1007/s00417-005-0175-4
- Shukla D., Kolluru C., Vignesh T.P., Karthikprakash S., Kim R. Transpupillary thermotherapy for subfoveal leaks in central serous chorioretinopathy. *Eye*. 2008;22(1):100–106. DOI: 10.1038/sj.eye.6702449
- Mathur V., Parihar J., Maggon R., Mishra S.K. Role of transpupillary thermotherapy in central serous chorio-retinopathy. *Med J Armed Forces India*. 2009;65(4):323–327. DOI: 10.1016/S0377-1237(09)80092-0
- Giudice G.L., Belvis V., Tavalato M., Galan A. Large-spot subthreshold transpupillary thermotherapy for chronic serous macular detachment. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:355–360. DOI: 10.2147/OPTH.S16014
- Schlötzer-Schrehardt U., Viestenz A., Naumann G.O., Laqua H., Michels S., Schmidt-Erfurth U. Dose-related structural effects of photodynamic therapy on choroidal and retinal structures of human eyes. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2002;240(9):748–757. DOI: 10.1007/s00417-002-0517-4
- Shiote Y., Morizane Y., Kimura S., Hosokawa M., Kawata T., Doi S., Hosogi M., Fujiwara A., Shiraga F. Comparison of halving the irradiation time or the verteporfin dose in photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2015;35(12):2498–2504. DOI: 10.1097/iae.0000000000000621
- Shin J.Y., Woo S.J., Yu H.G., Park K.H. Comparison of efficacy and safety between half-fluence and full-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2011;31(1):119–126. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181e378f2
- Neves F., Costa J., Fonseca S., Silva L., Agrelos L. Half-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: efficacy and safety outcomes

- in real world. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 2016;14:173–177. DOI: 10.1016/j.pdt.2016.04.012
27. Alkin Z., Perente I., Ozkaya A., Alp D., Agca A., Ayyig E.D., Korkmaz S., Yazici A.T., Demirok A. Comparison of efficacy between low-fluence and half-dose verteporfin photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Clin. Ophthalmol.* 2014;8:685–690. DOI: 10.2147/OPHTH.S58617
 28. Maruko I., Iida T., Sugano Y., Ojima A., Ogasawara M., Spaide R.F. Subfoveal chorioidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology.* 2010;117(9):1792–1799. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.01.023
 29. Dijk E.H.C., Dijkman G., Theelen T., Hoyng C.B., Boon C.J.F. Short-term findings on optical coherence tomography and microperimetry in chronic central serous chorioretinopathy patients treated with half-dose photodynamic therapy. *Retin. Cases Brief Rep.* 2018;12(4):266–271. DOI: 10.1097/ICB.0000000000000498
 30. Nicolo M., Eandi C.M., Alovise C., Grignolo F.M., Traverso C.E., Musetti D., Cardillo Piccolino F. Half-fluence versus half-dose photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 2014;157(5):1033–1037. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.01.022
 31. Liu C.F., Chen L.J., Tsai S.H., Lai C.C., Chan W.C., Wu W.C., Wang N.K., Chen K.J., Hwang Y.S., Chen Y.P., Yeung L. Half-dose verteporfin combined with half-fluence photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2014;30(5):400–405. DOI: 10.1089/jop.2013.0169
 32. Zhao M. A 50 % vs 30 % dose of verteporfin (photodynamic therapy) for acute central serous chorioretinopathy: one-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(3):333–340. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2014.5312
 33. Uetani R., Ito Y., Oiwa K., Ishikawa K., Terasaki H. Half-dose vs one-third-dose photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Eye.* 2012;26(5):640–649. DOI: 10.1038/eye.2012.66
 34. Kim K.S., Lee W.K., Lee S.B. Half-dose photodynamic therapy targeting the leakage point on the fluorescein angiography in acute central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Am. J. Ophthalmol.* 2014;157(2):366–373. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.10.013
 35. Yannuzzi L.A., Slakter J.S., Gross N.E., Spaide R.F., Costa D., Huang S.J., Klancnik J.M. Jr, Aizman A. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina.* 2003;23(3):288–298. DOI: 10.1097/00006982-200306000-00002
 36. Pikkil J., Beiran I., Ophir A., Miller B. Acetazolamide for central serous retinopathy. *Ophthalmology.* 2002;109(9):1723–1725. DOI: 10.1016/s0161-6420(02)01157-0
 37. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В., Соколов В.О., Ракицкий А.В., Флоренцева С.С. Лечение центральной серозной хориоретинопатии местным ингибитором карбоангидразы «Трусопт». *Офтальмологические ведомости.* 2010;3(1):63–66. [Astakhov Yu.S., Butin E.V., Morozova N.V., Sokolov V.O., Rakitskiy A.V., Florentseva S.S. The local carbonic anhydrase inhibitor Trusopt treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology journal = Oftalmologicheskie vedomosti.* 2010;3(1):63–66 (In Russ.).]
 38. Bousquet E., Beydoun T., Zhao M., Hassan L., Offret O., Behar-Cohen F. Mineralocorticoid receptor antagonism in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina.* 2013;33(10):2096–2102. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318297a07a
 39. Bousquet E. Spironolactone for nonresolving central serous chorioretinopathy: a randomized controlled crossover study. *Retina.* 2015;35(12):2505–2515. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000614
 40. Pichi F., Carrai P., Ciardella A., Behar-Cohen F., Nucci P., Central Serous Chorioretinopathy Study Group. Comparison of two mineralocorticosteroids receptor antagonists for the treatment of central serous chorioretinopathy. *Int Ophthalmol.* 2017;37(5):1115–1125. DOI: 10.1007/s10792-016-0377-2
 41. Artunay O., Yuzbasioglu E., Rasier R., Sengul A., Bahcecioglu H. Intravitreal bevacizumab in treatment of idiopathic persistent central serous chorioretinopathy: a prospective, controlled clinical study. *Curr. Eye Res.* 2010;35(2):91–98. DOI: 10.3109/02713680903428306
 42. Kim M., Lee S.C., Lee S.J. Intravitreal ranibizumab for acute central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica.* 2013;229(3):152–157. DOI: 10.1159/000345495
 43. Arslan U., Özmert E. Treatment of resistant chronic central serous chorioretinopathy via platelet-rich plasma with electromagnetic stimulation. *Regenerative medicine.* 2020;15(8):2001–2014. DOI: 10.2217/rme-2020-0056
 44. Шуко А.А., Юрьева Т.Н., Злобина А.Н. Психосоциальный статус пациентов при центральной серозной хориоретинопатии. *Вестник офтальмологии.* 2017;133(2):70–74. [Shchuko A.A., Iur'eva T.N., Zlobina A.N. Features of psycho-emotional state of patients with central serous chorioretinopathy. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2017;133(2):70–74 (In Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma2017133270-74

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Дракон Алина Константиновна
кандидат медицинских наук, доцент, научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2824-7155>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Патеев Людмила Сергеевна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела офтальмо-реабилитации
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-5757-6719>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Шелудченко Вячеслав Михайлович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом офтальмо-реабилитации
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-5958-3018>

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского»
Корчажкина Наталья Борисовна
доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-образовательного центра
Абрикосовский пер., 2, Москва, 119991, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-6913-8778>

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
Drakon Alina K.
PhD, Associate Professor, research officer of the Department of modern treatment methods in ophthalmology
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2824-7155>

Research Institute of Eye Diseases
Pateyuk Liudmila S.
PhD, senior research officer of the Ophthalmorehabilitation Department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5757-6719>

Research Institute of Eye Diseases
Sheludchenko Viacheslav M.
MD, Professor, head of the Ophthalmorehabilitation Department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5958-3018>

Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky
Korchazhkina Natalia B.
MD, Professor, head of the Scientific and Educational Center
Abrikosovsky lane, 2, Moscow, 119991, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6913-8778>

Немодифицируемые факторы риска развития катаракты



Юсеф Наим Юсеф



И.В. Андреева



Я.М. Аль-Махдар

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3S):666–672

В обзоре отражены современные данные о немодифицируемых факторах риска развития катаракты, среди которых ведущими являются генетические факторы и возраст. Исследования показывают, что примерно половина ядерной и две трети кортикальной катаракты могут быть обусловлены наследственными факторами. Врожденная катаракта является наследственной в 25 % случаев, из которых 75 % наследуются по аутосомно-доминантному типу. От 30 до 50 % врожденной катаракты вызваны мутациями генов, кодирующих белки в структуре хрусталика. В настоящее время обнаружено 115 генов, связанных с синдромной и несиндромной катарактой. Доказательством генетической теории может служить развитие ядерной катаракты при синдроме Стиклера (СС) — относительно редком мультисистемном заболевании соединительной ткани, наследуемом по аутосомно-доминантному типу. Синдром характеризуется структурными аномалиями в коллагене 2, 9 и 11-го типа и проявляется различными клиническими признаками, включающими аномалии лицевого скелета, поражение органа зрения, опорно-двигательного аппарата и слуховой системы. Офтальмологические осложнения СС представлены совокупностью патологической миопии, отслоения сетчатки, случаями глазной гипертензии, раннего разжижения стекловидного тела и преждевременного развития катаракты. Возраст является основным немодифицируемым фактором риска развития катаракты. Наиболее распространенная форма катаракты — возрастная ядерная, на которую в развивающихся странах приходится от 50 до 90 % от общего количества случаев. С увеличением возраста пациентов отмечается увеличение частоты развития ядерной катаракты (>70 лет по сравнению с ≤65 лет, OR = 12,7). Патогенез возрастной ядерной катаракты связан с окислительным повреждением белков в условиях снижения концентрации глутатиона (GSH) и витамина С в ядре хрусталика. С возрастом создается барьер для продвижения GSH от места его синтеза и регенерации в корковом слое хрусталика в сторону ядра. При исследовании частоты возникновения кортикальной катаракты также прослеживается связь с увеличением возраста пациентов (>70 лет по сравнению с ≤65 лет, OR = 5,96). Многочисленные экспериментальные и морфологические исследования подтверждают аккомодационную теорию развития кортикальной возрастной катаракты. Деформация хрусталика, вызванная силами аккомодации, приводит к неоднородной плотности хрусталика на границе ядра и корковых слоев, увеличению светорассеяния и повреждению волокон хрусталика. Генетическая предрасположенность и возраст — совокупность сложного взаимодействия многих факторов, которые могут способствовать развитию катаракты.

Ключевые слова: катаракта, генетические факторы, возраст, глутатион, аккомодация

Для цитирования: Юсеф Наим Юсеф, Андреева И.В., Аль-Махдар Я.М. Немодифицируемые факторы риска развития катаракты. *Офтальмология*. 2021;18(3S):666–672. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-666-672>

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

Конфликт интересов отсутствует

Non-Modifiable Risk Factors for Cataract Genesis

Yusef Naim Yusef, I.V. Andreeva, Y.M. Al-Mahdar

Research Institute of Eye Diseases

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):666-672

The review reflects the current data on unmodified risk factors for cataract development; most prominent are genetic factors and age. Research shows that about half of nuclear and two-thirds of cortical cataracts can be hereditary. Congenital cataracts are hereditary in 25 % of cases, of which 75 % are autosomal dominant. From 30 % to 50 % of congenital cataracts are caused by mutations in genes encoding proteins in the structure of the lens. To date, 115 genes have been identified associated with syndromic and non-syndromic cataracts. Proof of the genetic theory is the development of nuclear cataract in Stickler syndrome (SS), a relatively rare multisystem connective tissue disease inherited in an autosomal dominant manner. The syndrome is characterized by structural abnormalities in collagens of types 2, 9 and 11 and manifests itself in various clinical signs, including the development of facial skeletal anomalies, damage to the vision organ, the musculoskeletal system and the auditory system. Ophthalmic complications of SS are represented by a combination of pathological myopia, retinal detachment, ocular hypertension, early vitreous liquefaction and premature cataract development. Age is the main unmodified risk factor for developing cataracts. The most common form of cataract is age-related nuclear cataract, which in developing countries accounts for 50 % to 90 % of the total number of cases (> 70 versus ≤ 65 years, OR = 12.7). The pathogenesis of age-related nuclear cataract is associated with oxidative damage to proteins under certain conditions: a decrease in the concentration of glutathione (GSH) and vitamin C in the lens nucleus. When examining the frequency of cortical cataract, there was also a relationship with an increase in the age of patients (> 70 years versus ≤ 65 years, OR = 5.96). With age, a barrier is created for the advancement of GSH from the site of its synthesis and regeneration in the cortical layer of the lens towards the nucleus. Numerous experimental and morphological studies confirm the accommodative theory of the development of age-related cortical cataract.

Lens deformations caused by accommodation forces lead to heterogeneity of the lens density at the border of the nucleus and cortical layers, an increase in light scattering and damage to the lens fibers. Genetic predisposition and age are interactions of many complex factors that can contribute to the development of cataracts.

Keywords: cataract, genetic factors, age, glutathione, accommodation

For citation: Yusef Naim Yusef, Andreeva I.V., Al-Mahdar Y.M. Non-Modifiable Risk Factors for Cataract Genesis. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3S):666-672. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-666-672>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время катаракта стойко лидирует среди причин обратимой слепоты — 17,1 млн случаев. Наибольшего распространения заболевание достигло в Южной Азии, Океании и Юго-Восточной Азии, где катаракта является причиной примерно половины всех случаев слепоты в 2020 году [1]. В Соединенных Штатах Америки хирургическое удаление катаракты — наиболее часто выполняемая офтальмологическая операция, которая обходится системе Medicare США в 3 миллиарда долларов в год [2]. Самая высокая общая заболеваемость катарактой у взрослых была определена в Германии (0,20 на 100 000) [3, 4], в Италии (0,065 на 100 000) [5, 6] и на европейском Севере России (0,039 на 100 000) [7].

С целью всестороннего изучения естественного течения катаракты и возрастной макулярной дегенерации было начато многоцентровое рандомизированное исследование — The Age-Related Eye Disease Study (AREDS), в котором, в частности, оценивается влияние высоких доз выбранных пищевых добавок на частоту и прогрессирование этих двух состояний, а также анализируются причины развития катаракты и возможные пути ее профилактики. В это исследование были включены участники с различными степенями катаракты — от начальной до умеренно выраженной. В начале исследования

у пациентов были собраны данные о широком спектре возможных факторов риска катаракты, включая выявленные при выполненных ранее лабораторных и клинических исследованиях. К этим факторам были отнесены уровень образования, курение, диабет, воздействие солнечного света, индекс массы тела, употребление наркотиков, заместительная терапия эстрогенами и диетическое питание с включением различных микроэлементов [8]. Таким образом, были выявлены немодифицируемые (генетические факторы, возраст) и модифицируемые (условия окружающей среды, питание, вредные привычки) факторы риска.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Исследования, проведенные в Великобритании, показывают, что примерно половина ядерной и две трети кортикальной катаракты могут быть обусловлены наследственными факторами [9], при этом доминантные гены вовлечены в процесс развития кортикальной катаракты, а в патогенезе ядерной катаракты имеют значение аддитивные генетические факторы. Эти результаты в целом согласуются с результатами популяционных исследований [10, 11].

Врожденная катаракта представляет собой нарушение прозрачности хрусталика, выявляемое при рождении или вскоре после него. Это одна из основных причин

Yusef Naim Yusef, I.V. Andreeva, Y.M. Al-Mahdar

Contact information: Al-Mahdar Yamen Muhi-Alddin almahdar_yamen@mail.ru

Non-Modifiable Risk Factors for Cataract Genesis

излечимой слепоты или нарушения зрения у детей [12]. По данным литературы, ее распространенность составляет 1–6 случаев на 10 000 рождений в экономически развитых странах и 5–15 на 10 000 рождений в развивающихся странах [12]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается более 14 миллионов слепых детей, причиной отсутствия зрения у которых является двусторонняя катаракта, на долю которой приходится более 50 % в структуре причин слепоты [12, 13].

Врожденная катаракта является наследственной в 25 % случаев, из которых 75 % наследуются по аутосомно-доминантному типу [12]. Клиническая и генетическая гетерогенность наиболее хорошо документирована при этом типе наследования катаракты [14]. В настоящее время обнаружено 115 генов, связанных с синдромной и несиндромной катарактой, а 38 генов были идентифицированы как причина заболевания, связанного с развитием катаракты [13, 14].

Исследования показывают, что от 30 до 50 % врожденной катаракты вызваны мутациями генов, кодирующих белки в структуре хрусталика, основу которых составляют растворимые белки-кристаллины (более 90 %), имеющие большое значение для поддержания показателя преломления хрусталика. В структуре хрусталика человека были идентифицированы три основных класса «кристаллинов»: α -кристаллин, составляющий 40 %, β -кристаллин — около 35 % и γ -кристаллин — 25 % [12].

Мутации генов, кодирующих кристаллины и коннексыны, обнаруживаются при врожденной катаракте, не связанной с генетическими синдромами [14]. Мутации в гене α -кристаллина имеют тенденцию вызывать ядерную, ламеллярную, зонулярную и заднеполярную катаракту [12]. Помимо первичной катаракты, мутация CRYAA связана с развитием микрокорнеа. Для мутаций в генах β -кристаллина обычно характерна фенотипическая изменчивость [14]. Мутации в генах развития, таких как PAX6, FOXE3, PITX3 и MAF, также связаны с катарактой как частью аномалий развития переднего сегмента глаза [14]. Передняя полярная катаракта обычно наблюдается при мутациях PAX6 с аниридией или без нее, тогда как мутации PITX3 преимущественно вызывают заднюю полярную катаракту [14]. В связи с развитием генетически обусловленной катаракты принимаются во внимание сведения о мутациях в генах, среди которых гены, кодирующие факторы транскрипции, аквапорин (Maf), структурный белок бисерной нити, виментин и белки внутренней мембраны хрусталика [14]. Гены, ответственные за основные синдромные катаракты, включают OCRL (синдром Лоу) [14], GALK117q (галактоземия) [14], GLA (болезнь Фабри) и NHS (катарактно-стоматологический синдром Нэнса — Хорана) [14].

Большое клиническое разнообразие врожденной катаракты объясняется тем фактом, что одна и та же генетическая мутация порождает радикально разные фенотипы катаракты в разных семьях. В то же время разные генетические мутации могут вызывать морфологически

сходные катаракты, что предполагает наличие дополнительных факторов окружающей среды, которые участвуют в морфологическом разнообразии [12].

Доказательством генетической теории может быть развитие ядерной катаракты при синдроме Стиклера (СС) — относительно редком мультисистемном заболевании соединительной ткани, которое было впервые описано в 1965 году Гуннаром Стиклером. Синдром Стиклера является аутосомно-доминантным наследственным клиническим состоянием, вызванным структурными аномалиями в коллагене 2, 9 и 11-го типа. Синдром проявляется различными клиническими признаками, включающими развитие аномалий лицевого скелета, поражение органа зрения, опорно-двигательного аппарата и слуховой системы. Офтальмологические осложнения синдрома, как правило, прогрессируют и могут привести к слепоте [15, 16]. Они представлены совокупностью патологической миопии, отслоения сетчатки, глазной гипертензии, раннего разжижения стекловидного тела и преждевременного развития катаракты, в том числе ядерной, о чем свидетельствуют проведенные в 1994 году исследования А. Ettl и соавт., выявивших корреляцию между потерей структуры геля стекловидного тела и возникновением ядерной катаракты [17]. В исследовании авторы определили клинические характеристики катаракты у 133 пациентов с синдромом Стиклера. Катаракта разного типа, или афакия, была обнаружена в 115 глазах из 231 исследованных (49,8 %). Наиболее частые и характерные поражения, описываемые как клиновидная и пятнистая катаракта, были выявлены в 40 из 93 глаз с катарактой (43,0 %). Эти характерные помутнения могут служить клиническими маркерами синдрома Стиклера и могут быть использованы при ранней диагностике заболевания [18].

Синдром Стиклера 1-го типа (STL1) — наиболее распространенная форма СС, на которую приходится примерно 80–90 % случаев [16]. STL1 — классический аутосомно-доминантный тип, вызываемый гетерозиготными патогенными вариантами в COL2A1 [16]. В то время как большинство людей с патогенными вариантами COL2A1 будут демонстрировать системные проявления СС, у людей, несущих патогенные варианты в экзоне 2, будет проявляться только глазной фенотип из-за альтернативного сплайсинга гена [16]. Фенотипы с характерными поражениями глаз могут быть вызваны вариантами в гене COL2A1 за пределами экзона 2 [16]. Диагноз СС следует заподозрить у человека с характерными глазными симптомами, даже если отсутствуют системные особенности заболевания [16]. Меньшая доля аутосомно-доминантных случаев синдрома Стиклера вызвана гетерозиготными патогенными вариантами в COL11A1 (синдром Стиклера типа 2 [STL2]) и COL11A2 (отоспондиломегаэпифизальная дисплазия, аутосомно-доминантный вариант [OSMEDA], ранее известный как «неглазной» синдром Стиклера) [16]. При этом типе заболевания COL11A2 экспрессируется в суставах, внутреннем ухе

и черепно-лицевых структурах, но не экспрессируется в глазу [16]. Пациенты с OSMEDA имеют все типичные признаки СС, за исключением глазных осложнений [16]. Двухаллельные патогенные варианты COL9A1, COL9A2 и COL9A3 реже, чем аутосомно-доминантные формы, вызывают рецессивные формы синдрома Стиклера (синдрома Стиклера 4–6 [STL4–6]) [16]. О двухаллельном варианте COL11A1 в случаях аутосомно-рецессивного СС также имеются сообщения, хотя он обычно связан с наличием тяжелой скелетной дисплазии [16]. Биаллельные варианты в генах-кандидатах, таких как LOXL3, ген ли-зилоксидазы, важный для правильного перекрестного связывания коллагена типа II, и LRP2, ген эндоплазматического трансмембранного рецептора, связанный с фацио-окулоакустико-почечным (FOAR) и синдромом Доннаи — Барроу (DBS), также были зарегистрированы у лиц с СС-подобными фенотипами [16]. В рецессивных случаях семейный анамнез часто отсутствует, а клинические фенотипы могут быть менее различимы, чем фенотипы с STL1 и STL2 [16].

Таким образом, оценка генетических факторов помогает определить характер наследования и выявить связанные с ними синдромы. Генетически обусловленная катаракта составляет от 8 до 29 % всех видов врожденной катаракты, большинство которых являются аутосомно-доминантными по типу наследования [14].

ВОЗРАСТ

Возраст — основной немодифицируемый фактор риска катаракты [19]. Заболевание постепенно прогрессирует, проявляясь сначала в четвертом или пятом десятилетии, обычно не оказывая существенного влияния на зрение до шестого десятилетия жизни. Старение — универсальное явление для всех биологических организмов, которое определяется потерей репродуктивной способности и прогрессирующим ухудшением физической формы. У людей этот процесс также связан с увеличением числа заболеваний. Нынешнее старение населения стало основным бременем общества XXI века, а поиск и открытие новых антивозрастных препаратов, замедляющих этот процесс, остается насущной необходимостью [20].

Наиболее распространенной формой катаракты является возрастная ядерная катаракта, на которую в развивающихся странах приходится от 50 до 90 % от общего количества случаев. Увеличение частоты развития ядерной катаракты (наличие умеренного помутнения ядра хрусталика) в значительной степени связано с увеличением возраста пациентов (>70 лет по сравнению с ≤65 лет, OR = 12,7). При исследовании частоты возникновения кортикальной катаракты (наличие умеренного помутнения коркового слоя хрусталика) также прослеживается связь с увеличением возраста (>70 лет по сравнению с ≤65 лет, OR = 5,96) [8]. Патогенез возрастной ядерной катаракты в значительной степени объясняется хроническим воздействием молекулярного кислорода

на хрусталик, что приводит к окислительному повреждению и агрегации белков в ядре хрусталика, рассеянию света и в конечном счете к потере прозрачности хрусталика [21–24]. В нормальных физиологических условиях хрусталик находится в среде с относительно низким содержанием кислорода, с парциальным давлением кислорода <10 мм рт. ст. вокруг него [25]. Низкое содержание кислорода вместе с высокими концентрациями витамина С в водянистой влаге и стекловидном теле, а также [26, 27] высокий уровень глутатиона (Glutathione GSH) [28] и витамина С [26] в самом хрусталике обеспечивают его защиту от окислительного стресса. С возрастом уровень витамина С в хрусталике снижается, однако неизвестно, в какой области хрусталика изначально происходит его истощение [29]. Многочисленными исследованиями доказана связь между развитием ядерной катаракты и окислительным повреждением хрусталика, в связи с этим прием антиоксидантных добавок может рассматриваться как стратегия лечения, замедляющего прогрессирование этого типа катаракты [30, 31]. GSH является основным антиоксидантом хрусталика, который синтезируется и регенерирует в коре хрусталика. В ядре хрусталика с возрастом его концентрация уменьшается [32], что делает белки в этой области восприимчивыми к окислительному повреждению.

В 1998 году М.Н. Sweeney и соавт. провели исследование, касающееся диффузии глутатиона в хрусталике человека в зависимости от возраста. Нормальные человеческие хрусталики инкубировали в искусственной водянистой влаге, содержащей 35S-цистеин, который метаболически включался в GSH. После 48-часовой инкубации были проанализированы фосфоресцирующие изображения хрусталиков с целью изучения распределения 35S-цистеина. В молодых хрусталиках он равномерно распределялся во всех слоях. В хрусталиках людей старше 30 лет было обнаружено малое накопление 35S-цистеина в ядре. Четкий зональный характер распределения меченого цистеина был определен в старых хрусталиках, которые имели размеры приблизительно 7,2 мм (диаметр) и 2,8 мм (осевой размер) после 48 часов и даже после 96-часовой инкубации. Таким образом, в старых нормальных хрусталиках имелся барьер для диффузии GSH, которого не было в более молодых хрусталиках. Кроме того, очерченная таким образом внутренняя зона хрусталика имела размеры, совпадавшие с размерами цветной и склеротической зоны, присутствующей в хрусталиках с признаками ядерной катаракты.

Поскольку ядерная катаракта — заболевание пожилых людей, а поддержание концентрации GSH является жизненно важным для сохранения прозрачности хрусталика, авторами было высказано предположение, что с возрастом создается барьер для продвижения GSH от места его синтеза и регенерации в корковом слое хрусталика в сторону ядра [32]. Последующие исследования подтвердили этот факт. При уровне GSH в ядре хрусталика выше 2 мм не наблюдается значительного

окисления белка и его посттрансляционной модификации под воздействием небольших реактивных молекул, таких как аскорбат или продукты деградации УФ-фильтра. Решающее значение для процесса поддержания концентрации антиоксидантов, таких как GSH, имеет плотное соединение метаболически активной «коры» хрусталика с интактным ядром. В среднем возрасте, несмотря на то что корковый слой хрусталика остается жизнеспособным, между ним и ядром возникает барьер, препятствующий потоку небольших молекул. Барьер, а не ядерное уплотнение, может способствовать снижению концентрации GSH в ядре хрусталика в среднем и пожилом возрасте. Этот фактор способствует увеличению времени пребывания и разложению нестабильных по своей природе метаболитов, что приводит к повышенному образованию H_2O_2 в ядре хрусталика. Данное утверждение смещает акцент с теорий катаракты, которые постулируют основную роль оксидантов, образующихся вне хрусталика, в сторону гипотезы, основанной на генерации активных форм кислорода и реактивных молекул внутри самого ядра хрусталика. К сожалению, из-за заметной вариативности структуры хрусталика у разных видов животных в настоящее время не существует идеальной экспериментальной модели хрусталика для изучения катаракты человека [24].

Предположение о том, что силы аккомодации могут способствовать образованию корковой катаракты, было впервые высказано W. Schoen [33] на лекции в Лейпцигском университете в 1896 году. Эта гипотеза в разные годы обсуждалась Fisher [34], а затем и H. Pau [35]. Angra и соавт. [36] также полагали, что напряжения в коре хрусталика, возникающие в процессе аккомодации, могут привести к нарушению физиологического состояния хрусталика, позволяя факторам окружающей среды, таким как ультрафиолетовое излучение или другие окислительные стрессы, изменять прозрачность хрусталика в этой области.

Увеличение светорассеяния в пограничной зоне между корой и ядром взрослого хрусталика в свое время было зафиксировано K. Fujisawa и соавт. в популяционных эпидемиологических исследованиях, проведенных в трех климатически различных областях Японии. Изменения прозрачности линзы оценивались по интенсивности светорассеяния в тринадцати различных слоях хрусталика, видимых на изображениях, полученных при помощи камеры Шеймпфлюга [37]. Исследования методом конечных элементов моделированной дезактивации, проведенные Belaidi, Pierscionek [38], а также Wang и соавт. [39], продемонстрировали значительные концентрации локальных «стрессовых» деформаций в тех местах хрусталика, в которых обычно возникает кортикальная катаракта. Эти изменения могут первоначально вызвать смещение внутриклеточного белка хрусталика, а в последующем, увеличивая светорассеяние, привести к серьезному повреждению волокон хрусталика.

R. Michael и соавт. продолжили изучение потенциальной связи между кортикальной катарактой и внутренними деформациями хрусталика, вызванными аккомодацией, при помощи предложенных тестов на имитацию аккомодации *ex vivo*. Авторы выявили более высокую распространенность корковой катаракты у эметропов и гиперметропов, чем у лиц с миопией, что также косвенно подтверждает роль аккомодации как одного из факторов катарактогенеза [40].

В ряде исследований предпринимались попытки изучения общей плотности хрусталика и распределения градиента плотности внутри него с применением различных устройств.

R.F. Fisher [41], вероятно, был первым, кто разработал устройство для крепления передних сегментов глаза и наложения на них заданного радиального растяжения. Устройство было разработано для изменения формы хрусталика человека за счет растягивающих усилий, приложенных к зональным волокнам хрусталика, косвенно, через цилиарное тело. Одновременная серийная фотография и прямое измерение позволили связать изменение формы хрусталика с изменением его оптической силы. Конструкция R.F. Fisher предусматривала радиальное растяжение через восемь «плеч». Подобные устройства были разработаны B.K. Pierscionek [42], A. Glasser, [43] и S.A. Koopmans и соавт. [44]. Усовершенствованные формы устройства для растягивания хрусталика предусматривали также измерение внешней силы, приложенной к образцу [45].

Данные о модуле сдвига жесткости хрусталика, определенные в результате испытаний на вдавливание [46] с использованием процедуры, во время которой деформацию хрусталика вызывали вращением его вокруг полярной оси [47], указывают на то, что в молодом хрусталике ядро менее жесткое (то есть имеет более низкое значение модуля сдвига), чем его корковые слои. Плотность ядра и кортикальных слоев хрусталика увеличивается с возрастом, но плотность ядра увеличивается более быстрыми темпами, чем плотность «коры» хрусталика. Начиная со среднего возраста ядро становится все более жестким, в результате этого в более позднем возрасте формируется резкий градиент жесткости на границе ядро/кора хрусталика. Считается, что повторяющиеся радиальные силы из-за попытки аккомодации будут продолжать воздействовать на хрусталик даже в том возрасте, когда способность к аккомодации будет утрачена. Градиент жесткости на границе ядра и коркового слоя хрусталика, вероятно, усугубляет внутренние напряжения, которые развиваются в экваториальной зоне хрусталика во время попытки аккомодации [48–50], в результате этого в последующем, в более позднем среднем и пожилом возрасте развивается кортикальная катаракта.

Для изучения возможных корреляций между наблюдаемой механической деформацией хрусталика и наличием или отсутствием корковой катаракты

в ряде работ были предложены тесты *ex vivo*, имитирующие дезаккомодацию на старых человеческих хрусталиках [51].

В недавно проведенном исследовании R. Michael и соавт. девять донорских хрусталиков (возраст доноров составил от 33 до 88 лет) были протестированы с использованием специального устройства для радиального растяжения передних сегментов глаза. В семи хрусталиках были обнаружены признаки помутнения корковых слоев. Два других хрусталика без признаков катаракты использовали в качестве контрольных. Фронтальные изображения и изображения в поперечном сечении хрусталиков, полученные при растяжении, облегчили измерения экваториального диаметра и толщины в центральной зоне хрусталика в растянутом и нерастянутом состоянии. Растяжение во всех случаях приводило к увеличению экваториального диаметра хрусталика, в то же время его центральная толщина не претерпевала существенных изменений во время растяжения. В четырех случаях при изучении хрусталиков с признаками кортикальной катаракты наблюдались разрывы на границе ядра в слоях, прилегающих к кортикальным. Разрывы не наблюдались ни в контрольных хрусталиках, ни в трех других хрусталиках с признаками корковой катаракты. Внутренние разрывы хрусталиковых волокон обнаруживались в старых линзах *ex vivo*, подвергнутых имитации дезаккомодации. Эти разрывы происходили на границе ядра и корковых слоев. Очевидно, что в этой зоне с возрастом развивается значительная неоднородность плотности хрусталика. Предполагается, что разрывы

хрусталиковых волокон *in vivo* происходят во время аккомодации или попытки аккомодации [52].

Интерпретируя тесты на растяжение хрусталика, можно констатировать, что ядро хрусталика взрослого человека соответствует его описанию в морфологических исследованиях V.L. Taylor и соавт. [53], согласно которым толщина переднего и заднего кортикального слоя хрусталика составляет приблизительно 650 мкм, а экваториальной «коры» — приблизительно 750 мкм. Эти параметры соответствуют расположению диффузионного барьера, обнаруженного M.H. Sweeney, R.J. Truscott [32], а также данным экспериментов по пилингу или гидродиссекции, полученным D.L. Garland и соавт. [54] и R.C. Augusteyn [55]. Однако они значительно отличаются от параметров ядра и кортикальных слоев хрусталика, описанных в Оксфордской клинической классификации, основанной на изображениях Шеймпфлюга, по данным которой размеры ядра хрусталика взрослого человека соответствуют размерам хрусталика при рождении [56].

Таким образом, генетическую предрасположенность и возраст в контексте катарактогенеза можно рассматривать как совокупность сложного взаимодействия многих факторов, которые с течением времени способствуют развитию катаракты. Некоторые из них известны, другие не подтверждены и нуждаются в дальнейшем изучении.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Юсеф Наим Юсеф — научное редактирование;
Андреева И.В. — написание текста, техническое редактирование;
Аль-Махдар Я.М. — сбор и анализ литературных источников.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Burton M.J., Ramke J., Marques A.P. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. *Lancet Glob Health*. 2021 Apr;9(4):e489–e551. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30488-5
- Salm M., Belsky D., Sloan F.A. Trends in cost of major eye diseases to Medicare, 1991 to 2000. *Am J Ophthalmol*. 2006 Dec;142(6):976–982. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.07.057. Epub 2006 Sep 7.
- Krumpaszy H.G., Lüdtke R., Mickler A. Blindness incidence in Germany. A population-based study from Württemberg-Hohenzollern. *Ophthalmologica*. 1999;213(3):176–182. DOI: 10.1159/000027415
- Blum M., Kloos C., Müller N. Prevalence of diabetic retinopathy. Check-up program of a public health insurance company in Germany 2002–2004. *Ophthalmologie*. 2007 Jun;104(6):499–500, 502–504. German. DOI: 10.1007/s00347-007-1522-0
- Cedrone C., Culasso F., Cesaro M. Prevalence and incidence of age-related cataract in a population sample from Priverno, Italy. *Ophthalmic Epidemiol*. 1999 Jun;6(2):95–103. DOI: 10.1076/opep.6.2.95.1562
- Kocur I., Resnikoff S. Visual impairment and blindness in Europe and their prevention. *Br J Ophthalmol*. 2002 Jul;86(7):716–722. DOI: 10.1136/bjo.86.7.716
- Prokofyeva E., Wegener A., Zrenner E. Cataract prevalence and prevention in Europe: a literature review. *Acta Ophthalmol*. 2013 Aug;91(5):395–405. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2012.02444.x
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related nuclear and cortical cataract: a case-control study in the Age-Related Eye Disease Study, AREDS Report No. 5. *Ophthalmology*. 2001 Aug;108(8):1400–1408. DOI: 10.1016/S0161-6420(01)00626-1
- Hammond C.J., Duncan D.D., Snieder H., de Lange M., West S.K., Spector T.D., Gilbert C.E. The heritability of age-related cortical cataract: the twin eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Mar;42(3):601–605.
- Heiba I.M., Elston R.C., Klein B.E. Genetic etiology of nuclear cataract: evidence for a major gene. *Am J Med Genet*. 1993 Dec 1;47(8):1208–1214. DOI: 10.1002/ajmg.1320470816
- McCarty C.A., Mukesh B.N., Fu C.L., Taylor H.R. The epidemiology of cataract in Australia. *Am J Ophthalmol*. 1999 Oct;128(4):446–465. DOI: 10.1016/S0002-9394(99)00218-4
- Tătaru C.I., Tătaru C.P., Costache A. Congenital cataract — clinical and morphological aspects. *Rom J Morphol Embryol*. 2020;61(1):105–112. DOI: 10.47162/RJME.61.1.11
- Berry V., Georgiou M., Fujinami K. Inherited cataracts: molecular genetics, clinical features, disease mechanisms and novel therapeutic approaches. *Br J Ophthalmol*. 2020 Oct;104(10):1331–1337. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-315282
- Medsing A., Nischal K.K. Pediatric cataract: challenges and future directions. *Clin Ophthalmol*. 2015 Jan 7;9:77–90. DOI: 10.2147/OPHTH.S59009
- Antunes R.B., Alonso N., Paula R.G. Importance of early diagnosis of Stickler syndrome in newborns. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012 Aug;65(8):1029–1034. DOI: 10.1016/j.bjps.2012.02.017
- Boothe M., Morris R., Robin N. Stickler Syndrome: A Review of Clinical Manifestations and the Genetics Evaluation. *J Pers Med*. 2020 Aug 27;10(3):105. DOI: 10.3390/jpm10030105
- Ettl A., Fischer-Klein C., Chemelli A. Proton relaxation times of the vitreous body in hereditary vitreoretinal dystrophy. *Ophthalmologica*. 1994;208(4):195–197. DOI: 10.1159/000310486
- Seery C.M., Pruett R.C., Liberfarb R.M. Distinctive cataract in the Stickler syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1990 Aug 15;110(2):143–148. DOI: 10.1016/S0002-9394(14)76982-X
- World Health Organisation Blindness and Vision Impairment Prevention accessed on 15 September 2020.
- Hu D., Xie F., Xiao Y. Metformin: A Potential Candidate for Targeting Aging Mechanisms. *Aging Dis*. 2021 Apr 1;12(2):480–493. DOI: 10.14336/AD.2020.0702
- Cheng R., Lin B., Lee K.W. Similarity of the yellow chromophores isolated from human cataracts with those from ascorbic acid-modified calf lens proteins: evidence for ascorbic acid glycation during cataract formation. *Biochim Biophys Acta*. 2001 Jul 27;1537(1):14–26. DOI: 10.1016/S0925-4439(01)00051-5
- Spector A., Roy D. Disulfide-linked high molecular weight protein associated with human cataract. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1978 Jul;75(7):3244–3248. DOI: 10.1073/pnas.75.7.3244
- Lou M.F. Redox regulation in the lens. *Prog Retin Eye Res*. 2003 Sep;22(5):657–682. DOI: 10.1016/S1350-9462(03)00050-8
- Truscott R.J. Age-related nuclear cataract-oxidation is the key. *Exp Eye Res*. 2005 May;80(5):709–725. DOI: 10.1016/j.exer.2004.12.007
- Siegfried C.J., Shui Y.B. Intraocular Oxygen and Antioxidant Status: New Insights on the Effect of Vitrectomy and Glaucoma Pathogenesis. *Am J Ophthalmol*. 2019 Jul;203:12–25. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.02.008
- Senthilkumari S., Talwar B., Dharmalingam K. Polymorphisms in sodium-dependent vitamin C transporter genes and plasma, aqueous humor and lens nucleus

- ascorbate concentrations in an ascorbate depleted setting. *Exp Eye Res.* 2014 Jul;124:24–30. DOI: 10.1016/j.exer.2014.04.022
27. Taylor A., Jacques P.F., Nowell T. Vitamin C in human and guinea pig aqueous, lens and plasma in relation to intake. *Curr Eye Res.* 1997 Sep;16(9):857–864. DOI: 10.1076/ceyr.16.9.857.5039. PMID: 9288446
 28. Reddy V.N. Glutathione and its function in the lens—an overview. *Exp Eye Res.* 1990 Jun;50(6):771–778. DOI: 10.1016/0014-4835(90)90127-g
 29. Tessier F., Moreaux V., Birlouez-Aragon I. Decrease in vitamin C concentration in human lenses during cataract progression. *Int J Vitam Nutr Res.* 1998;68(5):309–315.
 30. Braakhuis A.J., Donaldson C.I., Lim J.C. Nutritional Strategies to Prevent Lens Cataract: Current Status and Future Strategies. *Nutrients.* 2019 May 27;11(5):1186. DOI: 10.3390/nu11051186
 31. Sella R., Afshari N.A. Nutritional effect on age-related cataract formation and progression. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019 Jan;30(1):63–69. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000537
 32. Sweeney M.H., Truscott R.J. An impediment to glutathione diffusion in older normal human lenses: a possible precondition for nuclear cataract. *Exp Eye Res.* 1998 Nov;67(5):587–595. DOI: 10.1006/exer.1998.0549
 33. Schoen W. Die geschichtliche Entwicklung unserer Kenntnis der Staarkrankheit — Antritts-Vorlesung am 26. Oktober 1896 — Universität Leipzig. Leipzig: Verlag von Alfred Langkammer; 1897.
 34. Fisher R.F. Human lens fibre transparency and mechanical stress. *Exp Eye Res.* 1973 Jun;16(1):41–49. DOI: 10.1016/0014-4835(73)90235-2
 35. Pau H. Cortical and subcapsular cataracts: significance of physical forces. *Ophthalmologica.* 2006;220(1):1–5. DOI: 10.1159/000089267. PMID: 16374041
 36. Angra S.K., Adhikari K.P., Dada V.K. Refractive error stress in the etiology of senile cataract. *Indian J Ophthalmol.* 1986 Jan-Feb;34(1):1–5.
 37. Fujisawa K., Sasaki K. Changes in light scattering intensity of the transparent lenses of subjects selected from population-based surveys depending on age: analysis through Scheimpflug images. *Ophthalmic Res.* 1995 Mar-Apr;27(2):89–101. DOI: 10.1159/000267604.
 38. Belaidi A., Pierscionek B.K. Modeling internal stress distributions in the human lens: can opponent theories coexist? *J Vis.* 2007 Aug 3;7(11):1.1–12. DOI: 10.1167/7.11.1
 39. Wang K., Venetsanos D., Wang J. Gradient moduli lens models: how material properties and application of forces can affect deformation and distributions of stress. *Sci Rep.* 2016 Aug 10;6:31171. DOI: 10.1038/srep31171
 40. Michael R., Pareja-Aricó L., Rauscher F.G. Cortical Cataract and Refractive Error. *Ophthalmic Res.* 2019;62(3):157–165. DOI: 10.1159/000496865
 41. Fisher R.F. The force of contraction of the human ciliary muscle during accommodation. *J Physiol.* 1977 Aug;270(1):51–74. DOI: 10.1113/jphysiol.1977.sp011938
 42. Pierscionek B.K. In vitro alteration of human lens curvatures by radial stretching. *Exp Eye Res.* 1993 Nov;57(5):629–635. DOI: 10.1006/exer.1993.1168
 43. Glasser A., Campbell M.C. Presbyopia and the optical changes in the human crystalline lens with age. *Vision Res.* 1998 Jan;38(2):209–229. DOI: 10.1016/S0042-6989(97)00102-8
 44. Koopmans S.A., Terwee T., Barkhof J. Polymer refilling of presbyopic human lenses in vitro restores the ability to undergo accommodative changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003 Jan;44(1):250–257. DOI: 10.1167/iovs.02-0256
 45. Augusteyn R.C., Mohamed A., Nankivil D. Age-dependence of the optomechanical responses of ex vivo human lenses from India and the USA, and the force required to produce these in a lens stretcher: the similarity to in vivo disaccommodation. *Vision Res.* 2011 Jul 15;51(14):1667–1678. DOI: 10.1016/j.visres.2011.05.009
 46. Weeber H.A., Eckert G., Pechhold W., van der Heijde R.G. Stiffness gradient in the crystalline lens. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007 Sep;245(9):1357–1366. DOI: 10.1007/s00417-007-0537-1
 47. Wilde G.S., Burd H.J., Judge S.J. Shear modulus data for the human lens determined from a spinning lens test. *Exp Eye Res.* 2012 Apr;97(1):36–48. DOI: 10.1016/j.exer.2012.01.011
 48. Vrensen G.F. Early cortical lens opacities: a short overview. *Acta Ophthalmol.* 2009 Sep;87(6):602–610. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01674.x
 49. Fisher R.F. Senile cataract. A comparative study between lens fibre stress and cuneiform opacity formation. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1970;90:93–109
 50. Beebe D.C. The physiology and pathobiology of the lens. In: McManus LM, Mitchell RN, eds. *Pathobiology of Human Disease.* Cambridge, MA: Academic Press; 2014:2072–2083.
 51. Pinilla Cortés L., Burd H.J., Montenegro G.A. Experimental protocols for ex vivo lens stretching tests to investigate the biomechanics of the human accommodation apparatus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 May;56(5):2926–2932. DOI: 10.1167/iovs.14-15744.
 52. Michael R., D'Antin J.C., Pinilla Cortés L. Deformations and Ruptures in Human Lenses With Cortical Cataract Subjected to Ex Vivo Simulated Accommodation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021 Jan 4;62(1):12. DOI: 10.1167/iovs.62.1.12
 53. Taylor V.L., al-Ghoul K.J., Lane C.W. Morphology of the normal human lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996 Jun;37(7):1396–1410.
 54. Garland D.L., Duglas-Tabor Y., Jimenez-Asensio J. The nucleus of the human lens: demonstration of a highly characteristic protein pattern by two-dimensional electrophoresis and introduction of a new method of lens dissection. *Exp Eye Res.* 1996 Mar;62(3):285–291. DOI: 10.1006/exer.1996.0034
 55. Augusteyn R.C. On the growth and internal structure of the human lens. *Exp Eye Res.* 2010 Jun;90(6):643–654. DOI: 10.1016/j.exer.2010.01.013
 56. Sparrow J.M., Bron A.J., Brown N.A., Ayliffe W., Hill A.R. The Oxford Clinical Cataract Classification and Grading System. *Int Ophthalmol.* 1986 Dec;9(4):207–225. DOI: 10.1007/BF00137534

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Юсеф Наим Юсеф

доктор медицинских наук, директор, руководитель отдела современных методов лечения в офтальмологии

ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Андреева Ирина Валентиновна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-4907-0902>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Аль-Махдар Ямен Мухи-Альдин

врач-офтальмолог, аспирант

ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-3038-9075>

ABOUT THE AUTHORS:

Research Institute of Eye Diseases

Yusef Naim Yusef

MD, director, head of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

Research Institute of Eye Diseases

Andreeva Irina V.

PhD, senior research officer

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-4907-0902>

Research Institute of Eye Diseases

Al-Mahdar Yamen M.

postgraduate

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-3038-9075>

Роль электростимуляции в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний сетчатки и зрительного нерва. Обзор литературы

Л.С. Патеюк¹А.К. Дранон¹В.М. Шелудченко¹Н.Б. Корчажкина²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

² ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского»
Абрикосовский пер., 2, Москва, 119991, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3S):673-680

В статье представлены современные данные об электростимуляции сетчатки и зрительного нерва. Освещены физические основы биологического действия электроофтальмостимуляции на клеточные элементы и нервные волокна. Изложен ряд офтальмологических нозологий, при которых показано назначение электростимуляции; перечислены местные и общие противопоказания к проведению этого вида физиотерапии. Дана методологическая классификация и проведен краткий исторический экскурс. Приведены данные о клинической эффективности электроофтальмостимуляции при лечении пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями сетчатки и зрительного нерва: возрастной макулярной дегенерацией, пигментной абийотрофией сетчатки, атрофией зрительного нерва и глаукомной оптической нейропатией. Электроофтальмостимуляция является современным методом физического лечения пациентов с заболеваниями сетчатки и зрительного нерва дегенеративно-дистрофического характера. Метод является общепризнанным и широко применяемым в клинической работе не только традиционно на территории Российской Федерации, но и в мировой практике. В экспериментах и на животных моделях доказано неоспоримое преимущество электростимуляции сетчатки и зрительного нерва — этиопатогенетически обусловленное сохранение оставшихся и восстановление утраченных зрительных функций при ведущих к слепоте офтальмологических заболеваниях. Дальнейшее развитие этого направления электролечения включает стандартизацию наиболее эффективных методов при различной офтальмопатологии и оптимизацию параметров проводимых курсов и сеансов электростимуляции сетчатки и зрительного нерва. Последнее предполагает проведение мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований с достаточным объемом клинического материала и достоверной статистической обработкой полученных результатов.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, дистрофия сетчатки, пигментная абийотрофия сетчатки, пигментный ретинит, атрофия зрительного нерва, глаукома

Для цитирования: Патеюк Л.С., Дранон А.К., Шелудченко В.М., Корчажкина Н.Б. Роль электростимуляции в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний сетчатки и зрительного нерва. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2021;18(3S):673-680. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-673-680>

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

Конфликт интересов отсутствует



The Role of Electrical Stimulation in Management of Retinal and Optic Nerve Degenerative and Dystrophic Disorders. Literature Review

L.S. Pateyuk¹, A.H. Drakon¹, V.M. Sheludchenko¹, N.B. Korchazhkina²

¹ Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

² Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky
Abrikosovskiy lane, 2, Moscow, 119991, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):673–680

This article presents actual data on the retinal and optic nerve electrical stimulation. The physical basics of the electrical stimulation biological effect on cellular elements and nerve fibers are discussed. Ocular indications for electrical stimulation, as well as local and general contraindications are listed. Strategies of delivery and brief historical overview are given. The article presents current data on the electrical stimulation clinical effectiveness in the management of patients with degenerative and dystrophic diseases of the retina and optic nerve: age-related macular degeneration, retinitis pigmentosa, optic nerve atrophy and glaucoma optic neuropathy. The data on the clinical efficacy of electrophthalmostimulation in the treatment of patients with degenerative-dystrophic diseases of the retina and optic nerve: age-related macular degeneration, retinal pigment abiotrophy, optic nerve atrophy and glaucoma optic neuropathy are presented. Electrophthalmostimulation is a modern method of physical treatment of patients with diseases of the retina and optic nerve of a degenerative-dystrophic nature. The method is generally recognized and widely used in clinical work, not only traditionally on the territory of the Russian Federation, but also in world practice. In experiments and on animal models, the indisputable advantage of electrical stimulation of the retina and optic nerve has been proven — the etiopathogenetically determined preservation of the remaining and restoration of lost visual functions in case of ophthalmic diseases leading to blindness. Further development of this direction of electrotherapy includes standardization of the most effective techniques for various ophthalmopathologies and optimization of the parameters of courses and sessions of electrical stimulation of the retina and optic nerve. The latter presupposes the conduct of multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials with a sufficient volume of clinical material and reliable statistical processing of the results obtained.

Keywords: age-related macular degeneration, retinal dystrophy, retinitis pigmentosa, optic nerve atrophy, optic neuropathy, glaucoma

For citation: Pateyuk L.S., Drakon A.H., Sheludchenko V.M., Korchazhkina N.B. The Role of Electrical Stimulation in Management of Retinal and Optic Nerve Degenerative and Dystrophic Disorders. Literature Review. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3S):673–680. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-673-680>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Электростимуляция в офтальмологии — это воздействие физиотерапевтических методов электролечения, заключающихся в дозированном влиянии слабых импульсных электрических токов определенной структуры и последовательности на отделы зрительной системы. Физиотерапевтическое воздействие токами на нервно-мышечный аппарат глаза называют «электронейромиостимуляция» или «электромионейростимуляция», а воздействие на нейросенсорный аппарат (сетчатку и зрительный нерв) традиционно носит название «электроофтальмостимуляция» (ЭОС) или «офтальмоэлектростимуляция»^{1,2}.

Электротерапию с целью стимуляции нейросенсорного аппарата зрительного анализатора осуществляют дозированным воздействием импульсами постоянного и/или переменного тока с различными параметрами

напряжения, направления, силы, полярности, плотности, ритмичности, формы, вида, частоты и длительности — для оптимального, безопасного и эффективного воздействия на нейроны сенсорного аппарата глаза. Импульсные режимы токов позволяют избежать общебиологических реакций адаптации с повышением порога восприятия и привыканием к терапии — таким образом сохраняется высокая эффективность лечебного воздействия электролечения².

ФИЗИЧЕСКАЯ СУЩНОСТЬ МЕТОДОВ ЭЛЕКТРООФТАЛЬМОСТИМУЛЯЦИИ

Приложение электрических токов вызывает физико-химические (электрохимические) изменения в сетчатке и зрительном нерве. При подаче разности потенциалов к биологическим тканям между электродами создается электродвижущая сила, благодаря которой между электродами в тканях возникает электрический ток, сила которого пропорциональна электропроводности и обратно пропорциональна сопротивлению биологической ткани, при этом на клеточных мембранах создается разность биоэлектрических потенциалов с их поляризацией.

¹ Офтальмология: национальное руководство / под. ред. С.Э. Аветисова, Е.А. Егорова, Л.К. Мошкетовой, В.В. Нероева, Х.П. Тахчиди. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 944 с.

² Полуниин Г.С., Макаров И.А. Физиотерапевтические методы в офтальмологии. М.: МИА, 2015. 208 с.

Л.С. Патеюк, А.Н. Дракон, В.М. Шелудченко, Н.Б. Корчажкина

Контактная информация: Патеюк Людмила Сергеевна sweethailtoyou@mail.ru

Роль электростимуляции в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний сетчатки...

Нервная ткань обладает относительно высокой электрической проводимостью и низким сопротивлением, поэтому является одной из наиболее чувствительных к воздействию электрическим током. В ответ на физико-химические сдвиги в элементах сетчатки и зрительного нерва возникают физиологические реакции, имеющие в своей основе нейрогуморальные и рефлексогенные механизмы — высвобождение ионов, активизация трансмембранных белков, повышение проницаемости биологических мембран, переход клеток в возбужденное состояние².

Считается, что улучшение и сохранение зрительных функций в результате электростимуляции сетчатки и зрительного нерва достигается посредством нескольких возможных механизмов. Во-первых, за счет активации и возбуждения клеток и нервных волокон, находившихся в состоянии парабิโอ́за по причине развившихся в них патологических процессов, происходит функциональная индукция избыточного анаболизма, что, по существу, приводит к торможению процессов катаболизма и апоптоза элементов сетчатки и зрительного нерва. Во-вторых, возобновляется физиологическая рефлекторная взаимосвязь нейросенсорных структур глаза с отделами центральной нервной системы вплоть до уровня зрительной коры, что способствует функциональному восстановлению пострадавших элементов сетчатки и зрительного нерва. В-третьих, в зрительных центрах головного мозга возникают стойкие очаги повышенного возбуждения, что приводит к обратной (нисходящей) афферентации зрительного нерва и сетчатки с трофическим восстановлением поврежденных структур^{2,3} [1].

Кроме того, импульсное воздействие электрических токов сопровождается рефлекторным усилением кровообращения и лимфообращения, активацией процессов метаболизма и резорбции (обменно-трофических процессов)^{2,3}. Воздействие ЭОС приводит к усилению ретинального кровотока, расширению ретинальных сосудов и усилению светоиндуцированной вазодилатации сосудов сетчатки [2].

Таким образом, воздействие электрическим током в импульсном режиме является фактором, стимулирующим регенераторную способность элементов нейросенсорного аппарата зрительной системы человека. Лечебный эффект ЭОС проявляется в активации репаративных и физиологических процессов регенерации на внутриклеточном, клеточном и тканевом уровне — то есть в восстановлении морфологии и работоспособности тех элементов сетчатки и зрительного нерва, которые вследствие патологических процессов утратили в той или иной степени свои функциональные возможности, но не утратили жизнеспособность. Дегенеративно-дистрофические заболевания сетчатки и зрительного нерва относятся к тяжелым состояниям с неблагоприятным прогнозом по зрению и выраженным нарушением

социальной адаптации. Как правило, эти заболевания неизлечимы, некоторые имеют генетическую предрасположенность и характеризуются прогрессирующим течением с необратимой утратой зрительных функций. Принимая во внимание этиологию и патогенез рассматриваемых в настоящем обзоре состояний, следует отметить, что ЭОС относится к этиопатогенетически ориентированным методам терапии, направленным на устранение причин и купирование механизмов развития указанных нозологических форм^{1,2,3}.

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Изучение особенностей влияния электрического тока на биологические, в том числе живые ткани, началось еще в конце XVIII века с классических экспериментов Л. Гальвани и А. Вольты⁴. Первые известные эксперименты с воздействием электрического тока на зрительный анализатор начались с 1755 года: Ч. ЛеРуа сообщил о том, что электрические разряды на поверхности слепого из-за катаракты глаза вызывают у пациента визуальные ощущения сильных вспышек света (фосфены) [1]. Способность постоянного электрического тока невысокого напряжения и небольшой силы (гальванического тока) влиять на состояние возбуждения в нервном проводнике зрительной системы человека была описана А. Вольтой в 1792 году: при наложении электродов на кожу век и затылочную область он описал возникновение световых ощущений (фосфенов)². О первых попытках применения электрической стимуляции органа зрения в лечебных целях стало известно в 1873 году: А. Дор сообщил о благотворном влиянии электростимуляции при амблиопии, амаврозе, глаукоме, ретинохориоидите и атрофии зрительного нерва [1, 3].

В XIX веке Э. Пфлюгер установил, что прохождение гальванического тока через изолированный нерв вызывает в последнем явление электротонуса — состояние возбуждения в нервном проводнике, лежащее в основе физиотерапевтического применения электрических токов для стимуляции процессов регенерации^{2,4}.

Активное изучение биологических эффектов импульсных токов и их вариаций на организм экспериментальных животных и человека в терапевтических целях было начато уже с конца XIX — начала XX века². Экспериментальные работы ученых советской школы в первой половине XX столетия внесли существенный вклад в развитие электростимуляции применительно к двигательному аппарату. Большое количество исследований того времени в принципе было направлено на изучение лечебного воздействия импульсов электрического тока на системы и органы человека⁴. О нейронной реакции в зрительной коре пациентов в ответ на электростимуляцию глаз стало известно в 1929 году благодаря работам О. Фёрстера [1]. Во второй половине прошлого столетия в многочисленных исследованиях отмечено, что электростимуляция оказывает влияние не только

³ Оковитов В.В. Методы физиотерапии в офтальмологии. М.: ВИНТИ, 1999. 158 с.

⁴ Николаев А.А. Электростимуляция в спорте. Смоленск: СГИФК, 1999. 74 с.

на мышечные волокна и мышцы, но в первую очередь на нервную систему и нервную ткань. Стало известно о нейротрофическом и нейропротекторном эффекте электростимуляции⁴ [1].

Электростимуляцию в офтальмологической клинической практике активно применяют уже более 45 лет. Основные и наиболее эффективные методики, параметры и схемы ЭОС, применяемые и в настоящее время, были разработаны в 1985–1989 годах, авторами стали Е.Б. Компанец, А.Н. Шандурина, Ю.П. Мироненко, В.В. Оковитов, С.Н. Федоров и др.³ В настоящее время электростимуляция сетчатки и зрительного нерва получила достойное признание и в странах Запада. Проведен ряд экспериментов на животных моделях, подтверждающих нейротрофическое и нейропротекторное действие ЭОС: улучшение электрофизиологических показателей сетчатки и зрительного нерва, повышение активности в кортикальных и подкорковых зрительных центрах, повышение концентрации, экспрессии и активности нейротрофических факторов, снижение концентрации, экспрессии и активности факторов апоптоза, некроза опухолей и медиаторов воспаления. Опубликованы результаты серии клинической эффективности ЭОС [1, 3–5].

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Виды. Активным электродом при электростимуляции считают отрицательный (катод). Возбудимость нервного проводника со стороны катода повышена, что и составляет основу физиотерапевтического действия проходящего между электродами тока. Возбудимость со стороны положительного электрода (анода) понижена, в связи с этим последний именуют инертным электродом². В соответствии с локализацией аппликации активного электрода можно выделить следующие виды ЭОС.

Транспальпебральную чрескожную методику осуществляют при наложении активного электрода на сомкнутые веки закрытого глаза^{2,3} [1, 6]. Трансорбитальную (периорбитальную) чрескожную методику проводят при аппликации активного электрода на кожу окологлазничной области (исключая кожу век) [1, 6]. Транскорнеальную ЭОС выполняют при непосредственном контакте активного электрода с роговицей [1, 3]. Трансконъюнктивальная методика предполагает наложение активного электрода непосредственно на конъюнктиву глазного яблока^{2,3}. Имплантационная (прямая, инвазивная) ЭОС по сути своей является сочетанным методом лечения, предусматривающим проведение хирургического вмешательства для подведения активного электрода непосредственно к стимулируемой структуре глазного яблока — зрительному нерву — с последующим физиотерапевтическим воздействием импульсных токов^{2,3}. Наибольшее распространение в настоящее время получили методы чрескожной (транспальпебральной и трансорбитальной) ЭОС по вполне очевидным причинам, заключающимся в их клинической эффективности, безопасности и удобстве практического применения^{1,2,3} [1, 3–5].

Аппаратура. Для проведения сеансов ЭОС применяют генераторы импульсных токов: «ЭСУ-2», «ЭСО-2», «Фосфен-2», «Сердолик 10-04», «Чакра-1», «ЭСОФ», «Амплипульс», «Eyetronic» и др.^{1,2,3}

Показания. Терапевтические эффекты ЭОС активно используют при заболеваниях, сопровождающихся повреждением нейрорецепторных элементов и элементов рефлекторной дуги: атрофия зрительного нерва (в т.ч. частичная) различной этиологии (посттравматическая, после перенесенных нейроинфекций, нисходящая вследствие новообразований хиазмально-селлярной области, ишемическая оптическая нейропатия, глаукомная оптическая нейропатия при первичной открытоугольной компенсированной глаукоме); дистрофии сетчатки (сухие формы — хориоретинальные дистрофии, макулодистрофии, пигментная абитрофия и проч.); миопическая болезнь^{1,2,3}.

Противопоказания. Как для любого метода лечения, для назначения электростимуляции сетчатки и зрительного нерва существует ряд противопоказаний — местного и общего характера.

Местные противопоказания: новообразования орбиты, глазного яблока и придаточного аппарата глаза, а также состояния после их удаления; гнойные процессы в орбите; острые заболевания и периоды обострения хронических заболеваний переднего отдела глаза; нарушения целостности эпителия роговицы (кератит, эрозия, язва); тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей; эмболия центральной артерии сетчатки и ее ветвей; некомпенсированная глаукома; кровоизлияния в среды и оболочки глазного яблока; отслойка сетчатки и состояния, связанные с угрозой ее возникновения^{1,2,3}.

Общие противопоказания: мерцательная аритмия, экстрасистолия; высокое артериальное давление, водитель ритма, эпилепсия; склонность к кровотечению; острые воспалительные процессы, лихорадка; общие противопоказания к физиотерапевтическим процедурам^{1,2,3}.

Побочные эффекты. В доступной литературе имеются данные о следующих побочных эффектах чрескожной ЭОС: контактный дерматит на месте аппликации электродов, головная боль, субъективный дискомфорт и спонтанные фосфены; при трансорбитальной методике отмечали возникновение чувства инородного тела в глазу, точечную кератопатию, поверхностный кератит и раздражение конъюнктивы; инвазивная ЭОС сопряжена с большими рисками побочных эффектов и осложнений, обусловленных особенностями хирургической техники [1].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭЛЕКТРООФТАЛЬМОСТИМУЛЯЦИИ

По данным современной литературы, как отечественных, так и зарубежных авторов, в настоящее время наиболее актуальными в клинической практике являются неинвазивные методы чрескожной (транспальпебральной

и трансорбитальной) ЭОС, применяемые преимущественно при лечении пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями сетчатки и зрительного нерва с целью сохранения и восстановления зрительных функций² [1, 3–5].

Атрофия зрительного нерва — мультифакторное заболевание. Лечение пациентов с атрофией зрительного нерва представляет собой сложную задачу в связи с ограниченными регенераторными способностями нервной ткани^{1,2,3}.

В результате ЭОС улучшение зрительных функций в виде повышения остроты зрения и расширения границ поля зрения, по данным некоторых исследований, наступало в 56,9 % случаев атрофии зрительного нерва. При этом лучшие результаты были получены у лиц относительно молодого возраста [7].

По результатам других авторов, применение ЭОС оказалось эффективным в среднем в 70 % случаев атрофии зрительного нерва различной этиологии. У пациентов с начальной стадией атрофии зрительного нерва положительный ответ на электротерапию наблюдали в 100 % случаев, улучшение зрительных функций — в 89 % случаев атрофии зрительного нерва на фоне атеросклероза и гипертонической болезни, в 78 % — при нарушениях кровообращения в ветвях центральной артерии сетчатки и сосудах зрительного нерва, в 58 % — после перенесенного ретробульбарного неврита, в 35 % — при постинфекционной и постинтоксикационной нисходящей атрофии зрительного нерва [8].

Эффективность ЭОС у пациентов с нисходящей частичной атрофией зрительного нерва вследствие новообразований хиазмально-селлярной области составила 91,7 %. Острота зрения в среднем повышалась на 0,14–0,2 ед., средние показатели поля зрения — на 17,8–51,4°, средние значения порога электрической чувствительности снизились на 7,5–73,5 мкА, средние значения электрической лабильности повысились на 2,2–4,9 Гц [9, 10].

Применение ЭОС при атрофии зрительного нерва посттравматической этиологии, сосудистого генеза, после воспалительного характера или в результате новообразования головного мозга приводило к повышению остроты зрения на 0,015–0,02 ед., расширение поля зрения составило 7,1–9,3° в 40,4–49,5 % случаев. Авторы отмечают, что повторные курсы терапии также приводили к значительному повышению зрительных функций. Результаты электроэнцефалографии после курса ЭОС свидетельствовали о предполагаемом повышении нейропластичности в ЦНС под действием импульсного электрического тока, что, по мнению авторов, и лежит в основе восстановления зрения в результате электростимуляции сетчатки и зрительного нерва [11].

Электроэнцефалографические исследования у пациентов с посттравматической частичной атрофией зрительного нерва показали, что применение ЭОС способствует ресинхронизации когерентности потенциалов альфа-диапазона, с чем авторы и связывают улучшение

поля зрения в результате курсов проведенного лечения. С точки зрения неврологии потеря зрения в случаях пре-хиазмального повреждения волокон зрительного нерва связана не только с первичной травматизацией тканей, но и с нарушением синхронизации ритмов в нейронных сетях ЦНС. По мнению авторов, восстановление нейронных связей головного мозга является ключевым компонентом восстановления зрения при частичной атрофии зрительного нерва [12, 13].

Следует отметить, что проведение курсов ЭОС при атрофии зрительного нерва приводит и к значимому субъективному улучшению качества зрения, а также к повышению качества жизни пациентов согласно результатам периметрии. При сравнении исследуемой группы с контрольной повышение качества зрения пациентов по данным периметрии наблюдали соответственно на $41,1 \pm 78,9$ и на $13,6 \pm 26,3$ % в дефектном поле зрения, на $26,8 \pm 76,7$ и на $2,7 \pm 20,2$ % во всем тестируемом поле зрения; а также на $11,3 \pm 13,5$ и $4,2 \pm 9,4$ балла согласно предложенному опроснику [14].

В результате проведенного курса ЭОС при атрофии зрительного нерва удавалось получить улучшение показателей поля зрения на 69 % [15]. Эффект электротерапии с достигнутыми функциональными показателями сохранялся стабильным на протяжении минимум двух месяцев после лечения [15, 16]. Улучшение зрительных функций посредством электростимуляции сетчатки и зрительного нерва было продемонстрировано по итогам двойного слепого рандомизированного клинического исследования, в котором приняли участие пациенты с атрофией зрительного нерва вследствие воспаления и компрессии зрительного нерва (в т.ч. в результате новообразования), врожденного и наследственного характера (в т.ч. наследственной оптической нейропатии Лебера), в виде глаукомной оптической нейропатии и передней ишемической нейропатии неуточненной этиологии, а также смешанного генеза [16].

В последние годы исследователи рассматривают ЭОС в качестве этиопатогенетической терапии при атрофии зрительного нерва на фоне демиелинизирующих заболеваний, таких как рассеянный склероз. Целесообразность применения в этих случаях обусловлена возможностью стимуляции процессов миелинизации нервных волокон, обладающих нейрональной электрической активностью. В экспериментах было показано, что сохранившие электрическую активность аксоны способны к восстановлению путем ремиелинизации, применение ЭОС в подобных случаях напрямую стимулирует регенераторные способности нервных волокон⁵ [17].

⁵ Effect of transorbital electrical stimulation of optic nerve on remyelination after an acute optic neuritis. Identifier: NCT04042363 [clinicaltrials.gov]. U.S. National Library of Medicine database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world. ClinicalTrials.gov; 2020 [обновлено 7 мая 2020; процитировано 27 апреля 2021]. Доступно: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04042363>

Глаукома является одной из ведущих причин слепоты в мире. Современные методы лечения пациентов с глаукомой направлены в большей степени на снижение внутриглазного давления, что замедляет потерю зрительных функций, но не восстанавливает потерю зрения¹ [1]. В качестве нейропротекторной терапии могут быть применены не только медикаментозные методы лечения [18–21], но и физические — ЭОС.

При первичной открытоугольной глаукоме ЭОС в сочетании с нейропротекторной фармакотерапией позволяла добиться улучшения остроты зрения в 83 % случаев, а расширения периферических полей зрения в среднем на 50° — в 91 %. В 94 % случаев наблюдали улучшение электрофизиологических показателей: электрочувствительность зрительной системы снизилась в среднем на 120,8 мкА, а электролабильность возросла на 5,2 Гц [22].

В одном исследовании сообщалось о гипотензивном эффекте ЭОС при первичной открытоугольной глаукоме. У пациентов на максимальном медикаментозном режиме получили снижение уровня ВГД на фоне проводимой электростимуляции с $19,25 \pm 4,71$ до $14,41 \pm 2,06$ мм Нг. У пациентов без гипотензивной терапии ВГД снизилось с $20,38 \pm 3,28$ до $15,29 \pm 2,28$ мм Нг [4].

В настоящее время исследователи рассматривают потенциальные возможности стимуляции сетчатки и зрительного нерва при глаукоме, начаты перспективные научные исследования в отношении эффективности ЭОС при глаукомной оптической нейропатии^{6,7} [23, 24].

Макулодистрофия (ВМД) — одна из ведущих причин потери центрального зрения в мире, возникающая по причине прогрессирующей потери фоторецепторных клеток в макулярной зоне сетчатки. В отличие от влажной формы ВМД, при сухой форме возможности современной медицины весьма ограничены. В то же время и при влажной форме ВМД с успехом применяемые интравитреальные инъекции ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов не способны восстановить утраченные зрительные функции^{1,2} [1].

Эффективность электростимуляции сетчатки и зрительного нерва при ВМД, по данным одних авторов, составляет 19,6 % [7]. Другие авторы отмечают положительную динамику в результате ЭОС при сухой форме ВМД в 64 % случаев. После трех-четырёх курсов терапии в течение года улучшение остроты зрения составило 0,2 и более ед. По данным электроретинографии установлено увеличение светочувствительности сетчатки,

расширение границ поля зрения, увеличение амплитуды и снижение лабильности альфа- и бета-волн⁸.

При сухой форме ВМД повышение остроты зрения на 5–10 знаков в результате проведения ЭОС получено в 67 % случаев. Повышение контрастной чувствительности после завершения курса лечения составило +4,4 оптического типа [25].

После электростимуляции сетчатки и зрительного нерва при сухой макулодистрофии повышение остроты зрения зафиксировано в 52 % случаев, при этом в 26 % отмечено снижение зрения. При влажной форме ВМД в 83 % наблюдали повышение остроты зрения, при этом ухудшение зрения не наблюдали ни у одного пациента [26].

Проведение ЭОС при сухой форме ВМД приводило к повышению остроты зрения с $29,5 \pm 5,1$ до $31,8 \pm 5,0$ ед. по шкале ETDRS, при влажной макулодистрофии — с $39,8 \pm 4,7$ до $42,9 \pm 4,9$ ед. [27].

Пигментная абнотрофия сетчатки (тапеторетинальная дистрофия, пигментный ретинит, пигментная дегенерация сетчатки, палочко-колбочковая дистрофия) — генетически обусловленное заболевание, проявляющееся прогрессирующей двусторонней потерей фоторецепторов сетчатки и атрофией зрительного нерва² [1].

В результате применения ЭОС при пигментной абнотрофии сетчатки улучшение зрительных функций наблюдали в 23,5 % случаев, при этом лучшие результаты были достигнуты у пациентов более молодого возраста [7].

В ходе проведения сеансов электростимуляции сетчатки и зрительного нерва при пигментном ретините в течение года в среднем острота зрения по шкале LogMar улучшилась с 0,349 до 0,279 максимум, а по шкале ETDRS — с 31,3 до 35,4 ед. максимум [28]. В результате ЭОС при пигментной абнотрофии сетчатки наблюдали улучшение периферического поля зрения и варибельное повышение параметров светочувствительности сетчатки по данным компьютерной периметрии [28, 29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Электроофтальмостимуляция является современным методом физического лечения пациентов с заболеваниями сетчатки и зрительного нерва дегенеративно-дистрофического характера. Метод является общепризнанным и широко применяемым в клинической работе не только традиционно на территории Российской Федерации, но и в мировой практике. В экспериментах на животных моделях доказано неоспоримое преимущество электростимуляции сетчатки и зрительного нерва — этиопатогенетически обусловленное сохранение оставшихся и восстановление утраченных зрительных функций при ведущих к слепоте офтальмологических

⁶ A study using transorbital alternating current stimulation for people with glaucoma. 2017–2020. Identifier: NCT03188042 [clinicaltrials.gov]. U.S. National Library of Medicine database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world. ClinicalTrials.gov; 2020 [обновлено 7 мая 2020; процитировано 27 апреля 2021]. Доступно: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03188042>

⁷ Kovoor J., Panarelli J.F., Schuman J.S. Repetitive transorbital alternating current stimulation. Could this noninvasive therapy be used to activate viable but poorly functional retinal ganglion cells in patients with glaucoma? [glaucomatoday.com]. Glaucoma Today; 2021 [обновлено 24 мая 2018; процитировано 27 апреля 2021]. Доступно: <https://glaucomatoday.com/articles/2020-sept-oct/repetitive-transorbital-alternating-current-stimulation>

⁸ Рожко Ю.И., Кривун А.О. Влияние электротерапии на функциональные показатели сетчатки при сухой возрастной макулярной дегенерации. Федоровские чтения – 2013: сб. тез. XI Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. М., 2013. С. 130.

заболеваниях. Дальнейшее развитие этого направления электролечения включает стандартизацию наиболее эффективных методик при различных видах офтальмопатологии и оптимизацию параметров проводимых курсов и сеансов электростимуляции сетчатки и зрительного нерва. Последнее предполагает проведение мультицентровых рандомизированных плацебо-контролируемых

клинических исследований с достаточным объемом клинического материала и достоверной статистической обработкой полученных результатов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Патеев Л.С. — написание текста, подготовка к публикации;
Дракон А.К. — написание текста, подготовка к публикации;
Шелудченко В.М. — концепция и дизайн, редактирование;
Корчажкина Н.Б. — концепция и дизайн, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sehic A., Guo S., Cho K.-S., Corraya R.M., Chen D.F., Utheim T.P. Electrical stimulation as a means for improving vision. *Am J Pathol.* 2016;186(11):2783–2797. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.07.017
- Freitag S., Hunold A., Klemm M., Klee S., Link D., Nagel E., Hauelsen J. Pulsed electrical stimulation of the human eye enhances retinal vessel reaction to flickering light. *Front Hum Neurosci.* 2019; 13:371. DOI: 10.3389/fnhum.2019.00371
- Rahmatnejad K., Ahmed O.M., Waisbourd M., Katz L.J. Non-invasive electrical stimulation for vision restoration: dream or reality? *Exp Rev Ophthalmol.* 2016;11(5):325–327. DOI: 10.1080/17469899.2016.1221761
- Perin C., Viganò B., Piscitelli D., Matteo B.M., Meroni R., Cerri C.G. Non-invasive current stimulation in vision recovery: a review of the literature. *Restor Neurol Neurosci.* 2020;3(38):239–250. DOI: 10.3233/RNN-190948
- Sabel A., Thut G., Hauelsen J., Henrich-Noack P., Herrmann C.S., Hunold A., Kammert T., Matteo B., Sergeeva E.G., Waleczczyk W., Antal A. Vision modulation, plasticity and restoration using non-invasive brain stimulation — An IFCN-sponsored review. *Clin Neurophysiol.* 2020;131(4):887–911. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.01.008
- Шандурин А.Н., Панин А. В. Клинико-физиологический анализ способа периферической транскраниальной электростимуляции пораженных зрительных нервов и сетчатки. *Физиология человека.* 1990;1(16):53–59. [Shandurina A.N., Panin A.V. Clinical and physiological analysis of the method of periorbital percutaneous electrostimulation of the damaged optic nerves and retina. *Human physiology = Fiziologiya cheloveka.* 1990;1(16):53–59 (In Russ.).]
- Соловьева В.В., Мащенко В.П., Мальковская Е.Е. Метод чрескожной электростимуляции в комплексном лечении сосудистой патологии органа зрения. *Сибирский научный медицинский журнал.* 1995;3:40–42. [Solov'eva V.V., Matsenko V.P., Mal'kovskaya E.E. The method of transcutaneous electrical stimulation in the complex treatment of vascular pathology of the visual organ. *Siberian scientific medical journal = Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal.* 1995;3:40–42 (In Russ.).]
- Шигина Н.А., Куман И.Г., Хейло Т.С., Рябцева А.А., Голубцов К.В., Крутов С.В. Применение электрического тока в диагностике и лечении патологии зрительного нерва и сетчатки. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология.* 2001;2:66–69. [Shigina N.A., Kuman I.G., Heilo T.S., Ryabtcova A.A., Golubtsov K.V., Krutov S.V. Electric current use in diagnostic and treatment of optic nerve and retinal diseases. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya.* 2001;2:66–69 (In Russ.).]
- Муслимова З.Р., Сафина З. М. Оценка эффективности метода чрескожной электростимуляции зрительного анализатора у пациентов с частичной атрофией зрительного нерва после удаления опухолей хиазмально-селлярной области. *Точка зрения. Восток–Запад.* 2016;3:90–93. [Muslimova Z.R., Safina Z.M. Evaluation of the efficiency of transcutaneous electrical stimulation of visual analyzer in patients with partial atrophy of optic nerve after tumors surgical removal. *Point of view. East-West = Tochka zreniya. Vostok — Zapad.* 2016;3:90–93 (In Russ.).]
- Бикбов М.М., Муслимова З.Р., Сафин Ш.М., Даутова З.А., Сафина З.М., Воеводина В.А. Чрескожная электростимуляция у пациентов с частичной атрофией зрительного нерва вследствие опухолей хиазмально-селлярной области. *Офтальмологические ведомости.* 2014;3:77–83. [Bikbov M.M., Muslimova Z.R., Safin Sh.M., Dautova Z.A., Safina Z.M., Voevodina V.A. The use of transcutaneous electric stimulation in patients with partial optic nerve atrophy due to chiasmoseellar region tumors. *Ophthalmology journal = Oftalmologicheskie vedomosti.* 2014;3:77–83 (In Russ.).]
- Fedorov A., Jobke S., Bersnev V., Chibisova A., Chibisova Y., Gall C., Sabel B.A. Restoration of vision after optic nerve lesions with noninvasive transorbital alternating current stimulation: a clinical observational study. *Brain Stimul.* 2011;4:189–201. DOI: 10.1016/j.brs.2011.07.007
- Bola M., Gall C., Moewes C., Fedorov A., Hinrichs H., Sabel B.A. Brain functional connectivity network breakdown and restoration in blindness. *Neurology.* 2014;83:542–551. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000672
- Schmidt S., Mante A., Ronnefarth M., Fleischmann R., Gall C., Brandt S.A. Progressive enhancement of alpha activity and visual function in patients with optic neuropathy: a two-week repeated session alternating current stimulation study. *Brain Stimul.* 2013;6:87–93. DOI: 10.1016/j.brs.2012.03.008
- Gall C., Sgorzaly S., Schmidt S., Brandt S., Fedorov A., Sabel B.A. Noninvasive transorbital alternating current stimulation improves subjective visual functioning and vision-related quality of life in optic neuropathy. *Brain Stimul.* 2011;4:175–188. DOI: 10.1016/j.brs.2011.07.003
- Sabel B.A., Fedorov A.B., Naue N., Borrmann A., Herrmann C., Gall C. Non-invasive alternating current stimulation improves vision in optic neuropathy. *Restor Neurol Neurosci.* 2011;29:493–505. DOI: 10.3233/RNN-2011-0624
- Gall C. Alternating current stimulation for vision restoration after optic nerve damage: a randomized clinical trial. *PLoS One.* 2016;11(6):0156134. DOI: 10.1371/journal.pone.0156134
- Lubetzki C., Zalc B., Williams A., Stadelmann C., Stankoff B. Remyelination in multiple sclerosis: from basic science to clinical translation. *The Lancet. Neurology.* 2020;19(8):678–688. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30140-X
- Еричев В.П., Ловпаче Дж.Н., Яременко Т.В. Пептидные биорегуляторы: способ введения и эффективность. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(2):56–62. [Erichiev V.P., Lovpache J.N., Yaremenko T.V. Peptide bioregulators: method of administration and efficacy. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2020;136(2):56–62 (In Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma202013602156
- Карпилова М.А., Полуянова А.Д. Антиоксидантные нутрицевтики при глаукоме. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(4):317–323. [Karpilova M.A., Polyuyanova A.D. Antioxidant nutraceuticals in glaucoma. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2020;136(4):317–323 (In Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma2020136042317
- Малишевская Т.Н., Юсупов А.Р., Шатских С.В., Антипина Н.А., Клиндык Т.С., Богданова Д.С. Исследование эффективности и безопасности интродукции при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии.* 2019;135(2):83–92. [Malishevskaya T.N., Yusupov A.R., Shatskikh S.V., Antipina N.A., Klindyuk T.S., Bogdanova D.S. Investigation of effectiveness and safety of neuroprotection in primary open-angle glaucoma. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2019;135(2):83–92 (In Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma201913502183
- Сграхов В.В., Егоров Е.А., Еричев В.П., Ярцев А.В., Петров С.Ю., Дорофеев Д.А. Влияние длительной ретинопротекторной терапии на прогрессирование глаукомы по данным структурно-функциональных исследований. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(5):58–66. [Strakhov V.V., Egorov E.A., Erichiev V.P., Yartsev A.V., Petrov S.Yu., Dorofeev D.A. Effect of long-term retinoprotective therapy on progression of glaucoma according to structural and functional studies. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2020;136(5):58–66 (In Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma202013605158
- Сорокина Е.В., Красногорская В.Н., Петрова А.А., Беккер А.Я. Результаты электростимуляции зрительного нерва в сочетании с воздействием пептидного регулятора у больных глаукомой. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2019;2:88–91. [Sorokina E.V., Krasnogorskaya V.N., Petrova A.A., Bekker A.Ya. Results of optic nerve electrostimulation in combination with the use of peptide regulator in patients with glaucoma. *Pacific Medical Journal = Tikhookeanskii meditsinskiy zhurnal.* 2019;2:88–91 (In Russ.).] DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.88-91
- Shen J., Wang Y., Yao K. Protection of retinal ganglion cells in glaucoma: Current status and future. *Exp Eye Res.* 2021;205:108506. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108506
- Gil-Carrasco F., Ochoa-Contreras D., Torres M.A., Santiago-Amaya J., Pérez-Tovar F.W., Gonzalez-Salinas R., Nino-de-Rivera L. Transpalpebral electrical stimulation as a novel therapeutic approach to decrease intraocular pressure for open-angle glaucoma: a pilot study. *J Ophthalmol.* 2018;29:30519. DOI: 10.1155/2018/2930519
- Anastassiou G., Schneegans A.L., Selbach M., Kremmer S. Transpalpebral electrotherapy for dry age-related macular degeneration (AMD): an exploratory trial. *Restor Neurol Neurosci.* 2013;31:571–578. DOI: 10.3233/RNN-130322
- Chaikin L., Kashiwa K., Bennet M., Papastergiou G., Gregory W. Microcurrent stimulation in the treatment of dry and wet macular degeneration. *Clin Ophthalmol (Auckland, NZ).* 2015;9:2345–2353. DOI: 10.2147/OPHTH.S92296
- Shinoda K., Imamura Y., Matsuda S., Seki M., Uchida A., Grossman T., Tsubota K. Transcutaneous electrical retinal stimulation therapy for age-related macular degeneration. *Open Ophthalmol J.* 2008;2:132–136. DOI: 10.2174/1874364100802010132
- Miura G., Sugawara T., Kawasaki Y., Tatsumi T., Nizawa T., Baba T., Hanaoka H., Yamamoto S. Clinical trial to evaluate safety and efficacy of transdermal electrical stimulation on visual functions of patients with retinitis pigmentosa. *Scientific Reports.* 2019;9:11668. DOI: 10.1038/s41598-019-48158-5
- Rossi F., Guidobaldi M., Turco S., Amore F. Transorbital electrical stimulation in retinitis pigmentosa. Better results joining visual pattern stimulation? *Brain Stimul.* 2020;13(5):1173–1174. DOI: 10.1016/j.brs.2020.05.014

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Патеюк Людмила Сергеевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела офтальмо-
реабилитации

ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-5757-6719>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Дракон Алина Константиновна

кандидат медицинских наук, доцент, научный сотрудник отдела современных ме-
тодов лечения в офтальмологии

ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0003-2824-7155>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Шелудченко Вячеслав Михайлович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом офтальмо-
реабилитации

ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0001-5958-3018>

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского»

Корчажкина Наталья Борисовна

доктор медицинских наук, профессор, руководитель научно-образовательного
центра

Абрикосовский пер., 2, Москва, 119991, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0001-6913-8778>

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases

Pateyuk Liudmila S.

PhD, senior research officer of the Ophthalmorehabilitation Department

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-5757-6719>

Research Institute of Eye Diseases

Drakon Alina K.

PhD, Associate Professor, research officer of the Modern Treatment Methods in
Ophthalmology Department

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-2824-7155>

Research Institute of Eye Diseases

Sheludchenko Viacheslav M.

MD, Professor, head of the Ophthalmorehabilitation Department

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-5958-3018>

Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky

Korchazhkina Natalia B.

MD, Professor, head of the Scientific and Educational Center

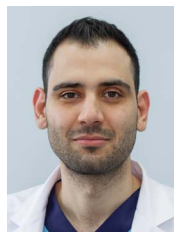
Abrikosovsky lane, 2, Moscow, 119991, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-6913-8778>

Сравнение ранних результатов лечения больших сквозных макулярных разрывов при использовании различных хирургических методик



Д.В. Петрачков



Л. Алхарки



А.Г. Матющенко



В.М. Филиппов



Ф.К. Дудиева

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3S):681-687

Сквозной макулярный разрыв является одной из наиболее часто встречающихся патологий макулярной зоны сетчатки, приводящей к значительному снижению остроты зрения. В статье представлены ранние сравнительные морфофункциональные результаты хирургического лечения 60 пациентов (22 мужчины и 38 женщин) со сквозным макулярным разрывом (СМР) III-IV стадии по Gass и минимальным диаметром (MinD) СМР 404–696 мкм. Все пациенты, включенные в исследование, имели артифакцию и ранее не подвергались эндовитреальным вмешательствам. Пациенты были рандомизированы и разделены на 3 равные группы после трехпортовой 25G pars plana задней витрэктомии. Пациентам первой группы выполняли пилинг внутренней пограничной мембраны (ВПМ) со сближением краев разрыва и тампонадой витреальной полости 16 % газозвоздушной смесью перфторпропана (C_2F_6). Пациентам второй группы проводили аппликацию аутологичной кондиционированной плазмы (АСР — autologous conditioned plasma) в зоне макулярного дефекта. У пациентов третьей группы осуществляли закрытие СМР с применением методики перевернутого лоскута ВПМ в среде ПФОС и сближением краев разрыва. У пациентов 2-й и 3-й групп операцию завершали тампонадой витреальной полости стерильным воздухом. Всем пациентам из 2-й и 3-й групп выполняли стандартные и специальные методы исследования, такие как оптическая когерентная томография макулярной зоны, до операции, через 5 дней и через 1 месяц после операции. Пациентам из 1-й группы исследования проводили до операции и через 1 месяц после хирургического лечения по причине длительно сохраняющейся газозвоздушной смеси в полости стекловидного тела. Восстановление правильной структуры фовеального углубления с формированием U- и V-образного профиля при проведении ОКТ через 1 месяц отмечалось во всех случаях. Полученные данные демонстрируют особенности использования методов перевернутого лоскута ВПМ и АСР по сравнению с традиционной методикой закрытия СМР газозвоздушной смесью.

Ключевые слова: сквозной макулярный разрыв, витреоретинальная хирургия, внутренняя пограничная мембрана, перевернутый лоскут ВПМ, аутологичная кондиционированная плазма, оптическая когерентная томография

Для цитирования: Петрачков Д.В., Алхарки Л., Матющенко А.Г., Филиппов В.М., Дудиева Ф.К. Сравнение ранних результатов лечения больших сквозных макулярных разрывов при использовании различных хирургических методик. *Офтальмология*. 2021;18(3S):681-687. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-681-687>

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

Конфликт интересов отсутствует



Comparison of Early Treatment Outcomes for Large Macular Hole Using Various Surgical Techniques

D.V. Petrachkov, L. Alkharki, A.G. Matyushchenko, V.M. Filippov, F.H. Dudieva

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):681–687

Macular hole (MH) is one of the most common pathologies of the macular area of the retina which leads to a significant decrease in visual acuity. The article presents early comparative morphofunctional results of surgical treatment of 60 patients (22 men and 38 women) with MH of the III–IV stages according to Gass and the minimum diameter (MinD) MH 404–696 microns. All patients included in the study had pseudophakia and have not previously undergone endovitreous interventions. Patients with MH with a diameter of 404–696 μm were randomized and divided into 3 equal groups: after three-port 25G pars plana posterior vitrectomy the patients of the first group underwent peeling of the inner limiting membrane (ILM) with the convergence of the edges of MH and vitreous cavity tamponade with 16 % gas-air mixture of perfluoropropane (C_2F_6). In the area of the macular defect, patients of the second group underwent application of autologous conditioned plasma (ACP) in the PFCs environment and the convergence of the edges of MH. In patients of the third group, MH was closed using the technique of an inverted ILM flap. In patients of groups 2 and 3 the operation was completed by tamponade of the vitreous cavity with sterile air. Standard and special research methods, such as optical coherence tomography of the macular zone, were performed before surgery, 5 days and 1 month after surgery in all patients from groups 2 and 3. Patients from group 1 were examined before surgery and 1 month after surgical treatment, due to the long-lasting gas-air mixture in the vitreous cavity. Restoration of the correct structure of the fovea with the formation of U- and V-shaped profile during OCT after 1 month was noted in all cases. The data obtained demonstrate the peculiarities of using the inverted ILM flap and ACP methods in comparison with the traditional method of MH closure with a gas-air mixture.

Keywords: macular hole, vitreoretinal surgery, internal limiting membrane, inverted internal limiting membrane, autologous conditioned plasma, optical coherence tomography

For citation: Petrachkov D.V., Alkharki L., Matyushchenko A.G., Filippov V.M., Dudieva F.H. Comparison of Early Treatment Outcomes for Large Macular Hole Using Various Surgical Techniques. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3S):681–687. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-681-687>

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

There is no conflict of interests

Одной из наиболее часто встречающихся патологий витреомакулярного интерфейса, приводящей к резкому и значительному снижению остроты зрения, является сквозной макулярный разрыв (СМР) [1]. СМР — заболевание, возникающее в результате патологической адгезии стекловидного тела (СТ) к фовеолярной зоне сетчатки и являющееся терминальной стадией витреомакулярного тракционного синдрома. Данное заболевание встречается достоверно чаще у женщин, чем у мужчин, распространенность составляет 3 % среди населения старшего возраста [2].

Стандартное лечение СМР заключается в проведении малоинвазивной витрэктомии с удалением внутренней пограничной мембраны (ВПМ) вокруг разрыва и эндотампонадой газозвоздушной смесью [3–6]. Однако данный метод при СМР большого диаметра позволяет добиться анатомического закрытия только в 73,3 % [7], поэтому разрабатываются дополнительные методики, которые способствуют более надежному закрытию макулярных разрывов [8–11].

Одним из эффективных методов закрытия макулярного разрыва является методика перевернутого лоскута ВПМ. Данный метод был предложен в 2010 г. J. Nawrocki и Z. Michalewska [12]. В последующем данный способ неоднократно совершенствовался, и к настоящему моменту метод имеет большое количество различных модификаций [13–15]. Для лечения СМР также используют

различные биоадгезивные вещества, получаемые из аутоплазмы, что позволяет минимизировать интраоперационную травму, улучшить анатомические и функциональные результаты операции, особенно при СМР большого диаметра [16, 17]. Одним из используемых агентов является плазма, обогащенная тромбоцитами (platelet-rich plasma (PRP)) [18]. Механизм закрытия СМР при использовании PRP заключается в образовании так называемой «тромбоцитарной пробки» в области сквозного дефекта с усилением ее прочностных свойств за счет содержания в ней фибрина. Сформировавшаяся клеточная матрица, в свою очередь, способствует сближению краев ретиального разрыва [17].

В настоящее время большой интерес вызывает применение в эндовитреальной хирургии аутологичной кондиционированной плазмы (autologous conditioned plasma (ACP)). АСП получают методом центрифугирования с помощью запатентованной системы Arthrex ACP [19]. Основное преимущество перед PRP заключается в практически полном отсутствии лейкоцитов в получаемом субстрате АСП, что минимизирует риск локальной воспалительной реакции в месте аппликации плазмы. В литературе имеются публикации о положительном опыте применения АСП с целью закрытия СМР и периферического ретиального дефекта при регматогенной отслойке сетчатки [19, 20]. Однако остается актуальным проведение сравнительного

Д.В. Петрачков, Л. Алхarki, А.Г. Матющенко, В.М. Филиппов, Ф.Н. Дудиева

анализа эффективности различных хирургических методик лечения СМР.

Целью исследования было сравнение ранних морфофункциональных результатов стандартного хирургического лечения СМР большого диаметра и методик «перевернутого лоскута» и АСР.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В процессе работы с пациентами — участниками исследования соблюдали этические принципы, установленные Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki).

В исследование были включены 60 пациентов (22 мужчины и 38 женщин) с СМР III–IV стадии (по Gass) и минимальным диаметром (MinD) СМР 404–696 мкм. Все пациенты имели артериальную гипертензию и ранее не подвергались эндовитреальным вмешательствам. Подробная характеристика пациентов представлена в таблице. Из исследования были исключены пациенты с СМР давностью более 6 месяцев, травматическим СМР, аксиальной длиной глаза менее 22 или более 24 мм, сопутствующей патологией глаза, влияющей на остроту зрения, а также пациенты, отказавшиеся от участия в исследовании. За 14 дней до операции всем пациентам исключили прием препаратов, влияющих на свертывающую систему крови, нестероидные противовоспалительные средства, прием алкоголя и табакокурение.

Всем пациентам была выполнена трехпортовая 25G pars plana витрэктомия с пилингом ВПМ. Далее в зависимости от техники хирургического лечения пациенты были разделены на 3 группы: у пациентов 1-й группы выполняли стандартную витрэктомию со сближением краев разрыва аспирационной техникой с помощью канюли с силиконовым наконечником. Операция завершалась тампонадой 16 % газовой смеси перфторпропана (C_2F_6). Пациентам из 2-й группы выполняли нанесение на область СМР АСР-плазмы крови до 0,1 мл. По завершении операции витреальную полость заполняли стерильным воздухом. Пациентам в 3-й группе выполняли закрытие макулярного дефекта с помощью перевернутого лоскута ВПМ в среде ПФОС и сближение

краев разрыва с заполнением глаза стерильным воздухом при завершении операции [13].

Всем пациентам рекомендовано положение «вниз лицом» в течение 6 часов после хирургического вмешательства.

Всем пациентам выполняли стандартное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию с определением максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ) с помощью проектора знаков и набора пробных очковых линз, уровень внутриглазного давления (ВГД) определяли пневмотонометром Full Auto Tonometer TX-F (Canon (Toshiba), Япония). Анализ структуры ретинальных слоев проводили с помощью спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ) с использованием прибора Spectralis HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Германия). Для анализа состояния сетчатки в макулярной зоне определяли ее центральную толщину (ЦТС) (average central macular thickness), а также проводили измерение MinD СМР на уровне наружной пограничной мембраны сетчатки параллельно слою ретинального пигментного эпителия в ручном режиме. Угол сканирования составлял 30°, угловая ориентация — 0°. Сканирование выполняли в 25 сечениях с шагом в 240 мкм. Сканы формировались с помощью функции ART mean — автоматического усреднения изображения. Установку яркости проводили в ручном режиме в зависимости от степени прозрачности оптических сред до равномерного освещения изображения. Регистрацию исследуемых параметров осуществляли с помощью программного обеспечения ретинального томографа. Всем пациентам 2-й и 3-й групп вышеуказанные исследования выполняли до операции, через 5 дней и через 1 месяц после операции, пациентам 1-й группы — до операции и через 1 месяц после хирургического лечения по причине эндотампонады витреальной полости пролонгированной газовой смесью.

Все хирургические вмешательства выполняли с использованием сертифицированного оборудования (Stellaris PC, Bausch Lomb) одним хирургом.

Математическую и статистическую обработку полученных данных проводили с использованием стандартных пакетов программ (Microsoft Excel 2016; IBM SPSS Statistics 20.0).

Таблица. Характеристика групп пациентов до операции

Table. Characteristics of patient groups before surgery

Показатель	Группа 1, n = 20	Группа 2, n = 20	Группа 3, n = 20
MinD СМР, мкм	532,4 ± 67,2	555,7 ± 82,0	576,1 ± 72,7
МКОЗ до лечения / BCVA before treatment	0,20 ± 0,10	0,15 ± 0,07	0,14 ± 0,05
Стадия / Stage СМР по Gass, %	III ст. — 40 (8 глаз) IV ст. — 60 (12 глаз)	III ст. — 35 (7 глаз) IV ст. — 65 (13 глаз)	III ст. — 30 (6 глаз) IV ст. — 70 (14 глаз)
Давность СМР, нед. / Duration, weeks	9,0 ± 4,9	8,1 ± 4,8	8,4 ± 5,1
Возраст, лет / Age, years	66,3 ± 5,1	66,4 ± 6,6	65,6 ± 6,2
Пол, % / Gender, %	ж 75, м 25	ж 80, м 20	ж 70, м 30

Примечание: MinD СМР — минимальный диаметр сквозного макулярного разрыва; МКОЗ — максимально корригируемая острота зрения.
Note: MinD MH — the minimum diameter of the macular hole; BCVA — best-corrected visual acuity.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Значимых интра- и послеоперационных осложнений не было зафиксировано ни у одного пациента, включенного в исследование. Увеличение МКОЗ через 1 месяц в среднем составило у пациентов 1-й группы с $0,23 \pm 0,1$ до $0,41 \pm 0,13$ ($p > 0,05$), 2-й группы — с $0,15 \pm 0,07$ до $0,75 \pm 0,09$ ($p > 0,05$), 3-й группы — с $0,14 \pm 0,05$ до $0,78 \pm 0,08$ ($p > 0,05$).

В 1-й группе у 17 пациентов, получивших стандартное хирургическое лечение, через один месяц после операции наблюдался удовлетворительный анатомический результат в виде полного закрытия СМР с восстановлением правильной архитектоники сетчатки в фовеальной зоне. Формирование так называемого U-образного профиля было достигнуто у 11 пациентов (рис. 1),

в 6 случаях на ОКТ наблюдалось V-образное закрытие СМР [21]. У 3 пациентов добиться закрытия СМР не удалось. Данным пациентам было выполнено дополнительное эндовитреальное вмешательство с успешным закрытием разрыва.

У пациентов из 2-й и 3-й групп добиться закрытия СМР удалось во всех случаях (рис. 2, 4). У всех пациентов 2-й группы определялась гиперрефлективная ткань на уровне нейроэпителия в фовеальной зоне, предположительно так называемая «тромбоцитарная пробка» (рис 2b, 3a). У 11 пациентов при проведении ОКТ через 5 дней после хирургического лечения была зафиксирована сглаженность фовеального профиля за счет гиперрефлективной ткани на уровне внутренних ретинальных слоев, что объясняется высоким расположением АСР в зоне СМР (рис. 3a). При проведении повторной

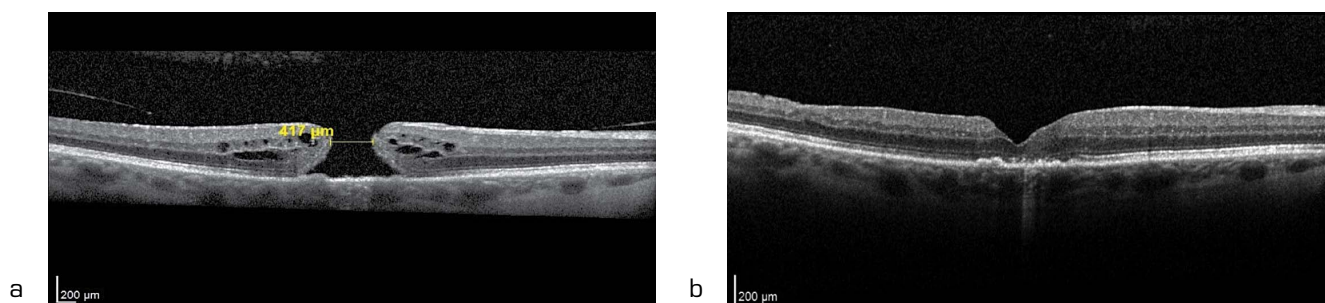


Рис. 1. Результаты ОКТ через 1 мес. после пилинга ВПМ с газозвушной тампонадой: а — до операции, MinD СМР — 417 мм; б — через 1 месяц после лечения: СМР закрыт с формированием U-образного фовеального профиля

Fig. 1. Results of OCT 1 month after piling of ILM with gas-air tamponade: а — before surgery, MinD MH — 417 mm; б — 1 month after treatment: MH is closed with the formation of a U-shaped closure

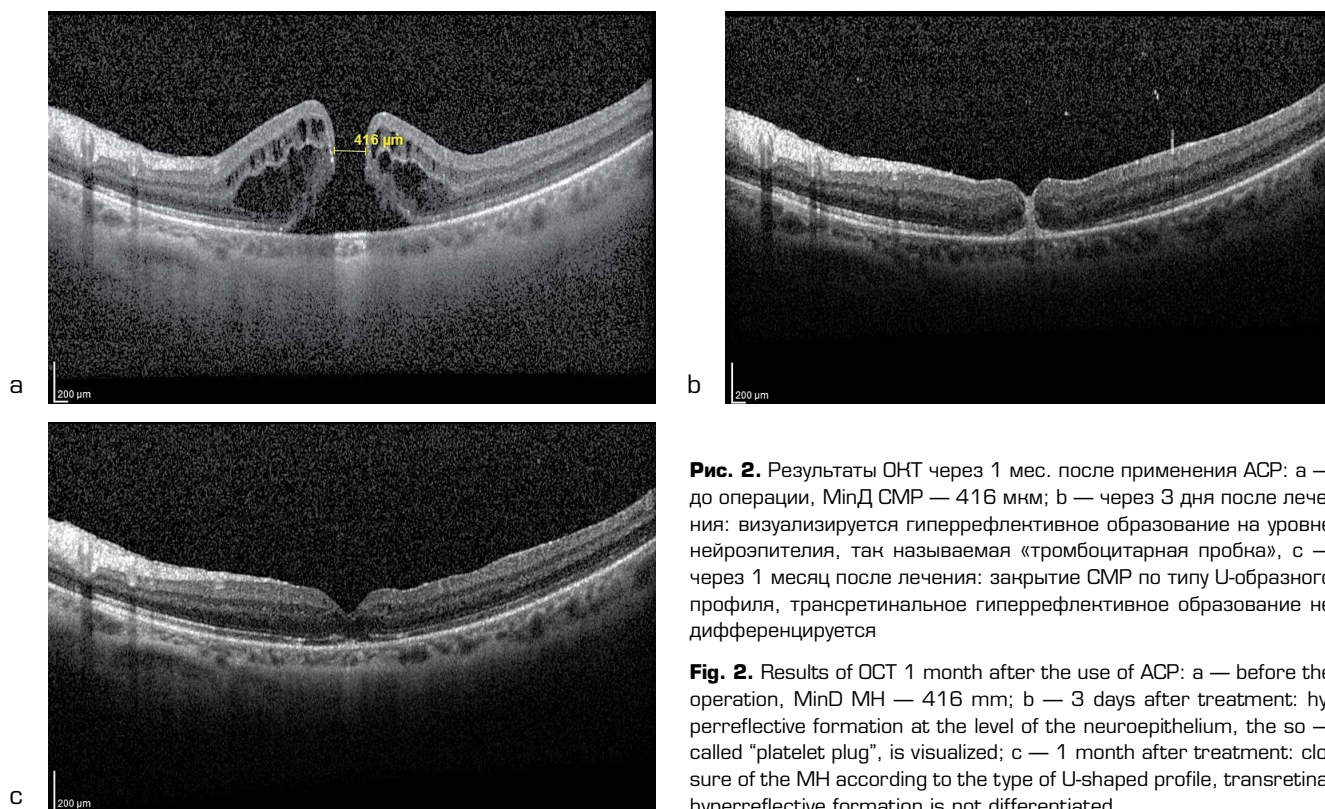


Рис. 2. Результаты ОКТ через 1 мес. после применения АСР: а — до операции, MinD СМР — 416 мм; б — через 3 дня после лечения: визуализируется гиперрефлективное образование на уровне нейроэпителия, так называемая «тромбоцитарная пробка», с — через 1 месяц после лечения: закрытие СМР по типу U-образного профиля, транскретинальное гиперрефлективное образование не дифференцируется

Fig. 2. Results of OCT 1 month after the use of ACP: а — before the operation, MinD MH — 416 mm; б — 3 days after treatment: hyperreflective formation at the level of the neuroepithelium, the so-called "platelet plug", is visualized; с — 1 month after treatment: closure of the MH according to the type of U-shaped profile, transretinal hyperreflective formation is not differentiated

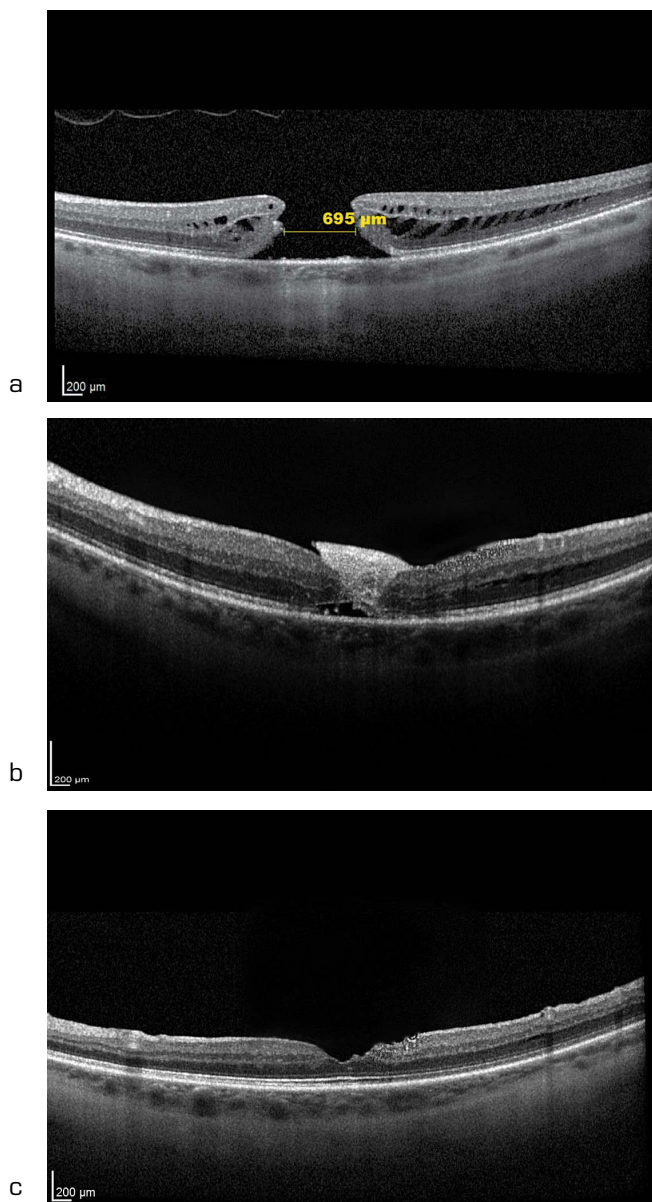


Рис. 3. Закрытие СМР с помощью АСР: а — до операции, MinD СМР — 695 мкм; б — через 3 дня после операции: сглаженный фовеальный профиль за счет гиперрефлективной ткани трапециевидной формы в месте, соответствующем аппликации аутоплазмы, остаточный диастаз наружных слоев нейроэпителия; с — через 1 месяц после операции: визуализируется U-образный фовеолярный профиль

Fig. 3. Closure of the MH with ACP: a — before the operation, MinD MH — 695mm; b — 3 days after the operation: smoothed foveal profile, due to hyperreflective trapezoidal tissue, in the place to the application of ACP, residual diastasis of the outer layers of the retinal neuroepithelium; c — 1 month after the operation: a U-shaped closure

ОКТ через 1 месяц после эндовитреального вмешательства U-образный фовеальный профиль наблюдался в 16 случаях, у 4 пациентов было достигнуто закрытие СМР с формированием V-образного профиля. Во всех случаях гиперрефлективная тромбоцитарная пробка не определялась (рис. 2с, 3б). У 4 пациентов через 5 дней

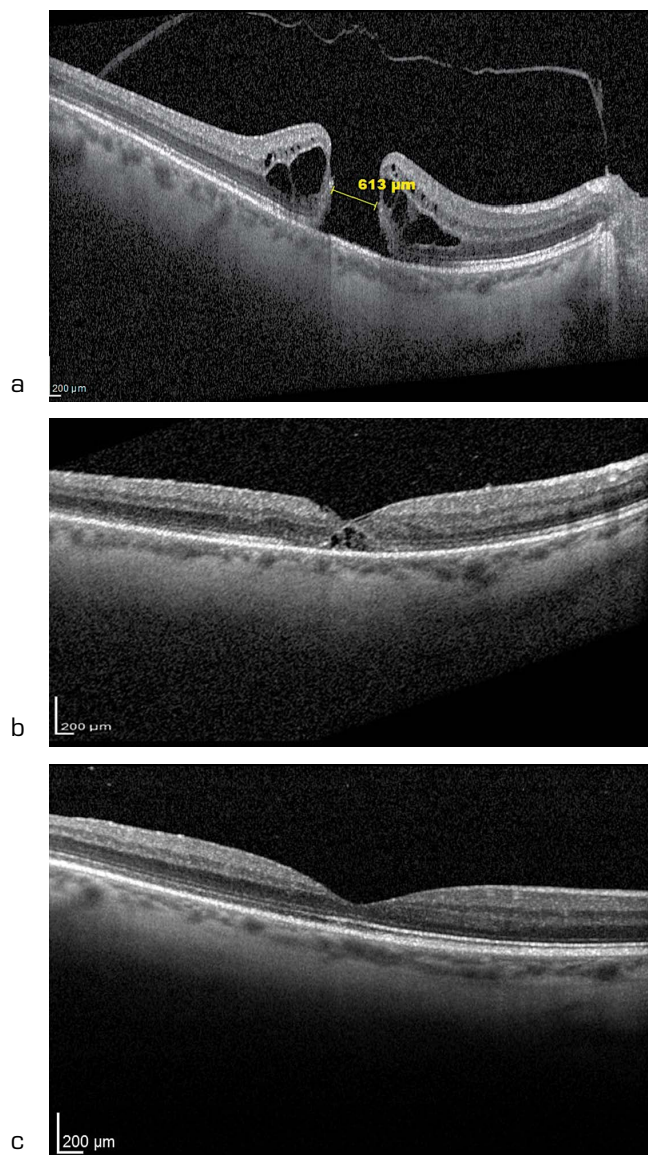


Рис. 4. Закрытие СМР с использованием методики перевернутого лоскута ВГМ: а — до операции, MinD СМР — 613 мкм; б — через 3 дня после лечения: на уровне внутренних ретинальных слоев визуализируется гиперрефлективная «полоска», соответствующая топографии перевернутого лоскута ВГМ, остаточный диастаз наружных слоев сетчатки; с — через 1 месяц после лечения: U-образный профиль фовеальной ямки, нейроэпителий прилежит

Fig. 4. Closure of the MH using the inverted ILM flap technique: a — before the operation, the MH MinD is 613 mm; b — 3 days after treatment: a hyperreflective “strip” corresponding to the topography of the inverted ILM flap, residual diastasis of the outer retinal layers; c — 1 month after treatment: U-shaped closure, the neuroepithelium is attached

после операции наблюдалось неполное смыкание наружных ретинальных слоев (рис. 3а).

При проведении ОКТ через 1 месяц полное смыкание слоев нейроэпителия было зафиксировано во всех случаях. У 3 пациентов 3-й группы в ходе проведения ОКТ через 1 месяц после хирургического лечения наблюдалась

тонкая гиперрефлективная «линия» на уровне внутренних слоев сетчатки, соответствующая расположению перевернутого лоскута ВПМ. У 13 пациентов при выполнении ОКТ через 1 месяц было зафиксировано уменьшение толщины нейросенсорного слоя сетчатки в фовеа с формированием правильной архитектуры фовеального углубления по типу U-образного профиля, в 7 случаях визуализировался V-образный фовеальный профиль. Остаточный диастаз наружных ретинальных слоев отмечался у 7 пациентов в 3-й группе через 5 дней после операции, однако при проведении ОКТ через 1 месяц после операции было зафиксировано полное закрытие СМР (рис. 4b, c).

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе имеются сведения о положительном опыте применения PRP и перевернутого лоскута ВПМ в лечении СМР большого диаметра (более 800 мкм) [22]. В ходе нашего исследования удалось добиться высоких морфофункциональных результатов у всех пациентов в исследуемых группах: было достигнуто повышение МКОЗ, причем достоверных различий между группами зафиксировано не было ($p < 0,05$). Восстановление правильной архитектуры фовеального профиля с формированием U- и V-образного профиля было выявлено при проведении ОКТ через 1 месяц. При выполнении ОКТ через 5 дней после операции у пациентов 2-й группы

нами были отмечены некоторые различия внешнего вида сформировавшегося тромбоцитарного блока по высоте и степени рефлексирования. Мы можем предположить, учитывая механизм центрифугирования, что это явление связано с разной концентрацией тромбоцитов в различных отделах шприца Arthrex. Очевидно, чем ближе проводится забор плазмы от эритроцитарной границы для последующей аппликации на зону СМР, тем большее количество тромбоцитарных клеток в ней содержится.

ВЫВОДЫ

Полученные нами данные демонстрируют высокую эффективность хирургического лечения СМР, а также морфологические особенности послеоперационного восстановления ретинальной поверхности в макулярной зоне в раннем послеоперационном периоде у пациентов, у которых применяли различные способы закрытия СМР.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Петрачков Д.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, подготовка иллюстраций, статистическая обработка, написание текста, редактирование;

Алхарки Л. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, подготовка иллюстраций, статистическая обработка, написание текста;

Матющенко А.Г. — сбор и обработка материала, подготовка иллюстраций, написание текста;

Филиппов Ф.М. — сбор и обработка материала, подготовка иллюстраций, написание текста;

Дудиева Ф.К. — сбор и обработка материала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Duker J.S., Kaiser P.K., Binder S., de Smet M.D., Gaudric A., Reichel E., Sadda S.R., Sebag J., Spaide R.F., Stalmans P. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2611–2619. DOI:10.1016/j.ophtha.2013.07.042
- Алпатов С.А. Классификация идиопатических макулярных разрывов сетчатки. *Сибирский медицинский журнал*. 2004;6(47):56–59. [Alpatov S.A. Classification of idiopathic macular retinal tears Siberian Medical Journal = *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2004;6(47):56–59 (In Russ.).]
- Шкворченко Д.О., Хорошилова-Маслова И.П., Андреева Л.Д. Хирургическое лечение идиопатических разрывов с удалением внутренней пограничной мембраны сетчатки. *Современные технологии лечения витреоретинальной патологии*. М.; 2002:338–346. [Shkvorchenko D.O., Khoroshilova-Maslova I.P., Andreeva L.D. Surgical treatment of idiopathic tears with removal of the inner bordering membrane of the retina Moscow; 2002:338–346 (In Russ.).]
- Gupta D. Face-down posturing after macular hole surgery. A review. *Retina*. 2009;29(4):430–443. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181a0bd01
- Jančo L., Vida R., Bartoš M. Surgical treatment of the idiopathic macular hole — our experience. *Cesk Slov Oftalmol*. 2013;69(3):102–105.
- Белый Ю.А., Терещенко А.В., Шкворченко Д.О. Хирургическое лечение больших идиопатических макулярных разрывов. *Практическая медицина*. 2015;2:119–123. [Belyi Yu.A., Tereshchenko A.V., Shkvorchenko D.O. Surgical treatment of large idiopathic macular tears. Practical medicine = *Prakticheskaya meditsina*. 2015;2:119–123 (In Russ.).]
- Самойлов А.Н., Фазлеева Г.А., Хайбрахманов Т.Р. Ретроспективный анализ результатов хирургического лечения макулярных разрывов большого диаметра. *Казанский медицинский журнал*. 2018;99(2):341–344. [Samoylov A.N., Fazleeva G.A., Khaybrakmanov T.R. A retrospective analysis of the large macular holes surgical treatment. Kazan Medical Journal = *Kazanskiy medicinskiy zhurnal*. 2018;99(2):341–344 (In Russ.).] DOI: 10.17816/KMJ2018-341
- Wong R. Novel surgical technique for closure of large full-thickness macular holes. *Retina*. 2013;33:1977–1979. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318297a21a
- Felfeli T., Mandelcorn E.D. Macular hole hydrodissection: Surgical technique for the treatment of persistent, chronic, and large macular holes. *Retina*. 2019;39:743–752. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002013
- Charles S., Randolph J.C., Neekhra A., Salisbury C.D., Littlejohn N., Calzada J.I. Arcuate retinotomy for the repair of large macular holes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2013;44:69–72. DOI: 10.3928/23258160-20121221-15
- Yepez J.B., Murati F.A., De Yepez J., Petitto M., Arevalo J.F. Anterior lens capsule in the management of chronic full-thickness macular hole. *Retin Cases Brief Rep*. 2018;12:286–290. DOI: 10.1097/ICB.0000000000000513
- Michalewska Z., Michalewski J., Adelman R., Nawrocki J. Inverted internal limiting membrane flap technique for large macular holes. *Ophthalmology*. 2010;117(10):2018–2025. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.02.011
- Петрачков Д.В., Замыцкий П.А., Золотарев А.В. Способ хирургического лечения сквозных макулярных разрывов. Патент на изобретение RU 2667622, 21.09.2018. [Petrachkov D.V., Zamytskii P.A., Zolotarev A.V. A method of surgical treatment of penetrating macular ruptures Patent RU 2667622 C2, 21.09.2018 (In Russ.).]
- Казайкин В.Н., Новоселова Т.Н. Способ хирургического лечения больших идиопатических макулярных разрывов с использованием техники «перевернутого лоскута внутренней пограничной мембраны». Патент RU 2617528, 22 04 2017. [Kazaikin V.N., Novoselova T.N. A method for the surgical treatment of large idiopathic macular ruptures using the “inverted flap of the inner bordering membrane” technique. Patent RU 2617528, 22 04 2017 (In Russ.).]
- Файзрахманов Р.Р., Павловский О.А., Ларина Е.А. Способ закрытия макулярных разрывов с частичным сохранением внутренней пограничной мембраны. *Вестник офтальмологии*. 2020;1:73–79. [Fayzrakhmanov R.R., Pavlovskiy O.A., Larina E.A. The method of closing macular holes with partial preservation of the internal limiting membrane. Russian annals of ophthalmology = *Vestnik oftalmologii*. 2020;1:73–79 (In Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma202013601173
- Арсюттов Д.Г., Андреев А.Н. Хирургическая тактика при лечении больших и гигантских макулярных разрывов. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2016;2:97–98. [Arsyutov D.G., Andreev A.N. Surgical approach for treating large and giant macular rupture. Point of view. East-West = *Tochka zreniya. Vostok — Zapad*. 2016;2:97–98 (In Russ.).]
- Захаров В.Д., Шкворченко Д.О., Крупина Е.А. Эффективность богатой тромбоцитами плазмы крови в хирургии больших макулярных разрывов. *Практическая медицина*. 2016;9:118–121. [Zakharov V.D., Shkvorchenko D.O., Krupina E.A. The efficacy of platelet-rich blood plasma in the surgery of large macular ruptures. Practical medicine = *Prakticheskaya meditsina*. 2016;9:118–121 (In Russ.).]
- Lacci K.M., Dardik A. Platelet-rich plasma: Support for its use in wound healing. *Yale J Biol Med*. 2010;83:1–9.
- Арсюттов Д.Г. Использование нового типа обогащенной тромбоцитами плазмы — аутологичной кондиционированной плазмы (АКП) — в хирургии регматогенной отслойки сетчатки с большими и множественными разрывами, отрывом от зубчатой линии. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019;1:22–25. [Arsyutov D.G. The use of a new type of platelet-rich plasma — autologous conditioned plasma (ACP) — in surgery of rhegmatogenous retinal detachment with large and multiple tears, detachment from the dentate line. Modern technologies in ophthalmology = *Sovremennyye tekhnologii v oftalmologii*. 2019;1:22–25 (In Russ.).] DOI: 10.25276/2312-4911-2019-1-22-25

20. Бикбов М.М., Зайнуллин Р.М., Гильманшин Т.Р., Зиннатуллин А.А., Гиззатов А.В. Богатая тромбоцитами аутоплазма крови (АСР) — новый «инструмент» в макулярной хирургии. Точка зрения. Восток — Запад. 2020;2:33–35. [Bikbov M.M., Zainullin R.M., Gil'manshin T.R., Zinnatullin A.A., Gizzatov A.V. The results of large macular hole surgery using autologous conditioned plasma. Point of view. East-West = *Tochka zreniya. Vostok — Zapad*. 2020;2:33–35 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/2410-1257-2020-2-33-35
21. Abdelkader A.M.E., El-Metwaly M.N.R., Khalaf M.A., El Bendary A.M., El-Kanishy A.M.H. Vitrectomy for idiopathic macular hole: outcomes and complications. *Benha Medical Journal*. 2015;32(2):107. DOI: 10.4103/1110-208X.180323
22. Babu N., Kohli P., Ramachandran N.O., Adenuga O.O., Ahuja A., Ramasamy K. Comparison of platelet-rich plasma and inverted internal limiting membrane flap for the management of large macular holes: A pilot study. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(5):880–884. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1357_19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Петрачков Денис Валериевич
кандидат медицинских наук, зав. отделом инновационных витреоретинальных технологий
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4757-5584>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Алхarki Лайс
научный сотрудник отдела инновационных витреоретинальных технологий
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-6791-4219>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Матющенко Анна Георгиевна
младший научный сотрудник отдела инновационных витреоретинальных технологий
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-0263-4096>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Филиппов Владислав Максимович
лаборант-исследователь отдела инновационных витреоретинальных технологий
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-0408-5369>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Дудиева Фатима Кузьминична
младший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-1117-3233>

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
Petrachkov Denis V.
PhD, head of the Innovative Vitreoretinal Technologies Department.
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4757-5584>

Research Institute of Eye Diseases
Alkharki Lais
research officer of the Innovative Vitreoretinal Technologies Department.
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6791-4219>

Research Institute of Eye Diseases
Matyushchenko Anna G.
research assistant of the Innovative Vitreoretinal Technologies Department.
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0263-4096>

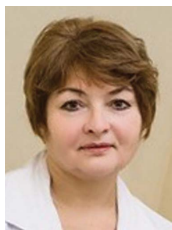
Research Institute of Eye Diseases
Filippov Vladislav M.
laboratory assistant of the Innovative Vitreoretinal Technologies Department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0408-5369>

Research Institute of Eye Diseases
Dudieva Fatima K.
research assistant of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1117-3233>

Современные ультразвуковые методы исследования биомеханических свойств хрусталика. Обзор литературы



Е.Д. Сакалова



И.В. Андреева



Я.М. Аль-Махдар

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3S):688–694

Катаракта в настоящее время является одним из самых распространенных заболеваний в офтальмологии, занимает первое место в мире среди причин обратимой слепоты. Это многофакторное заболевание, включающее сложные взаимодействия между нарушением обменных процессов, генетической предрасположенностью и факторами внешней среды. Изучение свойств хрусталика с клинической точки зрения имеет большое значение в катарактальной хирургии. Особенно значимым является определение механической твердости хрусталика для оптимизации количества ультразвуковой энергии, затрачиваемой при фаноземульсификации, что позволяет минимизировать количество осложнений. Однако существующие для этого способы являются довольно субъективными и основываются чаще всего на биомикроскопии с визуальной оценкой. Значительную часть методов оценки состояния хрусталика составляют ультразвуковые исследования. Существуют способы определения плотности хрусталика с помощью А-сканирования (одномерного изображения) и В-сканирования (двухмерного изображения). В основном эти методики дают информацию об акустической плотности, но не о механической твердости. В нескольких исследованиях для определения твердости хрусталика был применен высокочастотный игольчатый датчик. Авторы полагают, что комбинация игольчатого датчика и фанонаконечника для обратной связи в реальном времени может обеспечить лучшую эффективность операции. Для оценки упругих свойств тканей во многих областях медицины используется такой метод, как ультразвуковая статическая и динамическая эластография. В офтальмологии эластография не применяется в широкой клинической практике, однако существуют исследования, в которых плотность хрусталика оценивают *in vivo* с помощью компрессионной эластографии. Ряд исследователей предлагают использование совмещенной системы ультразвуковой эластографии и ОНТ, называемой ОНТ-эластографией. Предполагается, что ОНТ-эластография может обеспечить лучшее пространственное разрешение изображения и более высокую скорость сбора данных. В обзоре в систематическом виде представлены данные литературы, касающиеся методов исследования хрусталика, его акустической и механической плотности с использованием различных ультразвуковых методов исследования, в том числе таких мало изученных в офтальмологии, как компрессионная эластография и оптическая когерентная эластография.

Ключевые слова: катаракта, фаноземульсификация, ультразвуковые методы, плотность хрусталика, компрессионная эластография, оптическая когерентная эластография

Для цитирования: Сакалова Е.Д., Андреева И.В., Аль-Махдар Я.М. Современные ультразвуковые методы исследования биомеханических свойств хрусталика. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2021;18(3S):688–694. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-688-694>

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

Конфликт интересов отсутствует



Modern Ultrasound Methods of Studying the Biomechanical Properties of the Lens. Review

E.D. Sakalova, I.V. Andreeva, Y.M. Al-Mahdar

Research Institute of Eye Diseases

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):688–694

Cataract is one of the most common diseases in ophthalmology nowadays, ranks first in the world among the causes of reversible blindness and remains a multifactorial disease, involving complex interactions between metabolic disorders, genetic predisposition and environmental risk factors. Studying the properties of the lens is important in “cataract” surgery from a clinical perspective. Determination of the mechanical hardness of the lens is particularly important to optimize the amount of ultrasonic energy expended during phacoemulsification in order to minimize the number of complications, however, the existing methods are rather subjective and based mainly on biomicroscopy with visual assessment. Ultrasound constitutes a significant part of the methods of studying the lens. There are methods for determining the density of the lens using A-scan (one-dimensional image) and B-scan (two-dimensional image). Basically, these techniques provide information on acoustic density, but not on mechanical hardness. Several studies have used a high frequency needle transducer to determine the hardness of the lens. The authors believe that the combination of an ultrasound needle transducer and a phacoemulsification probe for real-time feedback may provide better surgical efficiency.

Ultrasound elastography, static and dynamic is used to assess the elastic properties of tissues in many areas of medicine. In ophthalmology, elastography is not used in general clinical practice, however, the density of the lens is assessed in vivo using compression elastography in some studies. Also, a number of researchers offer combined system of ultrasound elastography and OCT, called OCT-elastography. It is assumed that OCT elastography can provide better spatial image resolution and faster acquisition rates.

The literature review reveals summarized data on methods of studying the lens, its acoustic and mechanical density, using various ultrasound research techniques, including such poorly understood methods in ophthalmology as compression elastography and optical coherent elastography.

Keywords: cataract, phacoemulsification, ultrasound methods, lens density, compression elastography, optical coherent elastography

For citation: Sakalova E.D., Andreeva I.V., Al-Mahdar Y.M. Modern Ultrasound Methods of Studying the Biomechanical Properties of the Lens. Review. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3S):688–694. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-688-694>

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

There is no conflict of interests

Катаракта занимает первое место в мире среди причин обратимой слепоты (от 3,4 до 28,7 млн человек) [1]. Патогенез катаракты остается не до конца изученным, несмотря на большое количество исследований, посвященных катарактогенезу. Прозрачность хрусталика обеспечивается строгой ориентированностью его волокон, сбалансированным физико-химическим состоянием его белков и липидов мембран, поступлением и выделением продуктов метаболизма [2]. Эпидемиологические исследования установили, что катаракта является многофакторным заболеванием, включающим сложные взаимодействия между факторами риска окружающей среды (например, воздействием ультрафиолета, курением табака) и наличием генетической предрасположенности [3].

Одной из ведущих теорий патогенеза катаракты является теория оксидативного стресса, описывающая дисбаланс между окисляющими реакциями и антиоксидативной защитой, при котором ингибируется работа Na^+/K^+ -насоса и гидролиза АТФ, повышается уровень H_2O_2 , что обуславливает гибель эпителиальных клеток и образование белковых комплексов, ковалентно связанных дисульфидными связями, что приводит к развитию помутнений хрусталика [4–6].

Факоэмульсификация — самая современная технология лечения катаракты — является наиболее щадящей операцией с быстрым восстановлением зрения.

Основными этапами факоэмульсификации (ФЭ) являются выполнение тоннельного самогерметизирующегося разреза роговицы, переднего капсулорексиса, гидродиссекции, факофрагментации и факоэмульсификации ядра хрусталика, аспирация хрусталиковых масс, имплантация ИОЛ. Современные факоэмульсификаторы обладают широкими возможностями в отношении подбора параметров и создания индивидуальных программ в зависимости от поставленной задачи [7].

Для успешного хирургического лечения катаракты большое значение имеют диагностические методы исследования хрусталика, которые должны обеспечивать возможность объективной оценки его прозрачности, формы, плотности, размеров и положения. Биомикроскопия является основным методом исследования хрусталика в повседневной клинической практике [8–12]. Существуют два базовых приема: оптический срез (осмотр хрусталика в условиях бокового освещения полоской света от щелевой лампы) и транслюминационное освещение (отражение диффузного коаксильного света от сетчатки) с последующей оценкой прозрачности хрусталика, локализации и интенсивности помутнений. Для описательной характеристики плотности хрусталика используют систему углубленной цветовой градации

E.D. Sakalova, I.V. Andreeva, Y.M. Al-Mahdar

Contact information: Sakalova Ekaterina D. katya.sakalova@gmail.com

Modern Ultrasound Methods of Studying the Biomechanical Properties of the Lens. Review

[13–15]. На ее основе базируется также хирургическая классификация плотности ядра хрусталика [16].

I степень плотности хрусталика характеризуется серым цветом уплотнений ядра хрусталика; II степень — янтарным и янтарно-желтым цветом помутнений ядра хрусталика; III степень — желтым и желто-бурым цветом, IV степень — бурым и темно-бурым цветом и V степень — черным цветом.

Для регистрации помутнений хрусталика применяют также фоторегистрацию, при этом используют его ретроиллюминационное изображение с последующей цифровой обработкой.

Количественные методы оценки хрусталика основаны на принципе Шеймпфлюга, который, в свою очередь, основывается на получении изображения объектов, расположенных на различном расстоянии друг от друга. Этот принцип реализован в различных видах современных приборов, таких как Nidek EAS-1000 и Pentacam [17–22].

Шеймпфлюг-камера дает информацию об оптической плотности вещества хрусталика, но не о его механической твердости, что не приближает к достоверной оценке плотности хрусталика.

В настоящее время не существует объективного способа оценки плотности хрусталика. Существующие классификации представлены либо в описательной форме, либо на основе стандартной фотографии [7].

Значительную часть методов исследования хрусталика составляют ультразвуковые исследования, из них два основных — А-сканирование (одномерное изображение) и В-сканирование (двухмерное изображение) [23]. А-сканирование является основным методом определения толщины хрусталика в центральной зоне. На основе А-сканирования также существуют методики определения плотности ядра хрусталика, однако они обладают рядом недостатков и ограничений.

Для оценки акустической плотности хрусталика в некоторых исследованиях использовался денситометрический анализ, который возможен с использованием функции как 2D-гистограмм, так и 3D-гистограмм акустической плотности хрусталика [24]. Были получены данные о корреляции акустической плотности и кумулятивной энергии ультразвука, затраченной в ходе операции, что свидетельствует о возможности использования показателей акустической плотности в качестве характеристики механической плотности хрусталика. При механографической оценке также была выявлена корреляция дооперационной акустической плотности и вязкоэластических свойств хрусталиков, полученных при экстракапсулярной экстракции [25].

Для получения изображений хрусталика и его денситометрического исследования применялись компьютерные анализаторные системы переднего отрезка глаза [26]. В ходе такого исследования формировали изображения биомикроскопического среза хрусталика на телевизионном мониторе с помощью компьютерной

анализаторной системы. Количественную оценку плотности ядра хрусталика проводили по максимальному значению оптической плотности передней трети ядра и отношению максимальных значений оптической плотности передней трети ядра и его задней половины [27].

Было проведено экспериментальное исследование случай-контроль, в ходе которого изучали корреляцию между кумулятивной энергией ультразвука, затраченной в ходе операции, с различными предоперационными параметрами, включая максимально корригируемую остроту зрения (МКОЗ), оцениваемую по шкале ETDRS, и количественными показателями, полученными при применении ультразвуковой биометрии с А-сканированием и лазерной интерферометрии с частичной когерентностью (отношение сигнал-шум и высота пиков).

В этом исследовании была выявлена значимая корреляция между кумулятивной энергией ультразвука, затраченной в ходе операции, и МКОЗ ($k = 0,038$). Однако с другими параметрами достоверных корреляций обнаружено не было.

Ни оптические изменения, обнаруженные IOL Master, ни изменения акустических свойств, идентифицированные лазерной интерферометрией, не коррелировали с ультразвуковой энергией, затраченной во время операции. Авторы сделали вывод о том, что связь между прозрачностью и плотностью хрусталиков не так ясна, как принято считать, а изменение акустических свойств хрусталика может происходить из-за механизмов, не влияющих на их плотность. Результаты этого исследования продемонстрировали, что предоперационная количественная оценка твердости хрусталика с использованием А-сканирования не является надежным методом определения оптимальной ультразвуковой энергии, используемой во время факоэмульсификации, и для оценки плотности хрусталика должны быть задействованы другие методы исследования. Авторы делают вывод о необходимости проведения дальнейших крупномасштабных исследований для решения этого важного клинического вопроса, что, несомненно, поможет в планировании операции по удалению катаракты [28].

Во многих исследованиях доказано, что твердость хрусталика влияет на количество затрачиваемой ультразвуковой энергии при факоэмульсификации, а оптимизация количества ультразвуковой энергии повышает эффективность операции и уменьшает вероятное повреждение капсулы хрусталика и эндотелия роговицы. Для оценки твердости хрусталика в эксперименте T. Sugiura и соавт. был разработан специальный игольчатый высокочастотный ультразвуковой датчик. До начала исследования упругие свойства каждого хрусталика оценивали путем измерения модуля Юнга с помощью механографического исследования *in vitro* с использованием свиных глаз. Для образования катаракты хрусталики погружали в раствор смеси этанола, 2-пропанола и формалина в соотношении 3:3:4. С увеличением времени

погружения соответственно увеличивалась и степень помутнения хрусталиков [29].

Образец хрусталика помещали на прямоугольный полиуретановый держатель, высокочастотный ультразвуковой игольчатый датчик был установлен на другом держателе. Как игольчатый датчик, так и образцы хрусталиков были погружены в физиологический буферный раствор при комнатной температуре. Кончик игольчатого датчика был направлен в центр линзы, ультразвуковой генератор/приемник (модель 5900PR, Olympus NDT, Уолтем, штат Массачусетс, США) использовали для запуска датчика и получения ультразвуковых сигналов от хрусталика. Сигналы усиливались до 40 дБ с помощью встроенного усилителя в генераторе/приемнике и оцифровывались с помощью 14-битного аналого-цифрового преобразователя (АЦП) (CS14200, Gage Applied Technologies, Inc., Лашин, провинция Квебек, Канада) с частотой дискретизации 400 МГц.

Было проведено пять независимых измерений для получения средних значений и стандартных отклонений параметров. Оценка как интенсивности обратного рассеяния, так и параметра Накагами была основана на модели распределения Накагами. Было выявлено, что интенсивность обратного рассеяния не является достоверным способом определения твердости хрусталика, как бы она ни изменялась в зависимости от стадии катаракты (определяемой в этом исследовании временем погружения). В то же время параметр Накагами увеличивался в зависимости от степени помутнения хрусталика (времени погружения), коэффициент корреляции составил 0,81. Параметр Накагами коррелировал также с модулем Юнга (параметр Накагами увеличился с 0,34 до 0,95, а модуль Юнга — с 1,71 до 101 кПа) (коэффициент корреляции 0,81). Было обнаружено, что ультразвуковая параметрическая визуализация на основе параметров Накагами может показывать изменения в распределении амплитуд эхосигналов при определении степени уплотнения хрусталика. Изображение Накагами является дополнительным для В-сканирования, которое позволяет количественно определять распределения амплитуд эхосигналов с определенными физическими значениями [30]. Было показано, что на основе высокочастотной визуализации Накагами можно различить как общие, так и локальные изменения твердости тканей хрусталика [31]. Вышеупомянутые результаты показали, что параметр Накагами, оцененный с помощью высокочастотного игольчатого датчика, может быть полезен для дифференциации различных степеней твердости хрусталика. Комбинация игольчатого датчика и факонанконечника для обратной связи в реальном времени может обеспечить лучшую эффективность операции. Оптимизация энергии факонэмульсификации будет достигнута путем непрерывной оценки локальной твердости хрусталика [32].

Следует отметить, что исследователями уже предпринималась попытка совместить ультразвуковой игольчатый преобразователь с факонанконечником. Chih-Chung

Huang и соавт. оценивали коэффициент затухания для определения твердости хрусталика с использованием высокочастотного ультразвукового игольчатого датчика. Чтобы оценить возможность комбинирования игольчатого датчика и факонанконечника для измерений в реальном времени во время операции по удалению катаракты, игольчатый датчик устанавливали на факонанконечник для вибрационного теста. Результаты продемонстрировали отсутствие видимых повреждений кончика игольчатого преобразователя, а импульс-эхотест показал, что чувствительность датчика сохранялась на изначальном уровне [33].

В настоящее время в ультразвуковой диагностике используется ещё одна относительно новая технология — эластография — метод качественного и количественного анализа упругих свойств тканей [34, 35].

Ультразвуковая эластография — технология визуализации, применяемая для определения жесткости тканей путем механического воздействия на них с анализом деформации. Впервые эта методика была описана в 1990-х годах [36]. В последние годы метод эластографии был дополнительно усовершенствован, чтобы обеспечить возможность количественной оценки жесткости ткани.

Физической основой метода эластографии является модуль Юнга — величина, характеризующая сопротивление ткани растяжению или сжатию при упругой деформации [37]. Методы ультразвуковой эластографии можно разделить на две категории: квазистатические, или основанные на деформации, и динамические, или основанные на сдвиговых волнах [38, 39]. В компрессионной (квазистатической) эластографии используется прямая зависимость $E = \sigma / \epsilon$ (закон Гука), в которой σ — приложенное извне напряжение, а ϵ — деформация. Компрессионная эластография определяет жесткость тканей путем приложения внешнего давления на ткани. Более жесткие участки меньше деформируются и, соответственно, имеют меньшую деформацию и более высокий модуль Юнга.

В эластографии поперечной волны (динамической эластографии) вычисляют модуль Юнга, используя соотношение $E = 3\rho c_s^2$, в котором ρ — плотность ткани, а c_s — скорость поперечной волны. Сдвиговые поперечные упругие волны проходят с высокой скоростью через мягкие ткани. Сопутствующая этому деформация среды происходит в поперечном направлении относительно направления распространения волны.

Эластография применяется в различных областях медицины для диагностики поражения таких органов, как печень, молочные железы, щитовидная железа и др. В широкой клинической практике в офтальмологии эластография не применяется, однако в последнее время появились сообщения некоторых исследователей о применении эластографии для оценки упругости ядра хрусталика с целью оптимального выбора тактики хирургического вмешательства, а также для определения интраоперационных хирургических параметров.

В исследовании Н.У. Zhou, проведенном *in vivo*, было доказано, что компрессионная эластография является эффективным и воспроизводимым методом, позволяющим объективно оценить упругие свойства ядра хрусталика. В исследование были включены пациенты различного возраста с прозрачным хрусталиком. Оценивали упругость ядер хрусталиков с помощью измерения скорости упругой деформации. Авторы доказали, что с возрастом скорость деформации ядра хрусталика и его упругость снижаются, демонстрируя более твердую текстуру [40]. В другом исследовании авторы применяли эластографию для оценки упругости ядра хрусталика у пациентов с анизотропией с использованием ультразвукового датчика (частота колебаний 8–10 Гц) с применением постоянного давления на глаз для фиксации датчика и переключения в режим эластографии. Рамку исследования помещали на центр ядра хрусталика для определения скорости упругой деформации. Одним из условий являлось отсутствие движений глаз пациента во время исследования [41].

Различные характеристики упругости ядра хрусталика были описаны цветным картированием. Зеленый цвет указывал на среднюю упругость ткани, красный цвет указывал на большую скорость деформации и низкую упругость ткани, синий цвет — на меньшую скорость деформации и большую степень упругости ткани. Результаты показали, что у одного и того же пациента хрусталик на глазу с большей величиной переднезадней оси (ПЗО) был относительно тверже, чем хрусталик с меньшим значением ПЗО. Изображения, полученные с помощью биомикроскопии с последующей цифровой обработкой, показали, что степень помутнения ядра хрусталика в группе с большим значением ПЗО была значительно более выраженной, чем в группе с относительно небольшими значениями ПЗО.

Однако метод компрессионной эластографии обладает довольно низким пространственным разрешением для оценки тканей глаза, а также для исследований на клеточном уровне [42].

Чтобы создать неинвазивный и высокочувствительный метод оценки механических свойств хрусталика *in situ* и, возможно, *in vivo*, был предложен новый метод — оптическая когерентная эластография (ОКЭ), при которой возможно было бы применять давление акустического излучения на поверхность линзы и комбинировать силу акустического излучения и методы ОКТ. Эта система сочетает в себе импульсную ультразвуковую систему, способную передавать силу акустического излучения на поверхности линзы, и фазочувствительную систему ОКТ для измерения смещения линзы, вызванного силой акустического излучения [43–45].

В оптической когерентной эластографии используются методы на основе оптической когерентной томографии (ОКТ) для обнаружения деформации образца, вызванной внешней силой. По сравнению с компрессионной эластографией оптическая когерентная эластография

может обеспечить лучшее пространственное разрешение изображения, более высокую скорость сбора данных и большую чувствительность к смещению [46–48].

Хотя ОКЭ разрабатывалась для различных целей, в том числе для определения эластических свойств изолированных тканей глаза, измерение биомеханических свойств хрусталика *in situ* оказалось непростой задачей. В исследовании Chen Wu и соавт. биомеханические свойства хрусталика оценивали *in situ* с помощью системы ОКЭ на глазах кролика [49]. Чтобы оценить биомеханические свойства хрусталика, была разработана совмещенная система ультразвука и оптической когерентной томографии. В системе использовался одноэлементный ультразвуковой датчик. Управляющий сигнал для ультразвукового датчика усиливался с помощью усилителя мощности на 50 дБ (модель 350L, Electronics&Innovation Ltd., Рочестер, штат Нью-Йорк, США). Сила акустического излучения от ультразвуковой волны использовалась для дистанционного возмущения передней поверхности хрусталика через роговицу и водянистую влагу глаза.

В фазочувствительной системе ОКТ в качестве диода применен суперлюминесцентный лазерный диод (модель S480-BI-20; Superlum Diodes Ltd., Карригтохилл, Ирландия) с центральной длиной волны примерно 840 нм и пропускной способностью 49 нм. Интерференция комбинированного излучения этих двух источников была обнаружена с помощью спектрометра высокого разрешения (модель L104-2k, Basler Inc., Аренсбург, Германия). Изготовленный на заказ держатель датчика использовали для надежной фиксации ультразвукового преобразователя к объективу ОКТ. Возбуждение силой акустического ультразвукового излучения и визуализация в М-режиме ОКТ (быстро повторяющееся А-сканирование в одном и том же месте) были синхронизированы с помощью генерируемого компьютером запускающего сигнала. Поверхность хрусталика помещали в фокальную зону системы ОКЭ. Стимуляция силой акустического излучения вызывала возмущение на поверхности линзы, что приводило к смещению поверхности линзы. Смещение вершины хрусталика было измерено фазочувствительной системой ОКТ. Поскольку ультразвуковые импульсы проходили через одну часть роговицы, за пределами оптического пути луча ОКТ, смещение роговицы не вносило значительного вклада в измеряемый сигнал от поверхности хрусталика.

Первым параметром, используемым для оценки возрастных изменений биомеханических свойств хрусталика кролика, была амплитуда вертикальных смещений, измеренная ОКЭ. Было отмечено, что при одних и тех же условиях эксперимента максимальное вертикальное смещение «молодых» хрусталиков было больше, чем «зрелых», что указывает на то, что «зрелые» хрусталики более упругие, чем «молодые».

Результаты механографических испытаний хрусталиков кролика подтвердили результаты, полученные

системой ОКЭ. Во время эксперимента расстояние между образцами и ультразвуковым преобразователем оставалось постоянным. Следовательно, силу акустического излучения, приложенную к поверхности линзы, можно считать примерно одинаковой для всех образцов, что исключает влияние величины силы акустического излучения на измеренную амплитуду смещения поверхности линзы.

Эти исследования позволяют лучше понять внутренние биомеханические свойства хрусталика. Предлагаемый метод ОКЭ также может быть потенциально использован для механической оценки *in situ* других типов глазных тканей, таких как цилиарная мышца [50].

Таким образом, в этом исследовании система ОКЭ, сочетающая акустическое радиационно-силовое возбуждение и фазочувствительную ОКТ-систему, была определена как многообещающий инструмент для неинвазивной оценки возрастных изменений биомеханических свойств хрусталика *in situ*. Высокая

чувствительность к смещению системы ОКЭ позволяет измерять субмикронные смещения на поверхности хрусталика, что важно для возможного применения этого исследования *in vivo*, поскольку это позволяет минимизировать силу акустического излучения, что сводит к минимуму возможное повреждение ультразвуком ткани глаза [51].

Таким образом, анализ литературы подтверждает тот факт, что в настоящее время не существует оптимального объективного способа оценки плотности хрусталика. Имеется множество исследований, посвященных этой проблеме, однако большинство предложенных способов были разработаны *in vitro* либо *in situ*, что делает необходимым проведение дальнейших испытаний для интеграции данных методов в клиническую практику.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Сакалова Е.Д. — сбор, перевод и оформление материала, написание и редактирование текста;
Андреева И.В. — идея и концепция публикации, редактирование текста;
Аль-Махдар Я.М. — сбор материала, оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Flaxman S.R., Bourne R.R.A., Resnikoff S., Ackland P. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1221–e1234. DOI: 10.1016/S2214-109X (17) 30393-5
- Wride M.A. Lens fibre cell differentiation and organelle loss: many paths lead to clarity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011;366(1568):1219–1233. DOI: 10.1098/rstb.2010.0324
- Shiels A., Hejtmancik J.F. Molecular Genetics of Cataract. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;134:203–218. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2015.05.004
- Chang D., Zhang X., Rong S., Sha Q. Serum antioxidative enzymes levels and oxidative stress products in age-related cataract patients. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:587826. DOI: 10.1155/2013/587826
- Kumarasamy A., Jeyarajan S., Cheon J., Premceski A. Peptide-induced formation of protein aggregates and amyloid fibrils in human and guinea pig α A-crystallins under physiological conditions of temperature and pH. *Exp Eye Res*. 2019;179:193–205. DOI: 10.1016/j.exer.2018.11.016
- Королева И.А., Егоров А.Е. Метаболизм хрусталика: особенности и пути коррекции. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*. 2015;15(4):191–195. [Koroleva I.A., Egorov A.E. Lens metabolism: features and ways of correction. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2015;15(4):191–195 (in Russ.)].
- Шухаев С.В., Ельцина О.М., Балашевич Л.И. Метод сравнительной оценки ультразвуковых и гидродинамических показателей в процессе фазоэмульсификации. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(6):33–40. [Shukhaev S.V., Yeltsina O.M., Balashevich L.I. Comparison of ultrasound and hydrodynamic parameters in phacoemulsification. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2018;134(6):33–40 (In Russ.)]. DO: 10.17116/oftalma201813406133
- Clover J. Slit-Lamp Biomicroscopy. *Cornea*. 2018;37:Suppl 1:S5–S6. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001641
- Martin R. Cornea and anterior eye assessment with slit lamp biomicroscopy, specular microscopy, confocal microscopy, and ultrasound biomicroscopy. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(2):195–201. DOI: 10.4103/ijo.IJO_649_17
- Kercheval D.B., Terry J.E. Essentials of slit lamp biomicroscopy. *J Am Optom Assoc*. 1977;48(11):1383–1389.
- Painter R. Slit lamp photography: The basics. *J Vis Commun Med*. 2015;38(1–2):119–123. DOI: 10.3109/17453054.2015.1039502
- Lewis-Younger R.L., Mamalis N., Eger M.J. Lens opacification detected by slit lamp biomicroscopy are associated with exposure to organic nitrate explosives. *Arch. Ophthalmol*. 2000;118(12):1653–1659 DOI: 10.1001/archoph.118.12.1653
- Cylick L.T., Ransil B.J., White O. Classification of human senile cataract change by the American Cooperative Cataract Research Group (CCRG). Method III. The association on nuclear color (sclerosis) with extend of cataract formation, age and visual acuity. *Invest. Ophthalmol*. 1984;25(2):174–180.
- Matsuoka R., Watanabe M., Ueno H. A study of coloring in human lens nucleus — association of four inorganic elements and dielectric behavior with nuclear color. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1997;101:359–365.
- Qian W., Soderberg P., Chen E. Universal opacity standard for Scheimpflug photography. *Ophthalmol. Res*. 2000;32(3):292–298. DOI: 10.1159/000055628
- Джаши Б.Г., Балалин С.В., Серков Ю.С. К вопросу о плотности хрусталика. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019;5:24–27. [Dzhashi B.G. Balalin S.V. Serkov Yu.S. To the question of the density of the lens. *Modern technologies in ophthalmology = Sovremennyye tekhnologii v oftalmologii*. 2019;5:24–27 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/2312-4911-2019-5-24-27
- Sacamoto Y., Sasaki H., Nacamura Y. Reproducibility of data obtained by a newly developed anterior eye segment analysis system EAS-1000. *Ophthalmol. Res*. 1992;24:10–20. DOI: 10.1159/000267202
- Wegener A., Laser H. Image analysis and Scheimpflug photography of anterior segment of the eye — a review. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd*. 2001;218(2):67–77. DOI: 10.1055/s-2001-12248
- Pei X., Bao Y., Chen X. Correlation of lens density measured using the Pentacam Scheimpflug system with the LOCS III grading score and visual acuity in age-related nuclear cataract. *Brit. J. Ophthalmol*. 2008;92:1471–1475. DOI: 10.1136/bjo.2007.136978
- Bayrak G., Özdamar Erol Y., Kazanci B. An objective evaluation of crystalline lens density using Scheimpflug lens densitometry in different uveitis entities. *Int Ophthalmol*. 2020;40(8):2031–2040. DOI: 10.1007/s10792-020-01379-4
- Rabsilber T.M., Khoramnia R., Auffarth G.U. Anterior chamber measurements using Pentacam rotating Scheimpflug camera. *J. Cataract Refractive Surg*. 2006;32(5):456–459. DOI: 10.1016/j.jcrs.2005.12.103
- Rufer F., Schroder A., Arvani M.-K. Zentrale und periphere Hornhautpachymetrie — Normevaluation mit dem Pentacam-System. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd*. 2005;222(2):117–122. DOI: 10.1055/s-2005-857908
- Ossoinig K.C. Standardized echography: basic principles, clinical applications, and results. *Int Ophthalmol Clin*. 1979;19(4):127–210.
- Аветисов К.С., Новиков И.А., Сипливы В.И., Маркосян А.Г. Испытательный стенд для исследования вязкопластических свойств биологических тканей. *Вестник офтальмологии*. 2011;127(2):56–58. [Avetisov K.S., Novikov I.A., Siplivy V.I., Markosyan A.G. Test device for estimation of viscoelastic properties of biological tissues. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2011;127(2):56–58 (In Russ.)].
- Аветисов К.С., Маркосян А.Г. Оценка возрастных особенностей акустической плотности и биометрических взаимоотношений хрусталика на основе комбинированного ультразвукового исследования. *Вестник офтальмологии*. 2013;129(3):16–23. [Avetisov K.S., Markosyan A.G. Estimation of age-related features of acoustic density and biometric relations of lens based on combined ultrasound scanning. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2013;129(3):16–23 (In Russ.)].
- Van den Berg T.J., Coppens J.C. Conversion of lens slit lamp photographs into physical light-scattering units. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1999;9(9):2151–2157.
- Краснов М.М., Макаров И.А., Юсеф Н.Ю. Денситометрический анализ ядра хрусталика в выборе стратегии хирургического лечения катаракты. *Вестник офтальмологии*. 2000;116(4):6–8. [Krasnov M.M., Makarov I.A., Yusef S.N. Densitometric analysis of the lens nucleus in the choice of a strategy for surgical treatment of cataract. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2000;116(4):6–8 (In Russ.)].
- Tsaousis K.T., Lamprogiannis L.P., Dimitrakos S.A., Tsinopoulos I.T. Preoperative evaluation of human crystalline lens hardness using A-scan ultrasound biometry: a pilot study. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(10):1521–1523. DOI: 10.18240/ijo.2016.10.25
- Sugiura T., Kurosaka D., Uezuki Y., Eguchi S., Obata H., Takahashi T. Creating cataract in pig eye. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25:615–621. DOI: 10.1016/s0886-3350(99)00002-4.

30. Tsui P.H., Chang C.C. Imaging local scatterer concentrations by the Nakagami statistical model. *Ultrasound Med Biol.* 2007;33:608–619. DOI: 10.1016/j.ultrasmed-bio.2006.10.005
31. Po-Hsiang Tsui, Chih-Chung Huang, Qifa Zhou, Kirk Shung. Cataract measurement by estimating the ultrasonic statistical parameter using an ultrasound needle transducer: an in vitro study. *Physiol Meas.* 2011;32(5):513–522. DOI: 10.1088/0967-3334/32/5/002
32. Tsui P.H., Huang C.C., Chang C.C., Wang S.H., Shung K.K. Feasibility study of using high-frequency ultrasonic Nakagami imaging for characterizing the cataract lens in vitro. *Phys Med Biol.* 2007;52:6413–6425. DOI: 10.1088/0031-9155/52/21/005
33. Chih-Chung Huang, Ruimin Chen, Po-Hsiang Tsui, Qifa Zhou, Humayun M.S. Shung K.K. Measurements of attenuation coefficient for evaluating the hardness of a cataract lens by a high-frequency ultrasonic needle transducer. *Phys Med Biol.* 2009;54(19):5981–5994. DOI: 10.1088/0031-9155/54/19/021
34. Garra B.S. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. *Ultrasound Q.* 2007;23:255–268. DOI: 10.1097/ruq.0b013e31815b7ed6
35. Hall T.J. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: topics in US: beyond the basics: elasticity imaging with US. *Radiographics.* 2003;23(6):1657–1671. DOI: 10.1148/rg.236035163
36. Ophir J., Céspedes I., Ponnekanti H., Yazdi Y., Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging.* 1991;13(2):111–134. DOI: 10.1177/016173469101300201
37. Gennisson J.L., Defieux T., Fink M., Tanter M. Ultrasound elastography: principles and techniques. *Diagnostic and interventional imaging.* 2013;94:487–495. DOI: 10.1016/j.diii.2013.01.022
38. Sporea I. Clinical elastography. *Med Ultrason.* 2018;20(3):263–264. DOI: 10.11152/mu-1693
39. Ozturk A., Grajo J.R., Dhyani M., Anthony B.W., Samir A.E. Principles of ultrasound elastography. *Abdom Radiol (NY).* 2018;43(4):773–785. DOI: 10.1007/s00261-018-1475-6
40. Zhou H.Y., Yan W.J., Yan H. Q-Elastosonography of lens: a new quantitative measurement for human lens sclerosis in vivo. *International Conference on the Lens.* 2014;1:19–24.
41. Hai-Yan Zhou, Hong Yan, Wei-Jia Yan, Xin-Chuan Wang, Qiao-Ying L. Noninvasive stiffness assessment of the human lens nucleus in patients with anisometropia using an ultrasound elastography system. *Int J Ophthalmol.* 2020;13(3):399–405. DOI: 10.18240/ijo.2020.03.05
42. Sarvazyan A., Hall T.J., Urban M.U., Fatemi M., Aglyamov S.R., Garra B.S. An overview of elastography—an emerging branch of medical imaging. *Curr Med Imaging Rev.* 2011;7(4):255–282. DOI: 10.2174/157340511798038684
43. Adie S.G., Kennedy B.F., Armstrong J.J. Audio frequency in vivo optical coherence elastography. *Phys Med Biol.* 2009 May 21;54(10):3129–3139. DOI: 10.1088/0031-9155/54/10/011
44. Kennedy B.F., Kennedy K.M., Sampson D.D. A review of optical coherence elastography: fundamentals, techniques and prospects. *IEEE J Sel Top Quantum Electron.* 2014;20(2):272–288. DOI: 10.1109/JSTQE.2013.2291445
45. Kennedy B.F., Liang X., Adie S.G. In vivo three-dimensional optical coherence elastography. *Opt Express.* 2011;19(7):6623–6634. DOI: 10.1364/OE.19.006623
46. Qi W., Chen R., Chou L. Phase-resolved acoustic radiation force optical coherence elastography. *J Biomed Opt.* 2012;17(11):110505. DOI: 10.1117/1.JBO.17.11.110505
47. Wang S., Larin K.V. Shear wave imaging optical coherence tomography (SWI-OCT) for ocular tissue biomechanics. *Opt Lett.* 2014;39:41–44. DOI: 10.1364%2FOL.39.000041
48. Sun C., Standish B., Yang V.X. Optical coherence elastography: current status and future applications. *J Biomed Opt.* 2011 Apr;16(4):043001. DOI: 10.1117/1.3560294
49. Wu C., Han Z., Wang S. Assessing age-related changes in the biomechanical properties of rabbit lens using a coaligned ultrasound and optical coherence elastography system. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(2):1292–1300. DOI: 10.1167/iops.14-15654
50. Buckhurst H., Gilmartin B., Cubbridge R.P., Nagra M., Logan N.S. Ocular biometric correlates of ciliary muscle thickness in human myopia. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2013;33(3):294–304. DOI: 10.1111/opo.12039
51. Duck F.A. Medical and non-medical protection standards for ultrasound and infrasound. *Prog Biophys Mol Biol.* 2007;93(1–3):176–191. DOI: 10.1016/j.pbmol-bio.2006.07.008

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Сакалова Екатерина Денисовна

младший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-6194-2777>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Андреева Ирина Валентиновна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник патологии сетчатки и зрительного нерва

ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-4907-0902>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»

Аль-Махдар Ямен Мухи-Альдин

аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0002-3038-9075>

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases

Sakalova Ekaterina D.

research assistant of the Retina and optic nerve pathology department

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-6194-2777>

Research Institute of Eye Diseases

Andreeva Irina V

senior research assistant of the Retina and optic nerve pathology department

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-4907-0902>

Research Institute of Eye Diseases

Al-Mahdar Yamen M.

postgraduate of the Retina and optic nerve pathology department

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0002-3038-9075>

Место трансклеральных технологий в лазерном лечении глаукомы: история, этапы развития, перспективы



Юсеф Наим Юсеф



А.А. Гамидов



М.А. Карпилова



П.Д. Гаврилина

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3S):695–702

Наличие баланса между продукцией и оттоком внутриглазной жидкости обеспечивает стабильность уровня внутриглазного давления (ВГД). Снизить ВГД означает повлиять на одну из этих переменных. В течение многих десятилетий трансклеральные лазерные вмешательства при лечении глаукомы рассматривались исключительно в качестве операций с циклодеструктивным действием, влияющих только на снижение выработки внутриглазной жидкости (ВГЖ). В последнее время появились новые трансклеральные лазерные технологии, влияющие на увеосклеральный отток. Это стало возможным благодаря появлению новых лазеров и новых режимов работы, предусматривающих проведение лазерного трансклерального вмешательства в проекции плоской части цилиарного тела (например, трансклеральная циклофотокоагуляция (ЦФК) в микроимпульсном режиме при $\lambda = 810$ мкм и ЦФК с применением импульсно-периодического излучения лазера при $\lambda = 1,56$ мкм). Помимо хорошего гипотензивного эффекта, данные технологии обладают более щадящим характером, что, соответственно, уменьшает количество побочных и нежелательных эффектов. Это объясняет все больший сдвиг в сторону использования трансклеральных технологий на более ранних стадиях глаукомы, а не только при терминальной глаукоме с болевым синдромом в качестве так называемой «хирургии отчаяния».

Ключевые слова: трансклеральная циклофотокоагуляция, глаукома, склера, цилиарное тело, импульсно-периодическое лазерное излучение, увеосклеральный отток, гидропроницаемость склеры

Для цитирования: Юсеф Наим Юсеф, Гамидов А.А., Карпилова М.А., Гаврилина П.Д. Место трансклеральных технологий в лазерном лечении глаукомы: история, этапы развития, перспективы. *Офтальмология*. 2021;18(3S):695–702. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-695-702>

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

Конфликт интересов отсутствует



The Place of Transscleral Technologies in Laser Treatment of Glaucoma: History, Stages of Development, Prospects

Yusef Naim Yusef, A.A. Gamidov, M.A. Harpilova, P.D. Gavrulina

Research Institute of Eye Diseases

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):695–702

The presence of a balance between the production and outflow of intraocular fluid ensures stability of the level of intraocular pressure (IOP). To reduce IOP means to affect one of these variables. For many decades, transscleral technologies in the treatment of glaucoma were considered exclusively as traumatic cyclodestructive interventions that only affect the reduction of intraocular pressure (IOP). These methods have recently been considered as possible ways to influence uveoscleral outflow. This became possible due to the appearance of new lasers, the development of new modes of their operation, points of application in the projection of the *pars plana* of the ciliary body (for example, TRANS-scleral CFC in micro-pulse mode at $\lambda = 810 \mu\text{m}$ and CFC using pulsed periodic laser radiation at $\lambda = 1.56 \mu\text{m}$). They have a gentler effect and, accordingly, cause fewer side effects and undesirable effects. This explains the increasing shift towards the use of transscleral technologies in the earlier stages of glaucoma, not only for end-stage painful glaucoma resistant to conventional treatment (so-called "last resort surgery").

Keywords: transscleral cyclophotocoagulation, glaucoma, sclera, ciliary body, laser, uveoscleral drainage, scleral permeability

For citation: Yusef Naim Yusef, Gamidov A.A., Harpilova M.A., Gavrulina P.D. The Place of Transscleral Technologies in Laser Treatment of Glaucoma: History, Stages of Development, Prospects. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3S):695–702. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-695-702>

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

There is no conflict of interests

Одной из главных задач при лечении глаукомы является снижение внутриглазного давления (ВГД) — основного управляемого фактора, влияющего на риск прогрессирования глаукомной нейрооптикопатии. Наличие баланса между продукцией и оттоком внутриглазной жидкости обеспечивает стабильность уровня ВГД. Снизить ВГД означает повлиять на одну из этих переменных. Это может быть достигнуто путем применения глазных капель, лазерных или хирургических операций.

До недавнего времени лазерные транссклеральные технологии (главным образом диод-лазерная циклокоагуляция) рассматривались только как методы снижения продукции внутриглазной жидкости (ВГЖ) за счет разрушающего действия лазерного излучения на отростки цилиарного тела. Однако исследования, проводимые в последние годы, указывают на возможность применения менее травматичных транссклеральных лазерных методик (транссклеральная циклокоагуляция в микроимпульсном режиме, технология лазерной активации гидропроницаемости склеры), направленных на стимуляцию оттока ВГЖ через увеосклеральный путь. Попытки различными способами воздействовать на цилиарное тело для снижения продукции внутриглазной жидкости предпринимались еще с начала XX века. Так, при терминальной глаукоме с выраженным болевым синдромом предлагалось иссекать цилиарное тело хирургическим методом с помощью так называемой циклоэктомии [1]. С этой же целью пробовали воздействовать на цилиарное тело специальным электродом для проведения проникающей (с перфорацией склеры) или непроникающей транссклеральной циклодиатермокоагуляции [2, 3]. Вполне закономерно, что данные

методики сопровождалась большим количеством осложнений и непредсказуемостью результатов, в связи с этим они не нашли в клинической практике широкого применения.

В 1950 году Bietti представил результаты использования криодеструкции как более эффективной и относительно безопасной в то время технологии [4]. Воздействие холодом приводило к разрушению ресниччатого эпителия и капилляров в отростках цилиарного тела, обеспечивая уменьшение продукции водянистой влаги и снижение ВГД [5]. Однако существенное количество осложнений (увеит, субатрофия глазного яблока, гипотония, подвывих хрусталика), отсутствие стойкой компенсации ВГД и нередко сохраняющийся болевой синдром потребовали поиска новых, менее травматичных подходов [6, 7].

В качестве альтернативного источника для циклодеструкции было предложено использование ультразвукового излучения. В 1991 году Сильверман и соавт. опубликовали результаты успешного многоцентрового клинического исследования, в котором для лечения пациентов с рефрактерной глаукомой использовали HIFU (High Intensive Focus Ultrasound, то есть высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук), вызывающий термический некроз отростков цилиарного тела и опосредованное снижение продукции водянистой влаги [8]. Из отмеченных в этом исследовании осложнений наблюдали явления легкого переднего иридоциклита, истончение склеры и фтизис. Однако процент данных осложнений был невелик и составил 1,1 %. В дальнейшем технология усовершенствовалась, создавались специальные блоки HIFU с круговым зондом (EyeTechCare,

Rillieux-la-Pape, Франция). В основе этого устройства лежит идея использования ультразвуковой круговой циклокоагуляции (УСЗ) [9, 10], при этом одновременно осуществляется обработка всего цилиарного тела с помощью кругового зонда, в котором регулируется уровень подаваемой ультразвуковой энергии.

В последнее время выдвигается предположение о возможности применения ультразвука для воздействия на увеосклеральный отток [11–13]. Итальянские авторы в 2016 году, используя в качестве контроля метод ОСТ и конфокальную микроскопию, продемонстрировали увеличение внутрисклеральных гипорефлективных пространств и конъюнктивальных микрокист после ультразвуковой циклофотодеструкции (ЦФД), трансклерально воздействуя на область плоской части цилиарного тела, что косвенно указывало на потенцирование увеосклерального оттока [14].

В 1969 году Smith и соавт. теоретически предположили возможность использования рубинового лазера и лазера на основе кристалла иттрий-алюминиевого граната (ИАГ) для проведения циклофотокоагуляции (ЦФК) [15, 16]. В 1972 году Beckman и соавт. впервые сообщили о первой трансклеральной ЦФК с использованием рубинового лазера, выполненной у пациентов с терминальной глаукомой [17]. Годом позднее была доказана эффективность и безопасность использования короткоимпульсного излучения ИАГ-лазера при $\lambda = 1064$ нм для трансклерального воздействия на цилиарное тело. В 70–90-х годах прошлого столетия указанный вид излучения являлся более предпочтительным для проведения ЦФК [18]. По данным литературы, достижение целевого ВГД при бесконтактной ИАГ-лазерной ЦФК отмечается у 45–86 % пациентов, при контактной — у 66–71 % [19]. В сравнении с криодеструкцией ИАГ-лазерная ЦФК вызывает меньшее количество осложнений [20], однако и она остается достаточно травматичным вмешательством, нередко провоцируя болевой синдром, увеит, гифему, истончение склеры, дистрофию роговицы, гипотонию, субатрофию глазного яблока, симпатическую офтальмию [21, 22]. Несмотря на хороший гипотензивный эффект после ИАГ-лазерной трансклеральной ЦФК, возможность развития осложнений ограничивает ее применение.

Появившийся позже диодный лазер, получивший в дальнейшем широкое распространение в офтальмологии, впервые был представлен в 1984 году [23], а уже в 1992 году Хеннис и Стюарт сообщили о возможности использования диодного лазера для трансклеральной ЦФК, наглядно показав эффективность данного вида излучения ($\lambda = 810$ нм) для снижения ВГД [24]. Популярность диодного лазера связана с рядом преимуществ: компактный размер, невысокие затраты на техническое обслуживание (за счет отсутствия лазерных трубок) [25, 26]. Кроме того, излучение с длиной волны 810 нм лучше поглощается увеальным меланином, что позволяет снизить энергетические затраты по сравнению с излучением того же ИАГ-лазерного деструктора

[27, 28]. Проспективное сравнительное рандомизированное исследование, проведенное Youn и соавт. в течение 12 месяцев наблюдения, не выявило достоверную разницу при сравнении результатов после трансклеральной ИАГ-лазерной и диодной ЦФК [29]. В то же время болевой синдром и наличие дискомфорта после лечения были менее выраженными после диодной ЦФК [30, 31]. Имеется целый ряд работ, позволяющих констатировать более щадящий характер диодной ЦФК. Так, снижение зрительных функций после диодной трансклеральной ЦФК можно наблюдать у 7–31 % пациентов, тогда как после ИАГ-лазерной ЦФК и циклокриотерапии — у 30–47 и 69 % соответственно [32–36].

Исторически сложилось, что трансклеральные методы циклокоагуляции использовались только для пациентов с терминальной и рефрактерной глаукомой в качестве «операции отчаяния». Однако зачастую трансклеральная ЦФК не уступает по эффективности другим хирургическим методикам. Так, в сравнительном исследовании Yildirim и соавт. продемонстрирована эквивалентная эффективность снижения ВГД после диодной ЦФК и постановки клапана Ахмеда при лечении пациентов с неоваскулярной глаукомой [37]. Частота случаев снижения или потери зрения была статистически равнозначна между двумя группами (27 % у пациентов с клапаном Ахмеда и 24 % после диодной ЦФК). Обращает на себя внимание то, что у 6 % пациентов с клапаном Ахмеда имела место субатрофия глазного яблока. В группе пациентов после диод-лазерной ЦФК таких осложнений в данном исследовании выявлено не было.

Появление работ, указывающих на возможность расширения показаний для трансклеральной ЦФК, побудило хирургов использовать излучение диодного лазера на более ранних стадиях глаукомы [38, 39]. В 2014 году были опубликованы результаты исследования, в котором оценивалась эффективность проведения диодной ЦФК у пациентов (46 глаз) с относительно высокой остротой зрения, $>6/18$ (0,33). В течение 24-месячного периода наблюдений процент пациентов, у которых отмечалось снижение остроты зрения после проведения диодной ЦФК, оказался аналогичным данным пациентов, перенесших традиционную трабекулэктомию или операцию с использованием дренажа [40].

В 2010 году было проведено ретроспективное исследование на 49 глазах. Средняя острота зрения (по таблице Сивцева) составляла 0,67, срок наблюдения — 5 лет. Было продемонстрировано, что к концу срока наблюдения у 63,2 % пациентов наблюдалось снижение остроты зрения на 1–2 ряда. Предполагается, что причиной снижения зрительных функций послужило прогрессирование глаукомной нейрооптинопатии (9 глаз) и формирование отека в макулярной зоне сетчатки (4 глаза) [41].

Следует обратить внимание на небольшую выборку в вышеупомянутых работах. Вполне очевидна актуальность проспективных исследований для доказательства

безопасности трансклеральной диодной ЦФК на глазах с высокой остротой зрения. Любопытными оказались результаты опроса среди 510 британских офтальмологов, который был проведен в 2010 году. Только 12,3 % респондентов использовали диодную ЦФК исключительно у пациентов с низкой остротой зрения. Большой процент специалистов применяют данный вид лазерного лечения при высокой остроте зрения, что указывает на теоретически возможное расширение показаний для диод-лазерной ЦФК [42].

В качестве продолжения поисков щадящего способа воздействия на цилиарное тело с помощью диодного лазера следует упомянуть предложенную В.Ю. Скворцовым и соавт. методику лечения рефрактерной глаукомы с помощью трансклеральной термотерапии цилиарного тела, которая клинически доказала свою безопасность благодаря уменьшению до минимума механических разрывных эффектов, больше характерных для коагуляционных методик. Традиционная диодная трансклеральная ЦФК ($P = 0,8–3,0$ Вт, $t = 1–6$ с) сопровождается мгновенным вскипанием воды, что проявляется эффектом «порсорг», приводящим к достаточно грубым повреждениям окружающих тканей [43, 44]. С данным эффектом, по мнению авторов, связано большинство осложнений, особенно геморрагических, возникающих после выполнения традиционной диодной ЦФК. Механизм предложенной исследователями трансклеральной термотерапии ($P = 0,5$ Вт, $t = 60$ с) заключается в более плавном постепенном нагревании тканей, не превышающем 60°C , в отсутствии вскипания воды, что позволяет избежать значительных повреждений [45, 46].

В 1992 году впервые была применена эндоскопическая ЦФК (ЭЦФК) с трансклеральным доступом через плоскую часть цилиарного тела в комбинации с витреоретинальным вмешательством во время фактоэмульсификации [47]. ЭЦФК выполняют при помощи небольшого оптоволоконного эндоскопа с диодным лазером на конце. Несомненным преимуществом данного метода является непосредственная визуализация ресничных отростков. Их прямая коагуляция повышает шансы положительного исхода лазерного лечения. Это особенно важно в тех ситуациях, когда пациент имеет атипичное расположение цилиарных отростков, например при врожденной патологии глаза.

Pantcheva и соавт. провели патогистологическое исследование, в котором при помощи светооптической и электронной микроскопии изучили аутопсийные образцы глазных тканей. Было продемонстрировано отсутствие в них коагуляционных изменений (или эти изменения были минимальны) после ЭЦФК (в сравнении с трансклеральной диодной ЦФК), что указывает на возможность применения ЭЦФК у пациентов с высокой остротой зрения [48]. Однако данная технология не внедрена в широкую практику в качестве самостоятельного метода лечения в связи со сложностью выполнения,

инвазивностью и относительно высоким риском развития осложнений [49]. Несмотря на это, использование ЭЦФК является перспективным в комбинации с витреотомией, например у пациентов, страдающих сахарным диабетом, неоваскулярной глаукомой, гемофтальмом, а также при посттравматической или силикон-индуцированной глаукоме. При этом витреальные хирурги используют трансклеральный доступ через *pars plana* [50]. Определенную популярность среди хирургов получило проведение комбинированной хирургии катаракты с ЭЦФК при выполнении фактоэмульсификации с имплантацией ИОЛ через лимбальный доступ [51–53].

Основную часть из представленных выше лазерных технологий по локализации зоны воздействия можно объединить в одну группу, поскольку точкой приложения является зона в проекции *pars plicata* ресничного тела, расположенная в 1–2 мм кзади от лимба. Основной целью данных вмешательств является разрушение отростков, продуцирующих водянистую влагу.

В последнее время ведутся работы по разработке более щадящих лазерных трансклеральных технологий с иным механизмом, обеспечивающим гипотензивный эффект. Такие вмешательства проводятся на расстоянии 3–4 мм от лимба — в проекции *pars plana*.

Здесь стоит отметить, что указанные расстояния очень условны. Воздействуя трансклерально на зубчатую или плоскую часть цилиарного тела, врач чаще всего действует «вслепую», ориентировочно отступая от лимба 1–2 или 3–4 мм соответственно. Однако хотелось бы обратить внимание на важность более точного определения места расположения цилиарного тела в каждом конкретном случае, тем более если речь идет о переходе от более радикальных и травмирующих трансклеральных методик к более щадящим вмешательствам. Так, Р. Agrawal и соавт. отмечают, что расстояние между лимбом и цилиарным телом значительно отличается не только среди разных пациентов (в особенности различия могут быть существенными между людьми с высокой степенью миопии или гиперметропии, при различных аномалиях развития органа зрения, врожденной глаукоме), но и в разных квадрантах одного и того же глаза [54]. В настоящее время уже существуют лазеры с зондом, в который встроены сам лазер и осветитель для одновременного проведения трансиллюминации и циклокоагуляции (например, прибор G-Probe Illuminate Delivery Device).

В последние годы перспективным направлением является разработка при лечении глаукомы трансклеральных методов воздействия в области плоской части цилиарного тела, направленных на стимуляцию увеосклерального оттока. Экспериментально Liu и соавт. одними из первых доказали обоснованность трансклерального лазерного воздействия в указанной области [55]. На глазах обезьян рода *Сynomolgus* сравнивали механизм действия контактной ИАГ-лазерной ЦФК ($\lambda = 1064$ нм), выполненной в области *pars plana* и *pars plicata*.

Меченые частицы — микросферы латекса — вводили в переднюю камеру глаза незадолго до выведения животных из эксперимента. Меченые частицы впоследствии идентифицировали с помощью электронной микроскопии, они были обнаружены в супрахориоидальном пространстве в глазах из первой группы испытуемых. Таким образом, было выдвинуто предположение, что проведение ЦФК в проекции *pars plana* ведет к снижению уровня ВГД за счет усиления увеосклерального оттока.

В настоящее время все большую популярность приобретает новая методика диодной трансклеральной ЦФК в микроимпульсном режиме (мЦФК) с излучением при длине волны $\lambda = 810$ нм. Диодный лазер излучает серию микросекундных повторяющихся импульсов. При активной фазе излучения (on time — рабочий цикл) происходит тепловое воздействие на ткань, содержащую меланин. Период охлаждения тканей (off time) длится в два раза дольше самого импульса. Это способствует возврату к исходной температуре тканей и минимальному повреждающему действию в отношении соседних структур глаза [56, 57]. Щадящий характер вмешательства объясняет возрастающий интерес лазерных хирургов к использованию данной трансклеральной технологии в лечении пациентов с глаукомой. В настоящее время уже существуют приборы серийного производства, в частности лазерная установка Cyclo G6 Laser System компании IRIDEX, США.

В некоторых опубликованных работах, посвященных мЦФК, доказано отсутствие прямого разрушения цилиарного тела. В 2016 году S. Lin и соавт. провели ультразвуковую биомикроскопию лимбальной зоны до и после лечения и продемонстрировали отсутствие грубых морфологических изменений в цилиарном теле, несмотря на клинически выраженное снижение ВГД [58]. Mengya Zhao и соавт. гистологически подтвердили, что, в отличие от непрерывного режима, действие излучения диодного лазера в микроимпульсном режиме не вызывает разрушения ресничных отростков, что теоретически указывает на его менее травматичный характер [59]. В постерном докладе в 2019 году на ARVO (ежегодный конгресс Ассоциации исследований в области зрения и офтальмологии в Ванкувере) M.A. Johnstone и соавт. представили результаты, демонстрирующие коагуляционные изменения после лазерного воздействия в области цилиарного тела и склеры, продемонстрировав тем самым отсутствие прямого лазериндуцированного повреждения ресниччатого эпителия (рис. 1). Предполагается, что гипотензивный эффект обусловлен расширением пространства между склерой и ресничной мышцей в связи с контракцией ткани цилиарного тела, вызванной воздействием излучения мЦФК, и, соответственно, с опосредованным увеличением оттока внутриглазной жидкости по увеосклеральному пути (рис. 2). Указывается также, что данный метод вызывает сокращение мышцы цилиарного тела, оказывая гипотензивный эффект по механизму, схожему с действием пилокарпина [60].

Проводилось исследование у пациентов с рефрактерной глаукомой, в котором также сравнивали результаты традиционной трансклеральной ЦФК с излучением в непрерывном режиме в проекции отростков цилиарного тела и мЦФК в проекции его плоской части. При одинаковом гипотензивном эффекте применение микроимпульсного режима приводило к более стойкому снижению ВГД и меньшему числу осложнений [61].

Микроимпульсная ЦФК хорошо себя зарекомендовала в качестве самостоятельного и безопасного метода лечения при рефрактерной глаукоме [62, 63]. При использовании прибора, указанного выше (Cyclo G6 Glaucoma Laser System, компании IRIDEX), Н.С. Ходжаев и соавт. доказали эффективность и безопасность применения мЦФК в сочетании с непроникающей глубокой склерэктомией и интравитреальным введением ингибитора VEGF при комбинированном лечении пациентов с рефрактерными формами неоваскулярной глаукомы [64, 65].

Результаты исследований Subramanian и соавт. подтвердили возможность использования мЦФК в качестве альтернативы хирургическому вмешательству при глаукоме у пациентов после проведения кератопластики [66].

Особый интерес представляет для клиницистов возможность лазерного лечения с помощью мЦФК на ранних стадиях глаукомы. Опубликованы работы, в которых продемонстрированы обнадеживающие результаты после лечения пациентов с высокой остротой зрения, что указывает на хороший гипотензивный эффект мЦФК и отсутствие таких грозных осложнений, как субатрофия глазного яблока, болевой синдром, выраженная гипотония [67, 68]. Однако следует отметить, что методика



Рис. 1. Гистологический срез в области ресничного тела примата после лазерной мЦФК. Лазериндуцированные изменения ткани локализованы на внутренней склере и наружном цилиарном теле (указаны стрелками), большая часть стромы и всего ресничного эпителия интактна. Полутонкий срез. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200

Fig. 1. Histological section of the primate ciliary body after MP-TSCPC. Evidence of laser-induced tissue changes localized to inner sclera and outer ciliary body (indicated by arrows), most of stroma and all of ciliary epithelium intact. Semifine section. Stained with hematoxylin and eosin. $\times 200$

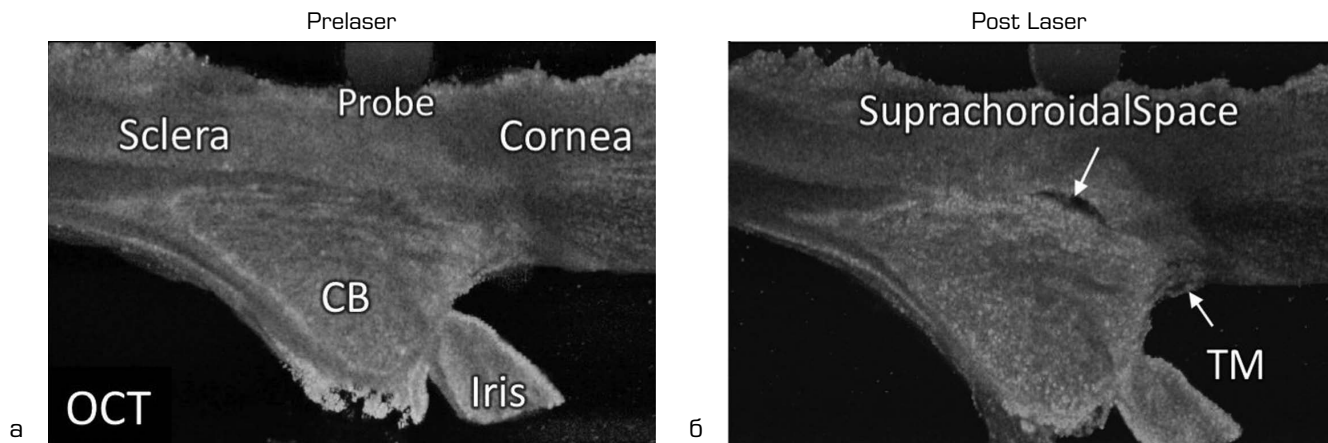


Рис. 2. Результат ОКТ в области ресничного тела примата: а — до лазерного мЦФН; б — после лазерного мЦФН с расширенным пространством между склерой и ресничной мышцей (обозначен стрелкой)

Fig. 2. OCT of the primate ciliary body: a — before MP-TSCPC; б — after MP-TSCPC with expanded space between sclera and ciliary muscle (indicated by an arrow)

трансклеральной мЦФН требует масштабных исследований с более длительным периодом наблюдения.

В настоящее время ведутся разработки новых технологий с использованием лазерного излучения со спектральными характеристиками, ранее не применявшимися в офтальмологии. Первые работы в этом направлении позволили доказать возможность усиления увеосклерального оттока при воздействии излучением оптоволоконного эрбиевого лазера с $\lambda = 1,56$ мкм. Результаты проведенного эксперимента на кадаверных глазах мини-свиней позволили зафиксировать лазериндуцированное расслоение коллагеновых волокон склеры и образование в ней пор. Гипотензивный эффект в виде снижения ВГД авторы объясняют усилением увеосклерального оттока [69].

Говоря о воздействии на склеру в проекции плоской части цилиарного тела при лечении пациентов с глаукомой, стоит обратить внимание на работы отечественных ученых, которые клинически подтвердили эффективность импульсно-периодического излучения Er-glass волоконного лазера ($\lambda = 1,56$ мкм). На снимках образцов аутопсийной склеры, полученных с помощью электронного и атомно-силового микроскопа, обнаружены сформированные новые пористые структуры склеры на месте лазерных аппликаций. В данном случае зафиксированное снижение ВГД можно объяснить усилением увеосклерального оттока и увеличением гидропроницаемости склеры. В этой же работе показано отсутствие деструктивных изменений в тканях глаза, расположенных рядом с зоной лазерного облучения [70]. В клинической

практике эффективность вышеуказанного Er-glass волоконного лазера была успешно доказана у пациентов с резистентными формами глаукомы [71].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С недавнего времени отношение к трансклеральным лазерным технологиям лечения глаукомы претерпевает кардинальные изменения. Долгое время многие из них применялись только при рефрактерной и терминальной глаукоме с выраженным болевым синдромом. Ограниченное использование классической ЦФН объясняется достаточно травматичным характером вмешательства, вызывающего серьезные осложнения. Однако с появлением более щадящих трансклеральных лазерных технологий, использующих в своей основе механизм действия, связанный с эффектом усиления гидропроницаемости склеры и/или стимуляцией увеосклерального оттока, стали расширяться показания к использованию лазерных вмешательств в лечении пациентов с глаукомой. Однако расширение показаний к использованию в клинической практике новых технологий лазерного лечения требует дальнейших, более масштабных исследований. Имеющиеся обнадеживающие промежуточные результаты клинических наблюдений свидетельствуют об их потенциальной перспективности.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Гаврилина П.Д. — написание текста, сбор и обработка материала, редактирование; Гамидов А.А. — концепция и дизайн исследования, написание текста, сбор и обработка материала, редактирование; Карпилова М.А. — написание текста, сбор и обработка материала; Юсеф Наим Юсеф — концепция и дизайн исследования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Verhoeff F. Cyclectomy: a new operation for glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1924;53:228–229.
- Covell L., Batungbacal R. Cyclodiathermy in glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*. 1955;40(1):77–82. DOI: 10.1016/0002-9394(55)92124-3
- Vogt A. Cyclodiathermypuncture in cases of glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*. 1940;24(6):288–297. DOI: 10.1136/bjo.24.6.288
- Bietti G. Surgical intervention on the ciliary body. *Journal of The American Medical Association*. 1950;142(12):889–897. DOI: 10.1001/jama.1950.02910300027006
- Quigley H. Histological and physiological studies of cyclocryotherapy in primate and human eyes. *American Journal of Ophthalmology*. 1976;82(5):722–732. DOI: 10.1016/0002-9394(76)90009-x
- Benson M., Nelson M. Cyclocryotherapy: a review of cases over a 10-year period. *British Journal of Ophthalmology*. 1990;74(2):103–105. DOI: 10.1136/bjo.74.2.103
- Caprioli J., Sears M. Regulation of intraocular pressure during cyclocryotherapy for advanced glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*. 1986;101(5):542–545. DOI: 10.1016/0002-9394(86)90943-8

Юсеф Наим Юсеф, А.А. Гамидов, М.А. Карпилова, П.Д. Гаврилина

Контактная информация: Гаврилина Полина Дмитриевна polina_1517@mail.ru

Место трансклеральных технологий в лазерном лечении глаукомы: история, этапы развития...

8. Silverman R.H., Vogelsang B., Rondeau M.J., Coleman D.J. Therapeutic ultrasound for the treatment of glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1991;111(3):327–337. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)72318-9
9. Cato S. Ultrasound circular cyclo-coagulation — innovation in glaucoma with high intensive focused ultrasound. *Eur Ophthalmic Rev.* 2011;5(2):1–76. DOI: 10.17925/eor.2011.05.02.109
10. Aptel F., Charrel T., Lafon C. Miniaturized high-intensity focused ultrasound device in patients with glaucoma: a clinical pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(12):8747–8753. DOI: 10.1167/iov.11-8137
11. Aptel F., Dupuy C., Rouland J.F. Treatment of refractory open-angle glaucoma using ultrasonic circular cyclocoagulation: a prospective case series. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:1599–1605. DOI: 10.1185/03007995.2014.910509
12. Denis P., Aptel F., Rouland J.F. Cyclocoagulation of the ciliary bodies by high-intensity focused ultrasound: a 12-month multicenter study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56:1089–1096. DOI: 10.1167/iov.14-14973
13. Aptel F., Begle A., Razavi A. Short- and long-term effects on the ciliary body and the aqueous outflow pathways of high-intensity focused ultrasound cyclocoagulation. *Ultrasound Med Biol.* 2014;40:2096–2106. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2014.04.017
14. Mastropasqua R., Agnifili L., Fasanella V., Toto L., Brescia L., Di Staso S., Doronzo E., Marchini G. Uveo-scleral outflow pathways after ultrasonic cyclocoagulation in refractory glaucoma: an anterior segment optical coherence tomography and in vivo confocal study. *British Journal of Ophthalmology.* 2016;100:1668–1675. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-308069
15. Smith R.S., Stein M.N. Ocular Hazards of Transscleral Laser Radiation. *Am J Ophthalmol.* 1969;67:100–110. DOI: 10.1016/0002-9394(69)90014-2
16. Smith R.S., Stein M.N. Ocular hazards of transscleral laser radiation: I. Spectral reflection and transmission of the sclera, choroid and retina. *Am J Ophthalmol.* 1968;66:21–31. DOI: 10.1016/0002-9394(68)91781-9
17. Beckman H., Kinoshita A., Rota A., Sugar H. Transscleral ruby laser irradiation of the ciliary body in the treatment of intractable glaucoma. *Transactions American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology.* 1972;76:423–436.
18. Beckman H., Sugar H.S. Neodymium laser cyclocoagulation. *Archives Of Ophthalmology.* 1973;90:27–28. DOI: 10.1001/archoph.1973.01000050029006
19. Kammer J. Ciliary Body as a Therapeutic Target. *Surgical Innovations in Glaucoma.* 2013;1:45–59. DOI: 10.1007/978-1-4614-8348-9_4
20. Shields M.B., Shields S.E. Noncontact transscleral Nd: YAG cyclophotocoagulation: A long-term follow-up of 500 patients. *Transactions of the American Ophthalmological Society.* 1994;92:271–287.
21. Devenyi R., Trope G., Hunter W., Badeeb O. Neodymium-YAG transscleral cyclophotocoagulation in human eyes. *Ophthalmology.* 1987;94:1519–1522. DOI: 10.1016/s0161-6420(87)33252-x
22. Maus M., Katz L. Choroidal detachment, flat anterior chamber, and hypotony as complications of neodymium:YAG laser cyclophotocoagulation. *Ophthalmology.* 1990;97:69–72. DOI: 10.1016/s0161-6420(90)32640-4
23. Pratesi R. Diode lasers in photomedicine. *IEEE J. Quantum Electron.* 1984;20:1433–1439. DOI: 10.1109/jqe.1984.1072352
24. Hennis H.L., Assia E., Stewart W.C., Legler U.F.C., Apple D.J. Transscleral cyclophotocoagulation using a semiconductor diode laser in cadaver eyes. *Ophthalmic Surg. r Sul.* 1991;21:274.
25. Hennis H.L., Stewart W.C. Semiconductor diode laser transscleral cyclophotocoagulation in patients with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1992;113:81–85. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)75758-7
26. Gaasterland D.E., Pollack I.P. Initial experience with a new method of laser transscleral cyclophotocoagulation for ciliary ablation in severe glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1992;90:225–243. DOI: 10.1016/s0161-6420(96)30508-3
27. Schuman J.S., Jacobson J.J., Noecker R.J., Reidy W.T. Experimental Use Of Semiconductor Diode Laser In Contact Transscleral Cyclophotocoagulation In Rabbits. *Arch Ophthalmol.* 1990;108:1152–1157. DOI: 10.1001/archoph.1990.01070100108044
28. Gupta N., Weinreb R.N. Diode Laser Transscleral Cyclophotocoagulation. *J Glaucoma.* 1997;6:426–429. DOI: 10.1097/00061198-199712000-00013
29. Youn J., Cox T.A., Herndon L.W., Allingham R.R., Shields M.B. A Clinical Comparison Of Transscleral Cyclophotocoagulation With Neodymium:Yag And Semiconductor Diode Lasers. *Am J Ophthalmol.* 1998;126:640–647. DOI: 10.1016/s0002-9394(98)00228-1
30. Chen T.C., Pasquale L.R., Walton D.S., Grosskreutz C.L. Diode Laser Transscleral Cyclophotocoagulation. *Int Ophthalmol Clin.* 1999;39(1):169–176. DOI: 10.1097/00004397-199903910-00015
31. Stinson W.G., Sherwood M.B. Cyclodestructive Procedures For Advanced Glaucoma: An Update. In: Jay B., Kirkness C.M., editors. *Recent advances in ophthalmology.* 1995;1:91–103.
32. Mastrobattista J.M., Luntz M. Ciliary Body Ablation: Where Are We And How Did We Get Here? *Surv Ophthalmol.* 1996;41(3):193–213. DOI: 10.1016/s0039-6257(96)80023-3
33. Delgado M.F., Dickens C.J., Iwack A.G., Novack G.D., Nychka D.S., Wong P.C., Nguyen N. Long-Term Results Of Noncontact Neodymium:Yttrium-Aluminum-Garnet Cyclophotocoagulation In Neovascular Glaucoma. *Ophthalmology.* 2003;110(5):895–899. DOI: 10.1016/s0161-6420(03)00103-9
34. Hawkins T.A., Stewart W.C. One Year Results Of Semiconductor Transscleral Cyclophotocoagulation In Patients With Glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1993;111:488–491. DOI: 10.1001/archoph.1993.01090040080035
35. Kosoko O., Gaasterland D.E., Pollack I.P., Enger C.L. Long Term Outcome Of Initial Ciliary Ablation With Contact Diode Laser Transscleral Cyclophotocoagulation For Severe Glaucoma. The Diode Laser Ciliary Ablation Study Group. *Ophthalmology.* 1996;103(8):1294–1302. DOI: 10.1016/s0161-6420(96)30508-3
36. Hampton C., Shields M.B., Miller K.N., Blasin M. Evaluation Of A Protocol For Transscleral Neodymium:Yag Cyclophotocoagulation In One Hundred Consecutive Patients. *Ophthalmology.* 1990;97:910–917. DOI: 10.1016/s0161-6420(90)32482-x
37. Yildirim N., Yalvac I.S., Sahin A., Ozer A., Bozca T. A Comparative Study Between Diode Laser Cyclophotocoagulation And The Ahmed Glaucoma Valve Implant In Neovascular Glaucoma — A Long Term Follow-Up. *J Glaucoma.* 2009;18(3):192–196. DOI: 10.1097/ijg.0b013e31817d235c
38. Wilensky J.T., Kammer J. Long-Term Visual Outcome of Transscleral Laser Cyclotherapy In Eyes With Amblyopia Vision. *Ophthalmology.* 2004;111(7):1389–1392. DOI: 10.1016/j.opht.2003.11.008
39. Kramp K., Vick H.P., Guthoff R. Transscleral Diode Laser Contact Cyclophotocoagulation In The Treatment of Different Glaucomas, Also As Primary Surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240:698–703. DOI: 10.1007/s00417-002-0508-5
40. Ghosh S., Manvikar S., Ray-Chaudhuri N., Birch M. Efficacy Of Transscleral Diode Laser Cyclophotocoagulation In Patients With Good Visual Acuity. *European Journal of Ophthalmology.* 2014;24(3):375–381. DOI: 10.5301/ejo.5000389
41. Rotchford A.P., Jayasawal R., Madhusudan S., Ho S., King A.J., Vernon S.A. Transscleral Diode Laser Cycloablation In Patients With Good Vision. *British Journal of Ophthalmology.* 2010 Sep;94(9):1180–1183. DOI: 10.1136/bjo.2008.145565
42. Agarwal P., Dulkar S., Nolan W., Song V. The UK National Cyclodiode Laser Survey. *Eye.* 2011;25(2):166–173. DOI: 10.1038/eye.2010.174
43. Iliev M.E., Gerber S. Long-term outcome of trans-scleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2007;91:1631–1635. DOI: 10.1136/bjo.2007.116533
44. Heinz C., Koch J.M., Heiligenhaus A. Transscleral diode laser cyclophotocoagulation as primary surgical treatment for secondary glaucoma in juvenile idiopathic arthritis: high failure rate after short term follow up. *Br. J. Ophthalmol.* 2006;90:737–740. DOI: 10.1136/bjo.2005.085936
45. Бойко Э.В., Куликов А.Н., Скворцов В.Ю. Оценка эффективности и безопасности применения диод-лазерной трансклеральной термотерапии цилиарного тела как способа лечения рефрактерной глаукомы. *Вестник офтальмологии.* 2014;5:64–67. [Bojko E.V., Kulikov A.N., Skvortsov V.Yu. Evaluating the effectiveness and safety of diode laser trans-scleral thermotherapy of the ciliary body as a treatment for refractory glaucoma. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2014;5:64–67 (In Russ.).]
46. Куликов А.Н., Скворцов В.Ю. Изучение особенностей различных режимов диод-лазерной трансклеральной контактной циклокоагуляции в эксперименте. *Профилактическая и клиническая медицина.* 2011;3:482–484. [Kulikov A.N., Skvortsov V.Yu. Study Of The Features Of Various Modes Of Diode-Laser Transscleral Contact Cyclocoagulation In An Experiment. Preventive and clinical medicine = *Profilakticheskaya i klinicheskaya medicina.* 2011;3:482–484 (In Russ.).]
47. Uram M. Ophthalmic laser microendoscope ciliary process ablation in the management of neovascular glaucoma. *Ophthalmology.* 1992;99(12):1823–1828. DOI: 10.1016/s0161-6420(92)31718-x
48. Pantcheva M.B., Kahook M.Y., Schuman J.S., Noecker R.J. Comparison of acute structural and histopathological changes in human autopsy eyes after endoscopic cyclophotocoagulation and trans-scleral cyclophotocoagulation. *British Journal of Ophthalmology.* 2007;91(2):248–252. DOI: 10.1136/bjo.2006.103580
49. Ishida K. Update on results and complications of cyclophotocoagulation. *Current Opinion in Ophthalmology.* 2013;24(2):102–110. DOI: 10.1097/icu.0b013e32835d9335
50. Kumar H., Mansoori T., Warjri G.B., Somarajan B.I., Bandil S., Gupta V. Lasers in glaucoma. *Indian Journal of Ophthalmology.* 2018;66(11):1539–1553. DOI: 10.4103/ijo.ij.555_18
51. Uram M. Combined phacoemulsification, endoscopic ciliary process photocoagulation, and intraocular lens implantation in glaucoma management. *Ophthalmic Surg.* 1995;26(4):346–352.
52. Gayton J.L., Van Der Karr M., Sanders V. Combined cataract and glaucoma surgery: trabeculectomy versus endoscopic laser cycloablation. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 1999;25(9):1214–1219. DOI: 10.1016/s0886-3350(99)00141-8
53. Lindfield D., Ritchie R.W., Griffiths M.F. “Phaco-ECP”: combined endoscopic cyclophotocoagulation and cataract surgery to augment medical control of glaucoma. *BMJ Open.* 2012;2(3):e000578. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000578
54. Agrawal P., Martin K. Ciliary body position variability in glaucoma patients assessed by scleral transillumination. *Eye.* 2008;22:1499–1503. DOI: 10.1038/eye.2008.79
55. Liu G.J., Mizukawa A., Okisada S. Mechanism of intraocular pressure decrease after contact transscleral continuous-wave Nd:YAG laser cyclophotocoagulation. *Ophthalmic Research.* 1994;26(2):65–79. DOI: 10.1159/000267395
56. Fea A.M., Dorin G. Laser treatment of glaucoma: evolution of laser trabeculoplasty techniques. *Techniques in Ophthalmology.* 2008;6(2):45–52. DOI: 10.1097/ito.0b013e31817dcb2
57. Kammer J.A. Laser trabeculoplasty: treatment with a diode laser appears to lower IOP while minimizing complications. *Glaucoma Today.* 2012;10(2):18–28.
58. Lin S., Babic K., Masis M. Micropulsetransscleral diode laser cyclophotocoagulation: short term results and anatomical defects. *American Glaucoma Society.* 2016. Poster Presentation.
59. Zhao M., Pekmezci M., Lee R.K., Han Y. *Histologic Changes Following Continuous Wave And Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation: A Randomized Comparative Study.* American Glaucoma Society. San Francisco; 2019.

60. Johnstone M.A., Song S., Padilla S., Wen K., Xin C., Wen J.C., Martin E., Wang R.K. Microscope Real-time Video, High-resolution OCT & Histopathology to Assess How Transscleral Micropulse Laser Affects the Sclera, Ciliary Body, Muscle, Secretory Epithelium, Suprachoroidal Space & Aqueous Outflow System. The Association for Research in Vision and Ophthalmology. Vancouver. Investigative Ophthalmology & Visual Science July 2019;60:2825.
61. Aquino M.C., Barton K., Tan A.M.W., Sng C., Li X., Loon S.C., Chew P.T. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2015;43(1):40–46. DOI: 10.1111/ceo.12360
62. Tan A.M., Chockalingam M., Aquino M.C., Lim Z.I.-L., See J.L.-S., Chew P.T.K. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2010;38:266–272. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2010.02238.x
63. Souissi S., Baudouin C., Labbe A., Hamard P. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation using a standard protocol in patients with refractory glaucoma naïve of cyclodestruction. *European Journal of Ophthalmology*. 2019;1120672119877586. DOI: 10.1177/1120672119877586
64. Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Елисева М.А. Микроимпульсная циклофотокоагуляция в комбинированном лечении неоваскулярной глаукомы. *Новости глаукомы*. 2020;1(53):71–75. [Khodzhaev N.S., Sidorova A.V., Eliseeva M.A. Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in the Combine Treatment of Neovascular Glaucoma. *Glaucoma News = Novosti glaukomy*. 2020;1(53):71–75 (In Russ.)].
65. Елисева М.А., Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Старостина А.В. Микроимпульсная трансклеральная циклофотокоагуляция в комбинированном хирургическом лечении рефрактерной глаукомы: предварительные результаты. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019;4:95–98. [Eliseeva M.A., Khodzhaev N.S., Sidorova A.V., Starostina A.V. Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in the Combine Surgical Treatment of Refractory Glaucoma: Preliminary Results. *Modern technologies in ophthalmology = Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2019;4:95–98 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/2312-4911-2019-4-95-98
66. Subramaniam K., Price M.O., Feng M.T., Price F.W. Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in Keratoplasty Eyes. *Cornea*. 2019;38(5):542–545. DOI: 10.1097/ico.0000000000001897
67. Al Habash A., AlAhmadi A.S. Outcome Of MicroPulse Transscleral Photocoagulation In Different Types Of Glaucoma. *Clinical Ophthalmology*. 2019;13:2353–2360. DOI: 10.2147/oph.s226554
68. Varikuti V.N.V., Shah P., Rai O., Chaves A.C., Miranda A., Lim B.-A., Dorairaj S.K., Sieminski S.F. Outcomes of Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in Eyes With Good Central Vision. *Journal of Glaucoma*. 2019;28(10):901–905. DOI: 10.1097/ijg.0000000000001339
69. Baum O., Wachsmann-Hogiu S., Milner T., Sobol E. Laser-assisted formation of micropores and nanobubbles in sclera promote stable normalization of intraocular pressure. *Laser Physics Letters*. 2017;14(6):065601. DOI: 10.1088/1612-202X/aa6b1a
70. Большунов А.В., Соболев Э.Н., Федоров А.А., Баум О.И., Омелченко А.И., Хомчик О.В., Щербakov Е.М. Изучение возможности усиления фильтрации внутриглазной жидкости при неразрушающем лазерном воздействии на склеру в проекции плоской части цилиарного тела (экспериментальное исследование). *Вестник офтальмологии*. 2013;129(1):22–26. [Bolshunov A.V., Sobol E.N., Fedorov A.A., Baum O.I., Omelchenko A.I., Khomchik O.V., Shcherbakov E.M. The study of opportunity of aqueous humor filtration increase after nondestructive laser exposure of sclera in the site of pars plana projection (experimental study). *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2013;129(1):22–26 (In Russ.)].
71. Аветисов С.Э., Большунов А.В., Хомчик О.В., Фёдоров А.А., Сипливый В.И., Баум О.И., Омелченко А.И., Щербakov Е.М., Панченко В.Я., Соболев Э.Н. Лазериндуцированное повышение гидропроницаемости склеры в лечении резистентных форм открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2015;14(2):5–13. [Avetisov S.E., Bolshunov A.V., Khomchik O.V., Fedorov A.A., Sipliviy V.I., Baum O.I., Omelchenko A.I., Shcherbakov E.M., Panchenko V.Ya., Sobol E.N. Laser-induced increase of scleral hydroporability in the treatment of resistant forms open-angle glaucoma. *National Journal glaucoma = Nacional'nyj zhurnal glaukoma*. 2015;14(2):5–13 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Гаврилина Полина Дмитриевна
аспирант
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-5023-3409>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Гамидов Алибек Абдумуталимович
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-9192-449X>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Карпилова Мария Александровна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела глаукомы
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-0385-3976>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Юсеф Наим Юсеф
доктор медицинских наук, директор, руководитель отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
Gavrilina Polina D.
postgraduate
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5023-3409>

Research Institute of Eye Diseases
Gamidov Alibek A.
MD, senior research officer of the Department of modern methods of treatment in ophthalmology
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9192-449X>

Research Institute of Eye Diseases
Karpilova Maria A.
PhD, research officer of the Glaucoma department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0385-3976>

Research Institute of Eye Diseases
Yusef Naim Yusef
MD, director, head of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

Оптическая когерентная томография в диагностике и лечении заболеваний роговицы



Н.В. Фисенко



Г.А. Осибян

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3S):703-711

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — современный неинвазивный способ прижизненной визуализации структур переднего и заднего сегмента глаза. В его основе лежит интерферометрический анализ оптических свойств биологических систем с использованием низко когерентного излучения инфракрасного диапазона. В представленной работе описаны физические принципы работы ОКТ-приборов на основе технологий временного метода получения изображений (Time-Domain Optical Coherence Tomography, TD-OCT) и спектральной интерферометрии (Spectral-Domain Optical Coherence Tomography, SD-OCT) с применением преобразования Фурье (Fourier-Domain, FD). В последние годы совершенствование ОКТ направлено на улучшение качества визуализации благодаря использованию различных способов оптической фильтрации. Так, вместо суперлюминесцентного диода в ОКТ-аппаратах последнего поколения установлен лазерный источник излучения с перестраиваемой длиной волны (Swept-Source, SS-OCT), что дает возможность увеличить контрастность изображения. Применение ОКТ в оценке состояния структур переднего сегмента глаза позволяет установить локализацию патологического процесса, оценить скорость его прогрессирования. ОКТ применяют для оценки степени врастания фиброваскулярной ткани в стромальные слои при прогрессирующем птеригиуме, а также для визуализации тканевой инфильтрации при кератитах различной этиологии. ОКТ-пахиметрия в ряде случаев служит наиболее точным методом выявления эктатической деформации роговицы на субклинической стадии. Нередко ОКТ используют у пациентов с буллезной кератопатией при проведении дифференциальной диагностики транзиторного помутнения роговицы, вызванного разреженностью стромы из-за длительного отека ткани и необратимого снижения прозрачности роговицы из-за фиброза. Новым этапом развития ОКТ стало ее применение в кераторефракционной офтальмохирургии. Были разработаны спектральные ОКТ-системы, интегрированные в операционный микроскоп, а также портативные ОКТ-приборы. При помощи интраоперационной ОКТ можно оценить толщину роговичного лоскута и стромального ложа, особенности интерфейса при лазерном *in situ* кератомилезе (LASIK), выявить динамические изменения состояния ткани во время кросслинкинга роговичного коллагена. Применение интраоперационной ОКТ на начальном этапе кератопластики позволяет заполнить пахиметрию, выявить точную локализацию зон ее истончения, протяженность и глубину помутнения, дефекты десцеметовой мембраны. Полученные данные используют для выбора оптимальной модификации вмешательства, глубины и диаметра трепанации роговичной ткани. Кроме того, визуальный контроль за проведением некоторых этапов кератопластики позволяет снизить риск интра- и послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография, буллезная кератопатия, кератоконус, кератит, кераторефракционная хирургия, интраоперационная оптическая когерентная томография

Для цитирования: Фисенко Н.В., Осибян Г.А. Оптическая когерентная томография в диагностике и лечении заболеваний роговицы. *Офтальмология*. 2021;18(3S):703-711. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-703-711>

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

Конфликт интересов отсутствует

Optical Coherence Tomography for Diagnosis and Treatment of Corneal Diseases

N.V. Fisenko, G.A. Osipyan

Research Institute of Eye Diseases

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation



N.V. Fisenko, G.A. Osipyan

Contact information: Fisenko Natalia V. natfisenko@mail.ru**Optical Coherence Tomography for Diagnosis and Treatment of Corneal Diseases**

ABSTRACT**Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):703–711**

Optical coherence tomography (OCT) is a modern non-contact real-time imaging of anterior and posterior eye's segments. Based on the principle of low-coherence interferometry, it provides the analysis of tissue structures. In this review, we discuss technical aspects of two different OCT platforms: Time-Domain OCT (TD-OCT), and Spectral-Domain (SD-OCT) with the use of Fourier transformation — Fourier-Domain (FD-OCT). Over the last several years, the development of OCT has increased the resolution of images by different ways of optical filtering. The usage of tunable swept laser instead of superluminescent diode in modern Swept-Source OCT (SS-OCT) provides the sufficient quality of image. Anterior segment OCT can detect the pathological changes in different ocular structures and may be a key tool for monitoring of their progression. In pterygium OCT shows the true extent of fibrovascular granulation tissue in stromal layers, whereas in keratitis it provides imaging of corneal infiltration. Frequently, OCT-pachymetry can be advantageous in the detection of subclinical keratectasias. In patients with bullous keratopathy OCT can help to distinguish corneal edema and fibrosis. The new era of OCT is characterized by application of this method in keratorefractive surgery. Microscope-mounted (portable) and microscope-integrated OCT systems have been developed. During LASIK surgery intraoperative OCT (iOCT) helps to assess flap interface, measure flap and residual bed thickness. It is a useful tool to reveal the structural changes during corneal collagen crosslinking. At the beginning of keratoplasty, iOCT helps to determine the corneal thickness, extent and depth of opacity, Descemet membrane perforation. iOCT guides decision-making regarding keratoplasty modification, depth and diameter of trephination. Furthermore, a real-time visualization of ocular structures during keratoplasty decreases the frequency of intra- and postsurgical complications.

Keywords: optical coherence tomography, bullous keratopathy, keratoconus, keratitis, keratorefractive surgery, intraoperative optical coherence tomography

For citation: Fisenko N.V., Osipyan G.A. Optical Coherence Tomography for Diagnosis and Treatment of Corneal Diseases. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3S):703–711. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-703-711>

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

There is no conflict of interests

Оптическую когерентную томографию (ОКТ) относят к современным неинвазивным способам прижизненной визуализации тканей. Существенный вклад в разработку ОКТ внесли независимо друг от друга А. Fercher (Венский медицинский университет) и J. Fujimoto (Массачусетский технологический институт) в 1980–1990-е годы [1, 2]. Появление разных типов ОКТ-аппаратов и улучшение качества получаемого изображения сопровождалось внедрением данной технологии в различные области медицины: кардиологию, гастроэнтерологию, дерматологию, стоматологию и др. В офтальмологии ОКТ применяют для диагностики патологии структур переднего сегмента глаза, сетчатки и зрительного нерва [3, 4].

ФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ОКТ

В основе ОКТ лежит интерферометрический метод анализа оптических свойств неоднородных сред, в том числе биологических систем, с использованием низкокогерентного излучения инфракрасного диапазона. Как известно, интерференция света — это перераспределение энергии излучения в пространстве, возникающее при наложении двух и более когерентных волн. Световая волна, попадая в ткань, отражается от ее внутренних структур с различной интенсивностью, измеряемой через определенные временные интервалы. При этом расстояние до этих структур оценивают с учетом заданной скорости распространения сигнала, а также времени его прохождения. В результате формируется одномерная томограмма (А-скан) по оси z. Последовательное смещение еще по одной координате (x или y) с одновременным повторением предыдущих измерений позволяет получить двухмерное изображение, а проведение исследования по трем осям создает трехмерную (объемную) томограмму. Основными параметрами ОКТ-аппаратов

являются осевое (аксиальное, вдоль А-сканов) и поперечное (между А-сканами) разрешение, а также скорость сканирования (количество А-сканов в течение 1 секунды) [5, 6].

Аксиальное разрешение (Δz) определяется длиной когерентности излучения (L_c), то есть прямо пропорционально центральной длине волны (λ) и обратно зависимо от спектральной ширины полосы источника света ($\Delta\lambda$) [7].

$$\Delta z = \frac{2 \ln 2}{\pi} \frac{\lambda^2}{\Delta \lambda}.$$

Поперечное разрешение зависит от числовой апертуры оптической системы ОКТ-прибора. Оно прямо пропорционально центральной длине волны (λ) и фокусному расстоянию объектива (f) и обратно пропорционально диаметру пятна оптического луча (d) [7].

$$\Delta x = \frac{4\lambda}{\pi} \frac{f}{d}.$$

Впервые в офтальмологии метод, основанный на низкокогерентной интерферометрии, был использован А. Fercher при измерении аксиальной длины глаза в 1988 г. [8]. Спустя три года группа исследователей во главе с J. Fujimoto представила ОКТ-изображение перипапиллярной зоны сетчатки и коронарной артерии, полученное *in vitro* [2]. В 1993 г. были опубликованы результаты прижизненной визуализации сетчатки [9], а в 1994 г. J. Izatt получил двухмерные ОКТ-изображения структур переднего сегмента глаза — роговицы, радужки и хрусталика [10].

Принцип работы первых приборов ОКТ заключается в последовательном (временном) методе получения изображений (Time-Domain Optical Coherence Tomography, TD-OCT), предложенном А. Michelson еще в 1887 г. Так, исходящее от суперлюминесцентного

диода (superluminescent diode) низкокогерентное излучение интерферометром разделяется на две волны. Одна из них проникает через структуры глаза, отражается от различных участков исследуемой ткани и служит основой для формирования изображения. Временную задержку этой световой волны определяют расположение изучаемой ткани и ее отражающая способность. Вторая волна направляется на подвижное зеркало, положение которого задает исследователь. При этом параметры временной задержки волны, отраженной от зеркала, известны, что позволяет считать ее оптическую длину заданной мерой. Интерференция возникает при совпадении длины лучей, отраженных от исследуемой ткани и опорного зеркала. Полученные параметры интерференции фиксируются и измеряются фотодетектором (рис. 1). Затем зеркало смещается и исследование проводят в следующей точке. В результате формируется одномерное изображение — А-скан. Совокупность подобных интерференционных картин образует двухмерное изображение, или В-скан [11]. К недостаткам TD-OCT, связанным с наличием опорного зеркала, можно отнести низкую разрешающую способность прибора и относительно высокую продолжительность исследования [12]. В настоящее время среди ОКТ-приборов на основе технологии TD-OCT, применяемых для визуализации структур переднего сегмента глаза, выделяют Visante OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) и Slit-Lamp OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). Длина световой волны составляет 1310 нм, аксиальное разрешение колеблется в диапазоне 18–25 мкм, а скорость сканирования равна 2000 и 200 А-сканов/сек. соответственно (табл. 1).

В 2001 г. S. Radhakrishnan представил портативный ОКТ-прибор для визуализации структур переднего сегмента глаза, в основе работы которого лежит принцип спектральной интерферометрии (Spectral-Domain Optical Coherence Tomography, SD-OCT) с использованием преобразования Фурье (Fourier-Domain, FD) [13]. Как и в ОКТ-аппаратах первого поколения, в спектральном ОКТ низкокогерентный луч от суперлюминесцентного диода расщепляется на два световых пучка, которые отражаются от исследуемого объекта и неподвижного опорного зеркала соответственно. Однако полученные при этом сигналы распадаются на световой спектр, фиксируемый высокоскоростной камерой (charge-coupled-device, CCD). Данные интерференционной картины подвергаются математическому

преобразованию Фурье, которое позволяет определить их частотные компоненты и сформировать линейный А-скан (рис. 2). Таким образом, принцип SD-OCT позволяет получать ОКТ-изображение одновременным измерением лучей, отраженных от каждой отдельной точки [14].

Первый ОКТ-прибор, предложенный S. Radhakrishnan, включал в себя суперлюминесцентный диод с длиной волны 1310 нм, при этом разрешающая способность составляла 500 А-сканов/сек., что практически не отличало его от TD-OCT аналогов. К современным ОКТ-аппаратам данного типа следует отнести RTVue-100 (Optovue, Fremont, CA, USA), Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) и Cirrus OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) с длиной волны в диапазоне 820–840 нм. Среди их преимуществ можно выделить высокую скорость сканирования (26 000–40 000 А-сканов/сек.), что способствует уменьшению числа артефактов, возникающих при движении глаза во время исследования. Кроме того, аксиальное разрешение (4–7 мкм) данных систем обеспечивает более четкую визуализацию структур, чем TD-OCT [15] (табл. 1).

С течением времени ОКТ-аппараты на основе технологии SD-OCT, используемые для построения изображения структур заднего отрезка глаза, были дополнены различными оптическими насадками для визуализации переднего сегмента. В настоящее время для RTVue-100 (Optovue, Fremont, CA, USA) доступны роговичные модули (corneal anterior module, CAM), обеспечивающие глубину сканирования до 2 мм, однако отличающиеся длиной скана — CAM-S (2 мм) и CAM-L (6 мм). Известно, что чем меньше сканируемый отрезок, тем выше разрешение получаемого изображения, в связи с этим применение CAM-S позволяет изучать морфологическую

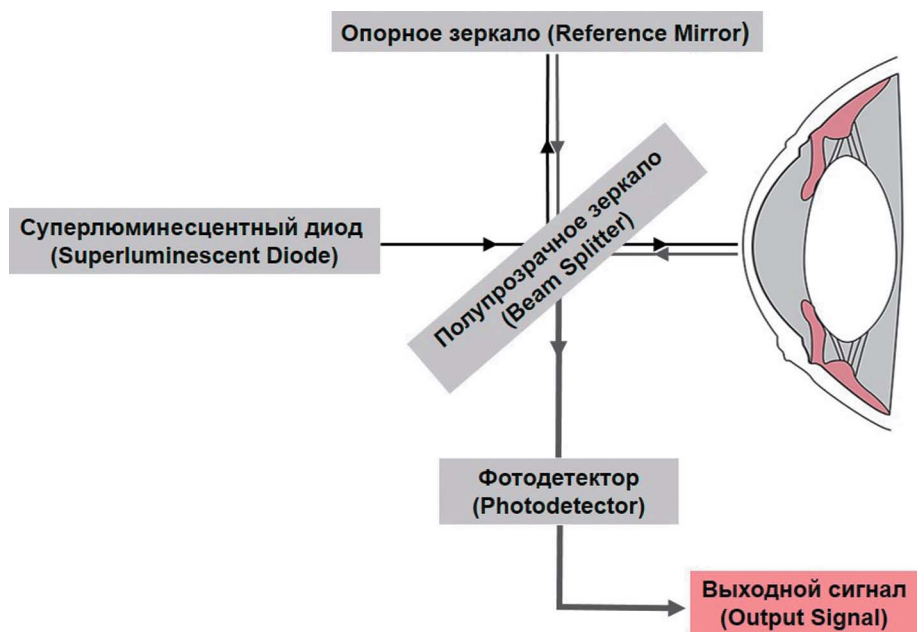


Рис. 1. Схема построения изображения в временном оптическом когерентном томографе

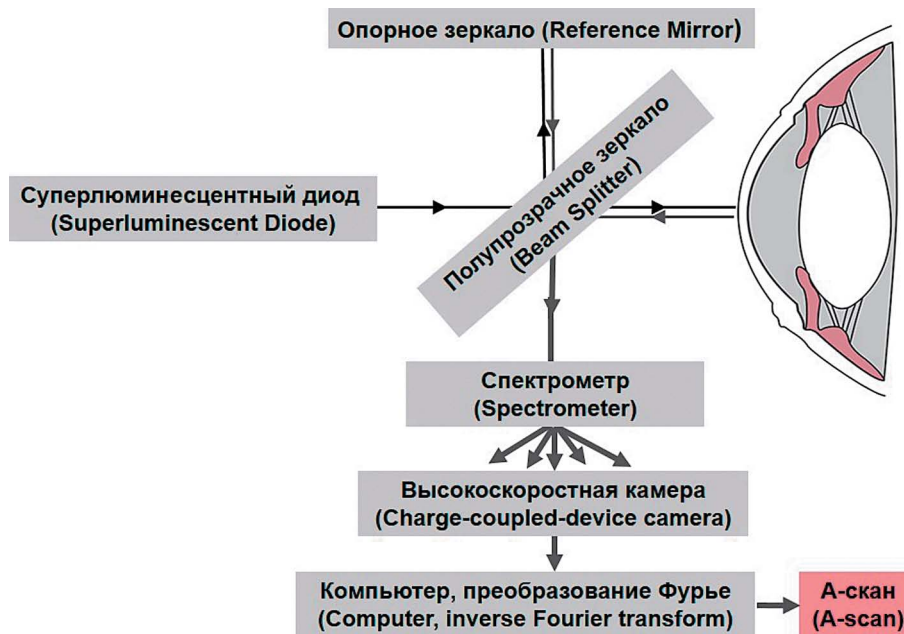
Fig. 1. Schematic diagram of Time-Domain Optical Coherence Tomography

Таблица 1. Сравнительная характеристика основных ОКТ-приборов для визуализации переднего сегмента глаза**Table 1.** Characteristics of the main anterior segment optical coherence tomography

Название аппарата (производитель) / OCT type (manufacturer)	Метод построения изображения / Imaging	Тип излучателя / Optical source	Длина волны (нм) / Wavelength (nm)	Аксиальное разрешение (мкм) / Axial resolution (μm)	Поперечное разрешение (мкм) / Transverse resolution (μm)	Скорость сканирования (А-скан/сек.) / Scan speed (A-scans/second)	Глубина сканирования (мм) / Scan depth (mm)	Максимальная длина скана (мм) / Maximum scan width (mm)
Visante OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)	TD	SLD	1310	18	60	2,000	6	16
Slit-Lamp OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)	TD	SLD	1310	<25	20–100	200	7	15
RTVue-100 (Optovue, Fremont, CA, USA)	SD	SLD	840	5	15	26,000	2–2,3	8
Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany)	SD	SLD	870	7	14	40,000	1,8	9
Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA)	SD	SLD	840	5	15	27,000	2	9
Nidek RS 3000 (Nidek CO., Ltd., Gamagori, Japan)	SD	SLD	880	7	20	53,000	2,1	8
Revo NX (Optopol, Zawiercie, Poland)	SD	SLD	830	5	18	110,000	2,4	16
CASIA SS-1000 OCT (Tomey Corporation, Nagoya, Japan)	SS	SS	1310	10	30	50,000	6	16
DRI Triton OCT (Topcon Corporation, Tokyo, Japan)	SS	SS	1050	8	20	100,000	9	12

структуру роговичной ткани. В то же время использование SAM-L оправдано для оценки локализации и площади патологических изменений. В отличие от RTVue-100, Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) для визуализации структур переднего сегмента глаза имеет встроенную линзу оптической силы 60 дптр, позволяющую получать скан длиной 3 мм и глубиной 1 мм, а в новой модификации этого прибора — длиной 15,5 мм и глубиной 5,8 мм [7] (табл. 1).

Вместе с тем высокое качество излучения, используемое в спектральных томографах, а также его монохромность, приводят к появлению в интерференционной картине спекл-шумов (случайного пространственного изменения интенсивности, возникающего в плоскости изображения диффузорорассеивающей ткани и напоминающего «зернистость»). Применение различных способов оптической фильтрации позволяет увеличить контрастность получаемых изображений

**Рис. 2.** Схема построения изображения в спектральном оптическом когерентном томографе**Fig. 2.** Schematic diagram of Fourier-domain Optical Coherence Tomography

и улучшить качество диагностики [16]. Так, томографы последнего поколения включают в себя узкополосный лазерный источник излучения с перестраиваемой длиной волны (Swept-Source, SS-OCT), что в значительной мере снижает спекл-шумы. Двумя балансными фотодетекторами фиксируется амплитуда отраженного сигнала в момент изменения длины волны зондирующего излучения [17] (рис. 3). В 2008 г. был представлен томограф CASIA SS1000 OCT (Tomey Corporation, Nagoya, Japan) на основе технологии SS-OCT, специально созданный для визуализации структур переднего сегмента глаза. В нем использован лазерный источник с длиной волны 1310 нм. Максимальная площадь скана составляет 16×16 мм,

а глубина — 6 мм. Скорость сканирования, равная 30 тыс. А-сканов/сек., позволяет построить трехмерную реконструкцию всего переднего сегмента глаза, аксиальное разрешение достигает 10 мкм. Спустя несколько лет производитель офтальмологического оборудования Topcon (Tokyo, Japan) представил ОКТ-прибор DRI OCT Triton (Topcon, Tokyo, Japan) с длиной волны 1050 нм, изменяющейся в диапазоне 100 нм, аксиальное разрешение равно 8 мкм, скорость сканирования составляет 100 000 А-сканов/сек (табл. 1).

ОКТ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ РОГОВИЦЫ

Роговица является частью фиброзной оболочки глаза и основным преломляющим оптическим элементом, обеспечивающим фокусировку световых лучей на сетчатке. Ее отличает высокая прозрачность, обильная иннервация и отсутствие кровеносных сосудов, за исключением перилимбального (перикорнеального) сплетения. Роговая оболочка представлена пятью слоями: эпителий, боуменова мембрана, строма, десцеметова мембрана (ДМ) и эндотелий. ОКТ, наряду с биомикроскопией, конфокальной микроскопией и кератотопографией, активно применяют в диагностике заболеваний роговицы. Данный метод позволяет установить локализацию патологического процесса, оценить степень выраженности и скорость его прогрессирования. Кроме того, визуализация роговицы с помощью ОКТ может быть использована во время кераторефракционного хирургического вмешательства и в послеоперационном периоде [18–20].

Так, технология ОКТ, применяемая в диагностике птеригиума, дает возможность с высокой точностью оценить степень выраженности структурных изменений роговицы: нарушение целостности боуменовой мембраны и врастание фиброваскулярной ткани в передние и средние слои стромы [21, 22]. Полученные данные площади и глубины распространения патологического процесса позволяют определить тактику хирургического лечения: иссечение птеригиума без пластики дефекта или с покрытием лоскутом аутоконъюнктивы, амниотической мембраны, или проведение периферической передней послойной трансплантации роговицы [23, 24].

ОКТ переднего сегмента глаза может быть также использована для оценки степени вовлечения в воспалительный процесс интраокулярных структур. При кератитах различной этиологии визуализируются отек роговицы, дефекты эпителия и стромы,

гиперрефлектирующие участки, свидетельствующие о выраженной тканевой инфильтрации [25–27]. Кроме того, на ОКТ-картине во влаге передней камеры могут присутствовать мелкие включения — взвесь воспалительных клеток [28]. Динамическое наблюдение с использованием ОКТ позволяет оценить эффективность проводимого лечения, а также при ухудшении состояния определить показания к выполнению кератопластики.

Кератэктазия (КЭ) — патологическое состояние роговицы невоспалительной этиологии, характеризующееся ее прогрессирующим истончением, а на развитых стадиях — помутнением и рубцеванием, приводящим к значительному снижению остроты зрения. К первичной КЭ относят кератоконус, кератоглобус, пеллюцидную краевую дегенерацию роговицы, а среди вторичных КЭ выделяют ятрогенные — возникшие после различных кераторефракционных вмешательств (радиальной кератотомии, фоторефракционной кератэктомии (ФРК), лазерного *in situ* кератомилеза — Laser-Assisted in Situ Keratomileusis (LASIK), межслойной имплантации интрастромальных роговичных сегментов, а также глубокой передней послойной или сквозной трансплантации роговицы), травматические и сформировавшиеся в исходе кератита [29]. Современные методы диагностики КЭ включают кератотопографию и ОКТ [30–32]. При этом ОКТ-пахиметрия является более точным методом выявления первичной КЭ на субклинической стадии, что особенно важно для пациентов, которым планируется проведение операции LASIK, ФРК и др. [33]. Ретроспективный анализ ОКТ глаз пациентов с диагнозом «кератоконус развитой стадии» показал, что такие изменения роговицы, как выраженное истончение эпителия и стромы на вершине конуса, участки боуменовой мембраны с повышенной отражающей способностью

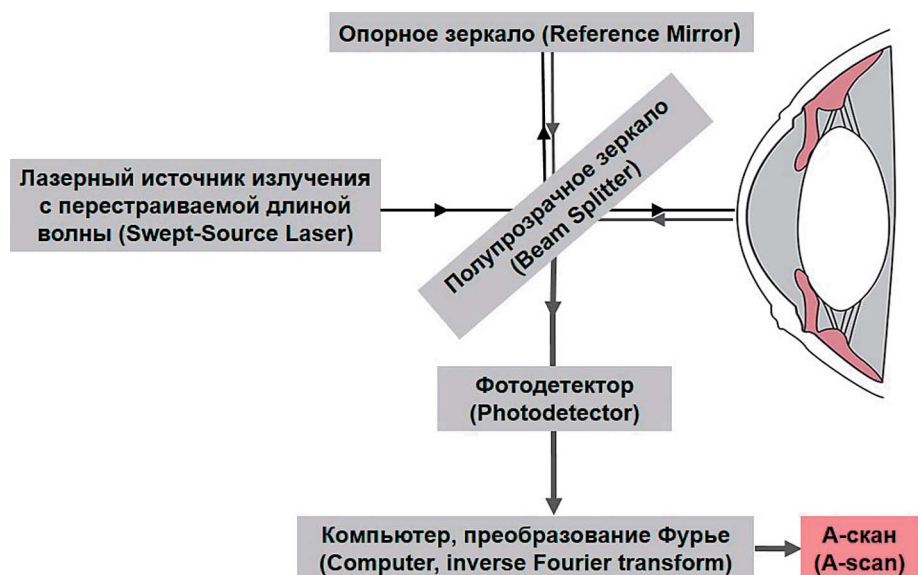


Рис. 3. Схема построения изображения в спектральном оптическом когерентном томографе с перестраиваемой длиной волны

Fig. 3. Schematic diagram of Swept-Source Optical Coherence Tomography

и отсутствие признаков рубцевания стромы, являются предикторами развития острого кератоконуса [34].

Известно, что в основе развития буллезной кератопатии (БК) лежит эндотелиальная дисфункция, возникающая при критическом снижении плотности эндотелиальных клеток (ЭК). Ускорение апоптоза ЭК может быть вызвано их механическим повреждением при интраокулярных хирургических вмешательствах (в том числе при экстракции катаракты), инфекционным поражением структур переднего отрезка глаза, а также наличием генетически детерминированных патологических изменений эндотелия и десцеметовой мембраны (ДМ) [35, 36]. ОКТ позволяет оценить толщину и структурные изменения эпителия, стромы и ДМ. Данный метод обеспечивает дифференциальную диагностику между транзиторным помутнением роговицы, обусловленным разреженностью ее стромальных волокон на фоне выраженного отека ткани, и необратимым снижением прозрачности роговицы, проявляющимся на ОКТ-изображении в виде участков с повышенной светоотражающей способностью [37, 38]. Наличие последних может быть одной из причин низкой остроты зрения после эндотелиальной кератопластики [39].

Еще одной причиной длительного отека роговицы является ятрогенное повреждение ДМ. Как правило, выраженный отек не позволяет оценить состояние задних слоев роговицы при биомикроскопии в послеоперационном периоде. Метод ОКТ обеспечивает четкую визуализацию ДМ, локализацию ее отслойки и разрыва [40]. Полученные данные определяют необходимость введения газоздушного смести (SF₆ 20 %) в переднюю камеру.

ОСОБЕННОСТИ ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ОКТ

Следующим этапом развития ОКТ в офтальмологии было ее применение при проведении витреоретинальных хирургических вмешательств. Первые попытки интраоперационной диагностики с использованием портативного ОКТ-прибора оказались неудачными в связи

с низким качеством получаемого изображения. Кроме того, серьезными недостатками были необходимость временного прерывания хирургического вмешательства для проведения исследования, а также высокий риск контаминации интраокулярных структур во время операции, обусловленный использованием нестерильного портативного прибора [41, 42]. Впоследствии были предложены различные способы прикрепления портативных ОКТ-систем к операционному микроскопу, позволяющие уменьшить число артефактов на изображении, а также нивелировать другие возможные осложнения благодаря использованию ножной педали управления [43, 44].

В настоящее время в офтальмохирургии используют различные портативные устройства на основе SD-ОКТ технологии, которые могут быть фиксированы к операционным микроскопам. Так, Envisu C2300 (Bioptigen, Research Triangle Park, NC/Leica, Wetzlar, Germany) — спектральный томограф, представляющий собой зонд, который может быть установлен в операционный микроскоп. Еще одним портативным прибором со съемной камерой является Optovue iVue (Optovue Inc., Fremont, CA, USA). Аксиальное разрешение этих ОКТ-систем составляет 3,3–5 мкм, а скорость сканирования равна 26 000 и 35 000 А-сканов/сек. соответственно (табл. 2).

Первый микроскоп с интегрированной ОКТ-системой — Zeiss RESCAN 700 (Carl Zeiss Meditec, Oberkochen, Germany) был зарегистрирован в 2014 г. Технология SD-ОКТ позволяет получать 27 000 А-сканов/сек., аксиальное разрешение составляет 5,5 мкм. К данному типу операционных микроскопов относят также Haag-Streit surgical iOCT (Haag-Streit, Koeniz, Switzerland) и Bioptigen EnFocus Ultra-HD OCT (Bioptigen, Research Triangle Park, NC/Leica, Wetzlar, Germany) (табл. 2). Они широко применяются для визуализации интраокулярной картины при проведении различных видов трансплантации роговицы, антиглаукомных операций, факэмульсификации, витреоретинальной хирургии [7, 45, 46].

Таблица 2. Сравнительная характеристика основных ОКТ-приборов для интраоперационной визуализации переднего сегмента глаза

Table 2. Characteristics of the main intraoperative anterior segment optical coherence tomography

	Название аппарата (производитель) / OCT type (manufacturer)	Метод построения изображения / Imaging	Тип излучателя / Optical source	Длина волны (нм) / Wavelength (nm)	Аксиальное разрешение (мкм) / Axial resolution (μm)	Скорость сканирования (А-скан/сек.) / Scan speed (A-scans/second)	Глубина сканирования (мм) / Scan depth (mm)
Портативный ОКТ-прибор, фиксированный к операционному микроскопу / Portable OCT (handheld or microscope-mounted)	Bioptigen Envisu C2300 (Bioptigen, Research Triangle Park, NC/Leica, Wetzlar, Germany)	SD	SLD	860	<4	32,000	2,5
	Optovue iVue (Optovue, Fremont, CA, USA)	SD	SLD	840	5	26,000	2–2,3
Операционный микроскоп с интегрированной ОКТ-системой / Microscope-integrated iOCT	Haag-Streit surgical iOCT (Haag-Streit, Koeniz, Switzerland)	SD	SLD	830	5	35,000	3,8
	Zeiss Rescan 700 (Carl Zeiss Meditec, Oberkochen, Germany)	SD	SLD	840	5,5	27,000	2
	Bioptigen EnFocus Ultra-HD OCT (Bioptigen, Research Triangle Park, NC/Leica, Wetzlar, Germany)	SD	SLD	860	2,4	36,000	2,5

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СПЕКТРАЛЬНОЙ ОКТ В КЕРАТОРЕФРАКЦИОННОЙ ХИРУРГИИ

При помощи портативного прибора ОКТ при операции LASIK можно оценить истинную толщину роговичного лоскута и стромального ложа, которая в первые дни после вмешательства, как правило, немного увеличена за счет развития реактивного отека ткани [47]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что постепенно возможность четкой визуализации границ роговичного лоскута с помощью ОКТ снижается: до 61 % случаев через 3 месяца и 42 % — через 6 месяцев [20]. Как известно, длительный послеоперационный отек роговицы при LASIK может быть обусловлен различными причинами. ОКТ позволяет оценить зону интерфейса и выявить такие изменения, как хейз и скопление внутриглазной жидкости [48], а также исключить наличие гиперрефлектирующих зон — возможного признака развития интраламеллярного кератита [49].

Хирургическое лечение КЭ направлено на улучшение биомеханических свойств роговицы с целью снижения скорости прогрессирования патологического состояния, а также коррекции аметропии. Оно включает кросслинкинг роговичного коллагена, имплантацию интрастромальных колец и роговичных сегментов, а также проведение послойной или сквозной кератопластики.

В основе кроссликинга роговичного коллагена (КРК) лежит фотополимеризация стромальных волокон, возникающая при комбинированном воздействии 0,1 % раствора рибофлавина (фотосенсибилизирующее вещество) и ультрафиолетового (УФ) излучения с длиной волны 370 нм. Формирование дополнительных связей между молекулами коллагена приводит к увеличению плотности волокон стромы и, как следствие, повышает резистентность роговицы к эктатической деформации [50]. В связи с цитотоксическим действием УФ на эндотелиальный слой проведение КРК не рекомендовано для пациентов, у которых толщина роговицы (после деэпителизации) составляет менее 400 мкм [51]. Необходимо также отметить, что декстран, входящий в состав раствора рибофлавина в качестве вспомогательного вещества, обладает осмотическими свойствами.

ОКТ, выполняемая непосредственно во время КРК, показывает, помимо пахиметрических параметров, динамические изменения состояния роговицы: появление участков стромы с высоким коэффициентом отражения в области накопления рибофлавина и формирование демаркационной линии, соответствующей глубине фотодинамического воздействия. В послеоперационном периоде с использованием ОКТ можно оценить скорость восстановления эпителиального слоя, а также динамику резорбции транзиторного отека передних и средних слоев роговицы, подвергшихся фотодинамическому воздействию, и постепенное уплотнение стромы. Как правило, демаркационная линия визуализируется в течение нескольких месяцев после КРК [52].

Основным осложнением хирургического лечения КЭ с использованием интрастромальных колец и роговичных сегментов является их дислокация как в переднюю камеру (с перфорацией ДМ и развитием ятрогенной эндотелиальной дисфункции), так и в наружные слои роговицы (с нарушением целостности боуеновой мембраны и эпителия). Точные данные кератопахиметрии, полученные при интраоперационной ОКТ, а также визуальный контроль положения имплантата при его введении в строму, позволяют снизить риск его протрузии в послеоперационном периоде [53].

Применение ОКТ во время выполнения кератопластики дает возможность на начальном этапе операции оценить толщину роговицы, точную локализацию зон ее истончения, глубину и площадь помутнения, а также наличие дефектов десцеметовой мембраны. В зависимости от полученных данных можно выбрать оптимальную модификацию операции (сквозная или послойная кератопластика), глубину и диаметр трепанации роговичной ткани. Кроме того, ОКТ-картина переднего сегмента глаза отображает такие изменения, как периферические передние синехии, положение антиглаукомного дренажа или интраокулярной линзы. Хорошая визуализация снижает риск повреждения радужки при шовной фиксации сквозного трансплантата, а также нарушения адаптации краев донорского лоскута и роговицы реципиента [41].

Глубокая передняя послойная кератопластика служит операцией выбора при различных видах кератэктазий и помутнениях роговицы без вовлечения в патологический процесс ДМ и эндотелия [54]. Предложенный М. Anwar принцип big-bubble заключается в отслоении ДМ от пораженных передних слоев роговицы пузырем стерильного воздуха, введенного через канюлю в пространство между задней поверхностью стромы и ДМ [55]. Применение ОКТ-системы, интегрированной в операционный микроскоп, обеспечивает визуальный контроль положения канюли в интрастромальном канале, что снижает риск повреждения ДМ и необходимость выполнения сквозной кератопластики [56]. Данный метод визуализации позволяет оценить размер и конфигурацию введенного воздушного пузыря, а в случае сохранения зон адгезии ДМ к строме выполнить ее мануальную диссекцию. Кроме того, ОКТ показывает наличие остаточных волокон стромы на ДМ, а также протяженность ложной камеры между десцеметовой оболочкой и донорским лоскутом после его фиксации непрерывным швом. В этом случае введение воздуха в переднюю камеру под контролем ОКТ-прибора позволяет достичь полной адаптации послойного трансплантата [57].

Эндотелиальная кератопластика является радикальным патогенетически ориентированным способом лечения ЭД Фукса и псевдофакичной БК. К ней относят изолированную трансплантацию ДМ с эндотелием (Descemet membrane endothelial keratoplasty — DMEK) и автоматизированную эндотелиальную кератопластику (Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty — DSAEK)

[54]. Для интраоперационного определения толщины центральной зоны роговицы донора при DSAEK, наряду с ультразвуковым контактным пахиметром, может быть использована интегрированная ОКТ-система. В настоящее время для выкраивания ультратонких трансплантатов, включающих в себя, помимо ДМ и эндотелия, слой стромы, применяют технику двойного реза (double-pass) микрокератома. В этом случае более точные данные, основанные на оценке толщины всех участков роговицы донора при помощи ОКТ, позволяют подобрать сменные головки микрокератома таким образом, чтобы толщина полученного лоскута не превышала 100 мкм [51].

Основным осложнением операций DMEK и DSAEK считают формирование локальных и протяженных ложных камер между эндотелиальным трансплантатом и роговицей реципиента. Одной из причин данного состояния является нарушение регулярности задней поверхности стромы пациента [35]. Получаемая во время операции ОКТ-картина структур переднего сегмента глаза позволяет полностью удалить ДМ реципиента, снизить риск повреждения задней стромы роговицы, а также обеспечивает контроль правильного положения трансплантата после его расправления в передней камере [58]. Так, полученные с помощью интраоперационной ОКТ

данные показали, что в 19–29 % случаев неполное прилегание донорского лоскута связано с наличием остаточной жидкости в зоне интерфейса [59, 60]. Интересно, что частота повторных вмешательств, направленных на улучшение адаптации трансплантата путем введения газо-воздушной смеси или коррекции его положения, значительно снижается при использовании интраоперационной ОКТ-визуализации [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОКТ является одним из наиболее распространенных методов визуализации структур переднего и заднего сегментов глаза. Стремительное развитие технологий ОКТ в последние десятилетия способствовало практически одновременному появлению ОКТ-приборов различных производителей по всему миру. Представленные данные свидетельствуют о том, что ОКТ является перспективным способом диагностики заболеваний роговицы. Интраоперационное применение данного метода позволяет выбрать оптимальную тактику хирургического вмешательства и избежать возможных осложнений.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Фисенко Н.В. — написание текста;

Осипян Г.А. — редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fercher A.F., Roth E. Ophthalmic Laser Interferometry. *Proc. SPIE: Optical Instrumentation for Biomedical Laser Applications*. 1986; 0658. DOI: 10.1117/12.938523
2. Huang D., Swanson E.A., Lin C.P., Schuman J.S., Stinson W.G., Chang W., Hee M.R., Flotte T., Gregory K., Puliafito C.A. Optical coherence tomography. *Science*. 1991; 254(5035):1178–1181. DOI: 10.1126/science.1957169
3. Захарова М.А., Куроедов А.В. Оптическая когерентная томография: технология, ставшая реальностью. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*. 2015;15(4):204–211. [Zaharova M.A., Kuroedov A.V. Optic coherent tomography — technology which became a reality. *Russian Medical Journal. Clinical ophthalmology*. = *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2015;4:204–211 (In Russ.)].
4. Стояхина А.С., Будзинская М.В., Стояхин С.Г., Асламзавова А.Э. Оптическая когерентная томография-ангиография в офтальмоонкологии. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(1):104–111. [Stoyukhina A.S., Budzinskaya M.V., Stoyukhin S.G., Aslamazova A.E. Optical coherence tomography angiography in ophthalmic oncology. *The Russian Annals of Ophthalmology* = *Vestnik oftalmologii*. 2019;135(1):104–111 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2019135011104
5. Popescu D.P., Choo-Smith L.P., Fluieraru C., Mao Y., Chang S., Disano J., Sherif S., Sowa M.G. Optical coherence tomography: fundamental principles, instrumental designs and biomedical applications. *Biophysical reviews*. 2011; 3(3):155. DOI: 10.1007/s12551-011-0054-7
6. Свирин А.В., Кийко Ю.И., Обруч Б.В., Богомолов А.В. Спектральная оптическая когерентная томография: принципы и возможности метода. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*. 2009;10(2):50–53. [Svirin A.V., Kiiko Yu.I., Obruch B.V., Bogomolov A.V. Spectral optic coherent tomography: principles and possibilities. *Russian Medical Journal. Clinical ophthalmology* = *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2009;10(2):50–53 (In Russ.)].
7. Ang M., Baskaran M., Werkmeister R.M., Chua J., Schmidl D., Aranha Dos Santos V., Garhöfer G., Mehta J.S., Schmetterer L. Anterior segment optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*. 2018;66:132–156. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.04.002
8. Fercher A.F., Mengedot K., Werner W. Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light. *Opt Lett*. 1988;13(3):186–188. DOI: 10.1364/ol.13.000186
9. Swanson E.A., Izatt J.A., Hee M.R., Huang D., Lin C.P., Schuman J.S., Puliafito C.A., Fujimoto J.G. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett*. 1993;18(21):1864–1866. DOI: 10.1364/ol.18.001864
10. Izatt J.A., Hee M.R., Swanson E.A., Lin C.P., Huang D., Schuman J.S., Puliafito C.A., Fujimoto J.G. Micrometer-scale resolution imaging of the anterior eye in vivo with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(12):1584–1589. DOI: 10.1001/archophth.1994.01090240090031
11. Podoleanu A.G. Optical coherence tomography. *J Microsc*. 2012;247(3):209–219. DOI: 10.1111/j.1365-2818.2012.03619.x
12. Leitgeb R., Hitzinger C., Fercher A. Performance of fourier domain vs. time domain optical coherence tomography. *Opt Express*. 2003;11(8):889–894. DOI: 10.1364/oe.11.000889
13. Radhakrishnan S., Rollins A.M., Roth J.E., Yazdanfar S., Westphal V., Bardenstein D.S., Izatt J.A. Real-time optical coherence tomography of the anterior segment at 1310 nm. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(8):1179–1185. DOI: 10.1001/archophth.119.8.1179
14. Yaqoob Z., Wu J., Yang C. Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy. *Biotechniques*. 2005;39(6 Suppl):S6–13. DOI: 10.2144/000112090
15. Kiernan D.F., Mieler W.F., Hariprasad S.M. Spectral-domain optical coherence tomography: a comparison of modern high-resolution retinal imaging systems. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(1):18–31. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.08.037
16. Галеб К.И.С., Проскурин С.Г. Уменьшение спекл-шумов при построении структурного ОКТ изображения. *Фундаментальные исследования*. 2014;4:479–483. [Ghaleb K.I.S., Proskurin S.G. Speckl-noise reduction in structural OCT image reconstruction. Basic research. = *Fundamentalnye issledovaniya*. 2014;4:479–483 (In Russ.)].
17. Семенова Н.С., Ларичев А.В., Акопян В.С. «Swept-source» — оптическая когерентная томография: обзор технологий. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(1):111–116. [Semenova N.S., Larichev A.V., Akopyan V.S. Swept-source optical coherence tomography: a technology review. *The Russian Annals of Ophthalmology* = *Vestnik oftalmologii*. 2020;136(1):111–116 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma202013601111
18. Han S.B., Liu Y.C., Noriega K.M., Mehta J.S. Applications of Anterior Segment Optical Coherence Tomography in Cornea and Ocular Surface Diseases. *J Ophthalmol*. 2016;4971572. DOI: 10.1155/2016/4971572
19. Nanji A.A., Sayyad F.E., Galor A., Dubovy S., Karp C.L. High-Resolution optical coherence tomography as an adjunctive tool in the diagnosis of corneal and conjunctival pathology. *Ocul Surf*. 2015;13(3):226–235. DOI: 10.1016/j.jtos.2015.02.001
20. Wang S.B., Cornish E.E., Grigg J.R., McCluskey P.J. Anterior segment optical coherence tomography and its clinical applications. *Clin Exp Optom*. 2019;102(3):195–207. DOI: 10.1111/cxo.12869
21. Werkmeister R.M., Sapeta S., Schmidl D., Garhöfer G., Schmidinger G., Aranha Dos Santos V., Aschinger G.C., Baumgartner I., Pircher N., Schwarzhans F., Pantalon A., Dua H., Schmetterer L. Ultrahigh-resolution OCT imaging of the human cornea. *Biomed Opt Express*. 2017;8(2):1221–1239. DOI: 10.1364/BOE.8.001221
22. Kieval J.Z., Karp C.L., Abou Shousha M., Galor A., Hoffman R.A., Dubovy S.R., Wang J. Ultra-high resolution optical coherence tomography for differentiation of ocular surface squamous neoplasia and pterygia. *Ophthalmology*. 2012;119(3):481–486. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.08.028
23. Lim S.H. Clinical applications of anterior segment optical coherence tomography. *J Ophthalmol*. 2015;605729. DOI: 10.1016/10.1155/2015/605729
24. Soliman W., Mohamed T.A. Spectral domain anterior segment optical coherence tomography assessment of pterygium and pinguecula. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(5):461–465. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2010.01994.x
25. Konstantopoulos A., Kuo J., Anderson D., Hossain P. Assessment of the use of anterior segment optical coherence tomography in microbial keratitis. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):534–542. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.05.030

Н.В. Фисенко, Г.А. Осипян

26. Park Y.M., Lee J.S., Yoo J.M., Park J.M., Seo S.W., Chung I.Y., Kim S.J. Comparison of anterior segment optical coherence tomography findings in acanthamoeba keratitis and herpetic epithelial keratitis. *Int J Ophthalmol.* 2018;11(8):1416–1420. DOI: 10.18240/ijo.2018.08.26
27. Petrovic A., Hashemi K., Blaser F., Wild W., Kymionis G. Characteristics of linear interstitial keratitis by in vivo confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography. *Cornea.* 2018;37(6):785–788. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001552
28. Igber A.O., Rico M.C., Garg S.J. High-speed optical coherence tomography as a reliable adjuvant tool to grade ocular anterior chamber inflammation. *Retina.* 2014;34(3):504–508. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31829f73bd
29. Осипян Г.А., Шелудченко В.М., Храйстин Х. Современные хирургические методы лечения кератэктазий. *Вестник офтальмологии.* 2019;135(2):138–143. [Osipyan G.A., Sheludchenko V.M., Khraystin Kh. Modern methods of surgical treatment of keratectasias. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2019;135(2):138–143 (In Russ.).] DOI: 10.17116/ofalma2019135021138
30. Li Y., Tan O., Brass R., Weiss J.L., Huang D. Corneal epithelial thickness mapping by Fourier-domain optical coherence tomography in normal and keratoconus eyes. *Ophthalmology.* 2012;119(12):2425–2433. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.06.023
31. Rocha K.M., Perez-Straizota C.E., Stulting R.D., Randleman J.B. SD-OCT analysis of regional epithelial thickness profiles in keratoconus, postoperative corneal ectasia, and normal eyes. *J Refract Surg.* 2013;29(3):173–179. DOI: 10.3928/1081597X-20130129-08
32. Ramos J.L., Li Y., Huang D. Clinical and research applications of anterior segment optical coherence tomography — a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2009;37(1):81–89. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2008.01823.x
33. Yip H., Chan E. Optical coherence tomography imaging in keratoconus. *Clin Exp Optom.* 2019;102(3):218–223. DOI: 10.1111/cxo.12874
34. Fuentes E., Sandali O., El Sanharawi M., Basli E., Hamiche T., Goemaere I., Borderie V., Bouheraoua N., Laroche L. Anatomic predictive factors of acute corneal hydrops in keratoconus: an optical coherence tomography study. *Ophthalmology.* 2015;122(8):1653–1659. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.04.031
35. Price M.O., Mehta J.S., Jurkunas U.V., Price F.W.Jr. Corneal endothelial dysfunction: evolving understanding and treatment options [published online ahead of print]. *Prog Retin Eye Res.* 2020;100904. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2020.100904
36. Труфанов С.В., Фисенко Н.В. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза эндотелиальной дистрофии Фукса. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(5):260–267. [Trufanov S.V., Fisenko N.V. Molecular genetic aspects of Fuchs' endothelial corneal dystrophy pathogenesis. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2020;136(5):260–267 (In Russ.).] DOI: 10.17116/ofalma2020136052260
37. Wertheimer C.M., Elhardt C., Wartak A., Luft N., Kassumeh S., Dirisamer M., Siedlecki J., Vounotrypdis E., Priglinger S.G., Mayer W.J. Corneal optical density in Fuchs endothelial dystrophy determined by anterior segment optical coherence tomography [published online ahead of print]. *Eur J Ophthalmol.* 2020;1120672120944796. DOI: 10.1177/1120672120944796
38. Yasukura Y., Oie Y., Kawasaki R., Maeda N., Jhanji V., Nishida K. New severity grading system for Fuchs endothelial corneal dystrophy using anterior segment optical coherence tomography [published online ahead of print]. *Acta Ophthalmol.* 2020;10.1111/aos.14690. DOI: 10.1111/aos.14690
39. Саловарова Е.П., Труфанов С.В., Новиков И.А. Анализ светорассеивающей способности роговицы до и после эндотелиальной кератопластики. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(3):39–45. [Salovarova E.P., Trufanov S.V., Novikov I.A. Analysis of light scattering ability of the cornea before and after endothelial keratoplasty. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2020;136(3):39–45 (In Russ.).] DOI: 10.17116/ofalma202013603139
40. Труфанов С.В., Маложен С.А., Пивин Е.А. Восстановление структурной и функциональной целостности эндотелиального слоя роговицы человека после обширного дефекта десцеметовой мембраны (клинический случай). *Офтальмология.* 2015;12(1):96–100. [Trufanov S.V., Malozhen S.A., Pivin E.A. Restoring anatomical and functional integrity of human corneal endothelium after large Descemet's membrane tear (clinical case). *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya.* 2015;12(1):96–100 (In Russ.).] DOI: 10.18008/1816-5095-2015-1-96-100
41. Eguchi H., Hotta F., Kusaka S., Shimomura Y. Intraoperative optical coherence tomography imaging in corneal surgery: a literature review and proposal of novel applications. *J Ophthalmol.* 2020;2020:1497089. DOI: 10.1155/2020/1497089
42. Ehlers J.P. Intraoperative optical coherence tomography: past, present, and future. *Eye (Lond).* 2016;30(2):193–201. DOI: 10.1038/eye.2015.255
43. Ray R., Barañano D.E., Fortun J.A., Schwent B.J., Cribbs B.E., Bergstrom C.S., Hubbard G.B., Srivastava S.K. Intraoperative microscope-mounted spectral domain optical coherence tomography for evaluation of retinal anatomy during macular surgery. *Ophthalmology.* 2011;118(11):2212–2217. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.04.012
44. Ehlers J.P., Dupps W.J., Kaiser P.K., Goshe J., Singh R.P., Petkovsek D., Srivastava S.K. The Prospective Intraoperative and Perioperative Ophthalmic Imaging with Optical Coherence Tomography (PIONEER) Study: 2-year results. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(5):999–1007. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.07.034
45. Аветисов С.Э., Петров С.Ю., Волжанин А.В. Возможности оптической когерентной томографии в исследовании зоны хирургического вмешательства антиглаукомной операции. *Вестник офтальмологии.* 2018;134(5):250–256. [Avetisov S.E., Petrov S.Yu., Volzhanin A.V. Optical coherence tomography for examination of glaucoma surgery site. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2018;134(5):250–256 (In Russ.).] DOI: 10.17116/ofalma2018134051250
46. Ehlers J.P., Tam T., Kaiser P.K., Martin D.F., Smith G.M., Srivastava S.K. Utility of intraoperative optical coherence tomography during vitrectomy surgery for vitreomacular traction syndrome. *Retina.* 2014;34(7):1341–1346. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000123
47. Shetty R., Malhotra C., D'Souza S., Wadia K. WaveLight FS200 vs Hansatome LASIK: intraoperative determination of flap characteristics and predictability by hand-held bioprinting spectral domain ophthalmic imaging system. *J Refract Surg.* 2012;28(11 Suppl):S815–S820. DOI: 10.3928/1081597X-20121005-01
48. Han S.B., Woo S.J., Hyon J.Y. Delayed-onset interface fluid syndrome after laser in situ keratomileusis secondary to combined cataract and vitreoretinal surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38(3):548–550. DOI: 10.1016/j.jcrs.2011.12.014
49. Balestrazzi A., Balestrazzi A., Giannico M.I., Michieletto P., Balestrazzi E. Diagnosis, clinical trend, and treatment of diffuse lamellar keratitis after femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis: a case report. *Case Rep Ophthalmol.* 2018;9(3):457–464. DOI: 10.1159/000493338
50. Beckman K.A., Gupta P.K., Farid M., Berdahl J.P., Yeu E., Ayres B., Chan C.C., Gomes J.A.P., Holland E.J., Kim T., Starr C.E., Mah F.S., ASCRS Cornea Clinical Committee. Corneal crosslinking: current protocols and clinical approach. *J Cataract Refract Surg.* 2019;45(11):1670–1679. DOI: 10.1016/j.jcrs.2019.06.027
51. Titival J.S., Kaur M., Nair S., Sharma N. Intraoperative optical coherence tomography in anterior segment surgery. *Surv Ophthalmol.* 2021;66(2):308–326. DOI: 10.1016/j.survophthal.2020.07.001
52. Kymionis G.D., Grentzelos M.A., Plaka A.D., Stojanovic N., Tsoularas K.I., Mikropoulos D.G., Rallis K.I., Kankariya V.P. Evaluation of the corneal collagen cross-linking demarcation line profile using anterior segment optical coherence tomography. *Cornea.* 2013;32(7):907–910. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31828733ea
53. Barbara R., Barbara A., Naftali M. Depth evaluation of intended vs actual intacs intrastromal ring segments using optical coherence tomography. *Eye (Lond).* 2016;30(1):102–110. DOI: 10.1038/eye.2015.202
54. Singh R., Gupta N., Vanathi M., Tandon R. Corneal transplantation in the modern era. *Indian J Med Res.* 2019;150(1):7–22. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_141_19
55. Anwar M., Teichmann K.D. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28(3):398–403. DOI: 10.1016/s0886-3350(01)01181-6
56. Scoria V., Busin M., Lucisano A., Beltz J., Carta A., Scoria G. Anterior segment optical coherence tomography-guided big-bubble technique. *Ophthalmology.* 2013;120(3):471–476. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.08.041
57. De Benito-Llopis L., Mehta J.S., Angunawela R.I., Ang M., Tan D.T. Intraoperative anterior segment optical coherence tomography: a novel assessment tool during deep anterior lamellar keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(2):334–341.e3. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.10.001
58. Steven P., Le Blanc C., Velten K., Lankenau E., Krug M., Oelckers S., Heindl L.M., Gehlsen U., Hüttmann G., Cursiefen C. Optimizing descemet membrane endothelial keratoplasty using intraoperative optical coherence tomography. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(9):1135–1142. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.4672
59. Au J., Goshe J., Dupps W.J., Srivastava S.K., Ehlers J.P. Intraoperative optical coherence tomography for enhanced depth visualization in deep anterior lamellar keratoplasty from the PIONEER study. *Cornea.* 2015;34(9):1039–1043. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000508
60. Ehlers J.P., Dupps W.J., Kaiser P.K., Singh R.P., Gans R., Eisengart J., Srivastava S.K. Determination of feasibility and utility of microscope-integrated optical coherence tomography during ophthalmic surgery: the DISCOVER Study RESEARCH Results. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(10):1124–1132. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.2376

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Фисенко Наталья Владимировна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7198-4498>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Осипян Григорий Альбертович
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-1056-4331>

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
Fisenko Natalia V.
PhD, senior researcher of Eye optical system pathology Department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7198-4498>

Research Institute of Eye Diseases
Osipyan Grigoriy A.
PhD, senior researcher of Eye optical system pathology Department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1056-4331>

N.V. Fisenko, G.A. Osipyan

Contact information: Fisenko Natalia V. natfisenko@mail.ru

Optical Coherence Tomography for Diagnosis and Treatment of Corneal Diseases

Сравнительная оценка динамики показателей флоуметрии при ультразвуковой и фемтолазерной факоэмульсификации катаракты



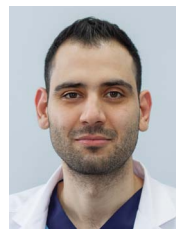
Юсеф Наим Юсеф



Э.Э. Казарян



Саид Наим Юсеф



Л. Алхарки



Н.Ю. Школяренко

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3S):712–717

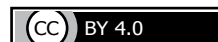
Важным моментом в хирургии катаракты, особенно с учетом выполнения операций в амбулаторных условиях и повышения хирургической активности, является необходимость минимизации травмы деликатных структур переднего отрезка глазного яблока, уменьшения вероятности и числа осложнений и получения высоких функциональных результатов в самые короткие сроки. Цель исследования: проведение сравнительной оценки динамики показателей флоуметрии в соответствии с расчетом показателя толерантного внутриглазного давления (ТВГД) у пациентов после фемтолазерной экстракции катаракты (ФЛЭК) и ультразвуковой ФЭК. В исследование вошли 125 пациентов в возрасте от 50 до 60 лет, которым было проведено оперативное вмешательство по поводу катаракты. Пациенты были разделены на две группы. У пациентов 1-й группы была выполнена стандартная ультразвуковая факоэмульсификация, у пациентов 2-й группы — ФЛЭК. Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, а также флоуметрию, отражающую состояние объемного глазного кровотока (ОГК), ВГД с расчетом показателя толерантного внутриглазного давления (ТВГД), который служит для определения индивидуально-адекватного значения уровня офтальмотонуса и глазного кровотока. Исследование проводили до операции, через 1 сутки, на 3-и, 7-е сутки и через 1 месяц после операции. Анализ полученных данных свидетельствует о том, что как при факохирургии методом традиционной ультразвуковой ФЭ, так и при ФЛЭК происходит транзиторное повышение ВГД, которое наиболее выражено на 1 и 3 сутки, снижение показателя ОГК, соответственно, изменение и расчетного показателя ТВГД, но превышение было не более 3–5 мм. рт. ст.

Ключевые слова: факоэмульсификация, катаракта, фемтолазер, толерантное внутриглазное давление, внутриглазное давление, флоуметрия

Для цитирования: Юсеф Наим Юсеф, Казарян Э.Э., Саид Наим Юсеф, Алхарки Л., Школяренко Н.Ю. Сравнительная оценка динамики показателей флоуметрии при ультразвуковой и фемтолазерной факоэмульсификации катаракты. *Офтальмология*. 2021;18(3S):712–717. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-712-717>

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

Конфликт интересов отсутствует



Comparative Assessment of the Flowmetry Indicators Dynamics in Ultrasound and Femtolaser Phacoemulsification

Yusef Naim Yusef, E.E. Hazaryan, Said Naim Yusef, L. Alkharki, N.Yu. Shkolyarenko

Research Institute of Eye Diseases

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):712-717

An important point in cataract surgery, especially in view of performing operations on an outpatient basis and increasing surgical activity, is the need to minimize trauma to the delicate structures of the anterior segment of the eyeball, reduce the likelihood and number of complications and obtain high functional results in the shortest possible time. Purpose of the study: to carry out a comparative assessment of the flowmetry indices dynamics in accordance with the calculation of the tolerant intraocular pressure (TIAP) in patients after femtolaser cataract extraction (FLEH) and ultrasound FEC. The study included 125 patients aged 50 to 60 years, who underwent surgery for cataracts. The patients were divided into two groups. Standard ultrasound PE was performed in patients of group 1, and FLEH in patients of group 2. All patients underwent a standard ophthalmological examination, as well as flowmetry, reflecting the state of the volumetric ocular blood flow (OVF), with the calculation of the tolerant intraocular pressure (TIOP) index, which serves to determine the individually-adequate ophthalmotonus and ocular blood flow. The study was carried out before the operation, after 1 day, on the 3rd, 7th days and 1 month after the operation. Analysis of the data indicates that both during phacosurgery by the method of traditional ultrasound PE and hybrid PE, a transient increase in IOP occurs, which is most pronounced on the 1st and 3rd day. With a transient increase in IOP, a decrease in the OVF indicator was noted, respectively, the calculated TIOP indicator also changed, but the excess was no more than 3–5 mm Hg.

Keywords: phacoemulsification, cataract, femtolaser, tolerant intraocular pressure, intraocular pressure, flowmetry

For citation: Yusef Naim Yusef, Hazaryan E.E., Said Naim Yusef, Alkharki L., Shkolyarenko N.Yu. Comparative Assessment of the Flowmetry Indicators Dynamics in Ultrasound and Femtolaser Phacoemulsification. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3S):712-717. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-712-717>

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

There is no conflict of interests

Катаракта — основная причина слепоты в мире, а хирургия катаракты — одна из наиболее часто выполняемых операций в мире. Многие хирургические методы резко изменились за последние полвека, что привело к улучшению результатов и повышению безопасности. Стали доступными фемтосекундные лазерные платформы, с помощью которых могут точно и воспроизводимо выполняться ключевые этапы хирургии катаракты, включая разрезы роговицы, капсулотомию и фрагментацию хрусталика. Потенциальные преимущества лазерной хирургии широки и связаны с большей безопасностью и лучшими рефракционными результатами за счет повышения точности и воспроизводимости [1].

Важным моментом в хирургии катаракты, особенно с учетом выполнения операций в амбулаторных условиях и повышения хирургической активности, является необходимость минимизации травмы деликатных структур переднего отрезка глазного яблока, уменьшения вероятности и числа осложнений и получения высоких функциональных результатов в самые короткие сроки [2].

Применение фемтосекундного лазера позволяет создавать практически идеальную центрацию и форму переднего капсулорексиса, а также обеспечивать точность диаметра отверстия в передней капсуле. Это обуславливает возможность получения максимальной равномерности натяжения как передней, так и задней капсулы хрусталика, что создает адекватные условия для необходимого позиционирования интракапсульной интра-

окулярной линзы. А это особенно актуально с учетом использования для имплантации современных мультифокальных ИОЛ [3–6]. Применение фемтосекундного лазера дает возможность предварительной фрагментации ядра хрусталика до вскрытия глазного яблока с использованием различных паттернов фрагментации ядра. Это обеспечивает уменьшение эффективного времени воздействия ультразвука на глазное яблоко, что, безусловно, является преимуществом ФЛЭК перед ФЭК. Согласно результатам большинства исследований использование фемтосекундного лазера позволяет в несколько раз уменьшать эффективное время ультразвука [4, 7–9], а также улучшить рефракционные результаты операции. Иначе говоря, ФЛЭК в значительной степени снижает значение человеческого фактора и существенно повышает воспроизводимость результатов хирургических манипуляций [10–14].

Таким образом, снижение числа манипуляций в глазу, уменьшение количества ультразвуковой энергии, расходуемой в ходе операции, снижение объема иригационного раствора, проходящего через глаз, а также сокращение времени инвазивной части операции делают эту процедуру более безопасной для внутриглазных структур [15–18].

В то же время в литературе имеются данные, касающиеся сравнительной оценки интра- и послеоперационных осложнений методов ультразвуковой и фемтолазерной факоэмульсификации катаракты, которые свидетельствуют о наличии более выраженных

Yusef Naim Yusef, E.E. Hazaryan, Said Naim Yusef, L. Alkharki, N.Yu. Shkolyarenko

Contact information: Hazaryan Elina E. elina-hazaryan@mail.ru

Comparative Assessment of the Flowmetry Indicators Dynamics in Ultrasound and Femtolaser...

осложнений, свойственных фемтолазерной факоэмульсификации. Одним из таких осложнений является повышение внутриглазного давления.

Целью данного исследования явилась сравнительная оценка динамики показателей флоуметрии в соответствии с данными ВГД и расчетом показателя толерантного внутриглазного давления (ТВГД) у пациентов после фемтолазерной экстракции катаракты (ФЛЭК) и ультразвуковой ФЭК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 125 пациентов в возрасте от 50 до 60 лет, 48 мужчин и 77 женщин, которым было выполнено оперативное вмешательство по поводу катаракты. Пациенты были разделены на две группы. У пациентов 1-й группы проведена стандартная ультразвуковая ФЭ, у пациентов 2-й группы — ФЛЭК. Критериями включения являлись: катаракта различной степени; критериями исключения — наличие сопутствующих глазных заболеваний, офтальмохирургические вмешательства в анамнезе, сахарный диабет I и II типа, глаукома. Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, а также флоуметрию, отражающую состояние объемного глазного кровотока (ОГК), с расчетом показателя ТВГД по разработанной в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» методике [19]. ТВГД служит для определения индивидуально-адекватного значения уровня офтальмотонуса и глазного кровотока. Исследование выполняли до операции, через 1, 3, 7 суток и 1 месяц после операции.

Стандартную ультразвуковую ФЭ осуществляли с помощью установок Infiniti Vision System (Alcon, США) и Stellsris (Baush&Lomb, США), для проведения фемтолазерного этапа операции использовали лазерную установку VICTUS (Technolas Perfect System, Германия), при этом проводили передний капсулорексис и предварительную фрагментацию ядра. Инфракрасный фемтосекундный лазер был настроен на частоту обновлений 80 кГц, длину импульса от 230 до 550 фс и длину волны 1023 нм.

Для оценки гемодинамики выполняли измерение переднезаднего размера глазного яблока (ПЗО) с помощью прибора OCU SCAN R×P measuring system и вычисление

«желаемого» пульсового глазного кровотока (Кнорм.) по формуле $K_{норм} = 60043 \times ПЗО^{-2,5503}$. С помощью флоуметра (Blood flow Analyzer, Paradigm, США) определяли тонометрическое ВГД (P) (мм рт. ст.), K — исходный объемный глазной кровоток (ОГК в $\mu\text{л}/\text{сек}$) и выполняли сравнительный анализ данных реально существующего кровотока K и величины «желаемого» Кнорм, рассчитанного по приведенной выше формуле. В норме (у пациентов без глаукомы) средние величины глазного объемного кровотока должны укладываться в интервалы $M \pm \sigma$: $18,53 \pm 3,35$ ($r = -0,8$). В дальнейшем этот показатель можно использовать для оценки адекватности уровня ВГД данного глаза [20].

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные в ходе исследования данные представлены в таблице.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что с 1-х по 7-е сутки после операции достоверно изменялись показатели флоуметрии, ВГД и ТВГД в обеих группах. Имело место снижение объемного глазного кровотока, повышение ВГД и ТВГД, причем практически в равной степени. Изменение данных показателей было более выражено на 1-е и 3-и сутки. Через 1 месяц после обоих типов вмешательства все показатели практически вернулись к исходным, как после ультразвуковой, так и после фемтолазерной факохирургии. Следует отметить, что к этому сроку все показатели после ФЛЭК были несколько более изменены по сравнению с ФЭК, хотя эти изменения и были статистически недостоверными. Данные указывают на то, что как после ультразвуковой, так и после фемтолазерной факоэмульсификации происходит кратковременное транзитное повышение ВГД и снижение объемного глазного кровотока, соответственно, изменение и расчетного показателя ТВГД, но превышение было не более 3–5 мм рт. ст.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что соответствие показателя ВГД толерантному внутриглазному давлению до проведения операции, а в ряде случаев и его величина ниже показателя ТВГД,

Таблица. Показатели, объемного глазного кровотока, ВГД и ТВГД после фемтолазерной и ультразвуковой факоэмульсификации

Table. Indicators of volumetric ocular blood flow, IOP and TVHD after femtolaser and ultrasonic phacoemulsification

Показатель / Parameter	I группа медиана [квартили] / I group median [quartiles]					II группа медиана [квартили] / II group median [quartiles]				
	до операции before surgery	1-е сутки / 1 day	3-и сутки / 3 day	7-е сутки / 7 day	через 1 месяц / after 1 month	до операции / before surgery	1-е сутки / 1 day	3-и сутки / 3 day	7-е сутки / 7 day	через 1 месяц / after 1 month
ВГД мм рт. ст. IOP vv Hg	14,8 [11,9; 19,0]	18,1** [12,9; 21,0]	18,0** [12,1; 20,7]	17,6* [12,9; 20,2]	14,1 [12,0; 17,7]	15,1 [11,8; 18,8]	20,0*** [13,1; 22,0]	20,1*** [12,9; 22,0]	19,7** [13,0; 20,1]	16,2 [12,4; 19,3]
ОГК мкл/сек VOB Mcl/s	17,6 [12,7; 18,7]	14,3** [10,1; 16,8]	14,7** [10,7; 17,3]	15,8* [11,8; 17,7]	17,8 [12,8; 18,3]	16,8 [12,5; 18,9]	12,9*** [9,6; 15,6]	13,1** [10,2; 14,9]	13,4** [10,6; 15,0]	16,1 [12,1; 17,1]
ТВГД мм рт. ст. TIOP Mm Hg	15,0 [13,3; 17,1]	17,1* [15,8; 19,8]	17,3* [15,9; 20,9]	16,3 [14,1; 19,3]	16,0 [14,0; 3,2]	14,2 [12,0; 17,0]	16,1* [14,1; 19,4]	16,0* [13,9; 19,0]	15,7 [13,6; 18,8]	14,8 [12,7; 17,0]

Примечание: Изменение показателя в сравнении с исходным значением после факохирургии при уровне значимости * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

Note: Parameters change in comparison with the baseline value after phacosurgery at a significance level of * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

определило некритичное изменение показателя ТВГД после операции. Уровень ВГД повышался незначительно, оставаясь в пределах нормальных среднестатистических значений, соответственно, и значения ТВГД не выходили за пределы допустимого диапазона.

ОБСУЖДЕНИЕ

Фемтосекундные лазеры представляют собой новый рубеж в хирургии катаракты. С момента их появления и первого клинического использования в 2008 году было внедрено множество дополнительных усовершенствований. В литературе продолжают обсуждаться показания и побочные эффекты этого метода в хирургии катаракты, наиболее важные клинические результаты, касающиеся капсулотомии, фрагментации хрусталика, роговичного разреза и рефракционных результатов, состояния эндотелия и макулы, внутриглазного давления, в том числе в сравнении с результатами ультразвуковой факоэмульсификации [21]. Наиболее важным преимуществом фемтолазерной технологии катаракты в настоящее время является то, что все важные хирургические этапы операции по удалению катаракты можно планировать, адаптировать, обеспечивая беспрецедентную точность, повторяемость и постоянство хирургических результатов [22].

В соответствии с этим общее количество людей, подвергающихся хирургическим операциям по поводу катаракты, постепенно увеличивается [23]. S.Y. Ewe и соавт. в исследовании, основанном на оценке результатов хирургии катаракты с помощью фемтосекундного лазера, показали, что при всех преимуществах метода у него есть и недостатки по сравнению с ультразвуковой факоэмульсификацией с точки зрения исходов и осложнений [24]. Однако были высказаны и противоположные точки зрения [25].

В соответствии с целью нашего исследования были проанализированы работы, касающиеся повышения ВГД в послеоперационном периоде как одного из потенциальных послеоперационных осложнений.

В метаанализе Inhua Wang 2019 года были опубликованы результаты 16 рандомизированных контролируемых исследований, но они не позволили сделать однозначный вывод об эквивалентности или превосходстве фемтолазерной хирургии катаракты по сравнению со стандартной факоэмульсификацией [21]. Были проанализированы в сравнительном аспекте интра- и послеоперационные осложнения и показано, что фемтолазерная хирургия катаракты не уменьшает интра- и послеоперационные осложнения по сравнению с ультразвуковой ФЭК. Так, в частности, риск повышения ВГД был значительно выше после фемтолазерной хирургии (RR: 3,24, 95% CI: 1,55–6,78; $p = 0,002$), чем после ультразвуковой ФЭК, однако авторы считают, что дальнейшие более крупные исследования должны это подтвердить.

Интересные результаты были получены при анализе осложнений после ФЭК на 1847 глазах, в частности

в отношении ВГД. Оказалось, что повышение ВГД в первый день после факоэмульсификации, выполненной обычными хирургами, было в 2–5 раз выше, чем у опытных специализированных хирургов. Значительную роль при этом также сыграли такие переменные, как потеря стекловидного тела во время операции, предшествующая глазная травма, ранее существовавшая глаукома, статус подозрения на глаукому и мужской пол. Авторы рекомендуют у пациентов из группы высокого риска рассмотреть возможность профилактического снижения ВГД [26].

В литературе обсуждается также возможность снижения ВГД после ФЭК [27]. Так, в одной из работ изучали состояние внутриглазного давления в ближайшем и раннем послеоперационном периоде после факоэмульсификации и имплантации интраокулярной линзы (ИОЛ) на 310 глазах с ВГД до 20 мм рт. ст. Через 30 минут после операции в девятнадцати глазах (6,1 %) ВГД было ниже 5 мм рт. ст. В 1-й день ВГД выше 30 мм рт. ст. чаще наблюдалось в глазах с глаукомой, чем в нормальных глазах. Хотя прямых проблем, связанных с гипотонией через 30 минут или повышенным ВГД более 30 мм рт. ст. в глазах с подозрением на глаукому в течение первых 24 часов после операции не было, авторы полагают, что следует опасаться скачков ВГД после операции и контролировать ситуацию ([28]. При этом есть исследования, показывающие зависимость офтальмотонуса у пациентов с глаукомой в раннем послеоперационном периоде после факоэмульсификации от исходного циркадного ритма, и его повышение в большинстве случаев носит транзиторный характер. По данным авторов, у 30 % пациентов возможна стойкая декомпенсация ВГД, требующая дополнительной гипотензивной терапии [29].

По некоторым данным отечественных и зарубежных авторов, у части пациентов после плановой факоэмульсификации возрастной катаракты развиваются рецидивы подъема ВГД, что чревато прогрессирующим распадом зрительных функций [27–29]. В нашем исследовании была проведена сравнительная оценка показателей флоуметрии в соответствии с расчетом показателя толерантного внутриглазного давления (ТВГД) у пациентов после фемтолазерной экстракции катаракты и ультразвуковой ФЭК. Нам представляется, что ТВГД в большей степени отражает динамику изменений ВГД, особенно у пациентов без глаукомы и подозрения на нее. Известно, что значение глазного кровотока зависит от уровня ВГД. Чем выше уровень офтальмотонуса, тем ниже значение глазного кровотока¹. Показатели, отражающие глазной кровоток, могут использоваться для оценки адекватности уровня ВГД данного глаза. Поскольку вопросы преимуществ и недостатков фемтолазерной и ультразвуковой факоэмульсификации продолжают анализироваться, наша работа также вносит свой вклад в изучение данно-

¹ Бакшинский П.П. Влияние консервативной терапии и хирургического лечения на региональную гемодинамику глаза при первичной открытоугольной глаукоме: дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 203 с.

го вопроса. Полученные данные свидетельствуют о том, что показатели флоуметрии, а соответственно уровень ВГД, повышаются незначительно, оставаясь в пределах нормальных среднестатистических значений, при этом значения ТВГД не выходят за пределы допустимого диапазона как после ультразвуковой ФЭК, так и после фемтолазерной ФЭК. Таким образом, наши данные указывают на то, что обе хирургические техники являются адекватными в отношении уровня офтальмотонуса и глазного кровотока. Однако поскольку осложнения возникают редко, необходимы крупные, хорошо продуманные, независимые исследования на большом количестве пациентов, сравнивающие безопасность и эффективность лазерной хирургии катаракты со стандартной операцией факоэмульсификации катаракты. Стандартизированная отчетность об осложнениях, а также визуальных и рефракционных исходах при хирургии катаракты будет способствовать дальнейшему обобщению данных

и выработке оптимальных подходов хирургической техники. Необходимы данные об исходах, сообщаемых пациентами, и об экономической эффективности.

ВЫВОДЫ

В ближайшем послеоперационном периоде как после ультразвуковой, так и после фемтолазерной факоэмульсификации показатели флоуметрии, отражающие состояние глазного кровотока и, соответственно, ТВГД и ВГД, изменяются незначительно и носят транзиторный характер, а через 1 месяц возвращаются к исходным.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Юсеф Наим Юсеф — проведение операций, научное редактирование, анализ результатов;
Казарян Э.Э. — библиография, диагностические исследования, написание статьи, анализ результатов;
Саид Наим Юсеф — проведение операций, клинические наблюдения;
Алхарки Л. — проведение операций, клинические наблюдения;
Школярченко Н.Ю. — клиническое наблюдение, диагностические исследования, статистическая обработка.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Day A.C., Gore D.M., Bunce C., Evans J.R. Laser-assisted cataract surgery versus standard ultrasound phacoemulsification cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Jul 8;7(7):CD010735. DOI: 10.1002/14651858.CD010735.pub2
- Малюгин Б.Э., Паштаев Н.П., Куликов И.В. Сравнительный анализ клинико-функциональных результатов традиционной и фемтолазерной факоэмульсификации. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(5):54–60. [Malyugin B.E., Pash-taev N.P., Kulikov I.V. Comparative analysis of clinical and functional results of traditional and femtolasers phacoemulsification. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2019;135(5):54–60 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma201913505154
- Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Трубилин В.Н., Новак И.В. Факоэмульсификация катаракты с фемтолазерным сопровождением. Первый отечественный опыт. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2012;3:7–10. [Anisimova S.Yu., Anisimov S.I., Trubilin V.N., Novak I.V. Femtolasers-assisted phacoemulsification. The first domestic experience. *Cataract and Refractive Surgery = Kataraktalnaya i refraktsionnaya khirurgiya*. 2012;3(3):7–10 (In Russ.)].
- Nagy Z., Kránitz K., Takacs A., Mihályt K., Kovács I., Knorz M. Comparison of intraocular lens decentration parameters after femtosecond and manual capsulotomies. *J. Refract. Surg.* 2011;27(8):564–569. DOI: 10.3928/1081597X-20110607-01
- Анисимова С.Ю., Трубилин В.Н., Трубилин А.В., Анисимов С.И. Сравнение механического и фемтосекундного капсулорексиса при факоэмульсификации катаракты. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2012;12(4):16–18. [Anisimova S.Yu., Trubilin V.N., Trubilin A.V., Anisimov S.I. Compare mechanical and femtosecond capsulorhexis in phacoemulsification. *Cataract and Refractive Surgery = Kataraktalnaya i refraktsionnaya khirurgiya*. 2012;12(4):16–18 (In Russ.)].
- Аветисов К.С., Иванов М.Н., Юсеф Ю.Н., Юсеф С.Н., Асламзоева А.Э., Фокина Н.Д. Морфологические и клинические аспекты передней капсулотомии в факхирургии с применением фемтосекундного лазера. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(4):83–88. [Avetisov K.S., Ivanov M.N., Yusef Yu.N., Yusef S.N., Aslamazova A.E., Fokina N.D. Morphological and clinical aspects of anterior capsulotomy in femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2017;133(4):83–88 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2017133483-88
- Chen X., Yu Y., Song X., Zhu Y., Wang W., Yao K. Clinical outcomes of femtosecond laser-assisted cataract surgery versus conventional phacoemulsification surgery for hard nuclear cataract. *J. Cataract Refract. Surg.* 2017;43(4):486–491. DOI: 10.1016/j.jcrs.2017.01.010
- Dick H.B., Schultz T. A. Review of Laser-Assisted Versus Traditional Phacoemulsification Cataract Surgery. *Ophthalmol Ther.* 2017;6:7–18. DOI: 10.1007/s40123-017-0080-z
- Bascanan L., Alberdi T., Martinez-Sorola I., Sarasqueta C., Mendicute J. Differences in energy and corneal endothelium between femtosecond laser-assisted and conventional cataract surgeries: prospective, intraindividual, randomized controlled trial. *Int J Ophthalmol.* 2018; 11(8):1308–1316. DOI: 10.18240/ijo.2018.08.10
- Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Юсеф Н.Ю. Гибридная факоэмульсификация: новый этап в совершенствовании хирургии катаракты. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(2):4–7. [Avetisov S.E., Mamikonyan V.R., Yusef N.Yu. Hybrid phacoemulsification: a new stage in the improvement of cataract surgery. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2014;130(2):4–7 (In Russ.)].
- Menapace R. Developments in modern cataract surgery — a critical overview. *Ther Umsch.* 2016;73(2):53–59. DOI: 10.1024/0040-5930/a000756
- Юсеф С.Н., Юсеф Ю.Н. Сравнительная оценка новой методики фрагментации ядра хрусталика при факоэмульсификации плотных катаракт. *Вестник офтальмологии*. 2012;128(5):18–20. [Yusef S.N., Yusef Yu.N. Comparative evaluation of a new method fragmentation during dense cataracts phacoemulsification. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2012;128(5):18–20 (In Russ.)].
- Бикбов М.М., Бурханов Ю.К., Усубов Э.Л. Энергетические показатели ультразвука при проведении фемтолазер-ассистированной хирургии катаракты. *Современные технологии в офтальмологии*. 2014;3:20. [Bikbov M.M., Burkhanov Yu.K., Usupov E.L. Energy indicators of ultrasound during femtolasers-assisted cataract surgery. *Modern technologies in ophthalmology = Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2014;3(3):20 (In Russ.)].
- Бойко Э.В., Коскин С.А., Пожарицкий М.Д. Сравнительная медико-техническая характеристика современных фемтосекундных лазерных систем. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2010;2(30):220–222. [Boyko E.V., Koskin S.A., Pozharitsky M.D. Comparative medical and technical characteristics of modern femtosecond laser systems. *Vestnik of Russian military medical academy = Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2010;2(30):220–222 (In Russ.)].
- Abell R.G., Darian-Smith E., Kan J.B. Femtosecond laser-assisted cataract surgery versus standard phacoemulsification cataract surgery: Outcomes and safety in more than 4000 cases at a single center. *J. Cataract Refract. Surg.* 2015;41:47–52. DOI: 10.1016/j.jcrs.2014.06.025
- Daya S.M., Nanavaty M.A., Espinosa-Lagana M.M. Translenticular hydrodissection, lens fragmentation, and influence on ultrasound power in femtosecond laser-assisted cataract surgery and refractive lens exchange. *J. Cataract Refract. Surg.* 2014;40:37–43. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.07.040
- Юсеф С.Н. Модифицированная технология гибридной факоэмульсификации. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(3):56–60. [Yusef C.N. Modified technology of hybrid phacoemulsification. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2015;131(3):56–60 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2015131356-60
- Gavris M., Beliciou R., Olteanu I., Horge I. The advantages of femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Rom J Ophthalmol* Jan-Mar 2015;59(1):38–42. DOI: 10.1177/1120672120925766
- Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э., Шмелева-Демир О.А., Мазурова Ю.В., Рыжкова Е.Г., Галоян Н.С., Татевосян А.А. 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., Galoyan N.S., Tatevosyan A.A. A new screening method for determining tolerant intraocular pressure. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2009;125(5):3–7 (In Russ.)].
- Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э., Шмелева-Демир О.А. Способ определения толерантного внутриглазного давления. Патент RU 2398554, 10.09.2010. [Avetisov S.E. Mamikonyan V.R., Kazaryan E.E., Shmeleva-Demir O.A. Method for determining tolerant intraocular pressure. Patent RU 2398554, 10.09.2010 (In Russ.)].
- Wang J., Su F., Wang Y., Chen Y. Intra and post-operative complications observed with femtosecond laser-assisted cataract surgery versus conventional phacoemulsification surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmology*. 2019;19:177. DOI: 10.1186/s12886-019-1190-2
- Nagy Z.Z. New technology update: femtosecond laser in cataract surgery. *Clin Ophthalmol* 2014 Jun 18;8:1157–1167. DOI: 10.2147/OPTH.S36040
- Cox J.T., Subburaman G., Munoz B., Friedman D.S., Ravindran R.D. Visual acuity outcomes after cataract surgery: high- vs. low-volume surgeons. *Ophthalmology*. 2019;126(11):1480–1489. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.03.033
- Ewe S.Y., Abell R.G., Vote B.J. Femtosecond laser-assisted versus phacoemulsification for cataract extraction and intraocular lens implantation: clinical outcomes review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(1):54–60. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000433
- Elfersy A.J., Prinzi R.A., Peracha Z.H. IOP Elevation After Cataract Surgery: Results for Residents and Senior Staff at Henry Ford Health System. *Journal of Glaucoma*: October 2016;25(1):802–806. DOI: 10.1097/JIG.0000000000000421

Юсеф Наим Юсеф, Э.Э. Казарян, Саид Наим Юсеф, Л. Алхарки, Н.Ю. Школярченко

26. Shingleton B.J., Rosenberg R.B., Teixeira R. Evaluation of intraocular pressure in the immediate postoperative period after phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 2007 Nov;33(11):1953–1957. DOI: 10.1016/j.jcrs.2011.07.039.
27. Аветисов С.Э., Еричев В.П., Козлова И.В., Косова Д.В. Состояние офтальмотонуса у пациентов с глаукомой после фактоэмульсификации. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(2):3–7. [Avetisov S.E., Elichev V.P., Kozlova I.V., Kosova D.V. The state of ophthalmotonus in patients with glaucoma after phacoemulsification. *National Journal glaucoma = Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2017;16(2):3–7 (In Russ.)].
28. Slabaugh M.A., Bojikian K.D., Moore D.B., Chen P.P. The effect of phacoemulsification on intraocular pressure in medically controlled open-angle glaucoma patients. *Am. J. Ophthalmol.* 2014;157(1):26–31. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.08.023
29. Манцева Я.Ю., Астахов С.Ю., Ананьевская П.В., Титаренко А.И. Влияние фактоэмульсификации на уровень внутриглазного давления у больных с сочетанием катаракты и открытоугольной глаукомы. *Офтальмологические ведомости*. 2013;4(1):29–34. [Mantseva Ya.Yu., Astakhov S.Yu., Ananevskaya P.V., Titarenko A.I. Influence of phacoemulsification on the level of intraocular pressure in patients with a combination of cataract and open-angle glaucoma. *Ophthalmology journal = Oftalmologicheskie vedomosti*. 2013;4(1):29–34 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Юсеф Наим Юсеф
доктор медицинских наук, директор, руководитель отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

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»
Саид Наим Юсеф
кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-0486-7819>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Алхарки Лаис
научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
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
Yusef Naim Yusef
MD, director, head of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

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
Yusef Said Naim
PhD, leading researcher of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0486-7819>

Research Institute of Eye Diseases
Alkharki Laïs
researcher 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, Russian Federation

Роль витрэктомии в лечении диабетической ретинопатии



Д.В. Петрачков



Е.Н. Коробов



Д.Д. Аржуханов

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3S):718–726

Диабетическая ретинопатия представляет собой медико-социальную проблему из-за высокого риска инвалидизации пациентов работоспособного возраста. Существуют три основных патогенетически обоснованных метода лечения осложнений диабетической ретинопатии: лазерная коагуляция сетчатки, фармакотерапия (интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза, стероидных препаратов) и витреоретинальная хирургия. В настоящее время отсутствует четкое понимание своевременности проведения витрэктомии, большинство руководств рекомендует прибегать к витреоретинальной хирургии только при развитии осложнений пролиферативной стадии диабетической ретинопатии, однако к этому моменту нередко уже происходит стойкая утрата зрения. Стремительные темпы развития витреоретинальной хирургии позволяют проводить оперативное вмешательство в более ранние сроки и предотвратить потерю зрительных функций. Таким образом, появились предпосылки к определению показаний к проактивному оперативному лечению осложнений диабетической ретинопатии.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, неproлиферативная диабетическая ретинопатия, пролиферативная диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, ДМО, неоваскуляризация сетчатки, неоваскуляризация зрительного нерва, витрэктомия, витреоретинальная хирургия, лазерная коагуляция сетчатки, эндотелиальный фактор роста сосудов, VEGF, интравитреальные инъекции, анти-VEGF-терапия

Для цитирования: Петрачков Д.В., Коробов Е.Н., Аржуханов Д.Д. Роль витрэктомии в лечении диабетической ретинопатии. *Офтальмология*. 2021;18(3S):718–726. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-718-726>

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

Конфликт интересов отсутствует

Role of Vitrectomy in the Treatment of Diabetic Retinopathy

D.V. Petrachkov, E.N. Korobov, D.D. Arzhukhanov

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):718–726

Diabetic retinopathy (DR) is a socially significant disease with a steady tendency to increase, in which there is a high risk of disability due to persistent loss of vision. There are three main pathogenetically substantiated methods of DR treatment: laser coagulation of the retina; intravitreal injections of VEGF inhibitors, steroid drugs; vitreoretinal surgery. In the later stages of DR, vitrectomy is the main method of its complications treating, but there is no clear understanding of the timeliness of this operation. The analysis of the results of original research on this problem is carried out. It has been shown that with the advent of new instruments, modified vitrector, operating microscopes, viewing systems and vitreoretinal combines, vitrectomy led to a change in the paradigm of DR treatment. These advances have resulted in better surgical control and greater precision, while at the same time shorter surgical times and fewer surgical complications. There is a tendency to perform vitrectomy at earlier stages of DR, which has a pathogenetic rationale. This could be a leap forward in the treatment of DR as a preventive measure against the development of proliferative DR.

Keywords: diabetic retinopathy, nonproliferative diabetic retinopathy, proliferative diabetic retinopathy, diabetic macular edema, DME, neovascularization of the retina, neovascularization of the optic nerve, vitrectomy, vitreoretinal surgery, laser coagulation of the retina, endothelial growth factor, VEGF, anti-VEGF therapy

For citation: Petrachkov D.V., Korobov E.N., Arzhukhanov D.D. Role of Vitrectomy in the Treatment of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3S):718–726. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-718-726>

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

There is no conflict of interests



АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время отмечается глобальная тенденция к увеличению заболеваемости сахарным диабетом (СД) не только в развитых, но и в развивающихся странах. По последним данным, примерно 486 миллионов людей во всем мире болеют СД [1–4], а к 2045 году ожидается рост заболеваемости до 628 миллионов случаев [5]. Примерно одна треть пациентов с СД имеет изменения сетчатки в виде прогрессирующих микрососудистых нарушений [6], вызывающих ее необратимое поражение в результате ишемии, повышения проницаемости и эндотелиальной дисфункции сосудов, именуемое диабетической ретинопатией (ДР) [7]. У каждого десятого пациента с ДР разовьется стадия заболевания, угрожающая потерей зрения [5]. Это частое осложнение диабета является одной из основных причин снижения зрения у населения трудоспособного возраста от 20 до 65 лет [8]. В России ежегодно выявляется около 19 400 новых случаев слепоты, существенная доля которых связана с ДР [9]. По данным Федерального регистра СД, в Российской Федерации насчитывается 580 тысяч пациентов с ДР, учитывая общую численность пациентов с СД [10]. Несмотря на то что ДР не является смертельным заболеванием, она приводит к эмоциональным расстройствам и снижает функциональную активность в повседневной жизни и, таким образом, значительно влияет на качество жизни людей [11, 12].

Помимо личных и финансовых затрат для пациентов, ДР связана со значительными экономическими последствиями для государственного здравоохранения, потому что расходы на лечение пациентов с ДР почти вдвое превышают затраты на людей без данной патологии [8, 13].

Все вышеуказанное делает ДР одной из основных проблем общественного здравоохранения. В связи с этим ранняя диагностика ДР и предотвращение ее развития необходимы, чтобы избежать или отсрочить потерю зрения и снизить сопутствующие затраты [11, 14]. Зачастую лечение осуществляют на развитых стадиях ДР, при которых изменения в сетчатке могут носить необратимый характер, а ее функции стойко утрачены. Особенно это касается хирургических методов лечения ДР, в частности витреоретинальной хирургии.

В мировой практике в большинстве случаев к витректомии прибегают при отсутствии эффекта от ранее проведенных методов лечения ДР (анти-VEGF-терапия, лазеркоагуляция сетчатки, стероидная терапия) и для лечения осложнений пролиферативной ДР (ПДР). При таком подходе зрительные функции нередко остаются сниженными [15–17], поэтому очень важно развивать новые и более эффективные стратегии профилактики и лечения ДР на ранних стадиях до формирования стойких необратимых изменений макулярной зоны сетчатки. Целью обзора стал анализ значимости витреоретинальной хирургии в современном понимании лечения ДР.

ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ДР

Гипергликемия вызывает активацию протеинкиназы C, активацию путей полиола и гексозамина, усиление продукции конечных продуктов гликирования и активных форм кислорода, активацию полимеразы и ренин-ангиотензиновой системы. Это приводит к усилению окислительного стресса, который вызывает раннюю нейродегенерацию и активацию воспалительных реакций [18].

На этом фоне возникает гипоксия эндотелия сосудов и слоев сетчатки, что приводит к увеличению выработки провоспалительных факторов, в том числе vascular endothelial growth factor (VEGF). Они способствуют структурным и функциональным изменениям, которые происходят во время прогрессирования ДР: возникают микроаневризмы, интравитреальные микрососудистые аномалии (ИРМА), рост новообразованных сосудов, просачивание через стенки капилляров с развитием макулярного отека, твердых экссудатов, ретинальных гемморрагий [18].

Следует отметить, что стекловидное тело играет ключевую роль в развитии ДР, поэтому ряд авторов предлагает термин — витреоретинопатия. Этот термин впервые предложен американским обществом ретинологов в 1983 году [19]. Так, структурные и молекулярные изменения стекловидного тела, наблюдаемые во время прогрессирования ДР, являются следствием метаболических и функциональных модификаций ткани сетчатки. Таким образом, изменения стекловидного тела отражают патологические процессы витреоретинального интерфейса. Эти явления вызваны гипоксией, оксидативным стрессом, воспалением, нейродегенерацией и лейкостазом, возникающими при СД [20]. В то же время изменения стекловидного тела могут оказывать патологическое воздействие на сетчатку при диабете, что приводит к активации «порочного круга», способствующего прогрессированию заболевания [18].

Высокая концентрация VEGF обуславливает рост новообразованных сосудов (ангиогенная фаза). Затем процесс в новообразованных сосудах может прогрессировать с образованием фиброваскулярной ткани. В какой-то момент происходит переход от ангиогенеза к фиброзу с развитием фазы фибротического замещения. Сам процесс перехода от ангиогенеза к фиброзу получил название ангиофибротического сдвига [21]. Механизмы, лежащие в основе этого процесса, полностью не выяснены. Возможным причинным фактором фиброза при ПДР является фактор роста соединительной ткани — connective tissue growth factor (CTGF). В ходе исследований была выявлена взаимосвязь между VEGF и CTGF, а их соотношение между собой является сильным предиктором ангиофибротического сдвига при ПДР [21]. Это означает, что увеличение уровня CTGF и/или снижение уровня VEGF нарушает баланс между CTGF и VEGF, вызывая тем самым ангиофибротический сдвиг, который приводит к развитию фиброза.

При прогрессировании пролиферации сокращается фиброваскулярная ткань (фаза контракции фиброза), в результате этого повышается вероятность повреждений новообразованных сосудов с формированием рецидивирующего гемофтальма. Это еще более усиливает фиброваскулярный процесс в стекловидном теле, что в конечном счете приводит к тракционной отслойке сетчатки (ТОС), разрывам сетчатки с формированием комбинированной тракционной и тракционно-регатогенной отслойки (ТРОС) [22].

Отдельно следует указать на развитие диабетического макулярного отека (ДМО) при ДР. Макулярный отек возникает в результате скопления жидкости в слоях сетчатки вокруг *fovea centralis* [23]. ДМО может проявляться как внутриклеточный (цитотоксический отек), так и внеклеточный (вазогенный отек).

ДМО напрямую связан с изменениями гематоретинального барьера [24]. Нарушения функции, связанные с нарушением гематоретинального барьера и изменениями стекловидного тела, которые приводят к развитию ДМО, включают: хронически повышенный уровень глюкозы в крови; высокое содержание холестерина; окислительный стресс, накопление медиаторов воспаления; гипоксию; ишемию; активацию клеток Мюллера, перicyтов и глиальных клеток [25].

У пациентов с ДМО сначала появляется цитотоксическая форма, а затем — вазогенная. Внутриклеточное накопление жидкости является результатом повышенной концентрации сорбита, лактата и фосфатов во внутриклеточном пространстве, что возникает вторично по отношению к гипергликемии. Внеклеточное накопление жидкости, которое является более частым и клинически значимым, определяется разницей осмотического и гидростатического давления в венах и артериолах сетчатки по сравнению с внеклеточным давлением [26]. Вазогенный отек приводит к накоплению жидкости в основном во внеклеточных тканях во внутреннем и внешнем ядерном слое сетчатки. При ДМО наблюдается утолщение сетчатки за счет скопления жидкости и наличия тракционного компонента.

В настоящее время выделяют следующие основные патогенетически обоснованные методы лечения ДР:

- 1) лазерная коагуляция сетчатки;
- 2) фармакотерапия — интравитреальные инъекции ингибиторов VEGF и стероидных препаратов;
- 3) витреоретинальная хирургия.

ЛАЗЕРКОАГУЛЯЦИЯ СЕТЧАТКИ (ЛКС) В ЛЕЧЕНИИ ДР

ЛКС следует разделять на панретиальную (ПЛКС) и макулярную (МЛКС).

ПЛКС является «золотым стандартом» терапии тяжелой непролиферативной диабетической ретинопатии (НПДР) и ПДР. Представляет интерес исследование Diabetic Retinopathy Study (DRS — 1971–1975 гг.) [27], которое указывает на то, что проведение ПЛКС помогает

снизить прогрессирование ДР до «стойкой потери зрения» в глазах с тяжелой НПДР и высоким риском развития ПДР.

Многоцентровое исследование Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), проведенное в 1991 г., показало, что при условии строгого динамического наблюдения за пациентом ПЛКС не рекомендуется на глазах с легкой или умеренной НПДР. Если ретинопатия является более выраженной, следует рассмотреть возможность проведения ПЛКС, и ее обычно не следует откладывать, если развилась стадия пролиферации с высоким риском [28].

Ранее оставался открытым вопрос об одновременном применении витрэктомии с ПЛКС при ПДР. Однако в 2020 году Y. Suzuki и соавт. провели исследование на 130 пациентах, среди которых в 67 случаях ПЛКС была выполнена перед витрэктомией, а в 63 — в конце операции. По результатам исследования тяжелое послеоперационное воспаление часто наблюдалось у пациентов, которым не проводили предоперационную ПЛКС, что могло быть связано с более высоким уровнем интравитреального интерлейкина-6 (ИЛ-6), который выступает в роли одного из важнейших провоспалительных цитокинов и является главным стимулятором синтеза печенью белков острой фазы, стимулятором пролиферации и дифференцировки В- и Т-клеток, стимулятором лейкоцитопоза. Однако следует отметить, что периферическую ЛКС следует проводить при витрэктомии, даже если ранее была проведена ПЛКС [29].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

На протяжении нескольких десятков лет с момента проведения исследования ETDRS для лечения ДМО в качестве «золотого стандарта» выступала МЛКС. Однако было очевидно, что необходим поиск более эффективных методов лечения, одним из которых и стала фармакотерапия. Наиболее широкое распространение из фармакологических препаратов для лечения ДР и ДМО получили ингибиторы VEGF и стероиды.

Многие исследования показывают достоверно хорошие анатомо-функциональные результаты в виде улучшения остроты зрения, уменьшения ДМО при применении ингибиторов VEGF. В литературе имеются данные, демонстрирующие регресс тяжести НПДР и уменьшение количества случаев прогрессирования заболевания от НПДР до ПДР при интравитреальном введении ингибиторов VEGF [15, 30–32].

Анти-VEGF-препараты получили также широкое распространение перед проведением витрэктомии при ДР. Так, D. Wang и соавт. в 2020 году провели метаанализ 26 рандомизированных контролируемых испытаний, включающих 1806 пациентов с ПДР. По результатам исследования использование анти-VEGF-терапии за 6–14 дней перед витрэктомией для лечения осложнений ПДР может значительно улучшить послеоперационную остроту зрения, сократить продолжительность операции и снизить

частоту рецидивирующего гемофтальма, а также дает удовлетворительный эффект в отношении снижения интраоперационного кровотечения [33].

Однако не стоит забывать и про так называемый crunch-syndrome, под которым подразумевают стремительное прогрессирование ТОС после интравитреальной терапии анти-VEGF у пациентов с ПДР. У. Тап и соавт. показали в обзоре, что анти-VEGF-препараты для интравитреального введения, в частности бевацизумаб, следует использовать с осторожностью у пациентов с тяжелой ПДР и ранее существовавшим эпимакулярным фиброзом. Пациентам, у которых перед плановой витрэктомией используют анти-VEGF-препарат, авторы рекомендуют внимательно следить за симптомами crunch-syndrome и незамедлительно приступить к хирургическому вмешательству в случае их появления [34].

Существует ряд статей, в которых описано, как анти-VEGF-терапия применяется в конце витрэктомии при ПДР [35, 36]. Основная цель такого подхода заключается в уменьшении риска послеоперационного кровоизлияния, при котором с большой степенью вероятности потребуется ревизия витреальной полости.

В качестве второй линии фармакотерапии ДМО применяют стероидные препараты для интравитреального введения. Их часто стали использовать в тех случаях, когда у пациента отсутствует эффект от монотерапии анти-VEGF-препаратами. Результаты протокола U из сети DRRCR показали, что применение импланта дексаметазона с анти-VEGF-препаратом (ранибизумаб) по сравнению с продолжающейся терапией только анти-VEGF в глазах со стойким ДМО и выраженным снижением остроты зрения привело к лучшему анатомо-функциональному результату [37]. Существуют статьи, в которых описывается снижение прогрессирования и тяжести ДР при использовании интравитреальных имплантов дексаметазона [38, 39].

Доступность кортикостероидов в форме имплантов с замедленным высвобождением препарата имеет потенциальные преимущества с точки зрения долгосрочности действия на авитреальных глазах [40].

ВИТРЕОРЕТИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

После проведения ПЛКС или анти-VEGF-терапии ДР возникает ряд осложнений, которые не позволяют придерживаться запланированной схемы лечения и требуют применения витреоретинальной хирургии [41, 42]. К одним из основных осложнений относится интравитреальное кровоизлияние, которое затрудняет офтальмоскопию глазного дна и не дает возможности оценить результат проводимого лечения, степень прогрессии ДР, формирование пролиферации. Офтальмоскопический контроль имеет огромное значение в лечении ДР и его необходимо добиваться в каждом случае, именно поэтому не рассасывающийся гемофтальм стал одним из первых показаний к витреоретинальной хирургии при ДР [43].

С тех пор как в 1970 году R. Machemer успешно выполнил первую витрэктомию через *pars plana* (ППВ) у пациента с диабетом по поводу нерассасывающегося кровоизлияния в стекловидное тело, витреоретинальная хирургия ДР прошла долгий путь [43]. Постепенно модернизировались хирургические инструменты, что привело к разработке бесшовных трехпортовых систем витрэктомии размерами 23, 25 и 27G. Использование систем малого калибра 25 и 27G снизило частоту послеоперационной гипотонии и кровоизлияний в стекловидное тело [44, 45].

Витреоретинальные комбайны стали более совершенными, с улучшенными аспирационно-ирригационными системами и оптимизированным интраоперационным контролем внутриглазного давления. Скорость резов витреотомов существенно увеличилась до 20 000 резов в минуту, в последнее время появились статьи по ультразвуковой витрэктомии [46]. Это позволило эффективно проводить удаление стекловидного тела с минимальными тракциями сетчатки, что, в свою очередь, снизило риск кровотечения и формирования ее ятрогенных разрывов.

Интраоперационные системы широкоугольного обзора, 3D-визуализация помогают сократить время операции и снизить количество осложнений по причине плохой видимости, а современные эндолазерные зонды позволяют выполнять коагуляцию сетчатки на крайней периферии, снижая риск послеоперационной пролиферации. Использование фармакологических препаратов еще больше снизило риск интраоперационного и послеоперационного кровотечения. Макулярные микро-структурные изменения теперь можно лучше оценить с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) с более высоким разрешением, данные которой позволяют прогнозировать функциональный результат после витрэктомии, особенно при макулярной патологии. Наиболее актуально применение интраоперационной ОКТ при ПДР для дифференцировки новообразованных сосудов от собственных сосудов сетчатки. Это имеет огромное значение для функционального послеоперационного результата, так как коагуляция ретинальных сосудов может привести к потере поля зрения с формированием скотом и снижением остроты зрения. Большим подспорьем также является использование интраоперационной ангиографии сетчатки со сверхшироким полем для оценки периферической ишемии с целью выявления фовеального статуса, а также участков ранней неоваскуляризации [47].

Выполнение витреоретинальной хирургии при ДР преследует несколько задач.

- Устранение непрозрачности сред. Это одна из самых важных проблем, так как только хорошая визуализация заднего отрезка глаза позволяет оценить состояние сетчатки, определить степень тяжести и стадию ДР, выполнить ПЛКС [48].
- Устранение переднезадних и тангенциальных тракций для предотвращения или устранения ТОС [49].

- Осуществление гемостаза [49].
- Удаление эпиретинального фиброза в макулярной зоне для улучшения функциональных показателей [50].
- Выполнение эндолазеркоагуляции для уменьшения ишемических зон сетчатки, блокирования разрывов сетчатки [51].
- Тампонирование витреальной полости одним из замещающих стекловидное тело веществ — газом или силиконовым маслом [52].

При решении всех вышеуказанных задач можно добиться основных целей витрэктомии при ДР. Учитывая то, что в настоящее время витреоретинальная хирургия применяется, как правило, при далеко зашедших стадиях ДР, а именно при ПДР, основная цель состоит в устранении ее проявлений (ТОС, ТРОС, гемофтальм), которые и являются показаниями к витрэктомии. При достижении этой цели удастся сохранить, а как правило, и улучшить остроту зрения и увеличить поле зрения [47, 48, 53].

В мировой литературе имеется огромное количество статей, посвященных лечению осложнений ПДР с помощью витрэктомии. Можно сказать, что витрэктомия выступает в качестве последней попытки сохранить глаз как орган с минимальными функциональными показателями при лечении ПДР, когда отсутствует эффект от ранее проведенной ПЛКС и анти-VEGF-терапии [48, 53].

Наиболее частым показанием для проведения ППВ при ДР является гемофтальм. Изначально врачи придерживались тактики консервативного лечения и в тех случаях, когда на протяжении длительного времени кровоизлияние не рассасывалось, прибегали к витрэктомии. Однако анализ витрэктомии при диабетической ретинопатии (DRVS) показал явную пользу от более раннего хирургического вмешательства у пациентов с диабетом 1-го типа, поскольку отсрочка операции может привести к развитию агрессивной фиброваскулярной пролиферации с повышенным риском ТОС. Результаты DRVS показали, что у 25 % пациентов после ППВ восстановилась острота зрения до 20/40 или выше по сравнению с 15 % пациентов после консервативного лечения [49].

При диабете 2-го типа в данном исследовании авторы предлагали более длительное консервативное лечение. Однако с момента публикации DRVS прошло более 35 лет, за это время витреоретинальная хирургия достигла большого прогресса. Это привело к появлению тенденции более ранней витрэктомии при гемофтальме на фоне ДР. В настоящее время общая парадигма заключается в ведении пациентов в течение примерно 4 недель с даты кровоизлияния в стекловидное тело с последующей ППВ при отсутствии признаков рассасывания или субъективного улучшения у пациента [54].

По данным литературы, наличие неоваскуляризации корня радужки блокирует дренаж жидкости из глаза и таким образом замедляет рассасывание гемофтальма [52]. В связи с этим данный симптом является показанием для ранней витрэктомии.

ТОС представляет собой одно из грозных проявлений ПДР и возникает, когда сократительные силы в стекловидном теле и неоваскулярной ткани приводят к отслоению нейросенсорной сетчатки от пигментного эпителия. ТОС является еще одним частым показанием к витрэктомии у пациентов с ПДР [55].

Витреоретинальная хирургия при ТОС с вовлечением макулярной зоны должна быть выполнена на ранней стадии во избежание необратимой потери зрения. В тех случаях, когда ТОС располагается парамакулярно, но отмечается ее прогресс, необходимо также раннее хирургическое вмешательство [16, 52, 56].

Чрезмерное растяжение истонченной ишемизированной сетчатки за счет фиброваскулярной пролиферации при ПДР может привести к разрыву сетчатки и к развитию ТРОС. В таких случаях ППВ должна быть выполнена как можно скорее, поскольку отслойка может быстро прогрессировать с развитием полной слепоты [57].

Учитывая вышесказанное, можно отметить тенденцию к более раннему проведению витрэктомии, в результате этого показания к витрэктомии при ДР значительно расширились от не рассасывающегося гемофтальма, ТОС и ТРОС [48] до эпиретинального фиброза, витреомакулярной тракции (ВМТ), кистозного макулярного отека, макулярного разрыва, ретиношизиса, ишемии заднего и переднего сегмента глаза в виде неоваскуляризации радужной оболочки и неоваскулярной глаукомы [45, 52, 58]. Данная тенденция наблюдается во всей витреоретинальной хирургии, а не только при ДР. Расширению показаний к витрэктомии послужили развитие инструментального и технического оснащения операционных и усовершенствование самой техники операции при ДР [47].

Развитие фиброваскулярной пролиферации приводит к тракции сетчатки в макулярной зоне с развитием в ней отслойки, макулярного разрыва, премакулярного кровоизлияния, витреомакулярного тракционного синдрома. Все эти изменения витреомакулярного интерфейса приводят к снижению зрения, а их долгое существование — к стойкой его утрате [50, 59].

Так, витрэктомия при диабетическом макулярном отеке стала занимать определенную нишу в лечении данной патологии. Существующие в мировой литературе данные по лечению ДМО без тракционных компонентов с помощью ППВ противоречивы. Ряд исследований показывает хорошие обнадеживающие результаты [50, 59, 60]. D.J. Browning и соавт. в 2016 году выполнили витрэктомию у 45 пациентов с диабетическим макулярным отеком и получили среднее улучшение остроты зрения с 20/100 до 20/63 [50]. Точно так же метаанализ витрэктомии при ДМО на 857 глазах показал улучшение остроты зрения в значительной части случаев, особенно когда во время операции был выполнен пилинг внутренней пограничной мембраны [59]. Тем не менее другие метаанализы не отразили преимущества витрэктомии ни в функциональном, ни в структурном отношении по сравнению с МЛКС в отдаленном периоде [61].

Большое разнообразие результатов витрэктомии при ДМО, представленных во многих публикациях, подчеркивает неоднородность включенных в исследование пациентов, различные стадии ДР, продолжительность отека и непоследовательность используемых хирургических подходов [62]. Одним из ограничений этих исследований также является то, что большинство пациентов, перенесших витрэктомию по поводу ДМО, ранее имели множество других неудачных схем лечения в виде МЛКС и анти-VEGF-терапии, и витрэктомию применяли в качестве завершающего этапа терапии ДМО.

Таким образом, большинство пациентов в опубликованных работах могут иметь плохой прогноз относительно разрешения отека при множестве неудачных подходов к лечению и необратимое повреждение фоторецепторов из-за длительно существующего отека.

Несмотря на то что частота неудач при лечении ДМО методом анти-VEGF-терапии достаточно высока, она остается терапией первой линии при наличии этого состояния. Однако если к отеку в макулярной зоне присоединяется тракционный компонент, то в качестве терапии первой линии может выступать витреоретинальная хирургия. Следует отметить, что в мировой практике такой подход не приветствуется, учитывая сложность выполнения операции, которая требует хорошего материально-технического оснащения, большого опыта хирурга. Витрэктомия при ДР также сопряжена с рядом возможных интраоперационных осложнений: ятрогенными разрывами сетчатки [54, 63], отеком роговицы [64], повреждением хрусталика [52], интраоперационным кровотечением [52] и рядом послеоперационных осложнений в виде катаракты — 39–57 % [51, 65], рецидивирующего гемофтальма — 11,4–20,0 % [66, 67], отслойки сетчатки — 1,5–4,3 % [68, 69], повышения внутриглазного давления — 7,9–20,0 % [70, 71], неоваскулярной глаукомы — 3,2–7,1 % [53, 72], субатрофии глазного яблока — 1 % [73], эндофтальмита — 0,039 % [72].

Технологические достижения в области витреоретинальной хирургии с внедрением микроинвазивной витрэктомии и оптимизированных витреоретинальных комбайнов с контролем внутриглазного давления позволили значительно уменьшить хирургические осложнения на глазах, подвергающихся витрэктомии. Так, D.C. Branisteanu и соавт. провели большое исследование на 1129 пациентах по использованию инструментов разного калибра в лечении пациентов с ДР. Применение инструментов 23G в сравнении с 20G уменьшало время выполнения операции, а послеоперационный период протекал более спокойно и быстро. Основные интра- и послеоперационные осложнения возникали реже при витрэктомии 23G и были представлены ятрогенными разрывами сетчатки, рецидивирующими кровоизлияниями, повторной отслойкой сетчатки и неоваскулярной глаукомой [58]. В последнее время все чаще проводятся комбинированные операции: факоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы и ППВ,

особенно когда помутнение слоев хрусталика мешает хорошей визуализации глазного дна, что позволяет проводить детальную офтальмоскопию и своевременно выявлять прогрессирование ДР в послеоперационном периоде [51].

В эру фармакологической терапии на первое место в качестве первичного метода лечения ДР выступает анти-VEGF-терапия. Интравитреальные инъекции имеют аналогичные с витрэктомией интра- и послеоперационные осложнения [15, 74], но степень выраженности их и частота возникновения ниже. Однако интравитреальные инъекции требуют многократного применения, что увеличивает риск осложнений. Таким образом, значимые осложнения при витрэктомии составляют около 1 %, что сопоставимо с совокупной частотой серьезных осложнений при многократных инъекциях анти-VEGF-препаратов, что описано в течение многих лет [75].

Возможность снижения ответа на анти-VEGF-терапию после витрэктомии также использовалась в качестве аргумента против проведения витрэктомии на глазах с НПДР. Тем не менее данные из DRCR Network позволяют предположить, что предшествующая витрэктомия не влияет на эффективность более поздней анти-VEGF-терапии [76]. C.S. Laugesen и соавт. провели инъекции ранибизумаба по поводу диабетического макулярного отека на 30 глазах, ранее подвергшихся витрэктомии. Согласно их заключению интравитреальные инъекции анти-VEGF-препаратов могут быть эффективными на глазах с ранее проведенной витрэктомией, однако ответ может быть разным и его следует тщательно контролировать [77]. Таким образом, витрэктомия может быть выполнена без опасения того, что последующая анти-VEGF-терапия будет неэффективной.

В поддержку проведения ранней витрэктомии может выступать тот факт, что при использовании консервативных методов лечения ДР, как правило, требуется их многократное применение, а при витрэктомии можно добиться быстрого эффекта при однократном проведении. Так, Elhamid и соавт. сравнили эффективность лечения гемофтальма методом ранней витрэктомии и интравитреальных инъекций афлиберцепта с последующей ПЛКС. Согласно их заключению оба способа являются эффективными и безопасными методами лечения кровоизлияния в стекловидное тело при ДР, однако ранняя витрэктомия приводит к более быстрому улучшению зрения с меньшей частотой рецидивов по сравнению с анти-VEGF-терапией [78].

Стоимость лечения ДР имеет важное значение в выборе метода терапии. L. James и соавт. провели метаанализ, основной задачей которого было оценить стоимость и рентабельность ранней витрэктомии по сравнению с ПЛКС и интравитреальным введением ранибизумаба при ПДР без макулярного отека. Смоделированная стоимость QALY (quality-adjusted life years — годы жизни с поправкой на качество) лечения ПДР в течение первых 2 лет в стационаре составила 163 988 долларов в группе

ПЛКС, 436 992 доллара в группе ранибизумаба и 181 144 доллара в группе ППВ. По прошествии 2 лет стоимость QALY лечения в стационаре составила 61 695 долларов в группе ПЛКС, 338 348 долларов в группе ранибизумаба и 63 942 доллара США в группе ППВ [17]. Таким образом, ранняя ППВ как стратегия лечения ПДР без макулярного отека демонстрирует рентабельность, аналогичную ПЛКС, и более благоприятную рентабельность по сравнению с анти-VEGF-терапией в краткосрочной перспективе. Это преимущество ППВ перед анти-VEGF-терапией сохраняется, если учесть затраты на весь срок лечения.

Возможно предположить, что при НПДР глаза с аномалиями витреомакулярного интерфейса могут иметь хороший прогноз при хирургическом вмешательстве, а ППВ выступать как лечение первой линии. К таким изменениям относят эпиретинальные мембраны, витреомакулярную тракцию и адгезию, утолщенный гиалоид, локальную фовеальную отслойку с тракцией, тракционную отслойку сетчатки. Микроинвазивная витрэктомия может быть показана для пациентов со значительным макулярным отеком с тракционным компонентом, особенно у тех, кто имеет проблемы с соблюдением режима лечения, не в состоянии часто ездить на приемы или с оплачивать инъекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С развитием современных технологий в офтальмологии появились новые системы визуализации структур сетчатки и патологических изменений, технологии, позволяющие качественно и количественно оценить изменения при ДР. Все это обеспечит в будущем при наличии четкого алгоритма своевременное первичное или повторное лечение ДР. Несмотря на присутствие новых субпороговых методик, МЛКС отошла на второй план относительно анти-VEGF-терапии при ДМО, хотя ПЛКС по-прежнему имеет свою нишу при лечении тяжелых случаев НПДР и ПДР с целью контроля развития пролиферации.

В настоящее время существуют эффективные фармпрепараты для лечения ДМО и ДР, которыми являются ингибиторы VEGF, однако они не идеально подходят для всех групп пациентов, учитывая необходимые для терапии финансовые и временные затраты. Возможно, в будущем технологии, такие как портовая система доставки, могут существенно снизить финансовую нагрузку на пациентов и уменьшить количество визитов пациента к офтальмологу.

Появление новых инструментов, модифицированных витреотомов, операционных микроскопов, систем обзора и витреоретинальных комбайнов ППВ привело к изменению парадигмы лечения ДР. Эти достижения обеспечили лучший хирургический контроль и большую точность, а также одновременно меньшее время операции и операционных осложнений. По мере накопления информации относительно патогенеза ПДР появилась уверенность, что хирургическое вмешательство может помочь предотвратить развитие отдаленных осложнений ДР. За счет полного удаления стекловидного тела осуществляется диффузия кислорода к внутренним слоям сетчатки и в то же время снижается рост фиброваскулярных мембран из-за отсутствия каркаса для пролиферации. Проведение эндолазеркоагуляции также снижает площадь ишемической сетчатки и тем самым предотвращает активную неоваскуляризацию. Таким образом, проведение ранней витрэктомии при ДР имеет патогенетическое обоснование. Однако каждый случай требует индивидуального подхода.

Анти-VEGF-препараты для интравитреального введения можно вводить перед операцией, чтобы снизить риск интраоперационного кровотечения. В настоящее время возможно добиться анатомического успеха в большинстве случаев с восстановлением предметного зрения на многих глазах после операции, которые в противном случае были бы потеряны при ПЛКС, анти-VEGF-терапии. Необходимы крупные испытания, сравнивающие анти-VEGF-терапию с витрэктомией при НПДР, поскольку должны быть более определенные результаты, чтобы расширить наше понимание потенциальных преимуществ витрэктомии при ДР.

Целью лечения ДР остается достижение максимального снижения клинических проявлений заболевания в кратчайшие сроки с наименьшим количеством побочных явлений, с наибольшей продолжительностью эффекта от проводимой терапии и наименее финансово затратные. Возможно, одним из таких способов будет выступать витреоретинальная хирургия. В связи с этим следует разработать новые руководящие принципы и расширить показания для использования витрэктомии при лечении диабетических осложнений, включая ДМО и НПДР.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Петрачков Д.В. — концепция, редактирование текста;
Коробов Е.Н. — сбор и обработка материала, написание текста;
Аржуханов Д.Д. — сбор и обработка материала.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed; 2019.
2. Lee R., Wong T.Y., Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis (Lond)*. 2015;2:17. DOI: 10.1186/s40662-015-0026-2
3. WHO. Global Report on Diabetes; 2016:88. <https://www.who.int/publications/item/9789241565257>
4. Yau J., Rogers S., Kawasaki R. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012;35:556–564. DOI: 10.2337/dc11-1909
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels:IDF; 2017.
6. Липатов Д.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. Эпидемиология диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным федерального регистра пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.). *Сахарный диабет*. 2018;21(4):230–240. [Lipatov D.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V. Trends in the epidemiology of diabetic retinopathy in Russian Federation according to the federal diabetes register (2013–2016). *Diabetes Mellitus*. 2018;21(4):230–240 (In Russ.)]. DOI: 10.14341/DM9797
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2017;20(1S):1–121. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. Standards of spe-

Д.В. Петрачков, Е.Н. Коробов, Д.Д. Аржуханов

Контактная информация: Коробов Егор Николаевич egorkorobov1991@mail.ru

Роль витрэктомии в лечении диабетической ретинопатии

- cialized diabetes care. *Diabetes Mellitus = Sakharanii Diabet* 2017;20(1S):1–121 (In Russ.]. DOI: 10.14341/DM20171S8
8. Maniadiakis N., Konstantakopoulou E. Cost effectiveness of treatments for diabetic retinopathy: a systematic literature review. *PharmacoEconomics*. 2019;37(8):995–1010. Accessed April 22, 2019. DOI: 10.1007/s40273-019-00800-w
 9. *Здравоохранение в России*. Под ред. Шаповала И.Н., Никитиной С.Ю. М.: Росстат; 2019. [Healthcare in Russia. ed. Shapovalov I.N., Nikitinoj S.Yu. Moscow: Rosstat; 2019 (In Russ.)].
 10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13–41. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes Mellitus = Sakharanii Diabet* 2017;20(1):13–41 (In Russ.)]. DOI: 10.14341/DM8664
 11. Simo-Servat O., Hernandez C., Simo R. Diabetic retinopathy in the context of patients with diabetes. *Ophthalmic Research*. 2019;62(4):211–217. DOI: 10.1159/000499541
 12. Ивахненко О.И., Нероев В.В., Зайцева О.В. Возрастная макулярная дегенерация и диабетическое поражение глаз. Социально-экономические аспекты заболеваемости. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(1):123–129. [Ivakhnenko O.I., Neroev V.V., Zaytseva O.V. Age-related macular degeneration and diabetic eye lesion. Socio-economic aspects. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii* 2021; 137(1):123–129 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2021137011123
 13. Stitt A., Curtis T., Chen M. The progress in understanding and treatment of diabetic retinopathy. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2016;51:156–186. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2015.08.001
 14. Ting D., Cheung G., Wong T. Diabetic retinopathy: global prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2016;44(4):260–277. DOI: 10.1111/ceo.12696
 15. Mansour S., Browning D., Wong K. The Evolving Treatment of Diabetic Retinopathy. *Clinical Ophthalmology*. 2020;14:653–678. Accessed March 19, 2020. DOI: 10.2147/OPHT.S236637
 16. Gupta V., Fernando J. Arevalo. Surgical Management of Diabetic Retinopathy. *Middle East African Journal of Ophthalmology*. 2013;20(4):283–292. DOI: 10.4103/0974-9233.120003
 17. Lin J., Chang J., Yannuzzi N. Cost Evaluation of Early Vitrectomy versus Panretinal Photocoagulation and Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 2018;125(9):1393–1400. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.02.038
 18. Nawaza I., Rezzolaa S., Cancarini A. Human vitreous in proliferative diabetic retinopathy: Characterization and translational implications. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2019;72:100756. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2019.03.002
 19. The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology*. 1983;90(2):121–125. DOI: 10.1016/s0161-6420(83)34588-7
 20. Hernández C., Simó-Servat A., Bogdanov P., Simó R. Diabetic retinopathy: new therapeutic perspectives based on pathogenic mechanisms. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2017;40(9):925–935. DOI: 10.1007/s40618-017-0648-4
 21. Van Geest R., Lesnik-Oberstein S., Tan H. A shift in the balance of vascular endothelial growth factor and connective tissue growth factor by bevacizumab causes the angiofibrotic switch in proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(4):587–590. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-301005
 22. Балашевич Л.И., Измайлова А.С. Диабетическая офтальмопатия. СПб.: Человек; 2012. [Balashevich L.I., Izmaylova A.S. Diabetic ophthalmopathy. Saint-Peterburg: Chelovek; 2012 (In Russ.)].
 23. Cunha-Vaz J. Mechanisms of retinal fluid accumulation and blood-retinal barrier breakdown. *Dev. Ophthalmol*. 2017;58:11–20. DOI: 10.1159/000455265
 24. Coscas G., Cunha-Vaz J., Soubbrane G. Macular edema: definition and basic concepts. *Dev. Ophthalmol*. 2017;58:1–10. DOI: 10.1159/000455264
 25. Zhang X., Zeng H., Bao S. Diabetic macular edema: new concepts in pathophysiology and treatment. *Cell Biosci*. 2014;4:27. Accessed May 14, 2014. DOI: 10.1186/2045-3701-4-27
 26. Daruich A., Matet A., Moulin A. Mechanisms of macular edema: beyond the surface. *Prog. Retin. Eye Res*. 2018;63:20–68. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.006
 27. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *American Journal of Ophthalmology*. 1976;81:383–396. DOI: 10.1016/0002-9394(76)90292-0
 28. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. *Ophthalmology*. 1991;98(5Suppl):766–785. DOI: 10.1016/S0161-6420(13)38011-7
 29. Suzuki Y., Adachi K., Maeda N. Proliferative diabetic retinopathy without preoperative pan-retinal photocoagulation is associated with higher levels of intravitreal IL-6 and postoperative inflammation. *International Journal of Retina and Vitreous*. 2020;6:24. Accessed June 8, 2020. DOI: 10.1186/s40942-020-00222-3
 30. Будзинская М.В., Плюхова А.А., Торопыгин С.Г. Современный взгляд на лечение экссудативной формы возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(5):107–115. [Budzinskaya M.V., Plyukhova A.A., Toropygin S.G. Modern view on the treatment of wet-AMD patients. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii* 2019;135(5):107–115 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2019135051107
 31. Ip M.S., Domalpally A., Sun J.K., Ehrlich J.S. Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and base-line risk factors for worsening retinopathy. *Ophthalmology*. 2015;122(2):367–374. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.08.048
 32. Bressler S., Oda I., Glassman A. Changes in diabetic retinopathy severity when treating diabetic macular edema with ranibizumab: DRCR. Net protocol I 5-year report. *Retina*. 2018;38(10):1896–1904. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002302
 33. Wang D., Zhao X., Zhang W. Perioperative anti-vascular endothelial growth factor agents treatment in patients undergoing vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy: a network meta-analysis. *Scientific Reports*. 2020;10(1):18880. Accessed November 3, 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-75896-8
 34. Tan Y., Fukutomi A., Sun M. Anti-VEGF Crunch Syndrome in Proliferative Diabetic Retinopathy: A Review. *Surv Ophthalmol*. 2021;S0039-6257(21)00074-6. Accessed March 8, 2021. DOI: 10.1016/j.survophthal.2021.03.001
 35. Jiang T., Gu J., Zhang P. The effect of adjunctive intravitreal conbercept at the end of diabetic vitrectomy for the prevention of post-vitrectomy hemorrhage in patients with severe proliferative diabetic retinopathy: a prospective, randomized pilot study. *BMC Ophthalmol*. 2020;20(1):43. DOI: 10.1186/s12886-020-1321-9
 36. Antoszyk A., Glassman A., Beaulieu W. DRCR Retina Network. Effect of intravitreal aflibercept vs vitrectomy with panretinal photocoagulation on visual acuity in patients with vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(23):2383–2395. DOI: 10.1001/jama.2020.23027
 37. Maturi R., Glassman A., Liu D. Effect of adding dexamethasone to continued ranibizumab treatment in patients with persistent diabetic macular edema: a DRCR network phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(1):29–38. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2017.4914
 38. Iglicki M., Zur D., Busch C. Progression of diabetic retinopathy severity after treatment with dexamethasone implant: a 24-month cohort study the 'DR-Pro-DEX Study'. *Acta Diabetol*. 2018;55:541–547. DOI: 10.1007/s00592-018-1117-z
 39. Wykoff C., Chakravarthy U., Campochiaro P. Long-term effects of intravitreal 0.19 mg fluocinolone acetonide implant on progression and regression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2017;124(4):440–449. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.11.034
 40. Pessoa B., Coelho J., Correia N. Fluocinolone acetonide intravitreal implant 190 mug (LUVIEN(R)) in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes for the treatment of chronic diabetic macular edema. *Ophthalmic Res*. 2018;59(2):68–75. DOI: 10.1159/000484091
 41. Gross J., Glassman A., Jampol L. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research N. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(20):2137–2146. DOI: 10.1001/jama.2015.15217
 42. Wubben T., Johnson M. Anti-VEGF Treatment Interruption Study Group. Anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: consequences of inadvertent treatment interruptions. *Am J Ophthalmol*. 2019;204:13–18. DOI: 10.1016/j.ajo.2019.03.005
 43. Machemer R., Buettner H., Norton E., Parel J. Vitrectomy: a pars plana approach. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1971;75(4):813–820.
 44. Khan M., Kuley A., Riemann C. Long-term visual outcomes and safety profile of 27-gauge pars plana vitrectomy for posterior segment disease. *Ophthalmology*. 2018;125(3):423–431. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.09.013
 45. Yokota R., Inoue M., Itoh Y. Comparison of microincision vitrectomy and conventional 20-gauge vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2015;59(5):288–294. DOI: 10.1007/s10384-015-0396-y
 46. Rizzo S., Fantoni G., Mucciolo D. Ultrasound in vitrectomy an alternative approach to traditional vitrectomy techniques. *Retina*. 2020;40(1):24–32. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002354
 47. Berrocal M., Acaba L., Chenworth M. Surgical Innovations in the Treatment of Diabetic Macular Edema and Diabetic Retinopathy. *Current Diabetes Reports*. 2019;19(10):106. Accessed September 16, 2019. DOI: 10.1007/s11892-019-1210-x
 48. Smiddy W., Flynn H. Vitrectomy in the management of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*. 1999;43(6):491–507. DOI: 10.1016/s0039-6257(99)00036-3
 49. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Two-year results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 2. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:1644–1652.
 50. Browning D., Lee C., Stewart M., Landers M. Vitrectomy for center-involved diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:735–742. DOI: 10.2147/OPHT.S104906
 51. Silva P., Diala P., Hamam R. Visual outcomes from pars plana vitrectomy versus combined pars plana vitrectomy, phacoemulsification, and intraocular lens implantation in patients with diabetes. *Retina*. 2014;34(10):1960–1968. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000171
 52. Sharma T., Fong A., Lai T. Surgical treatment for diabetic vitreoretinal diseases: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016;44(4):340–354. DOI: 10.1111/ceo.12752
 53. Конаволова К.И., Шишкин М.М., Файзрахманов Р.Р. Эффективность многоэтапного хирургического лечения диабетической ретинопатии, осложненной начальной катарактой. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(6-2):171–176. [Konavolova K.I., Shishkin M.M., Fayzrahmanov R.R. Effectiveness of multistage surgical treatment of advanced proliferative diabetic retinopathy complicated with primary cataract. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2020;136(6-2):171–176 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2020136062171
 54. Gupta B., Sivaprasad S., Wong R. Visual and anatomical outcomes following vitrectomy for complications of diabetic retinopathy: The Drive UK study. *Eye (Lond)*. 2012;26:510–516. DOI: 10.1038/eye.2011.321
 55. Iyer S., Regan K., Burnham J. Surgical management of diabetic tractional retinal detachments. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(6):780–809. DOI: 10.1016/j.survophthal.2019.04.008

56. Stewart M., Browning D., Landers M. Current management of diabetic tractional retinal detachments. *Indian J Ophthalmol.* 2018;66(12):1751–1762. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1217_18
57. Kikushima W., Imai A., Hirano T. Quick Referral and Urgent Surgery to Preempt Foveal Detachment in Retinal Detachment Repair. *Asia Pac J of Ophthalmol.* 2014;3(3):141–145. DOI: 10.1097/APO.0b013e3182a81240
58. Brănișteanu D., Bilha A., Moraru A. Vitrectomy surgery of diabetic retinopathy complications. *Rom J Ophthalmol.* 2016;60(1):31–36.
59. Hu X., Liu H., Wang L. Efficacy and safety of vitrectomy with internal limiting membrane peeling for diabetic macular edema: a meta-analysis. *Int J Ophthalmol.* 2018;11(11):1848–1855. DOI: 10.18240/ijo.2018.11.18
60. Jackson T., Nicod E., Angelis A. Pars plana vitrectomy for diabetic macular edema. A Systematic Review, Meta-Analysis, and Synthesis of Safety Literature. *Retina.* 2017;37(5):886–895. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001280
61. Simunovic M., Hunyor A., Ho I. Vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol.* 2014;49(2):188–195. DOI: 10.1016/j.cjco.2013.11.012
62. Adelman R., Parnes A., Michalewska Z. Strategy for the management of diabetic macular edema: the European vitreo-retinal society macular edema study. *BioMed Research International.* 2015; 2015:352487. DOI: 10.1155/2015/352487
63. Farouk M., Naito T., Sayed K. Outcomes of 25-gauge vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249:369–376. DOI: 10.1007/s00417-010-1506-7
64. Chen W., Lin C., Ko P. In vivo confocal microscopic findings of corneal wound healing after corneal epithelial debridement in diabetic vitrectomy. *Ophthalmology.* 2009;116:1038–1047. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.01.002
65. Holekamp N., Bai F., Shui Y. Ischemic diabetic retinopathy may protect against nuclear sclerotic cataract. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(4):543–550. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.05.013
66. Khuthaila M., Hsu J., Chiang A. Postoperative vitreous hemorrhage after diabetic 23-gauge pars plana vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(4):757–763. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.11.004
67. Lee B., Yu H. Vitreous hemorrhage after the 25-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Retina.* 2010;30(10):1671–1677. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181d3cfb79
68. Jackson T., Johnston R., Donachie P. The Royal College of Ophthalmologists' national ophthalmology database study of vitreoretinal surgery: Report 6, diabetic vitrectomy. *JAMA Ophthalmology.* 2016;134(1):79–85. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4587
69. Ehrlich R., Goh Y., Ahmad N., Polkinghorne P. Retinal breaks in small-gauge pars plana vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(5):868–872. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.10.015
70. Koreen L., Yoshida N., Escario P. Incidence of risk factors for, and combined mechanism of late-onset openangle glaucoma after vitrectomy. *Retina.* 2012;32(1):160–167. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318217fffb
71. Lalezary M., Kim S.J., Jiramongkolchai K., Recchia F.M., Agarwal A., Sternberg J.P. Long-term trends in intraocular pressure after pars plana vitrectomy. *Retina.* 2011;31(4):679–685. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181ff0d5a
72. Yau G., Silva P., Arrigg P. Postoperative Complications of Pars Plana Vitrectomy for Diabetic Retinal Disease. *Semin Ophthalmol.* 2018;33(1):126–133. DOI: 10.1080/08820538.2017.1353832
73. Tao Y., Jiang Y., Li X. Long-term results of vitrectomy without endotamponade in proliferative diabetic retinopathy with tractional retinal detachment. *Retina.* 2010;30:447–451. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181d374a5
74. Rodríguez M., Pérez S., Mena-Mollá S. Oxidative Stress and Microvascular Alterations in Diabetic Retinopathy: Future Therapies. *Oxid Med Cell Longev.* 2019;2019:4940825. DOI: 10.1155/2019/4940825
75. Mitchell P., Bandello F., Schmidt-Erfurth U. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118(4):615–625. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.031
76. Bressler S.B., Melia M., Glassman A.R. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Ranibizumab plus prompt or deferred laser for diabetic macular edema in eyes with vitrectomy before anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina.* 2015;35:2516–2528. DOI: 10.1097/IAE.0000000000000617
77. Laugesen C., Ostri C., Brynskov T. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular oedema in previously vitrectomized eyes. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(1):28–32. Accessed July 30, 2016. DOI: 10.1111/aos.13160
78. Elhamid A., Mohamed A., Khattab A. Intravitreal Afibercept injection with Pan-retinal photocoagulation versus early Vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage: randomized clinical trial. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):130. Accessed April 6, 2020. DOI: 10.1186/s12886-020-01401-4

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Петрачков Денис Валерьевич
кандидат медицинских наук, заведующий отделом «Инновационные витреоретинальные технологии»
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4757-5584>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Коробов Егор Николаевич
кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела «Инновационные витреоретинальные технологии»
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-3254-4451>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Аржуханов Дмитрий Данильевич
аспирант отдела «Инновационные витреоретинальные технологии»
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-9158-697X>

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
Petrachkov Denis V.
PhD, head of the Department of innovative vitreoretinal technologies
Rossolimo str., 11A,B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4757-5584>

Research Institute of Eye Diseases
Korobov Egor N.
PhD, junior researcher of the Department of innovative vitreoretinal technologies
Rossolimo str., 11A,B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3254-4451>

Research Institute of Eye Diseases
Arzhukhanov Dmitry D.
postgraduate of the Department of innovative vitreoretinal technologies
Rossolimo str., 11A,B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9158-697X>

Томографические параметры рецидивирующего течения макулярного отека при окклюзии вен сетчатки на фоне антиангиогенной терапии

Д.Ю. Хохлова¹И.А. Лоскутов²

¹ МАУЗ «Городская клиническая больница № 11»
ул. Дзержинского, 17а, Челябинск, 454129, Российская Федерация

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3S):727-734

Цель: определить томографические параметры макулярной зоны, влияющие на рецидивирующее течение макулярного отека при окклюзии вен сетчатки. **Пациенты и методы:** в ретроспективное исследование были включены 54 пациента (54 глаза) с макулярным отеком давностью не более 3 месяцев, у которых после трех инъекций афлиберцепта наблюдалась полная резорбция отека с его последующим рецидивом, что требовало продолжения терапии. Проведено стандартное офтальмологическое обследование, спектральная оптическая когерентная томография, интравитреальное введение афлиберцепта по стандартной методике, статистический анализ данных. **Результаты:** рецидив макулярного отека развивался в среднем через $6,3 \pm 1,2$ недели после трех инъекций афлиберцепта. Нами выявлены наиболее значимые прогностические томографические параметры, влияющие на рецидивирующее течение макулярного отека на фоне интравитреального введения афлиберцепта: толщина сетчатки в фовеа более 500 мкм (OR 2,1, $p = 0,01$), наличие отслойки нейроэпителия (OR 5,1, $p = 0,001$), наличие гиперрефлективных включений (OR 3,7, $p = 0,03$), альтерация наружной пограничной мембраны (OR 4,7, $p = 0,01$), альтерация внутренних, наружных сегментов фоторецепторов и зоны их сочленения (OR 3,4, $p = 0,01$), альтерация комплекса «пигментный эпителий / мембрана Бруха» (OR 2,1, $p = 0,02$). **Заключение.** На рецидивирующее течение макулярного отека при окклюзии вен сетчатки на фоне антиангиогенной терапии влияют исходные томографические параметры. Полученные нами результаты могут иметь значение в прогнозировании длительности и результативности лечения у конкретного пациента в начале заболевания, что делает подход к ведению более персонализированным, перспективным в экономическом, социальном и психологическом аспекте.

Ключевые слова: макулярный отек, афлиберцепт, окклюзия вен сетчатки, антиангиогенная терапия, спектральная оптическая когерентная томография

Для цитирования: Хохлова Д.Ю., Лоскутов И.А. Томографические параметры рецидивирующего течения макулярного отека при окклюзии вен сетчатки на фоне антиангиогенной терапии. *Офтальмология*. 2021;18(3S):727-734. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-727-734>

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

Конфликт интересов отсутствует

Tomographic Parameters of Recurrent Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion during Antiangiogenic Therapy

D.Yu. Khokhlova¹, I.A. Loskutov²

¹ State Clinical Hospital № 11
Dzerzhinsky str., 17A, Chelyabinsk, 454129, Russian Federation

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



D.Yu. Khokhlova, I.A. Loskutov

Contact information: Khokhlova Daria Y. dar.yu@mail.yu

Tomographic Parameters of Recurrent Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion during...

ABSTRACT**Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):727–734**

Purpose: to establish the tomographic parameters to predict the recurrent of macular edema due to retinal vein occlusion. **Patients and methods.** This is a retrospective study of 54 patients (54 eyes) with macular edema, no more than 3 months old, who had recurrent of macular edema after 3 intravitreal injections of aflibercept. Standard ophthalmological examination, spectral optical coherence tomography, intravitreal injections of aflibercept according to instruction, and statistical analysis of the data were conducted. **Results.** Recurrence of macular edema developed on average 6.3 ± 1.2 weeks after three injections of aflibercept. We identified of the most significant prognostic tomographic parameters affecting the recurrent of macular edema during intravitreal injections of aflibercept — central foveal thickness $> 500 \mu\text{m}$ (OR 2.1, $p = 0.01$), the presence of serous retinal detachment (OR 5.1, $p = 0.001$), the presence of hyperreflective foci (OR 3.7, $p = 0.03$), alteration of external limiting membrane (OR 4.7, $p = 0.01$), disruption of the photoreceptor innersegment/outer segment junction (OR 3.4, $p = 0.01$), disruption of retinal pigment epithelium (OR 2.1, $p = 0.02$). **Conclusion:** the recurrent of macular edema with retinal vein occlusion during antiangiogenic therapy depends on baseline tomographic parameters. Our results can be important in predicting the duration and effectiveness of antiangiogenic therapy in a particular patient at the beginning of the disease, which makes the approach to management more personalized, promising in economic, social and psychological aspects.

Keywords: macular edema, aflibercept, retinal vein occlusion, antiangiogenic therapy, spectral optical coherence tomography

For citation: Khokhlova D.Yu., Loskutov I.A. Tomographic Parameters of Recurrent Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusion during Antiangiogenic Therapy. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3S):727–734. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-727-734>

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Макулярный отек — ведущая причина снижения зрения при окклюзии вен сетчатки. Установлено, что при окклюзии центральной вены сетчатки (ЦВС) макулярный отек, как правило, развивается в начале заболевания при окклюзии ветвей ЦВС в 5–15 %, при этом может развиваться не сразу, а в течение 1 года [1, 2]. Известно, что при естественном течении заболевания резорбция макулярного отека может наступить без лечения в среднем через 23–29 месяцев при окклюзии ЦВС, при окклюзии ветвей ЦВС — через 18–21 месяц [3]. По данным некоторых авторов, у трети пациентов с неишемическим типом ретинальной венозной окклюзии возможна спонтанная резорбция макулярного отека без лечения в течение 3 лет от начала заболевания. Речь идет о пациентах с исходной остротой зрения 0,5 и более и незначительной высотой макулярного отека [3]. Однако точные данные о частоте и сроках развития полной резорбции макулярного отека отсутствуют.

В настоящее время одним из основных методов лечения макулярного отека, вызванного окклюзией вен сетчатки, является антиангиогенная терапия в виде ежемесячных инъекций ингибитора ангиогенеза в стекловидное тело. Одним из таких препаратов, чья клиническая эффективность была доказана в рандомизированных клинических испытаниях, является афлиберцепт [4–7].

Афлиберцепт (Эйлеа®, Bayer, AG) — рекомбинантный гибридный белок, состоящий из связывающихся с VEGF частей внеклеточных доменов рецептора VEGF 1 и VEGF 2, соединенных с доменом Fc человеческого IgG1. Афлиберцепт действует как растворимый рецептор-ловушка, связывающийся с VEGF-A и PlGF с большим сродством, чем их естественные рецепторы, и таким образом может ингибировать связывание и активацию этих родственных VEGF-рецепторов.

По данным рандомизированных многоцентровых двойных слепых контролируемых исследований COPERNICUS и GALLILEO, пациентам с макулярным отеком при окклюзии вен сетчатки проводили интравитреальное введение 2 мг афлиберцепта каждые 4 недели в течение 6 месяцев подряд [4–7]. В результате было достигнуто достоверное повышение зрительных функций и снижение средней толщины сетчатки в фовеа по сравнению с контрольной группой. Причем лучшие показатели максимально корригируемой остроты зрения были зарегистрированы в группе с неишемическим типом окклюзии вен сетчатки [5]. Кроме того, процентная доля местных или системных проявлений в обеих группах была одинаковой. Переход в последующем на режим с увеличением интервалов между инъекциями при рецидиве макулярного отека позволял сохранить анатомические и функциональные результаты на прежнем уровне в течение 6 месяцев [5, 7]. Среднее количество интравитреальных инъекций за последующие 6 месяцев наблюдения составило 2,9 в исследовании COPERNICUS [5] и 2,5 в исследовании GALLILEO [7].

В клинической практике предугадать течение макулярного отека практически невозможно, поэтому важным для исследования является изучение факторов, которые могли бы быть предикторами, указывающими на возможный вариант течения заболевания.

По мнению одних авторов, рецидивы макулярного отека после его полной резорбции могут быть связаны с наличием центральной ишемии [8, 9]. По мнению других, на рецидив макулярного отека влияет ишемия на периферии сетчатки, которая способствует поддержанию высоких концентраций провоспалительных и ангиогенных факторов, приводящих к повторному развитию отека в макулярной зоне [10–12].

В некоторых исследованиях было показано, что рецидив макулярного отека связан с исходными

анатомическими изменениями в макулярной зоне, в частности с наличием кистовидных полостей в нейроэпителии [13, 14]. Частые рецидивы отека или длительная его персистенция могут приводить к нарушению архитектоники слоев сетчатки с формированием кистозной дегенерации, дисфункции клеток и их гибели с развитием стойкого снижения зрительных функций [15].

Морфологические изменения в макулярной зоне хорошо визуализируются при проведении спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ). Однако, несмотря на столь высокую детализацию картины спектральной ОКТ, оставались существенные, в том числе терминологические, расхождения между данными томографии и гистологических исследований, что служило предметом серьезных разногласий [16]. В связи с получением этих и других данных была создана международная группа экспертов для актуализации номенклатуры ОКТ и приведения ее в соответствие с данными гистологических исследований, названная Панелью Международной номенклатуры ОКТ (International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel). Результатом работы Панели явилась выработка консенсуса по номенклатуре ОКТ. Всего в картине спектральной ОКТ заднего отрезка глаза было выделено 18 слоев от стекловидного тела до склеры. Большинство слоев сохранили прежние названия, однако некоторые названия, в первую очередь наружных слоев сетчатки, претерпели существенные изменения. Так, термин «миоидная зона» представляет внутренние сегменты фоторецепторов, «эллипсоидная зона» — сочленение внутренних и наружных сегментов фоторецепторов. В новой номенклатуре во внутренних отделах наружного ядерного слоя также выделен слой волокон Генле. С учетом неоднородной оптической плотности и отсутствия четких разделительных границ особые определения в номенклатуре получили слои хориоидеи [16]. Слой хориокапилляров определен как узкая полоска умеренной рефлективности во внутренних отделах хориоидеи. Слой Заттлера — широкий слой круглых или овальных гиперрефлективных контуров с гипорефлективным центром в средних отделах хориоидеи. Слой Галлера — широкий слой овальных гиперрефлективных контуров с гипорефлективным центром в наружных отделах хориоидеи. Склорохориоидальное сочленение — зона по наружной границе хориоидеи с выраженным изменением структуры, где крупные круглые или овальные контуры примыкают к гомогенной области различной рефлективности.

В данное время спектральная ОКТ является наиболее доступным и неинвазивным, в то же время высокоинформативным для диагностики структурных изменений сетчатки методом, который позволяет исследовать послойную структуру макулярной зоны [13, 14, 16–19].

С учетом этих данных изменения, выявленные на спектральной ОКТ, можно использовать как параметры, влияющие на течение различных заболеваний,

сопровождающихся изменениями в макулярной зоне, в том числе и при макулярном отеке вследствие окклюзии вен сетчатки. Определение томографических параметров макулярной зоны, которые могут стать предикторами течения макулярного отека на фоне антиангиогенной терапии, является, несомненно, актуальным для исследования.

Цель: определить томографические параметры макулярной зоны, влияющие на рецидивирующее течение макулярного отека при окклюзии вен сетчатки.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Мы провели ретроспективное исследование, основанное на данных амбулаторных карт и выписок из историй болезни Городского офтальмологического центра МАУЗ «ГКБ №11 г. Челябинска».

Материал

В исследование были включены 54 пациента (54 глаза) с макулярным отеком при окклюзии вен сетчатки давностью не более 3 месяцев, у которых после 3 инъекций афлиберцепта, по данным спектральной ОКТ, наблюдалась полная резорбция отека с его последующим рецидивом. Средний возраст составил $62,4 \pm 7,5$ года, женщин было 35 (65 %), мужчин — 19 (35 %). Окклюзия центральной вены сетчатки была выявлена у 29 (54 %) пациентов, окклюзия ветвей ЦВС — у 25 (46 %).

Критериями исключения из исследования были: проведение спектральной ОКТ в других клиниках, несоответствие полученных изображений оптической когерентной томографии должному качеству для проведения анализа; наличие некомпенсированной глаукомы; интраокулярные хирургические вмешательства на исследуемом глазу за последние 3 месяца, а также витреоретинальные операции в анамнезе; любые глазные заболевания, кроме окклюзии вен сетчатки, которые сопровождаются изменениями в макулярной зоне, ранее проведенные интравитреальные инъекции ранибизумаба или дексаметазона, лазеркоагуляция сетчатки.

Методы исследования

Пациентам была проведена спектральная оптическая когерентная томография с использованием томографа DRI OCT-Triton, Торсон, Япония; по протоколу 3D Macular проводили измерение центральной толщины сетчатки, толщины хориоидеи, оценку структурных изменений макулярной зоны, по протоколу 3D WIDE — оценку комплекса ганглиозных клеток в макулярной зоне (слой нервных волокон, ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой). Рецидивом макулярного отека считали возникновение отека после его полной резорбции через 3 месяца от начала терапии, то есть после 3 инъекций афлиберцепта, что требовало продолжения лечения.

Интравитреальные инъекции афлиберцепта проводили по стандартной методике в дозе 2,0 мг в количестве 3 последовательных инъекций.

Таблица 1. Четырехпольная таблица 2×2 для расчета отношения шансов**Table 1.** Quadruple 2×2 table for calculating odds ratios

	Исход есть (1) / There is an outcome (1)	Исхода нет (0) / No escape (0)
Фактор риска есть (1) / There is a risk factor (1)	A	b
Фактора риска нет (0) / No risk factor (0)	C	d

Статистический анализ данных

Анализ результатов выполняли с использованием статистического пакета программ IBM SPSS Statistics v 20.0.

При выполнении описательной статистики предварительно проводили проверку соответствия распределения значений закону нормального распределения по критерию Колмогорова — Смирнова. Результаты выражали в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (σ). Для исследования статистической значимости двух зависимых выборок, не соответствующих закону нормального распределения, использовали критерий Вилкоксона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Для выявления прогностических томографических параметров, которые могут оказывать влияние на рецидивирующее течение макулярного отека на фоне антиангиогенной терапии, производили расчет отношения шансов (OR) с применением таблиц сопряженности 2×2 (табл. 1) и анализом 95 % доверительного интервала (ДИ).

Для данной таблицы отношение шансов рассчитывали по формуле:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}.$$

Если отношение шансов превышает 1, то фактор имеет прямую связь с вероятностью наступления исхода; если значение меньше 1, то имеет обратную связь с вероятностью наступления исхода; если равен 1, то фактор не оказывает никакого воздействия на вероятность исхода. Если доверительный интервал не включает 1, т.е. оба значения границ или выше, или ниже 1, делали вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом при уровне значимости $p < 0,05$. Если доверительный интервал включает 1, то есть его верхняя граница больше 1, а нижняя — меньше 1, делали вывод об отсутствии статистической значимости связи между фактором и исходом при уровне значимости $p > 0,05$.

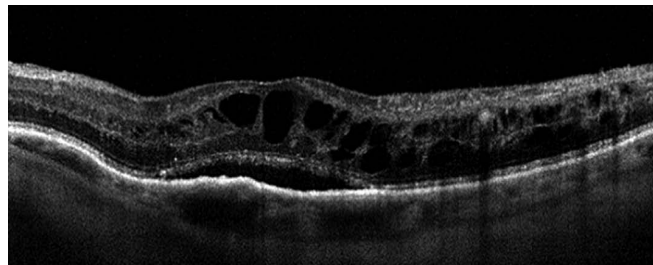


Рис. 1. Сочетание кистовидных полостей и отслойки нейроэпителия в макулярной зоне

Fig. 1. Combination of intraretinal cystoid areas and subretinal fluid

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для определения структурных изменений макулярной зоны, которые могли бы быть предикторами рецидивов макулярного отека у пациентов с окклюзией вен сетчатки, мы провели детальный анализ данных спектральной ОКТ до начала лечения.

Так, среди обследуемых нами пациентов толщина сетчатки в фовеа составила в среднем $610,5 \pm 195,5$ мкм, толщина хориоидеи (комплекс хориокапилляры, слой Саттлера, слой Галлера) — $255,5 \pm 15,3$ мкм.

При исследовании параметров комплекса ганглиозных клеток макулярной зоны (слой нервных волокон, слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой) установлено, что толщина комплекса ганглиозных клеток в среднем составила $108,9 \pm 26,0$, что было в пределах нормы, установленной программой томографа.

У всех пациентов мы определили наличие интратетинальной жидкости — кистовидных полостей различных размеров и локализации (рис. 1). Во внутреннем ядерном слое преимущественно локализовались мелкие кистовидные полости, средние и крупные — в наружном ядерном и слое волокон Генле (внутренний отдел наружного ядерного слоя).

У 41 (76 %) пациента мы определили сочетание интратетинальной (кистовидные полости) и субретинальной жидкости — отслойку нейроэпителия (ОНЭ) (рис. 1).

Высота ОНЭ при данном виде макулярного отека варьировала от 65 до 650 мкм, в среднем составляя $320,5 \pm 113,2$ мкм. Протяженность ОНЭ занимала от 1,5 до 6,5 мм, в среднем $3,6 \pm 1,7$ мм.

Кроме того, при проведении спектральной ОКТ у 36 (67 %) пациентов в слоях сетчатки были выявлены мелкие гиперрефлективные включения (рис. 2).

При изучении структуры наружной пограничной мембраны у 37 (69 %) пациентов мы наблюдали альтерацию

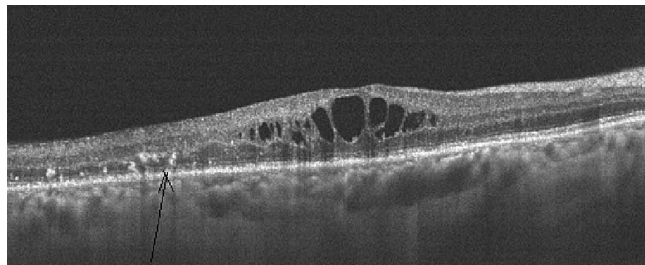


Рис. 2. Гиперрефлективные включения в наружных слоях сетчатки в макулярной зоне (показаны стрелкой)

Fig. 2. Hyperreflective foci in the outer layers of the retina in the macular (shown by an arrow)

данного слоя, что выражалось в нечеткости, прерывистости линий на спектральной ОКТ.

При изучении структуры миодной зоны, которая соответствует внутренним сегментам фоторецепторов, эллипсоидной зоны (сочленение внутренних и наружных сегментов фоторецепторов), а также наружных сегментов фоторецепторов как анатомически и томографически близких структур у 40 (74 %) пациентов была выявлена альтерация данных слоев, что заключалось в нечеткости, прерывистости линий, изменении рефлексивности.

Комплекс «пигментный эпителий / мембрана Бруха» в 72 % случаев был не изменен, в 28 % была выявлена дезорганизация его структуры.

Динамика морфологических параметров на фоне интравитреального введения афлиберцепта

Динамика толщины сетчатки в фовеа

Мы провели анализ динамики толщины сетчатки в фовеа на фоне интравитреального введения афлиберцепта. Данные представлены на рисунке 3.

Как следует из рисунка 3, в исследуемой нами группе пациентов через 1 месяц после начала терапии было зарегистрировано достоверное снижение толщины сетчатки в фовеа практически в 3 раза с сохранением данной тенденции на последующих сроках наблюдения ($p < 0,05$).

После 3 инъекций афлиберцепта в исследуемой нами группе пациентов было зарегистрировано достоверное снижение толщины сетчатки в фовеа с $610,5 \pm 195,5$ до $215,3 \pm 64,5$ мкм ($p = 0,01$), полная резорбция макулярного отека с восстановлением профиля центральной ямки, отсутствием кистовидных полостей и прилеганием ОНЭ. Однако в 75 % случаев альтерация наружных слоев сетчатки сохранялась, в 25 % гиперрефлективные включения присутствовали. Достоверных изменений

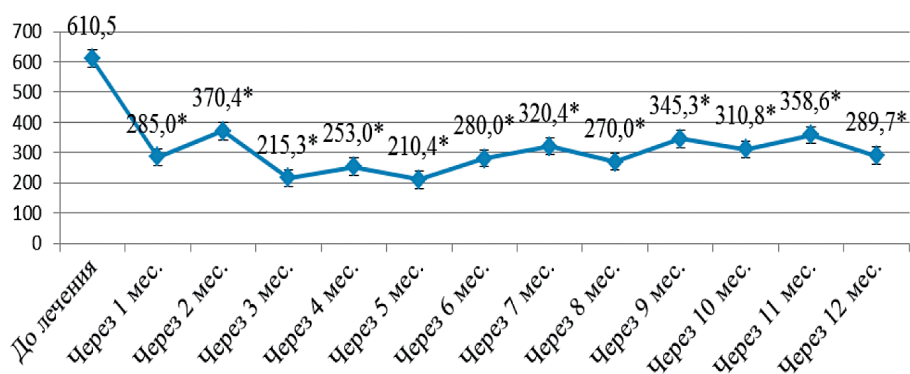


Рис. 3. Динамика средней толщины сетчатки в фовеа на фоне интравитреального введения афлиберцепта

Примечание: * $p < 0,05$, достоверная разница значений в отношении «до лечения» (критерий Вилкоксона).

Fig. 3. Mean change in central fovea thickness from baseline

Note: * $p < 0,05$, in relation to baseline (Wilcoxon test).

толщины хориоидеи на фоне антиангиогенной терапии зарегистрировано не было.

Рецидив макулярного отека развивался в среднем через $6,3 \pm 1,2$ недели от последней инъекции афлиберцепта. Структурно макулярный отек при рецидиве по морфологическим изменениям был схож с исходным, но достоверно меньшим по высоте (толщина сетчатки в фовеа составила $430,4 \pm 73,2$ мкм, $p = 0,03$).

С целью выявления прогностически значимых исходных томографических параметров, которые могут оказывать влияние на рецидивы макулярного отека на фоне антиангиогенной терапии, был использован расчет отношения шансов (ОШ). Результаты представлены в таблице 2.

Как следует из таблицы 2, шанс, что после трех инъекций афлиберцепта возникнет рецидив макулярного отека, в 2 раза выше при исходной толщине сетчатки в фовеа более 500 мкм, в 3 раза выше при наличии в структуре сетчатки гиперрефлективных включений и в 5 раз выше при наличии ОНЭ. Кроме того, возрастает шанс рецидивирующего течения макулярного отека также при наличии альтерации наружной пограничной мембраны, внутренних, наружных сегментов

Таблица 2. Отношение шансов рецидивирующего течения макулярного отека на фоне антиангиогенной терапии

Table 2. The odds ratio of recurrent macular edema during of anti-VEGF therapy

Исходные показатели до лечения / Baseline parameters	Отношение шансов [95 % доверительный интервал для ОШ], p / Odds ratio [95 % DI for OR], p
Толщина сетчатки в фовеа > 500 мкм / Central fovea thickness > 500 μm	2,1 [1,9–8,8], 0,01
Толщина комплекса ганглиозных клеток <100 мкм / GCC thickness < 100 μm	1,1 [0,4–2,7], 0,5
Наличие ОНЭ / Serous retinal detachment	5,1 [2,5–7,8], 0,001
Наличие гиперрефлективных включений / Hyperreflective foci	3,7 [1,7–5,9], 0,03
Альтерация наружной пограничной мембраны / Destruction of external limiting membrane	4,7 [2,1–8,3], 0,01
Альтерация внутренних, наружных сегментов фоторецепторов и зоны их сочленения / Destruction of photoreceptor inner segment/outer segment	3,4 [2,7–5,4], 0,01
Альтерация пигментного эпителия / мембраны Бруха / Destruction of retinal pigment epithelium	2,1 [1,6–2,9], 0,02
Толщина хориоидеи <200 мкм / Choroid thickness <200 μm	0,9 [0,4–1,7], 0,7

фоторецепторов и зоны их сочленения как анатомически и томографически близких структур и комплекса «пигментный эпителий / мембрана Бруха».

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как известно, макулярный отек является причиной снижения остроты зрения у пациентов с окклюзией вен сетчатки, что приводит к слабовидению, снижению качества жизни, трудоспособности и в некоторых случаях к инвалидности.

Несмотря на имеющиеся современные методы терапии макулярного отека, длительность заболевания довольно продолжительна, зачастую требует постоянного мониторинга, ежемесячных инъекций интравитреальных препаратов вследствие рецидива отека, что существенно может снижать приверженность к лечению со стороны пациента, комплаентность и обуславливать экономические затраты.

В настоящее время важным вопросом в понимании патогенеза рецидивов макулярного отека является определение факторов, которые могут способствовать его возникновению.

По данным литературы, большое количество исследований было посвящено данной проблеме и основной акцент был сделан на некоторых исходных иммунологических параметрах. Так, Н. Noma и соавт. отмечали, что рецидив макулярного отека может быть связан с повышенной концентрацией провоспалительных и ангиогенных факторов во влаге передней камеры, таких как: VEGF Receptor 1, VEGF Receptor 2, VEGF, плацентарный фактор роста (PIGF), молекулы адгезии — soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), monocyte chemoattractant protein-1, интерлейкины 6, 8, 12, 13, которые поддерживают воспаление, приводя в повторному возникновению отека даже на фоне антиангиогенной терапии [12]. К аналогичным выводам пришли и другие авторы [11, 20, 21].

Некоторыми исследователями была установлена зависимость рецидивов макулярного отека от наличия центральной ишемии. Так, по результатам исследования Kwang-Eon Choi и соавт. на основании ОКТ-ангиографии были сделаны выводы о прямой связи рецидивов макулярного отека с площадью неперфузионных зон в пределах поверхностного капиллярного сплетения [8].

Другие авторы определяли зависимость рецидивов макулярного отека на фоне антиангиогенной терапии от наличия периферической ишемии. Так, по данным К. Abri Aghdam и соавт. отсутствие на периферии перфузии сетчатки, которая была выявлена при выполнении сверхширокопольной флуоресцентной ангиографии у пациентов с окклюзией ЦВС, достоверно коррелирует с количеством необходимых интравитреальных инъекций ранибизумаба, которые выполняли при необходимости при рецидиве макулярного отека.

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных проблеме рецидивов макулярного отека,

данных о зависимости характера течения заболевания от исходных морфологических изменений в макулярной зоне недостаточно. Между тем именно исходные морфометрические показатели могли бы уже при первом визите пациента быть использованы для прогнозирования предполагаемого результата терапии, длительности заболевания, количества интравитреальных инъекций анти-VEGF-препаратов.

В нашем исследовании мы решили использовать параметры спектральной ОКТ как неинвазивного и высокоинформативного метода анализа структурных изменений для определения прогностически значимых факторов рецидива макулярного отека.

На первом этапе мы провели анализ исходных структурных изменений макулярной зоны. Как и ряд авторов, которые в своих исследованиях указывали на характерные для окклюзии вен сетчатки изменения в макуле — увеличение толщины сетчатки в фовеа, наличие кистовидных полостей [1, 21], мы также выявили указанные изменения.

Кроме того, мы определили, что при развитии макулярного отека возникает деструкция наружной пограничной мембраны (69 %). Наружная пограничная мембрана является соединительным комплексом между клетками Мюллера и фоторецепторами и обладает барьерными свойствами в отношении макромолекул. В то же время повреждение мюллеровых клеток может способствовать деструкции наружной пограничной мембраны, увеличению толщины сетчатки и нарушению ее барьерных функций, что приводит к одновременному накоплению интра- и субретинальной жидкости [19]. В соответствии с этим мы также предположили, что данный томографический параметр может служить предиктором рецидива макулярного отека на фоне антиангиогенной терапии.

При изучении структуры миоидной, эллипсоидной зоны, а также наружных сегментов фоторецепторов как анатомически и томографически близких структур у 74 % пациентов была выявлена альтерация данных слоев. Деструкция комплекса «пигментный эпителий / мембрана Бруха» была выявлена в 28 % случаев.

По данным некоторых исследований особое значение как биомаркер эффективности лечения имеет эллипсоидная зона — высокорелефная граница, соединение между внутренними и наружными сегментами, которая клинически определяет целостность фоторецепторов [19]. В связи с этим деструкция данного слоя может также быть предвестником рецидивов макулярного отека.

Некоторыми авторами отмечено, что нарушение архитектоники наружных слоев сетчатки неизбежно сопровождается структурными нарушениями внутренней сетчатки [19]. Дезорганизация внутренних слоев сетчатки — параметр, определяемый неинвазивным методом и являющийся важным предиктором возможности функционального восстановления, который стал

применяться в прогнозировании возможного результата лечения.

По нашим данным, в ранние сроки (до 3 месяцев от начала заболевания) внутренние слои сетчатки менее подвергаются повреждению. Изменений параметров комплекса ганглиозных клеток макулярной зоны (слой нервных волокон, слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой) зарегистрировано не было. Однако это может быть связано с небольшой выборкой пациентов и изучено более подробно в дальнейших работах.

В нашем исследовании мы определили у 67 % пациентов наличие гиперрефлективных включений в наружных слоях сетчатки. По данным литературы, гиперрефлективные включения — это белковые или липидные отложения, которые образуются после разрушения внутреннего гематоретинального барьера и могут быть предшественниками твердых экссудатов [19]. Гиперрефлективные включения признаны биомаркерами диабетического макулярного отека, которые активируются в результате воспалительного ответа клетками микроглии [22, 23]. При отсутствии повреждения наружной пограничной мембраны и эллипсоидной зоны отмечено отсутствие этих фокусов, при признаках повреждения происходит миграция в сосудистую оболочку, что сопровождается снижением остроты зрения. Учитывая эти данные, мы предположили, что наличие гиперрефлективных включений в сетчатке при макулярном отеке вследствие окклюзии вен сетчатки также может быть предвестником рецидива отека.

Кроме того, по данным спектральной ОКТ у 76 % пациентов мы выявили наличие ОНЭ, которая представляет собой скопление внеклеточной жидкости между внешними сегментами фоторецепторов и ретинальным пигментным эпителием. ОНЭ связана с повышением проницаемости хориокапилляров и нарушением наружного гематоретинального барьера.

При оценке динамики морфологических показателей на фоне антиангиогенной терапии в нашем исследовании на фоне интравитреального введения афлиберцепта было зарегистрировано достоверное снижение толщины сетчатки в фовеа, на что также было указано в ранее проведенных исследованиях [4–7].

По данным нашего исследования, рецидив макулярного отека после последней инъекции афлиберцепта развивался в среднем через $6,3 \pm 1,2$ недели, что было сопоставимо с данными других авторов [6, 7]. Рецидив был морфологически схож с исходным, однако достоверно меньшим по высоте.

Для определения основных томографических паттернов рецидивирующего течения макулярного отека мы провели расчет отношения шансов. Так, мы получили следующее. Шанс, что после трех инъекций афлиберцепта возникнет рецидив макулярного отека, в 2 раза выше при исходной толщине сетчатки в фовеа более 500 мкм. По нашим предположениям, данный факт может быть

связан не только с истинной толщиной, но и с часто встречающейся ОНЭ, которая автоматически увеличивает высоту макулярного отека. На исходно большую толщину сетчатки в фовеа у пациентов с наличием ОНЭ указывали и другие авторы [24–26].

Кроме того, в настоящем исследовании мы определили, что наиболее важным фактором, обуславливающим характер течения макулярного отека на фоне антиангиогенной терапии, является наличие ОНЭ, которое в 5 раз повышает шанс рецидива отека. Данный факт может быть связан с тем, что при наличии не только интравитреальной, но и субретинальной жидкости в макуле может быть в большей мере повышена и продукция провоспалительных и ангиогенных факторов, обуславливающих рецидивы, что требует дополнительных инъекций препарата [27].

По нашим данным, наличие в структуре сетчатки гиперрефлективных включений в 3 раза повышает шанс развития рецидива макулярного отека, что также может быть связано с активностью провоспалительных факторов при наличии данных изменений, которые поддерживают воспаление, приводя к повторному развитию отека [22, 23].

Кроме того, возрастает шанс рецидивирующего течения макулярного отека в 2–4 раза и при наличии альтерации наружной пограничной мембраны, внутренних, наружных сегментов фоторецепторов и зоны их сочленения как анатомически и томографически близких структур, а также комплекса «пигментный эпителий / мембрана Бруха». Данный факт может быть обусловлен деструктивными изменениями в слоях сетчатки с последующим повторным просачиванием и накоплением жидкости через несостоятельный гематоретинальный барьер, например при отсутствии коррекции основных фактов риска.

Таким образом, полученные нами результаты оценки влияния томографических параметров на течение макулярного отека могут играть роль в прогнозировании длительности и результативности лечения у конкретного пациента в начале заболевания, что делает подход к ведению более персонализированным, перспективным в экономическом, социальном и психологическом аспектах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с макулярным отеком при окклюзии вен сетчатки уже в ранние сроки начала заболевания наблюдается изменение структуры сетчатки: увеличение толщины сетчатки в фовеа в среднем до $610,5 \pm 195,5$ мкм, наличие кистовидных полостей, нередко в сочетании с отслойкой нейроэпителия (76 %), альтерация наружных слоев сетчатки. Однако внутренние слои сетчатки и хориоидея могут оставаться интактными.

Рецидив макулярного отека при окклюзии вен сетчатки развивался в среднем через $6,3 \pm 1,2$ недели после трех инъекций афлиберцепта.

На рецидивирующее течение макулярного отека при окклюзии вен сетчатки на фоне антиангиогенной терапии влияют исходные томографические параметры: толщина сетчатки в фовеа >500 мкм, наличие отслойки нейрорепарации, гиперрефлективных включений в слоях сетчатки, альтерация наружной пограничной мембраны,

внутренних, наружных сегментов фоторецепторов, зоны их сочленения, пигментного эпителия.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ

Лоскутов И.А. — концепция и дизайн исследования; написание текста;
Хохлова Д.Ю. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста, подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hayreh S.S. Retinal vein occlusion. *Indian J. Ophthalmol.* 1994;42(3):109–132.
- Scholl S., Augustin A., Loewenstein A. General pathophysiology of macular edema. *Eur. J. Ophthalmol.* 2011;21:10–19. DOI: 10.5301/EJO.2010.6050
- McIntosh R.L., Rogers S.L., Lim L. Natural history of central retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology.* 2010;117:1113–1123. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.01.060
- Boyer D., Heier J., Brown D.M., Clark W.L., Vittori R. Vascular endothelial growth factor Trap-Eye for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: six-month results of the phase 3 COPERNICUS study. *Ophthalmology.* 2012;119(5):1024–1032. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.01.042.1
- Brown D.M., Heier J.S., Lloyd Clark W., Boyer D.S., Vittori R., Berliner A.J. Intravitreal aflibercept injection for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 1-Year Results From the Phase 3 COPERNICUS Study. *American Journal of Ophthalmology.* 2013;155(3):429–437. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.09.026
- Holz F.G., Roeder J., Ogura Y., Korobelnik J.-F., Simader C., Groetzsch G., Vittori R., Berliner J., Hiemeyer F., Beckmann K., Zeitz O., Sandbrink R. VEGF trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *British Journal of Ophthalmology.* 2013;97(3):278–284. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-301504
- Korobelnik J., Holz F.G., Roeder J., Ogura Y. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology.* 2014;121(1):202–208. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.08.012
- Choi K.E., Yun C., Cha J., Kim S.W. OCT angiography features associated with macular edema recurrence after intravitreal bevacizumab treatment in branch retinal vein occlusion. *Sci Rep.* 2019;9(1):14153. DOI: 10.1038/s41598-019-50637-8
- Jang J.H., Kim Y.C., Shin J.P. Correlation between macular edema recurrence and macular capillary network destruction in branch retinal vein occlusion. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):341. DOI: 10.1186/s12886-020-01611-w
- Aghdam A.K., Reznicek L., Sanjari S.M., Klingenstein A., Kernt M., Seidensticker F. Anti-VEGF treatment and peripheral retinal nonperfusion in patients with central retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:331–336. DOI: 10.2147/OPHTH.
- Forooghian F., Kertes P.J., Eng K.T., Albani D.A., Kirker A.W., Merkur A.B., Falah N., Cao S., Cui J., Or C., Matsubara J.A. Alterations in intraocular cytokine levels following intravitreal ranibizumab. *Can J Ophthalmol.* 2016;51(2):87–90. DOI: 10.1016/j.cjco.2015.11.001
- Noma H., Yasuda K., Shimura M. Change of cytokines after intravitreal ranibizumab in patients with recurrent branch retinal vein occlusion and macular edema. *Eur J Ophthalmol.* 2021 Jan;31(1):204–210. DOI: 10.1177/1120672119885054
- Fujihara-Mino A., Mitamura Y., Inomoto N., Sano H., Akaiwa K., Samba K. Optical coherence tomography parameters predictive of visual outcome after anti-VEGF therapy for retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1305–1313. DOI: 10.2147/
- Groneberg T., Trattning J.S., Feucht N., Lohmann C.P., Maier M. Morphologic patterns on spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) as a prognostic indicator in treatment of macular edema due to retinal vein occlusion. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2016;233(9):1056–1062. DOI: 10.1055/s-0041-108680
- Mimouni M., Segev O., Dori D. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with macular edema secondary to vein occlusion. *Am. J. Ophthalmol.* 2017;182:160–167.
- Шпак А.А. Новая номенклатура оптической когерентной томографии. *Офтальмохирургия.* 2015;3:80–82. [Shpak A.A. New nomenclature of optical coherence tomography. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftalmokhirurgiya.* 2015;3:80–82 (In Russ.)].
- Будзинская М.В., Мазурова Н.К., Егоров А.Е., Куроедов А.В., Лоскутов И.А., Плехова А.А., Разик С., Рябцева А.А., Симонова С.В. Алгоритм ведения пациентов с ретинальными венозными окклюзиями. Сообщение 2. Макулярный отек. *Вестник офтальмологии.* 2015;131(6):57–66. [Budzinskaya M.V., Mazurina N.K., Egorov A.E., Kuroedov A.V., Loskutov I.A., Plyuhova A.A., Razik S., Ryabceva A.A., Simonova S.V. Algorithm for the management of patients with retinal venous occlusions. Message 2. Macular edema. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2015;131(6):57–66 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2015131657-66
- Еричев В.П., Козлова И.В., Косова Д.В., Аветисов К.С., Мазурова Ю.В. Динамика морфометрических параметров макулярной зоны у пациентов с глаукомой после факэмульсификации. *Вестник офтальмологии.* 2019;135(5–2):129–134. [Erichiev V.P., Kozlova I.V., Kosova D.V., Avetisov K.S., Mazurova Yu.V. Dynamics of the macular zone morphometric parameters in patients with glaucoma after phacoemulsification. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2019;135(5–2):129–134 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2019135052129
- Будзинская М.В., Фурсова А.Ж., Педанова Е.К. Специфические биомаркеры ответа на антиангиогенную терапию. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(2):117–124. [Budzinskaya M.V., Fursova A.Zh., Pedanova E.K. Specific biomarkers of response to antiangiogenic therapy. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2020;136(2):117–124 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2020136021117
- Jung S.H., Kim K.A., Sohn S.W., Yang S.J. Association of aqueous humor cytokines with the development of retinal ischemia and recurrent macular edema in retinal vein occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Apr 9;55(4):2290–2296. DOI: 10.1167/iovs.13-13587
- Дроздова Е.А., Хохлова Д.Ю. Динамическая оценка морфологических и иммунологических параметров при макулярном отеке на фоне окклюзии вен сетчатки. *Практическая медицина.* 2017;3(104):25–29. [Drozdova E.A., Hohlova D.Yu. Dynamic assessment of morphological and immunological parameters in macular edema against the background of retinal vein occlusion. *Practical medicine = Prakticheskaya meditsina.* 2017;3(104):25–29 (In Russ.)].
- Ogino K., Murakami T., Tsujikawa A., Miyamoto K., Sakamoto A., Ota M., Yoshimura N. Characteristics of optical coherence tomographic hyperreflective foci in retinal vein occlusion. *Retina.* 2012 Jan;32(1):77–85. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318217ffc7
- Do J.R., Park S.J., Shin J.P., Park D.H. Assessment of hyperreflective foci after bevacizumab or dexamethasone treatment according to duration of macular edema in patients with branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2021 Feb 1;41(2):355–365. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002826. PMID: 32349101
- Dogan E., Sever O., Köklü Çakır B., Celik E. Effect of intravitreal ranibizumab on serous retinal detachment in branch retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2018;17(12):1465–1470. DOI: 10.2147/OPHTH.S162019
- Celik E., Dogan E., Turkoglu E.B., Çakır B., Alagoz G. Serous retinal detachment in patients with macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Arq Bras Oftalmol.* 2016;79(1):9–11. DOI: 10.5935/0004-2749.20160004
- Khokhlova D.Yu., Drozdova E.A., Kuryshva N.I., Loskutov I.A. Optical coherence tomographic patterns in patients with retinal vein occlusion and macular edema treated by ranibizumab: a predictive and personalized approach. *EPMA J.* 2021 Mar 3;12(1):57–66. DOI: 10.1007/s13167-021-00233-6
- Дроздова Е.А., Хохлова Д.Ю., Мезенцева Е.А., Никушкина К.В. Исследование системного и локального уровня цитокинов при окклюзии вен сетчатки на фоне антиангиогенной терапии. *Медицинская иммунология.* 2018;20(3):365–372. [Drozdova E.A., Hohlova D.Yu., Mezenceva E.A., Nikushkina K.V. Investigation of the systemic and local cytokines level in retinal vein occlusion against the background of antiangiogenic therapy. *Medical immunology (Russia) = Medicinskaya immunologiya.* 2018;20(3):365–372 (In Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-3-365-372

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

МАУЗ «Городская клиническая больница № 11»
Хохлова Дарья Юрьевна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог
ул. Дзержинского, 17а, Челябинск, 454129, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Лоскутов Игорь Анатольевич
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

State Clinical Hospital No. 11
Khokhlova Daria Yu.
PhD, ophthalmologist
Dzerzhinsky str., 17A, Chelyabinsk, 454129, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
Loskutov Igor A.
MD, senior research officer
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Изменение внутриглазного давления после хирургии катаракты в зависимости от показателя индивидуальной нормы



Юсеф Наим Юсеф



А.А. Рафаелян

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3S):735–739

Данные литературы подтверждают существование различных мнений о характере изменений офтальмотонуса после удаления катаракты. **Цель** исследования: изучение частоты стойкого повышения офтальмотонуса после хирургии катаракты на глазах со средне статистически нормальным уровнем ВГД в зависимости от соотношения дооперационного уровня офтальмотонуса с его индивидуальной нормой. **Пациенты и методы.** Клиническое исследование основано на анализе 69 операций факосмульсификации катаракты у 63 пациентов с предоперационным уровнем ВГД в пределах среднестатистической нормы. В исследовании принимали участие 30 (47,6 %) мужчин и 33 (52,4 %) женщины в возрасте от 56 до 86 лет (средний возраст $73 \pm 6,5$ года). Исследование индивидуальной нормы ВГД проводили с помощью анализатора глазного кровотока Dicon Diagnostics Paradigm Blood Flow Analyzer (Medical Industries Inc., USA) по разработанной методике. У каждого пациента определяли индивидуальную норму ВГД непосредственно перед операцией и сопоставляли ее с имеющимся ВГД. Все пациенты в зависимости от показателя индивидуальной нормы были разделены на 3 группы. 1-ю группу составили 25 пациентов (26 глаз) с ВГД в пределах выявленной индивидуальной нормы; 2-ю группу — 18 пациентов (21 глаз) с медикаментозно компенсированным по отношению к индивидуальной норме ВГД; 3-ю группу — 20 пациентов (22 глаза) с некомпенсированным по отношению к выявленной индивидуальной норме ВГД. **Результаты исследования.** В 1-й группе исходное минимальное значение ВГД составило 8,3 мм рт. ст., максимальное — 20,5 мм рт. ст., в среднем $15,7 \pm 3,6$ мм рт. ст. Через один год снижение офтальмотонуса установлено в 57,7 % случаев (15 глаз), офтальмотонус не изменился в 42,3 % (11 глаз). Во 2-й группе также не было зарегистрировано ни одного случая стойкого повышения ВГД, при этом анализ изменений офтальмотонуса показал снижение ВГД на $2,4 \pm 1,8$ в 52,4 % случаев (11 глаз), офтальмотонус не изменился в 47,6 % (10 глаз). В 3-й группе дооперационное значение ВГД составило в среднем $17,9 \pm 1,4$. Через один год снижение офтальмотонуса в среднем на $3,1 \pm 2,3$ мм рт. ст. было зарегистрировано на 6 глазах. Неизменным ВГД оставалось на 8 глазах. Достоверное повышение офтальмотонуса в диапазоне от 3,2 до 6,1 мм рт. ст. было отмечено на 8 глазах. **Заключение.** Среднестатистический стандарт нормы ВГД не может служить критерием оценки риска возможного послеоперационного повышения офтальмотонуса при хирургии катаракты. ВГД, превышающее индивидуальную норму, указывает на высокую вероятность стойкого повышения давления в результате удаления катаракты.

Ключевые слова: катаракта, глаукома, толерантное ВГД, индивидуальная норма ВГД, хирургия катаракты, ВГД после ФЭ + ИОЛ

Для цитирования: Юсеф Наим Юсеф, Рафаелян А.А. Изменение внутриглазного давления после хирургии катаракты в зависимости от показателя индивидуальной нормы. *Офтальмология*. 2021;18(3S):735–739. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-735-739>

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

Конфликт интересов отсутствует



Changes in Intraocular Pressure after Cataract Surgery, Depending on the Indicator of the Individual Norm

Yusef Naim Yusef, A.A. Rafaelyan

Research Institute of Eye Diseases

Rossolimo str., 11A,B, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):735–739

Literature data confirm the existence of different opinions about the nature of changes in intraocular pressure after cataract extraction. However, assessment of the risk factors significance for complications and prediction their occurrence in the postoperative period are still unresolved issues. Average statistical norm can still entail a persistent increase in IOP after cataract surgery. **Purpose:** to study the frequency of persistent increase in IOP after cataract surgery with a statistically normal level of IOP depending on the ratio of the preoperative level of IOP with its individual norm. **Methods:** The clinical study was based on the analysis of 69 phacoemulsifications and posterior chamber intraocular lens implantations with a preoperative IOP level within the average statistical norm (IOP <22 mm Hg). The determination of individual norm of IOP was carried out using flowmetry according to the original method developed at the Research Institute of Eye Diseases. All patients were divided into 3 group. Group 1 — 25 patients with IOP less than individual norm of IOP. Group 2 — 18 patients (21 eyes) with medically compensated IOP (less than individual norm of IOP). Group 3 — 20 patients (22 eyes) with IOP more than individual norm of IOP. **Results.** GROUP 1. The initial IOP value before surgery in group 1 averaged 15.7 ± 3.6 , after a year a decrease in IOP was recorded in 15 eyes (57.7 %). In 11 eyes (42.3 %) IOP remained unchanged. However, IOP changes in this group were statistically insignificant ($p > 0.5$). GROUP 2. After a year decrease in IOP was recorded in 11 eyes (52.4 %). In 10 eyes (47.6 %) IOP remained unchanged. GROUP 3 The initial IOP level before surgery was on average 17.9 ± 1.4 . One year later, a decrease in IOP was recorded in 6 eyes (40.9 %). In 8 eyes (22.7 %) IOP remained unchanged. **Conclusions.** When planning cataract surgery the indicator of real compensation is the level of ophthalmotonus, which does not exceed the individual norm. IOP exceeding the individual norm indicates a high probability of a persistent increase in IOP after cataract surgery.

Keywords: cataract, glaucoma, tolerant IOP, individual norm of IOP, cataract surgery

For citation: Yusef Naim Yusef, Rafaelyan A.A. Changes in Intraocular Pressure after Cataract Surgery, Depending on the Indicator of the Individual Norm. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3S):735–739. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-735-739>

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

There is no conflict of interests

По данным Всемирной организации здравоохранения, глаукома и катаракта остаются ведущими медико-социальными проблемами во всем мире [1]. Если последствия катаракты являются обратимыми, то атрофия зрительного нерва в результате глаукомы ведет к необратимой слепоте [1–3].

Учитывая статистические данные, ученые всего мира пытаются оценить масштабы заболевания глаукомой через десятки лет, и результаты этих расчетов не обнадеживают. Так, в 2018 году было заявлено о 60,5 миллиона заболевших человек, а к 2040 году прогнозируется уже 111,8 миллиона больных глаукомой [3–5]. Численность возрастных пациентов с сочетанной патологией также неуклонно растет [6]. Современные технологии катарактальной хирургии основаны на ультразвуковой фактоэмulsификации с имплантацией ИОЛ (ФЭК + ИОЛ). В России на долю возрастной катаракты приходится более 90 % всех случаев [2, 5–7].

Ученые до сих пор не пришли к единому мнению о характере изменения внутриглазного давления (ВГД) после хирургии катаракты [8–10, 14–27, 29]. Многочисленные исследования указывают на снижение офтальмотонуса после операции ФЭК + ИОЛ, но почти никто из них не стратифицирует пациентов на основе предоперационных показателей ВГД, что имеет решающее значение при интерпретации

данных [12, 13, 29]. Исследования, в которых разделение происходило на основе предоперационного уровня ВГД, четко продемонстрировали, что пациенты с более высоким уровнем ВГД имеют и наибольшее снижение ВГД после экстракции катаракты [11–13]. Однако в литературе встречается и другое мнение, в соответствии с которым гипотензивный эффект является нестойким [15–18, 28].

Таким образом, в настоящее время актуальным представляется поиск факторов риска послеоперационного повышения ВГД, а также разработка алгоритма профилактики данного осложнения [24, 27].

В 2005 году в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» был разработан уникальный скрининговый метод определения индивидуальной нормы ВГД [30–33], который уже доказал свою эффективность при ранней диагностике глаукомы, а также при лечении и мониторинге заболевания, но в литературе нет исследований о прогностическом значении показателя индивидуальной нормы в хирургии катаракты [26, 27, 34].

Цель исследования: изучить частоту стойкого повышения офтальмотонуса после хирургии катаракты на глазах со среднестатистически нормальным уровнем ВГД в зависимости от соотношения дооперационного уровня офтальмотонуса и его индивидуальной нормы.

Юсеф Наим Юсеф, А.А. Рафаелян

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего было прооперировано 63 пациента, на 69 глазах была проведена ФЭК + ИОЛ. Распределение по полу и возрасту было следующим: 47,6 % мужчин, 52,4 % женщин. Подавляющее большинство пациентов (39 человек) имели возраст от 60 до 74 лет, 15 — от 45 до 59 лет и 9 пациентов относились к старшей возрастной группе, а именно 75–89 лет. Средний возраст испытуемых составил $73,0 \pm 6,5$ года.

Исследование индивидуальной нормы ВГД проводили с помощью анализатора глазного кровотока Dicon Diagnostics Paradigm Blood Flow Analyzer (Medical Industries Inc., USA) по разработанной методике [30, 35]. У каждого пациента определяли индивидуальную норму ВГД непосредственно перед операцией, следующим этапом было сопоставление показателя ВГД с его расчетной нормой.

Статическую компьютерную периметрию выполняли с помощью анализатора полей зрения Humphrey Visual Field Analyzer II (HFA II) (Carl Zeiss, Германия). При этом анализировали показатели среднего отклонения (MD) и среднеквадратичного отклонения (PSD).

Исследование стереопараметров ДЗН проводили при помощи конфокального лазерного сканирующего офтальмоскопа HRT 3 (Heidelberg Engineering, Германия) и анализировали площадь нейроретинального пояса (rim area, mm^2), его объем (rim volume, mm^3). Показатели пациентов сравнивали с нормативной базой прибора.

Все пациенты по наличию компенсации ВГД были разделены на 3 группы.

В 1-ю группу вошли пациенты, у которых дооперационное ВГД находилось в пределах индивидуальной нормы. В этой группе было 25 пациентов (26 глаз) со средним возрастом $67,4 \pm 7,9$ года (в диапазоне от 50 до 85 лет).

Во 2-ю группу вошли 18 пациентов (21 глаз), у которых дооперационное ВГД оказалось выше расчетной нормы, этим пациентам перед операцией назначали бета-блокаторы. Средний возраст в группе составил $69,1 \pm 8,0$ года (в диапазоне от 52 до 82 лет).

3-я группа — 20 пациентов (22 глаза), у которых дооперационное ВГД оказалось выше расчетной нормы, и этим пациентам ничего не назначали. Средний возраст составил $62,8 \pm 12,0$ года (от 42 до 79 лет).

Критериями исключения были интраоперационные осложнения, сопутствующие заболевания глаза, дистрофия роговицы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ изменений ВГД после экстракции катаракты представлен на диаграмме (рис. 1).

В 1-й группе были получены статистически незначимые изменения. Средний уровень ВГД до операции составил $15,7 \pm 3,6$ мм рт. ст. Снижение ВГД в среднем на 3,5 мм рт. ст. было зарегистрировано через один год после экстракции катаракты на 15 глазах, не изменилось ВГД на 11 глазах. Таким образом, в первой группе не было ни одного случая офтальмогипертензии после операции.

Во 2-й группе во всех случаях (100 %) ВГД либо не изменилось, либо снизилось. Изменения офтальмотонуса в данной группе произошли в пределах от 2,3 до 4,5 мм рт. ст.

Сравнительный анализ изменений ВГД в 3-й группе (там, где было дооперационное превышение ВГД относительно индивидуальной нормы) показал существенные отличия от данных первых двух групп. В 3-й группе средние цифры уже изначально превышали уровень ВГД по сравнению с 1-й и 2-й группой и составляли $18,0 \pm 1,5$ мм рт. ст. Через один год снижение ВГД и отсутствие изменений было зарегистрировано в 63,6 % случаев (на 14 глазах).

В отличие от 1-й и 2-й групп, в 3-й группе было зарегистрировано повышение ВГД в 36,4 % случаев (8 глаз), в соответствии с этим пациентам были назначены гипотензивные препараты после проведенной операции.

ЧАСТОТА ВЫЯВЛЕНИЯ НЕДИАГНОСТИРОВАННОЙ ГЛАУКОМЫ НА ГЛАЗАХ С ПРЕВЫШЕНИЕМ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ НОРМЫ ВГД

В результате дооперационного определения индивидуальной нормы ВГД под нашим наблюдением после операции находились 38 пациентов (43 глаза). Всем пациентам группы риска в послеоперационном периоде выполняли статическую периметрию и ретинографию ДЗН. В результате за период от 1 месяца до 3 лет на 25 глазах был поставлен диагноз первичной открытоугольной

Сравнительный анализ изменений ВГД после экстракции катаракты в 3-х группах

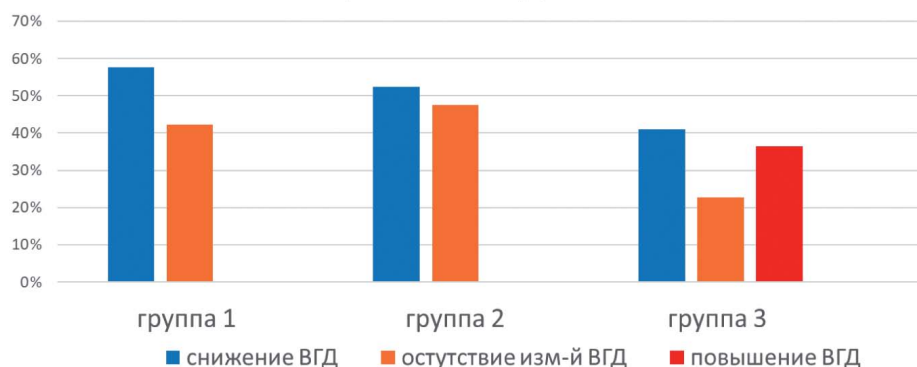


Рис. 1. Сравнительный анализ изменений ВГД после ФЭ + ИОЛ

Fig. 1. Comparative analysis of IOP changes after FE + IOL

Распределение впервые выявленной ПОУГ по стадиям

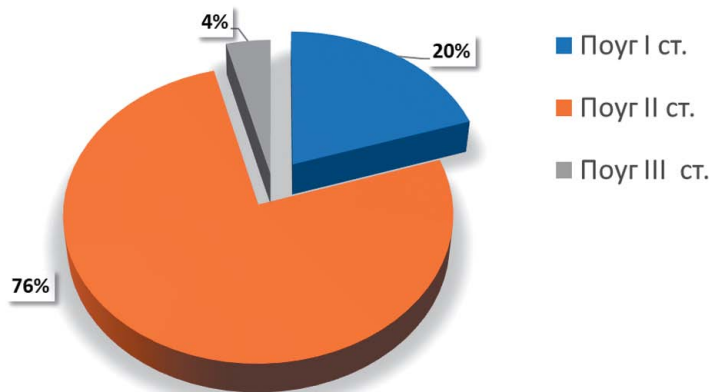


Рис. 2. Распределение впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомы по стадиям

Fig. 2. Distribution of the first-time revealed glaucoma by stages

глаукомы (ПОУГ). В большинстве случаев была выявлена ПОУГ II стадии — 76 % (19 глаз), ПОУГ I стадии — 20 % случаев (5 глаз), и на 1 глазу диагностирована III стадия ПОУГ (рис. 2).

Выводы

Таким образом, полученные нами результаты доказывают, что среднестатистический уровень ВГД не исключает его послеоперационного повышения. Дооперационное определение индивидуальной нормы ВГД рекомендовано всем больным, направленным на операцию экстракции катаракты. При решении вопроса об оперативном лечении катаракты необходимо ориентироваться на уровень ВГД, не превышающий толерантное ВГД. У пациентов с уровнем офтальмотонуса, превышающим показатель толерантного ВГД, увеличивается риск офтальмогипертензии после хирургии катаракты.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Юсеф Наим Юсеф — научное редактирование;
Рафаелян А.А. — сбор, обработка материала, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 4.02.2020 WHO. <https://www.who.int/news/item/09-10-2003-up-to-45-million-blind-people-globally---and-growing> (VISION 2020)
- Клинические рекомендации. Офтальмология. Межрегиональная ассоциация офтальмологов России. Гл. ред. Л.К. Мошетова, А.П. Нестеров, Е.А. Егоров. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006:237. [Moshetova L.K., Nesterov A.P., Egorov E.A. Clinical recommendations. Ophthalmology. Moscow: Geotar-media, 2006:237 (In Russ.).]
- Allison K., Patel D., Alabi O. Epidemiology of Glaucoma: The Past, Present, and Predictions for the Future. *Cureus* 2020 Nov 24;12(11):e11686. DOI: 10.7759/cureus.11686
- Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol.* 2006; 90:262–267. DOI: 10.1136/bjo.2005.081224
- 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.* 2015 Jul;122(7):e40–e41. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.11.030
- Davis G. The Evolution of Cataract Surgery. *Mo Med.* Jan-Feb 2016;113(1):58–62.
- Buchan J.C., Donachie P.H.J., Cassels-Brown A. The Royal College of Ophthalmologists National Ophthalmology Database study of cataract surgery: Report 7, immediate sequential bilateral cataract surgery in the UK: Current practice and patient selection. *Eye (Lond)* 2020 Oct;34(10):1866–1874. DOI: 10.1038/s41433-019-0761-z
- Sung U. Baek, Kwon S., In Won Park, Wool Suh. Effect of Phacoemulsification on Intraocular Pressure in Healthy Subjects and Glaucoma Patients *J Korean Med Sci.* 2019 Jan 30;34(6):e47. DOI: 10.3346/jkms.2019.34.e47. eCollection 2019 Feb 18.
- Shingleton B.J., Pasternack J.J., Hung J.W. Three and five year changes in intraocular pressures after clear corneal phacoemulsification in open angle glaucoma patients, glaucoma suspects, and normal patients. *J Glaucoma.* 2006;15:494–498. DOI: 10.1097/01.jig.0000212294.31411.92
- Majstruk L., Leray B., Bouillot A., Michée S., Sultan G., Baudouin C., Labbé A. Long term effect of phacoemulsification on intraocular pressure in patients with medically controlled primary open-angle glaucoma *BMC Ophthalmol.* 2019 Jul 12;19(1):149. DOI: 10.1186/s12886-019-1157-3
- Poley B.J., Lindstrom R.L., Samuelson T.W. Long-term effects of phacoemulsification with intraocular lens implantation in normotensive and ocular hypertensive eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2008 May;34(5):735–742. DOI: 10.1016/j.jcrs.2007.12.045
- Bowling B., Calladine D. Routine reduction of glaucoma medication following phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 2009.Mar;35(3):406–407; author reply 407. DOI: 10.1016/j.jcrs.2008.11.055
- Leelachaikul Y., Euswas A. Long-term intraocular pressure change after clear corneal phacoemulsification in Thai glaucoma patients. *J Med Assoc Thai* 2005 Nov;88 Suppl 9:S21–S25.
- Hayashi K., Hayashi H., Nakao F., Hayashi F. Changes in anterior chamber angle width and depth after intraocular lens implantation in eyes with glaucoma. *Ophthalmology.* 2000;107(4):698–703. DOI: 10.1016/s0161-6420(00)00007-5
- Kim J.Y., Jo M.W., Brauner S.C., Ferrufino-Ponce Z., Ali R., Cremers S.L. Increased intraocular pressure on the first postoperative day following resident-performed cataract surgery. *Eye (Lond).* 2011;25(7):929–936. DOI: 10.1038/eye.2011.93
- Chandrasekaran S., Cumming R.G., Rohtchina E., Mitchell P. Associations between elevated intraocular pressure and glaucoma, use of glaucoma medications, and 5-year incident cataract: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 2006;113(3):417–424. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.10.050
- Mansberger S.L., Gordon M.O., Jampel H. Reduction in intraocular pressure after cataract extraction: the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology.* 2012;119:1826–1831. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.02.050
- Shingleton B.J., Rosenberg R.B., Teixeira R., O'Donoghue M.W. Evaluation of intraocular pressure in the immediate postoperative period after phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(11):1953–1957. DOI: 10.1016/j.jcrs.2007.06.039
- Cimetta D.J., Cimetta A.C. Intraocular pressure changes after clear corneal phacoemulsification in nonglaucomatous pseudoexfoliation syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2008;18(1):77–81. DOI: 10.1177/112067210801800113
- Dimitrov P.N., Mukesh B.N., Taylor H.R., McCarty C.A. Intraocular pressure before and after cataract surgery in participants of the Melbourne Visual Impairment Project. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2001;29(3):128–132. DOI: 10.1046/j.1442-9071.2001.00392.x
- Dayanir V., Ozcara F., Kir E., Topaloglu A., Ozkan S.B., Aktunc T. Medical control of intraocular pressure after phacoemulsification. *J. Cataract Refract Surg.* 2005;31(3):484–488. DOI: 10.1016/j.jcrs.2004.07.024
- Dooley I., Charalampidou S., Malik A., Loughman J., Molloy L., Beatty S. Changes in intraocular pressure and anterior segment morphometry after uneventful phacoemulsification cataract surgery. *Eye (Lond).* 2010;24(4):519–526. DOI: 10.1038/eye.2009.339
- Chatziralli I.P., Sergentanis T.N., Kanonidou E., Papazisis L. First postoperative day review after uneventful phacoemulsification cataract surgery: is it necessary? *BMC Res Notes.* 2012;5:333. DOI: 10.1186/1756-0500-5-333
- Lai J.S., Chua J.K., Leung A.T., Lam D.S. Latanoprost versus timolol gel to prevent ocular hypertension after phacoemulsification and intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26:386–391. DOI: 10.1016/s0886-3350(99)00364-8
- Rainer G., Menapace R., Findl O., Patternel V., Kiss B., Georgopoulos M. Intraocular pressure after cataract surgery after small incision cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27:706–710. DOI: 10.1016/s0886-3350(00)00706-9
- Pharmakakis N., Giannopoulos K., Stasinou S., Makri O.E., Georgakopoulos C.D. Effect of a fixed brimonidine-timolol combination on intraocular pressure after phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37:279–283. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.08.046

27. Gupta A., Vernon S. A Is the 1-day postoperative IOP check needed post uncomplicated phacoemulsification in patients with glaucoma and ocular hypertension? *Eye (Lond)* 2015 Oct;29(10):1299–307. DOI: 10.1038/eye.2014.331. Epub 2015 Feb 20.
28. Yasutani H., Hayashi K., Hayashi H., Hayashi F. Intraocular pressure rise after phacoemulsification surgery in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30(6):1219–1224. DOI: 10.1016/j.jcrs.2002.11.001
29. Fogagnolo P., Centofanti M., Figus M., Frezzotti P., Ligorio P., Lembo A. Short-term changes in intraocular pressure after phacoemulsification in glaucoma patients. *Ophthalmologica* 2012;228(3):154–158. DOI: 10.1159/000337838. Epub 2012 May 9.
30. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э., Шмелева-Демир О.А., Мазурова Ю.В., Рыжкова Е.Г., Галоян Н.С., Татевосян А.А. 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., Galoyan N.S., Tatevosyan A.A. New screening method for determining tolerant intraocular pressure. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2009;125(5):3–7 (In Russ.)].
31. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э., Шмелева-Демир О.А., Галоян Н.С., Мазурова Ю.В., Татевосян А.А., Рыжкова Е.Г. Результаты клинической оценки нового скринингового метода определения индивидуальной нормы внутриглазного давления. *Вестник офтальмологии*. 2010;126(2):5–8. [Avetisov S.E., Mamikonyan V.R., Kazaryan E.E., Shmeleva-Demir O.A., Galoyan N.S., Mazurova Yu.V., Tatevosyan A.A., Ryzhkova E.G. The results of the new screening method for determining the individual norm of intraocular pressure clinical evaluation. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2010;126(2):5–8 (In Russ.)].
32. Юсеф Н.Ю., Казарян Э.Э., Рафаелян 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. [Yusef N.Yu., Kazaryan E.E., Rafaelyan A.A., Safonova D.M., Shkolyarenko N.Yu., Matyuschenko A.G. The effect of age on the indicator of individual norm of intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2019;16(3):355–359 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2019-3-355-359
33. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Казарян Э.Э., Шмелева-Демир О.А. Способ определения толерантного внутриглазного давления, Патент RU 2398554, 10.09.2010. [Avetisov S.E., Mamikonyan V.R., Kazaryan E.E., Shmeleva-Demir O.A. Method of tolerant intraocular pressure determination, Patent RU 2398554, 10.09.2010 (In Russ.)].
34. Slabaugh M.A., Bojikian K.D., Moore D.B., Chen P.P. Risk factors for acute postoperative intraocular pressure elevation after phacoemulsification in glaucoma patients. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(4):538–544. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.08.048. Epub 2014 Jan 17.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Юсеф Наим Юсеф
доктор медицинских наук, профессор, директор
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Рафаелян Ашхен Альбертовна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
Yusef Naim Yusef
MD, Professor, director
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases
Rafaelyan Ashkhen A.
PhD, research officer of the Modern Treatment Methods in Ophthalmology Department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Эпителиальные осложнения при различных протоколах кросслинкинга роговичного коллагена



И.А. Бубнова



К.Г. Саркисова

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3S):740–745

В данном литературном обзоре описаны эпителиальные осложнения, которые возникают после проведения процедуры кросслинкинга роговичного коллагена. В настоящее время применяют стандартный, различные варианты трансэпителиального и ускоренного протоколов, а также их комбинацию. При этом отмечаются проблемы и осложнения, связанные с деэпителизацией или с воздействием на сохраненный эпителий как специальными веществами, разрушающими плотные связи между эпителиальными клетками, так и с эффектами УФ-излучения, которое подается с большей мощностью и в более короткие сроки. При этом разработка множества новых вариантов различных модификаций и протоколов проведения процедуры кросслинкинга роговичного коллагена с целью сохранения эпителия и тем самым обеспечения комфорта и безопасности пациента может привести к замкнутому кругу в виде эпителиальных осложнений и снижения эффекта от вмешательства. В связи с этим важно проводить более полные, стандартизированные исследования, направленные на комплексную оценку всех аспектов и параметров процедуры КРН.

Ключевые слова: кератоконус, кросслинтинг роговичного коллагена, роговица, демаркационная линия, рибофлавин

Для цитирования: Бубнова И.А., Саркисова К.Г. Эпителиальные осложнения при различных протоколах кросслинкинга роговичного коллагена. *Офтальмология*. 2021;18(3S):740–745. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-740-745>

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

Конфликт интересов отсутствует

Epithelial Complications in Various Corneal Collagen Crosslinking Protocols

I.A. Bubnova, H.G. Sarkisova

Research Institute of Eye Diseases

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):740–745

This literature review describes epithelial complications that occur after corneal collagen crosslinking. Currently, the standard, different variants of the transepithelial and accelerated protocols, as well as their combination, are used. Moreover, in most cases, there are problems and complications associated with de-epithelialization or with impact to the preserved epithelium, both with special substances that destroy tight connections between epithelial cells, and with UV radiation, which supplied with increased illumination intensity and in a shorter time. At the same time, the development of many new options for various modifications and protocols for the corneal collagen crosslinking in order to preserve the epithelium and, thereby, provide the comfort and safety for the patient, can lead to a vicious circle in the form of epithelial complications and a decrease in the effect of the procedure. Therefore, it is important to conduct more complete, standardized studies aimed at a comprehensive assessment of all aspects and parameters of the corneal crosslinking procedure.

Keywords: keratoconus, corneal crosslinking, cornea, demarcation line, riboflavin

For citation: Bubnova I.A., Sarkisova H.G. Epithelial Complications in Various Corneal Collagen Crosslinking Protocols. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3S):740–745. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-740-745>

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

There is no conflict of interests

Кератоконус — дегенеративное заболевание, характеризующееся истончением и изменением формы роговицы, которое происходит в результате нарушения ее биомеханических свойств. Кросслинкинг роговичного коллагена роговицы (КРК), впервые предложенный группой ученых из Германии и Швейцарии, в настоящее время является уникальным и эффективным методом, позволяющим остановить или замедлить прогрессирование кератэктазии [1].

Стандартный (Дрезденский) протокол проведения кросслинкинга роговицы предполагает удаление эпителия в зоне 8–9 мм, насыщение роговицы 0,1 % раствором рибофлавина на 20 % декстрате в течение 30 минут и облучение ультрафиолетом с длиной волны 370 нм и мощностью 3 мВт/см² в течение следующих 30 минут с продолжением инстилляций раствора рибофлавина.

В настоящее время эффективность стандартной процедуры кросслинкинга роговичного коллагена не вызывает сомнений, но вместе с тем данное вмешательство приводит к появлению выраженной боли и дискомфорта, временному снижению зрения, стромальным помутнениям, риску развития инфекционных осложнений, возникающих вследствие удаления эпителия [2–5]. Чтобы избежать такого рода осложнений, Boxer Wachler и соавт. в 2004 г. предложили метод КРК без удаления эпителия [6].

В дальнейшем было проведено большое количество исследований относительно эффективности трансэпителиального КРК в аспекте остановки или замедления прогрессирования кератоконуса, и при этом были получены весьма противоречивые результаты [7–9]. В одной из работ, выполненной с использованием

конфокального микроскопа, было показано наличие изменений в строении роговицы после проведения стандартного КРК, тогда как после трансэпителиального КРК изменений в морфологии роговицы выявлено не было [10]. В другом исследовании было определено, что улучшение биомеханических свойств роговицы происходит в большей степени после стандартного КРК, предполагающего удаление эпителия, чем после трансэпителиального КРК [11]. Однако следует отметить, что сравнение данных исследований затруднено в силу того, что дизайн и применяемые авторами протоколы КРК значительно отличаются один от другого.

Одним из ключевых моментов для успешности процедуры КРК является насыщение роговицы рибофлавином, который выполняет функцию фотосенсибилизатора и защищает подлежащие структуры от облучения, поскольку значительно увеличивает коэффициент абсорбции роговицей УФ-излучения [12]. Рибофлавин легко проникает в роговицу после деэпителизации, а его гидрофильные и макромолекулярные свойства лимитируют проникновение через эпителий.

В связи с этим для повышения эффективности трансэпителиального КРК было предложено несколько подходов, облегчающих проникновение рибофлавина в роговицу. Одним из них является изменение химического состава раствора рибофлавина, другим — изменение проницаемости самого эпителия.

Для улучшения проникновения рибофлавина в строю роговицы через интактный эпителий в раствор добавляют специальные вещества, разрушающие плотные связи между эпителиальными клетками, такие как бензалкония хлорид (БАК), этилендиаминтетрауксусная

кислота (ЭДТА), трисаминометан (ТРИС) [9, 13, 14]. В некоторых случаях такое изменение состава может индуцировать появление эпителиопатии и дефектов эпителиального слоя.

В одном из исследований было предложено вместо применения содержащего БАК раствора рибофлавина на протяжении всей процедуры, что является весьма токсичным для клеток эпителия, использовать двухэтапное насыщение роговицы рибофлавином. В течение первых 4 минут закапывают раствор рибофлавина, содержащий БАК, а в дальнейшем инстиллируют обычный раствор рибофлавина [15].

Для повышения эффективности трансэпителиального кросслинкинга также применяют увеличение концентрации раствора рибофлавина. Stojanovic и соавт., используя 0,5 % гипотонический раствор рибофлавина, показали эффективность такого подхода [16].

При использовании ионофореза для трансэпителиальной КРК применяют аппликацию слабого электрического тока, что должно улучшить проникновение рибофлавина в строму роговицы. Однако при этом могут возникать такие негативные явления, как дискомфорт, формирование дефектов эпителия и недостаточное насыщение стромы роговицы рибофлавином [15].

Компромиссным решением в свете вопроса о необходимости удаления эпителия во время проведения процедуры КРК может быть либо частичное удаление, так называемый локальный кросслиндинг [17], либо нарушение целостности эпителия с помощью различных механических устройств, например скарификатора, позволяющего выполнять дозированную альтерацию эпителия на фоне отсутствия повреждения боуменовой мембраны и подлежащих слоев стромы роговицы [14].

Однако хорошо известно, что доза энергии в $5,4 \text{ J/cm}^2$ является достаточной и нетоксичной для стандартной КРК, согласно протоколу которого эпителий удаляют в начале процедуры. При этом в эксперименте было показано, что эпителий роговицы и боуменова мембрана уменьшают проникновение УФ-излучения и блокируют около 20–30 % энергии [18–20]. Таким образом, сохранение эпителия при трансэпителиальном КРК приводит к уменьшению оптимальной дозы общей энергии, необходимой для получения максимального эффекта кросслинкинга. Вместе с тем при проведении трансэпителиальной КРК следует учитывать негативное воздействие УФ-излучения на сам эпителиальный слой роговицы [21].

Saporossi и соавт. доложили о диффузных некротических зонах, лишенных эпителиальных клеток, цитоплазматическом разрежении с увеличением интрацеллюлярной рефлексивности и гиперрефлексивных точек (апоптозные клетки) на конфокальной микроскопии через 1 месяц после трансэпителиальной КРК с применением 0,1 % раствора рибофлавина на 15 % растворе декстрана с добавлением ТРИС и ЭДТА [22]. При этом апоптоз кератоцитов был вариabельным, поверхностным и неравномерным, максимальная глу-

бина лечебного воздействия составила около 140 мкм. Субэпителиальные и стромальные нервы не исчезли, клетки эндотелия не были изменены.

Считается, что эпителий во время процедуры КРК выполняет защитную функцию и уменьшает послеоперационную боль [8, 9, 23]. Magli и соавт. описали, что в первый день после процедуры трансэпителиальной КРК уровень боли был меньше, чем после стандартной процедуры КРК [24]. Однако в более поздних исследованиях Stojanovic и соавт. не выявили статистически значимой разницы по болевым ощущениям после обоих вариантов процедуры КРК [16]. При этом в других исследованиях были получены противоположные результаты, свидетельствующие о том, что уровень боли был выше у пациентов после трансэпителиальной КРК, чем после стандартной процедуры КРК [25, 26].

Возможным объяснением появления выраженного болевого синдрома после стандартной КРК было то, что удаление эпителия приводит к большему облучению субэпителиальных нервов, что ведет к высвобождению простагландинов и нейропептидов из этих нервов и может вызвать более сильную боль [27]. Al-Aqaba и соавт. и Touboul и соавт. показали с помощью конфокальной микроскопии, что после трансэпителиальной КРК субэпителиальные нервы оставались интактными, тогда как после стандартной КРК субэпителиальные нервы не визуализировались [10, 28]. В связи с этим присутствие более интенсивной боли при наличии эпителия предположительно связано с сохранностью субэпителиальных нервов.

В ходе дальнейших исследований некоторые авторы [7, 8, 13, 22] отмечали, что применение раствора рибофлавина для трансэпителиального КРК, в составе которого помимо изотонического раствора рибофлавина и декстрана, присутствовали такие вещества, как БАК, ЭДТА или ТРИС, не оказалось эффективным в плане остановки прогрессирования кератоконуса. При этом следует отметить, что состав раствора рибофлавина значительно отличался в каждом исследовании, а это существенно затруднило правильную оценку результатов, стандартизацию протоколов и проведение сравнительного анализа.

Другим подходом к совершенствованию метода КРК была разработка ускоренного кросслинкинга роговичного коллагена, при котором то же количество энергии ($5,4 \text{ J/cm}^2$) подается с большей мощностью и в более короткие сроки [10].

Ускоренный КРК основан на принципе взаимозаместимости закона Бунзена — Роско, который гласит, что концентрация продуктов фотохимической реакции строго пропорциональна общему количеству энергии излучения, поглощенного светочувствительным веществом вне зависимости от соотношения энергетических составляющих. Это количество равно произведению мощности излучения на время его действия — экспозицию. Иными словами, увеличение времени и увеличение мощности излучения являются взаимозаместимыми.

В случае с ускоренным КРК параметр излучения увеличивается со стандартного 3 mW/cm^2 со взаимозаместимым уменьшением времени излучения таким образом, что общее количество кумулятивного излучения остается неизменным — $5,4 \text{ J/cm}^2$. В настоящее время существует множество протоколов с различными вариантами мощности и времени излучения.

При сравнительном анализе стандартного и ускоренного КРК с деэпителизацией роговицы сроки полного восстановления эпителия в среднем составляют 3 дня и не имеют статистически значимых различий после обеих методик. Суббазальное нервное сплетение было значительно облитерировано в ранние сроки, и даже через 6 месяцев не наблюдалась регенерация нервных волокон. Такие изменения в передней строме, как исчезновение кератоцитов, увеличение рефлексивности стромы, появление сотоподобных и циркулярных лакун через 1 месяц после процедуры, наблюдались после обеих процедур, но были более выражены после ускоренной КРК. В меньшей степени эти изменения определялись в средней строме и практически не выявлялись в задней строме и эндотелии [10].

Следует отметить, что закон Бунзена — Роско справедлив для аналоговой фотографии, основанной на использовании светочувствительных фотоматериалов с химическим способом записи изображения, и для цифровой фотографии. Однако, по мнению Rubinfeld и соавт., применение его в биологических системах, в частности для процедуры ускоренного кросслинкинга роговичного коллагена, может быть некорректным, поскольку высокий уровень излучения может быть менее продуктивным для достижения эффекта сшивки коллагена в силу быстрого истощения количества кислорода.

Это находит отражение в более тонкой демаркационной линии при увеличении излучения [29], а также в уменьшении эффекта кросслинкинга, что было продемонстрировано в эксперименте по измерению биомеханических свойств [30]. В другом исследовании было выявлено, что уменьшение интрафибриллярных пространств после ускоренной КРК происходит в меньшей степени, чем после стандартной процедуры КРК [31].

В литературе представлено множество исследований по изучению эффективности применения трансэпителиального и ускоренного кросслинкинга роговичного коллагена для остановки или замедления прогрессирования по отдельности [9, 13, 32, 33]. При этом комбинация этих методик может быть выигрышной, поскольку теоретически поможет добиться такой же эффективности при уменьшении времени лечения и удаления эпителия с сопутствующими потенциальными осложнениями.

Одним из аспектов оценки успешности проведенной процедуры КРК считается появление демаркационной линии, которая ограничивает зону, подвергшуюся облучению, — переднюю строму роговицы (с признаками апоптоза и отсутствием кератоцитов) и необлученную зону задней стромы (без признаков апоптоза и с наличием

кератоцитов) [34, 35]. В среднем глубина залегания демаркационной линии после стандартного КРК находится в диапазоне 200–300 мкм [36–38].

Yüksel и соавт. при проведении процедуры трансэпителиального КРК с ускоренным протоколом обнаружили, что глубина залегания демаркационной линии была значительно меньше — 148,3 мкм [26]. Mastropasqua и соавт. выявили демаркационную линию на глубине 106 мкм после трансэпителиальной КРК, что было подтверждено конфокальной микроскопией — воздействие определялось только на уровне передней части стромы роговицы в отличие от стандартной КРК, при которой индуцируется апоптоз кератоцитов, отек стромы в передней и средней части роговицы [39, 40].

По данным экспериментальных исследований Randleman и соавт. передняя часть стромы обладает значительно большей прочностью, чем средняя и задняя строма, и с этой точки зрения трансэпителиальный КРК передней стромы может быть достаточным для укрепления роговицы [41]. Этот факт может служить объяснением эффективности трансэпителиального КРК по ускоренному протоколу, при котором демаркационная линия залегала достаточно поверхностно, но при этом в течение всего срока наблюдения прогрессирования КК выявлено не было [26].

Вместе с тем не только глубина залегания демаркационной линии, но и другие ее характеристики отличались после проведения трансэпителиального КРК по ускоренному протоколу от результатов, полученных после стандартного КРК. При этом что демаркационная линия была гладкой и регулярной после стандартной КРК, она была нерегулярной (то есть местами была близка к эпителию, местами была близка к средней строме) после трансэпителиального КРК. Возможно, это связано с тем, что раствор рибофлавина либо не проникает, либо плохо проникает через эпителий роговицы, что приводит к формированию поверхностной или незначительной демаркационной линии.

В нескольких исследованиях были доложены ранние эпителиальные осложнения при применении комбинированного протокола трансэпителиальной и ускоренной КРК [15, 25].

Yüksel и соавт., используя ускоренный протокол трансэпителиального КРК со специальным раствором рибофлавина и пульсовой подачей энергии с мощностью 30 mW/cm^2 в течение 6 минут, доложили о диффузной точечной эпителиопатии и отеке роговицы вскоре после проведения процедуры [25]. Заживление эпителиальных дефектов происходило медленнее по сравнению с теми случаями, в которых процедуру проводили по протоколу 9 mW/cm^2 за 10 минут. При этом уровень боли был достоверно выше у пациентов после трансэпителиального КРК, чем после стандартного.

В другом исследовании Taneri и соавт., сравнивая состояние эпителия после трансэпителиального КРК, с шестью различными по составу растворами и соответствующими протоколами, рекомендуемыми

производителями, выявили, что дефекты эпителия роговицы являются типичным явлением в первые сутки после КРК [15]. Повреждение эпителия после трансэпителиальной КРК также было выявлено с помощью конфокальной микроскопии [42].

Стромальная демаркационная линия, которая определяет глубину лечебного воздействия на роговицу, была определена только в тех глазах, в которых целостность эпителия была нарушена [43]. Это предполагает экранирование или абсорбцию УФ-излучения интактным эпителием, что ведет к снижению эффекта кроссликинга. Кроме того, кислород (который необходим для формирования сшивок коллагена) значительно быстрее истощается при интенсивном облучении в условиях ускоренного КРК, а интактный эпителий является барьером для диффузии кислорода. Этот фактор в дальнейшем ведет к снижению эффекта лечения [44].

Исследование, проведенное Gatziaoufas и соавт. с применением трансэпителиального КРК с 0,25 % раствором рибофлавина и 0,01 % раствором бензалкония хлорида и протоколом ускоренного КРК с мощностью 9 мВт/см² и экспозицией 10 минут, также показало высокий процент эпителиальных осложнений в раннем послеоперационном периоде [45]. Около 46 % пациентов имели дефекты эпителия, а у 23 % была отмечена точечная эпителиопатия или потеря эпителия. Помимо этого, авторы выявили прогрессирование кератоконуса через 1 год

после проведения КРК, что было объяснено тем фактом, что интактный эпителий является барьером для проникновения рибофлавина и кислорода в строму роговицы.

Эти данные подтверждаются другими исследованиями [46], в которых авторы пришли к выводу, что лучше удалять эпителий и использовать бандажную линзу в раннем послеоперационном периоде для предотвращения возникновения возможных осложнений, чем применять трансэпителиальные технологии КРК. Это указывает на возвращение к проведению процедуры кроссликинга роговичного коллагена по стандартному Дрезденскому протоколу.

Таким образом, разработки множества новых вариантов различных модификаций и протоколов проведения процедуры кроссликинга роговичного коллагена с целью сохранения эпителия и, тем самым, обеспечения комфорта и безопасности пациента, могут привести к замкнутому кругу в виде эпителиальных осложнений и снижения эффекта от вмешательства. В соответствии с этим важно проводить более полные, стандартизированные исследования, направленные на комплексную оценку всех аспектов и параметров процедуры КРК.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Бубнова И.А. — подготовка статьи или ее критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;
Саркисова К.Г. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных или анализ и интерпретацию данных.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen cross-linking for the treatment of keratoconus. *American journal of ophthalmology*. 2003;135(5):620–627. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1
- Mazzotta C., Balestrazzi A., Baiocchi S., Traversi C., Caporossi A. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in vivo confocal microscopic evaluation. *Clinical experimental ophthalmology*. 2007;35(6):580–582. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2007.01536.x
- Zamora K.V., Males J.J. Polymicrobial keratitis after a collagen cross-linking procedure with postoperative use of a contact lens: a case report. *Cornea*. 2009;28(4):474–476. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31818d381a
- Бубнова И., Сурнина З., Аверич В., Саркисова К. Влияние кроссликинга роговичного коллагена на структуру роговицы при кератоконусе. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(5):268–276. [Bubnova I., Surnina Z., Averich V., Sarkisova K. Effect of corneal collagen crosslinking on the corneal structure in keratoconus. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2020;136(5):268–276 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma202013605268
- Шелудченко В.М., Воронин Г.В., Осипян Г.А., Джалили Р. Методы хирургического лечения кератэктазии и анализ послеоперационного качества зрения. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(5-2):308–316. [Sheludchenko V.M., Voronin G.V., Osipyany G.A., Jalili R. Methods of surgical treatment of keratectasia and analysis of the postoperative quality of vision. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2020;136(5-2):308–316 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2020136052308
- Wachler B.S.B., Pinelli R., Ertan A., Chan C.C.K. Safety and efficacy of transepithelial crosslinking (C3-R/CXL). *Journal of Cataract Refractive Surgery*. 2010;36(1):186–188. DOI: 10.1016/j.jcrs.2009.08.019
- Soeters N., Wisse R.P., Godefröoij D.A., Imhof S.M., Tahzib N.G. Transepithelial versus epithelium-off corneal cross-linking for the treatment of progressive keratoconus: a randomized controlled trial. *American journal of ophthalmology*. 2015;159(5):821–828.e823. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.02.005
- Koppen C., Wouters K., Mathysen D., Rozema J., Tassignon M.-J. Refractive and topographic results of benzalkonium chloride-assisted transepithelial crosslinking. *Journal of Cataract Refractive Surgery*. 2012;38(6):1000–1005. DOI: 10.1016/j.jcrs.2012.01.024
- Filippello M., Stagni E., O'Brart D. Transepithelial corneal collagen crosslinking: bilateral study. *Journal of Cataract Refractive Surgery*. 2012;38(2):283–291. DOI: 10.1016/j.jcrs.2011.08.030
- Touboul D., Efron N., Smadja D., Praud D., Malet F., Colin J. Corneal confocal microscopy following conventional, transepithelial, and accelerated corneal collagen cross-linking procedures for keratoconus. *Journal of refractive surgery*. 2012;28(11):769–776. DOI: 10.3928/1081597X-20121016-01
- Wollensak G., Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *Journal of Cataract Refractive Surgery*. 2009;35(3):540–546. DOI: 10.1016/j.jcrs.2008.11.036
- Spoerl E., Mrochen M., Sliney D., Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea*. 2007;26(4):385–389. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3180334f78
- Leccisotti A., Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*. 2010;26(12):942–948. DOI: 10.3928/1081597X-20100212-09
- Малюгин Б.Э., Измайлова С.Б., Мерзлов Д.Е., Пронкина С.А., Поручикова Е.П., Семькин А.Ю. Отдаленные результаты использования различных технологий УФ-кроссликинга у пациентов с прогрессирующим кератоконусом. *Офтальмохирургия*. 2015;4:42–49. [Malyugin B.E., Izmailova S.B., Merzlov D.E., Pronkina S.A., Poruchikova E.P., Semykin A.Yu. Long-term results of using various UV-crosslinking technologies in patients with progressive keratoconus. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftalmokhirurgiya*. 2014;4:42–49 (In Russ.)].
- Taneri S., Oehler S., Lytle G., Dick H.B. Evaluation of epithelial integrity with various transepithelial corneal cross-linking protocols for treatment of keratoconus. *Journal of ophthalmology*. 2014;2014:614380. DOI: 10.1155/2014/614380
- Stojanovic A., Zhou W., Utheim T.P. Corneal collagen cross-linking with and without epithelial removal: a contralateral study with 0.5 % hypotonic riboflavin solution. *BioMed research international*. 2014;2014:619398. DOI: 10.1155/2014/619398
- Anisimov S., Anisimova S.Y., Mistryukov A., Anisimova N.J. Technology of the Local Cross-linking (Part 1): Keratensotopography and Vacuum-compression Topographic Test—New Diagnostic Possibilities for Studying the Local Biomechanical Properties of Cornea. *Int J Kerat Ect Cor Dis* 2017;6(1):14–16.
- Koppen C., Gobin L., Tassignon M.-J. The absorption characteristics of the human cornea in ultraviolet-a crosslinking. *Eye contact lens*. 2010;36(2):77–80. DOI: 10.1097/ICL.0b013e3181d0b74b
- Podskochy A. Protective role of corneal epithelium against ultraviolet radiation damage. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2004;82(6):714–717. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2004.00369.x
- Kolozsvári L., Nógrádi A., Hopp B.L., Bor Z. UV absorbance of the human cornea in the 240-to 400-nm range. *Investigative ophthalmology visual science*. 2002;43(7):2165–2168.
- Wu M.-F., Stachon T., Wang J., Song X., Colanese S., Seitz B., et al. Effect of keratocyte supernatant on epithelial cell migration and proliferation after corneal crosslinking (CXL). *Current eye research*. 2016;41(4):466–473. DOI: 10.3109/02713683.2015.1050739

И.А. Бубнова, К.Г. Саркисова

Контактная информация: Бубнова Ирина Алексеевна bubnovai@mail.ru

22. Caporossi A., Mazzotta C., Baiocchi S., Caporossi T., Paradiso A.L. Transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus: qualitative investigation by in vivo HRT II confocal analysis. *European journal of ophthalmology*. 2012;22(7_suppl):81–88. DOI: 10.5301/ejo.5000125
23. Buzzonetti L., Petrocelli G. Transepithelial corneal cross-linking in pediatric patients: early results. *Journal of Refractive Surgery*. 2012;28(11):763–767. DOI: 10.3928/1081597X-20121011-03
24. Magli A., Forte R., Tortori A., Capasso L., Marsico G., Piozzi E. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus. *Cornea*. 2013;32(5):597–601. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31826cf32d
25. Yuksel E., Novruzlu S., Ozmen M.C., Bilgihan K. A study comparing standard and transepithelial collagen cross-linking riboflavin solutions: epithelial findings and pain scores. *Journal of Ocular Pharmacology Therapeutics*. 2015;31(5):296–302. DOI: 10.1089/jop.2014.0090
26. Yuksel E., Cubuk M.O., Yalcin N.G. Accelerated epithelium-on or accelerated epithelium-off corneal collagen cross-linking: Contralateral comparison study. *Taiwan journal of ophthalmology*. 2020;10(1):37. DOI: 10.4103/tjo.tjo_11_19
27. Ghanem V.C., Ghanem R.C., De Oliveira R. Postoperative pain after corneal collagen cross-linking. *Cornea*. 2013;32(1):20–24. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31824d6fe3
28. Al-Aqaba M., Caliendo R., Fares U., Otri A.M., Mastropasqua L., Nubile M. The effect of standard and transepithelial ultraviolet collagen cross-linking on human corneal nerves: an ex vivo study. *American journal of ophthalmology*. 2012;153(2):258–266.e252. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.07.006
29. Rubinfeld R.S., Caruso C., Ostacolo C. Corneal cross-linking: the science beyond the myths and misconceptions. *Cornea*. 2019;38(6):780–790. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001912
30. Bao F., Zheng Y., Liu C., Zheng X., Zhao Y., Wang Y. Changes in corneal biomechanical properties with different corneal cross-linking irradiances. *Journal of Refractive Surgery*. 2018;34(1):51–58. DOI: 10.3928/1081597X-20171025-01
31. Li H., Liu T., Mu B., Zhao X., Xue C., Shen M. Biomechanical effect of ultraviolet-A-riboflavin cross-linking on simulated human corneal stroma model and its correlation with changes in corneal stromal microstructure. *Experimental eye research*. 2020;197:108109. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108109
32. Hashemian H., Jabbarvand M., Khodaparast M., Ameli K. Evaluation of corneal changes after conventional versus accelerated corneal cross-linking: a randomized controlled trial. *Journal of Refractive Surgery*. 2014;30(12):837–842. DOI: 10.3928/1081597X-20141117-02
33. Анисимова Н., Анисимов С., Шилова Н., Земская А., Гаврилова Н., Анисимова С. Ультрафиолетовый кросслинкинг в лечении кератоконуса при существенном уменьшении толщины роговицы. *Вестник офтальмологии* 2020;136(2):99–106. [Anisimova N., Anisimov S., Shilova N., Zemskaya A., Gavrilova N., Anisimova S. Ultraviolet crosslinking in the treatment of keratoconus with a significant reduction in corneal thickness. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2020;136(2):99–106 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma202013602199
34. Kymionis G.D., Grentzelos M.A., Plaka A.D., Stojanovic N., Tsoularnas K.I., Mikropoulos D.G. Evaluation of the corneal collagen cross-linking demarcation line profile using anterior segment optical coherence tomography. *Cornea*. 2013;32(7):907–910. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31828733ea
35. Seiler T., Hafezi F. Corneal cross-linking-induced stromal demarcation line. *Cornea*. 2006;25(9):1057–1059. DOI: 10.1097/01.ico.0000225720.38748.58
36. Kymionis G.D., Tsoularnas K.I., Grentzelos M.A., Liakopoulos D.A., Tsakalis N.G., Blazaki S.V. Evaluation of corneal stromal demarcation line depth following standard and a modified-accelerated collagen cross-linking protocol. *American journal of ophthalmology*. 2014;158(4):671–675.e671. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.07.005
37. Ozgurhan E.B., Sezgin Akay B.I., Yildirim Y., Karatas G., Kurt T., Demirok A. Evaluation of corneal stromal demarcation line after two different protocols of accelerated corneal collagen cross-linking procedures using anterior segment optical coherence tomography and confocal microscopy. *Journal of ophthalmology*. 2014;2014:981893. DOI: 10.1155/2014/981893
38. Yam J.C., Chan C.W., Cheng A.C. Corneal collagen cross-linking demarcation line depth assessed by Visante OCT after CXL for keratoconus and corneal ectasia. *Journal of Refractive Surgery*. 2012;28(7):475–481. DOI: 10.3928/1081597X-20120615-03
39. Filippello M., Stagni E., Buccoliero D., Bonfiglio V., Avitabile T. Transepithelial cross-linking in keratoconus patients: confocal analysis. *Optometry Vision Science*. 2012;89(10):e1–e7. DOI: 10.1097/OPX.0b013e318269c8e5
40. Mastropasqua L., Nubile M., Lanzini M., Caliendo R., Mastropasqua R., Agnifili L. Morphological modification of the cornea after standard and transepithelial corneal cross-linking as imaged by anterior segment optical coherence tomography and laser scanning in vivo confocal microscopy. *Cornea*. 2013;32(6):855–861. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3182844c60
41. Randleman J.B., Dawson D.G., Grossniklaus H.E., McCarey B.E., Edelhauser H.F. Depth-dependent cohesive tensile strength in human donor corneas: implications for refractive surgery. *Journal of refractive surgery*. 2008;24(1):S85. DOI: 10.3928/1081597X-20080101-15
42. Mazzotta C., Hafezi F., Kymionis G., Caragiuli S., Jacob S., Traversi C. In vivo confocal microscopy after corneal collagen crosslinking. *The ocular surface*. 2015;13(4):298–314. DOI: 10.1016/j.jtos.2015.04.007
43. Ng A.L.K., Chan T.C.Y., Lai J.S.M., Cheng A.C.K. Comparison of the central and peripheral corneal stromal demarcation line depth in conventional versus accelerated collagen cross-linking. *Cornea*. 2015;34(11):1432–1436. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000626
44. Richoz O., Hammer A., Tabibian D., Gatzoufas Z., Hafezi F. The biomechanical effect of corneal collagen cross-linking (CXL) with riboflavin and UV-A is oxygen dependent. *Translational vision science technology*. 2013;2(7):6. DOI: 10.1167/tvst.2.7.6
45. Gatzoufas Z., Raikup F., O'Brart D., Spoerl E., Panos G.D., Hafezi F. Transepithelial corneal cross-linking using an enhanced riboflavin solution. *Journal of Refractive Surgery*. 2016;32(6):372–377.
46. Chow S.S.W., Chan T.C.Y., Wong I.Y.H., Fan M.C.Y., Lai J.S.M., Ng A.L.K. Early epithelial complications of accelerated trans-epithelial corneal crosslinking in treatment of keratoconus: a case series. *International ophthalmology*. 2018;38(6):2635–2638. DOI: 10.1007/s10792-017-0734-9

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Бубнова Ирина Алексеевна
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии оптических сред
ул. Россолимо, 11А, Б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-1721-9378>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Саркисова Кристина Гургеновна
аспирант отдела патологии оптических сред
ул. Россолимо, 11А, Б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-4406-3068>

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
Bubnova Irina A.
MD, senior science researcher of Optical media pathology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1721-9378>

Research Institute of Eye Diseases
Sarkisova Kristina G.
postgraduate of Optical media pathology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4406-3068>

Интрастромальное укрепление роговицы по технологии «БЛОК» при эктазии после ЛАЗИК при ограничении ее толщины и неэффективности кросслинкинга (клиническое наблюдение)

Г.А. Осипян^{1,2}В.М. Шелудченко¹Юсеф Наим Юсеф^{1,2}Х. Храйстин^{1,2}Р.А. Джалили¹, Е.И. Краснолуцкая¹, С.В. Ермакова¹¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация² ООО «Научно-практический центр восстановления зрения»
ул. Лобачевского, 108, Москва, 119361, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3S):746–752

Введение. Ятрогенные кератэктазии — заболевания роговицы, возникающие в результате применения рефракционных операций, наиболее часто после laser *in situ* keratomileusis (LASIK), выполняемых при хирургической коррекции аметропии, а также после травмы, сквозной и послойной кератопластики. При кератэктазии после лазерного кератомилеза отмечаются следующие изменения: увеличение кератометрических показателей в центральных и нижних отделах роговицы, уменьшение толщины стромы и миопический сдвиг рефракции, прогрессирующее нарушение зрительных функций: снижение некорригированной остроты зрения, монокулярная диплопия и невозможность адекватной сфероцилиндрической коррекции. Основными факторами риска развития кератэктазии после операции ЛАСИК считаются тонкое роговичное ложе или маленькая остаточная толщина стромы роговицы (RST — residual stromal thickness), реоперация ЛАСИК (докоррекция) в анамнезе, а также исходные дооперационные особенности корнеальной топограммы (нерегулярность, «галстук-бабочка» со сдвигом книзу). **Методы.** Пациенту со вторичной кератэктазией, ранее перенесшему операцию ЛАСИК и кросслинкинг, у которого обнаружили прогрессирующую вторичную кератэктазию и снижение зрительных функций роговицы, произвели имплантацию аллотрансплантата индивидуальной формы (форма кольца Ландольта толщиной 300 мкм на глубину 290 мкм) по технологии бандажной кератопластики. Выкраивание трансплантата и тоннель для его имплантации были выполнены с помощью фемтосекундного лазера. Оценивали данные визометрии и кератотопографии. **Результаты.** В результате формирования бандажки улучшились функции глаза, а эктазия не прогрессировала в течение 6 месяцев. Острота зрения возросла с 0,15 до 0,66, среднее значение кератометрии составило 40,35 дптр при исходном 44,8 дптр, минимальная толщина роговицы сохранилась на уровне 440 мкм. **Заключение.** Предложенная хирургическая технология БЛОК позволяет получить эффективный результат в случае кератэктазии после ЛАСИК, что выражается в повышении зрительных функций, укреплении роговицы и нормализации ее поверхности, а также обеспечивает гарантии снижения дальнейшего прогрессирования эктазии.

Ключевые слова: кератоконус, ЛАЗИК, вторичная кератэктазия, кросслинкинг, бандажная лечебно-оптическая кератопластика, фемтосекундный лазер, БЛОК

Для цитирования: Осипян Г.А., Шелудченко В.М., Юсеф Наим Юсеф, Храйстин Х., Джалили Р.А., Краснолуцкая Е.И., Ермакова С.В. Интрастромальное укрепление роговицы по технологии «БЛОК» при эктазии после ЛАЗИК при ограничении ее толщины и неэффективности кросслинкинга (клиническое наблюдение). *Офтальмология*. 2021;18(3S):746–752. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-746-752>

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

Конфликт интересов отсутствует



Intrastromal Strengthening of the Cornea by Technology BLOK in Case of Ectasia after LASIK with Limited Thickness and Inefficiency of Cross-Linking (Clinical Observation)

G.A. Osipyan^{1,2}, V.M. Sheludchenko¹, Yusef Naim Yusef^{1,2}, Kh. Khraystin^{1,2}, R.A. Dzhali¹, E.I. Krasnolutsкая¹, S.V. Ermakova¹

¹ Research Institute of Eye Diseases

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

² Center Vision Recovery

Lobachevskogo str., 108, Moscow, 119361, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):746-752

Iatrogenic keratectasia is a corneal disease caused by refractive surgery, most frequently after laser *in situ* keratomileusis (LASIK) as a surgical correction of ametropia, and also after injuries, penetrating and lamellar keratoplasty. The following changes are noted in case of keratectasia after laser keratomileusis: an increase in keratometric indices in the central and lower parts of the cornea, a decrease in stromal thickness and a myopic shift in refraction, a progressive impairment of visual functions — a decrease in uncorrected visual acuity, monocular diplopia and an inability of spherocylindrical correction. A thin corneal bed or small residual stromal thickness, re-surgery LASIK in anamnesis, and also the initial preoperative features of the corneal topogram (Irregularity, asymmetric bow tie pattern) are considered to be the main risk factors of keratectasia after LASIK surgery. **Methods.** A patient with secondary keratectasia who had previously undergone LASIK and crosslinking was found to have progressive secondary keratectasia and decreased visual functions. An individual allograft was implanted (the form of a Landolt ring, 300 µm, at a depth of 290 µm) using the technology of bandage keratoplasty. Cutting transportat graft and tunnels for implantation were produced with the help of femto-second laser. The data of visometry and keratotopography were evaluated. **Results.** As a result of the formation of the bandage, the functions of the eyes improved, and ectasia did not progress for 6 months. Visual acuity increased from 0.15 to 0.66, the average value of keratometry was 40.35 diopters, with the initial 44.8 diopters. The minimal corneal thickness remained at 440 µm. **Conclusion.** The proposed surgical technology BLOK allows to get an effective result in case of keratectasia after LASIK, which is manifested in improving visual functions, strengthening the cornea and normalizing its surface, as well as provides reduction of the further progression of keratectasia.

Keywords: keratoconus, LASIK, secondary keratectasia, crosslinking, bandage lamellar-optical keratoplasty, femtosecond laser, BLOK

For citation: Osipyan G.A., Sheludchenko V.M., Yusef Naim Yusef, Khraystin Kh., Dzhali R.A., Krasnolutsкая E.I., Ermakova S.V. Intrastromal Strengthening of the Cornea by Technology BLOK in Case of Ectasia after LASIK with Limited Thickness and Inefficiency of Cross-Linking (Clinical Observation). *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(3S):746-752. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-746-752>

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 значительные успехи последних лет в области рефракционной хирургии роговицы, не удается избежать грозного, но, к счастью, редкого осложнения — вторичной кератэктазии [1–4]. При этом важно понимать, что ни одна из существующих технологий операции не устраняет риск такого осложнения. Пожалуй, наиболее часто применяемой рефракционной операцией в мире по-прежнему остается ЛАСИК. Отсюда и наибольшая частота кератэктазий после него [5, 6]. В настоящей работе мы представляем клинический случай после перенесенной операции ЛАСИК с выполненным кросслинкингом и продолжающимся прогрессированием кератэктазии. В конечном результате пациенту была выполнена межслойная роговичная имплантация алломатериала.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент И. 1988 г.р. в 2019 году обратился в НИИ глазных болезней с жалобами на прогрессирующее снижение зрения на правом глазу. Из анамнеза: с 13 лет

миопия высокой степени на обоих глазах. В 2010 году была проведена операция ЛАСИК, острота зрения после операции составила 1,0 для каждого глаза. Через один год после операции пациент отметил прогрессирующее снижение зрения на правом глазу, зрение на левом глазу оставалось стабильным. При обращении к врачу в 2018 году на правом глазу была выявлена вторичная кератэктазия. В том же году была проведена процедура кросслинкинга на обоих глазах по стандартному протоколу, и, несмотря на это, зрение на правом глазу продолжало снижаться.

При обращении пациенту, помимо стандартных офтальмологических исследований (биомикроскопия, визометрия, рефрактометрия, тонометрия), были выполнены дополнительные обследования: ОКТ, кератотопография, по результатам которых был подтвержден диагноз: состояние после ЛАСИК, вторичная кератэктазия правого глаза, состояние после кросслинкинга роговицы.

При биомикроскопии роговицы правого глаза обнаружен рубец кнаружи от парацентральной зоны (рис. 1). На момент обращения острота зрения на правом глазу

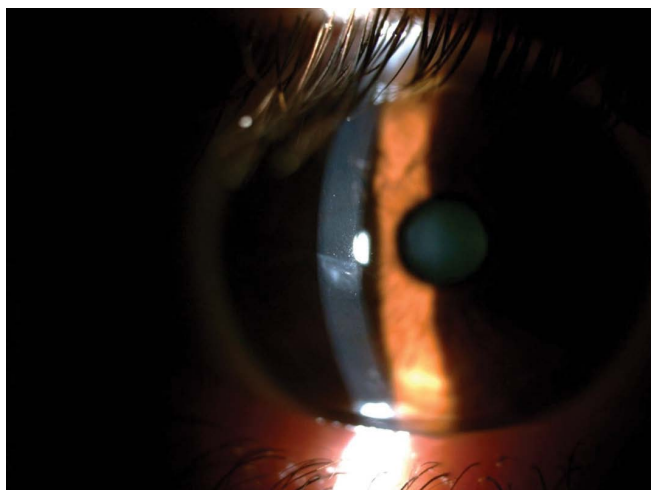


Рис. 1. Фото правого глаза до операции БЛОК (стрелкой указана зона рубца)

Fig. 1. Photo of the right eye before the BLOK (the arrow indicates the scar area)

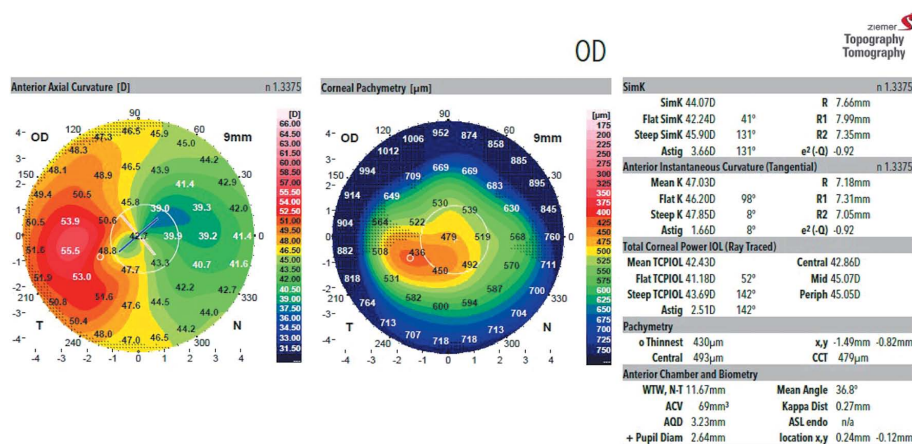


Рис. 2. Кератотопограмма правого глаза до операции БЛОК (карта толщины роговицы и рефракции). Зона кератэктазии ярко-красного цвета

Fig. 2. Keratotopograph of the right eye before BLOK (corneal thickness map and refraction). Area of keratectasia of bright red color

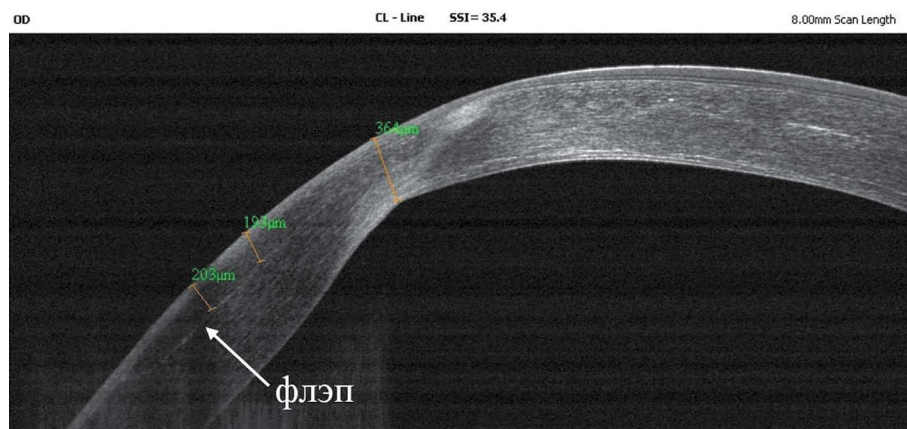


Рис. 3. ОКТ переднего отрезка правого глаза до операции (зона рубца)

Fig. 3. OCT of the anterior segment of the right eye before surgery (scar zone)

Таблица 1. Визометрические и кератотопографические показатели до операции БЛОК

Table 1. Visual acuity and keratotopography before BTOH (bandage therapeutic-optical keratoplasty)

Показатели / Parameters	ОД / OD	ОС / OS
Острота зрения без коррекции / с коррекцией / Visual acuity without correction and with correction	0,15/0,7	0,8/1,0
Максимальная рефракция роговицы в оптической зоне (дптр) / The maximal corneal refraction in the optical zone (diopter)	50,6	44,8
Минимальная рефракция роговицы в оптической зоне (дптр) / The minimal corneal refraction in the optical zone (diopter)	39	43
Средняя рефракция роговицы в оптической зоне (дптр) / The average corneal refraction with an optical zone (diopter)	44,8	43,9
Минимальное значение пахиметрии (мкм) / The minimal pachymetry (µm)	364	489

без коррекции составляла 0,15, с коррекцией — sph +1,5 cyl -7,0 ax 40 = 0,7; на левом глазу — 0,8, с коррекцией cyl -1,25 ax 165 = 1,0. Данные кератотопограммы правого глаза: Kmax — 50,6 дптр, Kmin — 39 дптр, Km — 44,8 дптр (рис. 2). С помощью ОКТ определена глубина рубцового поражения (до десцеметовой мембраны) (рис. 3). Минимальная толщина роговицы в зоне рубца составляла 364 мкм. Учитывая прогрессирующее снижение зрения на правом глазу и отсутствие помутнений в оптической зоне, пациенту была предложена операция БЛОК (бандажная лечебно-оптическая кератопластика).

Особенностью пациентов после ЛАСИК является наличие крышки (флэпа), который во время предполагаемых хирургических манипуляций может сместиться. Наша задача заключалась в создании кольцевидного кармана в глубоких слоях роговицы таким образом, чтобы образованное ложе находилось глубже, чем нижняя граница флэпа. По данным ОСТ, толщина флэпа составила около 200 мкм (рис. 3), а минимальная толщина роговицы — 364 мкм. Учитывая эти данные, во избежание нарушения интерфейса зоны флэпа была рассчитана глубина межслойного расслоения, которая составила 290 мкм.

ТЕХНИКА ОПЕРАЦИИ БЛОК

Учитывая данные кератотопограммы, мы определили зону

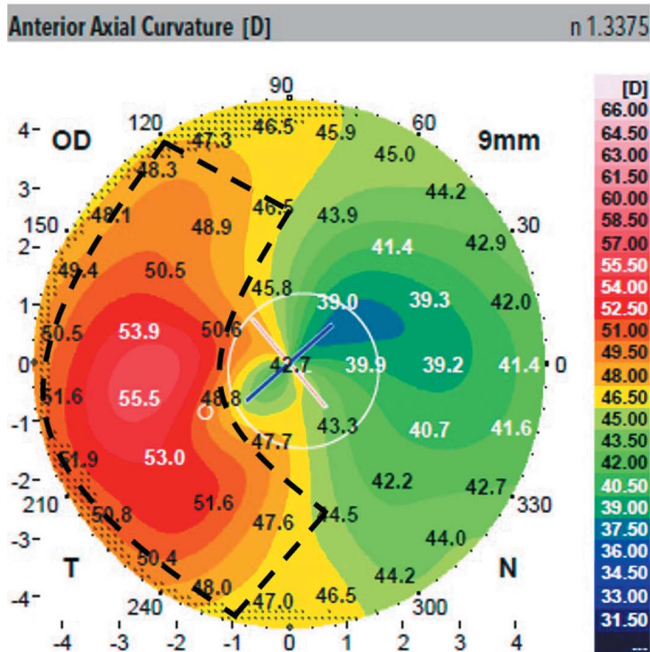


Рис. 4 Кератотопограмма правого глаза до операции БЛОК (пунктиром показана зона предполагаемого межслойного расслоения роговицы и введения аллотрансплантата)

Fig. 4. Keratotopogram of the right eye before BLOK (dotted line shows the area of the corneal interlayer exfoliation and allograft insertion)

выполнения межслойного расслоения и расположения аллотрансплантата (рис. 4).

С помощью фемтосекундного лазера изготовили полуслойный «лентовидный» трансплантат в виде полукольца (по типу кольца Ландольта) толщиной 300 мкм, диаметрами 3,0 и 8,5 мм. В роговице реципиента, используя фемтосекундный лазер, на глубине 290 мкм и диаметрами 3,0 и 8,7 мм сформировали кольцевидный интраламеллярный карман. Более подробно наша техника описана в предыдущих работах [7–10].

С учетом площади кератэктазии, определенной на кератотопограмме, на роговице пациента разметили сектор влияния. Через небольшой радиальный надрез передней стенки кармана трансплантат ввели в интраламеллярный карман роговицы реципиента и, в соответствии с нанесенными индикационными метками, разместили его в проекции зоны эктазии (рис. 5).

На этапе расслоения роговицы с помощью фемтосекундного лазера мы получили перфорацию десцеметовой мембраны (ДМ) в проекции рубца. Несмотря на это, операция завершилась успешно, поскольку трансплантат, имплантированный в слои роговицы, полностью блокировал зону перфорации.

В послеоперационном периоде пациенту проводили инстилляционную терапию, которая включала комбинированные (антибактериальный препарат и глюкокортикоид) и нестероидные противовоспалительные препараты. Операция была проведена амбулаторно.



Рис. 5. Интраоперационное фото правого глаза на этапе введения аллотрансплантата в сформированный межслойный карман

Fig. 5. Intraoperative photo of the right eye at the stage of allograft insertion into the formed interlayer pocket

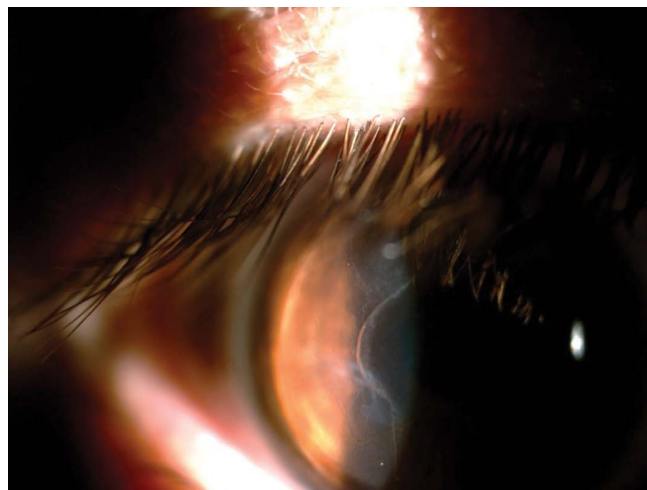


Рис. 6А. Фото глаза на первые сутки после операции

Fig. 6A. Photo of the eye on the first day after surgery

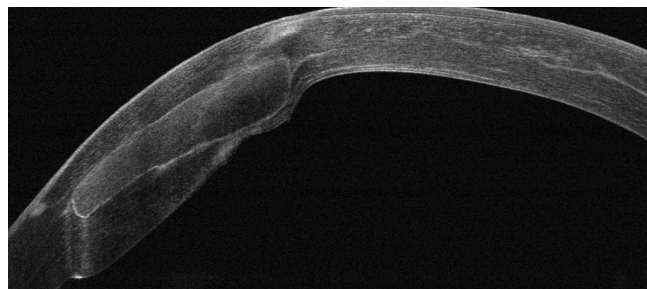


Рис. 6Б. ОКТ картина на первые сутки после операции

Fig. 6Б. OCT image on the first day after surgery

В первые сутки после операции отмечался локальный отек трансплантата и собственной роговицы (рис. 6А, Б), который сохранялся более 5 дней из-за интраоперационной перфорации роговицы.

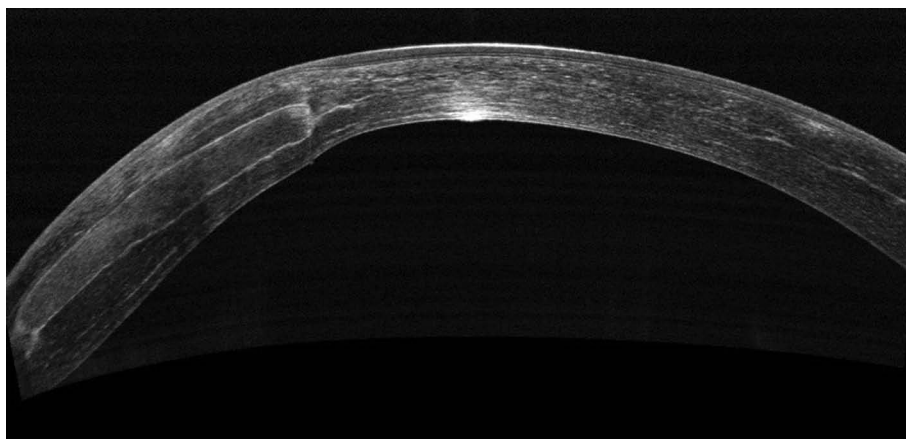


Рис. 7. ОКТ картина через 7 дней после операции

Fig. 7. OCT image after 7 days after surgery

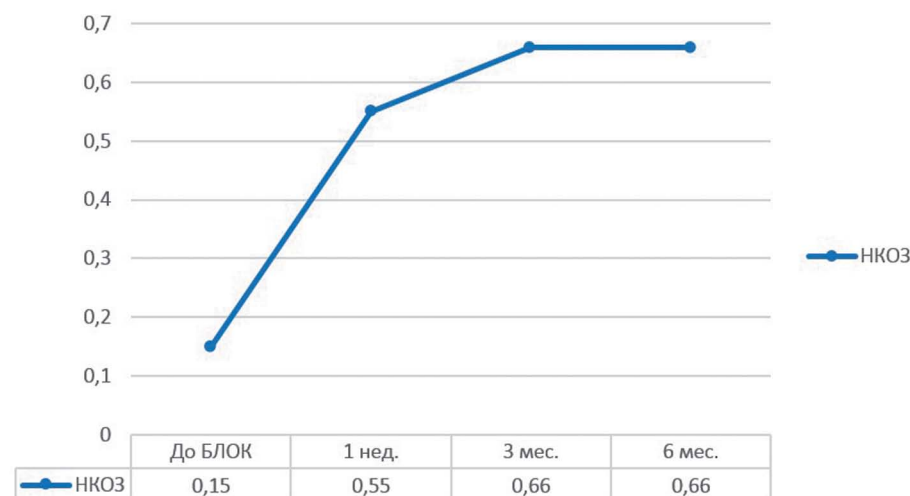


Рис. 8. График динамического изменения НКОЗ до и после операции БЛОК

Fig. 8. Graph of dynamic change of BCVA (best corrected visual acuity) before and after BLOK

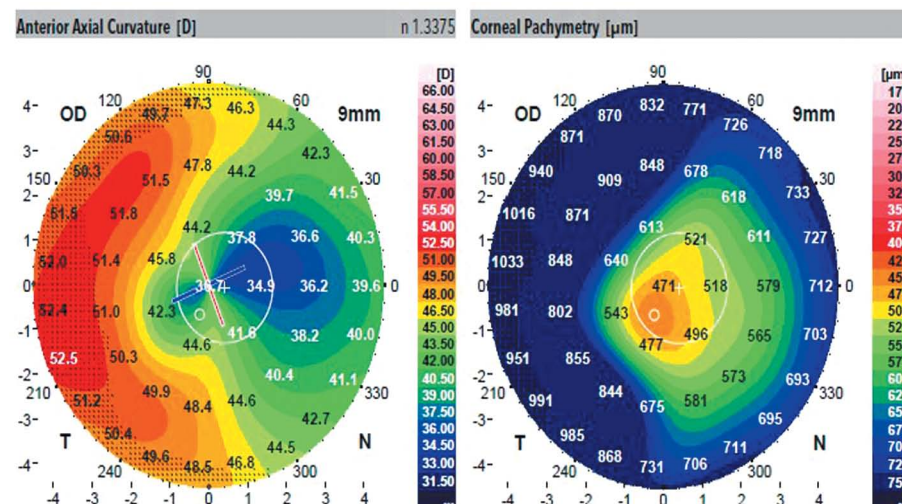


Рис. 9. Кератотопограмма правого глаза через 6 мес. после операции БЛОК (карта толщины роговицы и рефракции)

Fig. 9. Keratotopogram of the right eye 6 months after [corneal thickness and refraction map]

К лечению были добавлены парабульбарные инъекции глюкокортикостероидов. На фоне проводимого лечения отек значительно уменьшился к 7 дню (рис. 7). По мере уменьшения отека наблюдалось повышение остроты зрения с 0,15 до 0,55.

Срок наблюдения после БЛОК составил 6 месяцев. Кератометрические и функциональные показатели улучшились по сравнению с дооперационными данными (рис. 8–10). НКОЗ выросла с 0,15 до 0,55 в течение 1 недели после операции. К 6 месяцам наблюдения НКОЗ составила 0,66, мы также наблюдали незначительное увеличение КОЗ с 0,6 до 0,7 в дальнейшем. Кератометрические показатели были следующими: Kmax уже на первой неделе снизился с 50,6 до 48,1 дптр, Kmin — с 39 до 37,8 дптр, Km — с 44,8 до 42,95 дптр. К 3-му месяцу эти показатели изменились: Kmax снизился с 48,1 до 45 дптр, Kmin — с 37,8 до 35,9 дптр, Km — с 42,95 до 40,45 дптр. К 6-му месяцу Kmax составлял 45,8 дптр, Kmin — 34,9 дптр, Km — 40,35 дптр. При этом минимальная толщина роговицы на первой неделе после операции составила 495 мкм, через 1 месяц — 449 мкм, через 3 месяца — 446 мкм, через 6 месяцев — 440 мкм.

Существующие методы стабилизации роговицы при кератэктазии после ЛАСИК очень отличаются. К ним относятся сквозная кератопластика, имплантация интракорнеальных синтетических сегментов, процедура кросслинkinга и некоторые комбинации [11–15]. Настоящий клинический случай имеет свои особенности. Во-первых, сама по себе кератэктазия сформировалась довольно поздно, а именно через 7 лет после первичной операции. Во-вторых, примененный метод кросслинkinга в этом случае не дал стабилизирующего эффекта в течение года после его

выполнения. Наконец, анатомические рубцы, широкая зона эктазии и малая толщина роговицы обусловили невозможность применения интракорнеальных пластиков сегментов. Таким образом, использованная техника, по нашему мнению, была наиболее адекватной в данном клиническом варианте и позволила получить эффективный результат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение метода бандажной лечебно-оптической кератопластики по оригинальной методике (интракорнеальная имплантация фемтосформированного широкого аллотрансплантата) при кератэктазии и неэффективности других известных методов (имплантация роговичных сегментов, кросслинкинг) позволяет добиться сохранения высоких зрительных функций и стабилизирует состояние роговицы в зоне кератэктазии. Прогрессирование эктазии может быть предотвращено, так как имплантируемый интрастромальный трансплантат локализуется в наиболее нестабильной зоне эктазии и имеет значительную площадь. Этим технология БЛОК отличается от технологии имплантации роговичных сегментов. Самым важным является

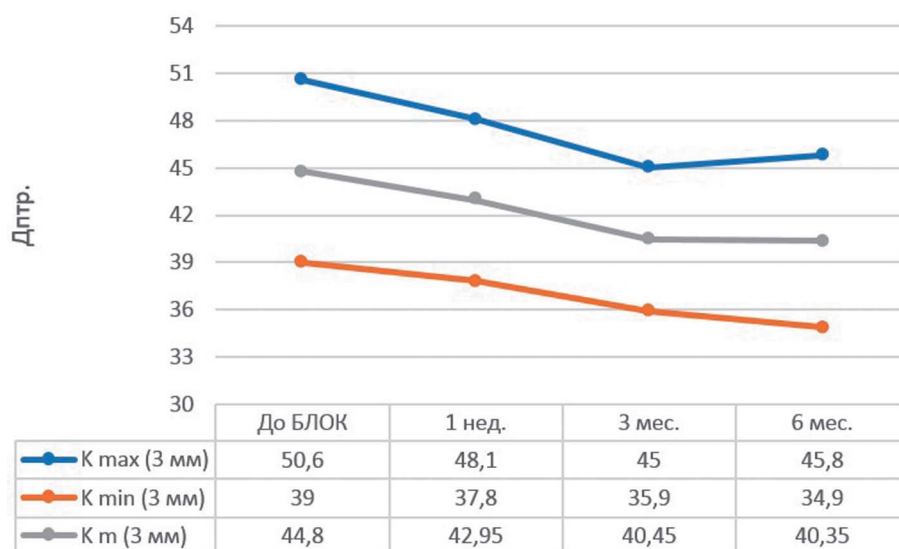


Рис. 10. График динамического изменения кератометрических показателей до и после операции БЛОК

Fig. 10. Graph of dynamic changes in keratometric parameters before and after surgery

то, что пациент может на длительный период улучшить качество своей жизни.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Шелудченко В.М. — научное редактирование;
Осипян Г.А. — научное редактирование; написание текста;
Джалили Р.А. — написание текста;
Юсеф Наим Юсеф — техническое редактирование, оформление библиографии;
Храйстин Х. — сбор и обработка материала. статистическая обработка, подготовка иллюстраций, техническое редактирование, оформление библиографии;
Краснолуцкая Е.И. — сбор и обработка материала. статистическая обработка, подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Binder P.S., Lindstrom R.L., Stulting R.D., Donnenfeld E., Wu H., McDonnell P., Rabinowitz Y. Keratoconus and corneal ectasia after LASIK. Comment in Ectasia following laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31(11):2035–2038. DOI: 10.1016/j.jcrs.2005.12.002
- Randleman J.B. Post-laser in-situ keratomileusis ectasia: current understanding and future directions. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006;17(4):406–412. DOI: 10.1097/01.icu.0000233963.26628.f0
- Seiler T., Quirke A.W. Iatrogenic keratectasia after LASIK in a case of forme fruste keratoconus. *J.Cataract Refract. Surg.* 1998;24(7):1007–1009. DOI: 10.1016/s0886-3350(98)80057-6
- Speicher L., Göttinger W. Progressive corneal ectasia after laser in situ keratomileusis (LASIK). *Klin.Monatsbl. Augenheilkd.* 1998;213(4):247–251.
- Klein S.R., Epstein R.J., Randleman J.B., Stulting R.D. Corneal ectasia after laser in situ keratomileusis in patients without apparent preoperative risk factors. *Cornea.* 2006;25(4):388–403. DOI: 10.1097/01.icu.0000222479.68242.77
- Bohac M., Koncarevic M., Pasalic A., Biscevic A., Merlak M., Gabric N., Patel S. Incidence and Clinical Characteristics of Post LASIK Ectasia: A Review of over 30,000 LASIK Cases. *Semin Ophthalmol.* 2018;33(7–8):869–877. DOI: 10.1080/08820538.2018.1539183
- Шелудченко В.М., Осипян Г.А., Юсеф Н.Ю., Храйстин Х., Алхarki Л., Джалили Р.А. Бандажная лечебно-оптическая кератопластика в лечении ятрогенной кератэктазии. *Вестник офтальмологии.* 2019;135(5):171–176. [Sheludchenko V.M., Osipyan G.A., Yusef N.Yu., Khraystin Kh., Alharki L., Dzhalili R.A. Bandage lamellar-optical keratoplasty for post-excision laser keratectasia. *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2019;135(5):171–176 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2019135052171
- Мамиконян В.Р., Осипян Г.А., Храйстин Х. Бандажная лечебно-оптическая кератопластика при прогрессирующей пеллюцидной маргинальной дегенерации роговицы (предварительное сообщение). *Вестник офтальмологии.* 2018;134(5):174–177. [Mamikonyan V.R., Osipyan G.A., Khraystin Kh. Bandage therapeutic-optical keratoplasty in treatment of progressing pellucid marginal corneal degeneration (a preliminary report). *Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii.* 2018;134(5):174–177 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2018134051174
- Мамиконян В.Р., Осипян Г.А., Храйстин Х., Карамян А.А., Розина В.Н. Бандажная лечебно-оптическая кератопластика при пеллюцидной маргинальной дегенерации роговицы. *Точка зрения. Восток — Запад.* 2018;(1):18–21. [Mamikonyan V.R., Osipyan G.A., Khraystin Kh., Karamyan A.A., Rozinova V.N. Bandage therapeutic-optical keratoplasty in case of pellucid marginal corneal degeneration. *East-West. Point of View = Tochka zreniya. Vostok — Zapad.* 2018;(1):18–21 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/2410-1257-2018-1-18-21
- Осипян Г.А., Храйстин Х. Возможности межслойной кератопластики в реабилитации пациентов с кератоконусом. *Офтальмология.* 2019;16(2):169–173. [Osipyan G.A., Khraystin K. Possibilities of Intralaminar Keratoplasty in Rehabilitation of Keratoconus Patients. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya.* 2019;16(2):169–173 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2019-2-169-173
- Colin J. Intacs inserts for treating keratoconus: one-year results. *Ophthalmology.* 2011;118(8):1409–1414. DOI: 10.1016/S0161-6420(11)00646-7
- Alio J.L. One or 2 intacs segments for the correction of keratoconus. *J Cataract. Refract. Surg.* 2005;31(5):943–953. DOI: 10.1016/j.jcrs.2004.09.050
- Hashemi H., Alvani A., Seyedian M.A., Yaseri M., Khabazkhoob M., Esfandiari H. Appropriate Sequence of Combined Intracorneal Ring Implantation and Corneal Collagen Cross-Linking in Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea.* 2018 Dec;37(12):1601–1607. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001740
- Hafezi F., Kanellopoulos J., Wiltfang R., Seiler T. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J. Cataract Refract. Surg.* 2007;33(12):2035–2040. DOI: 10.1016/j.jcrs.2007.07.028
- Jacob S., Patel S.R. Corneal allogenic intrastromal ring segments (CAIRS), combined with corneal cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg.* 2018 May 1;34(5):296–303. DOI: 10.3928/1081597x-20180223-01

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
 ООО «Научно-практический центр восстановления зрения»
 Осипян Григорий Альбертович
 кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии роговицы
 ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
 ул. Лобачевского, 108, Москва, 119361, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-1056-4331>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
 Шелудченко Вячеслав Михайлович
 доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом офтальмоореабилитации
 ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация.
<https://orcid.org/0000-0001-5958-3018>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
 ООО «Научно-практический центр восстановления зрения»
 Юсеф Наим Юсеф
 доктор медицинских наук, директор, главный врач Центра восстановления зрения
 ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
 ул. Лобачевского, 108, Москва, 119361, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
 ООО «Научно-практический центр восстановления зрения»
 Храйстин Хусам
 исследователь отдела современных методов лечения в офтальмологии
 врач-офтальмолог Центра восстановления зрения
 ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
 ул. Лобачевского, 108, Москва, 119361, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-6837-8008>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
 Джалили Рубаба Али Кызы
 аспирант
 ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-4126-7276>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
 Краснолуцкая Елизавета Игоревна
 аспирант
 ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-9681-4129>

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

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
 Center Vision Recovery
 Osipyan Grigoriy A.
 PhD, senior researcher at Corneal Pathology Department, Ophthalmic surgeon at Center Vision Recovery
 Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
 Lobachevskogo str., 108, Moscow, 119361, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1056-4331>

Research Institute of Eye Diseases
 Sheludchenko Vyacheslav M.
 MD, Professor, head of the Ophthalmic Rehabilitation Department
 Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5958-3018>

Research Institute of Eye Diseases
 Center Vision Recovery
 Yusef Naim Yusef
 MD, Professor, director, medical director at Center Vision Recovery
 Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
 Lobachevskogo str., 108, Moscow, 119361, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

Research Institute of Eye Diseases
 Center Vision Recovery
 Khraystin Khusam
 laboratory assistant, Department of Modern Treatment Methods in Ophthalmology
 ophthalmologist at Center Vision Recovery
 Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
 Lobachevskogo str., 108, Moscow, 119361, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6837-8008>

Research Institute of Eye Diseases
 Dzhallili Rubaba Ali kzy
 postgraduate
 Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4126-7276>

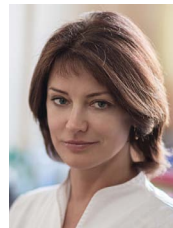
Research Institute of Eye Diseases
 Krasnolutskaya Elizaveta I.
 postgraduate
 Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-9681-4129>

Research Institute of Eye Diseases
 Ermakova Sofya V.
 resident
 Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Наследственная оптическая нейропатия Лебера с неврологическими проявлениями. Клинический случай



Н.А. Андреева



Н.Л. Шеремет

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
ул. Россолимо 11а, б, Москва, 119435, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2021;18(3S):753–757

Наследственная оптическая нейропатия Лебера (НОНЛ) — наследуемое по материнской линии митохондриальное заболевание, характеризующееся двусторонней потерей зрения у людей трудоспособного возраста. Хотя при данной патологии преимущественно поражаются ганглиозные клетки сетчатки и основным проявлением заболевания являются зрительные нарушения, заболевание в некоторых случаях может протекать как НОНЛ+ с дополнительными неврологическими и кардиологическими симптомами. В настоящей работе представлен клинический случай пациентки 42 лет с потерей центрального зрения и неврологической симптоматикой. Помимо зрительных нарушений, пациентка отмечает онемение ступней и голеней, прогрессирующее со временем, периодический тремор рук, слабость в ногах. Из анамнеза известно, что с 2013 года пациентка наблюдается у невролога с подозрением на рассеянный склероз, неврит зрительного нерва демиелинизирующего генеза, в связи с этим получала лечение, в том числе и кортикостероидную терапию, которая не дала положительного результата. Пациентке было выполнено стандартное офтальмологическое обследование, оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки и зрительного нерва, компьютерная периметрия. Данные дополнительного обследования носили неспецифический характер. Учитывая жалобы пациента, анамнез заболевания, данные методов исследования, а также потенциальную возможность сочетания НОНЛ с неврологическими симптомами, спустя 3 года был заподозрен наследственный характер заболевания. Методом MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) и прямого автоматического секвенирования пациентке проведен тест на частые мутации, вызывающие наследственную оптическую нейропатию Лебера. Выявлена мутация m.11778 G>A. В клинической практике необходимо помнить о существовании пациентов с НОНЛ в сочетании с неврологической симптоматикой, которая может проявиться от снижения зрения до потери зрительных функций и привести к ошибкам в диагностике и, как следствие, неправильно назначенному лечению. Комбинация симптомов потери зрения с характерными для наследственной оптической нейропатии признаками в сочетании с неврологической симптоматикой должна побуждать клиницистов к назначению пациентам генетического анализа на мутации, присущие НОНЛ.

Ключевые слова: наследственная оптическая нейропатия Лебера, неврологические симптомы, наследственные заболевания зрительного нерва

Для цитирования: Андреева Н.А., Шеремет Н.Л. Наследственная оптическая нейропатия Лебера с неврологическими проявлениями. Клинический случай. *Офтальмология*. 2021;18(3S):753–757. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-753-757>

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

Конфликт интересов отсутствует



Leber's Hereditary Optic Neuropathy with Neurological Abnormalities. Case Report

N.A. Andreeva, N.L. Sheremet

Research Institute of Eye Diseases

Rossolimo str., 11 A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):753–757

Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) is a maternal inherited mitochondrial disease characterized by bilateral vision loss in working age population. Although this pathology affects the retinal ganglion cells, the main manifestation of the disease is visual loss, the disease in some cases can occur as LHON+ with additional neurological and cardiological symptoms. This article presents a clinical case of a 42-year-old female patient with central vision loss and neurological symptoms. In addition to visual impairments, the patient notes numbness of the feet and shins, which have progressed over time, periodic tremor of the hands, weakness in the legs. Since 2013, the patient has been observed by a neurologist with suspected multiple sclerosis, demyelinating optic neuritis, and therefore received treatment, including corticosteroid therapy, which did not give a positive result. The patient underwent a standard ophthalmological examination, optical coherence tomography (OCT) of the retina and optic nerve, and computer perimetry. The additional survey data were non-specific in nature. Taking into account the patient's complaints, anamnesis of the disease, the data of the research methods, as well as the potential possibility of combining LHON with neurological symptoms, three years later the hereditary nature of the disease was suspected. Using MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) and direct automatic sequencing, the patient was tested for frequent LHON mutations. Mutation m.11778 G>A was detected. In clinical practice, it is necessary to keep in mind the existence of patients with LHON in combination with neurological symptoms, both of them can manifest before and after vision acuity decline which could lead to misdiagnosis and, as a result, incorrectly prescribed treatment. The combination of symptoms of vision loss with the characteristic features of hereditary optical neuropathy in combination with neurological symptoms should encourage clinicians to prescribe a genetic analysis of patients for LHON mutations.

Keywords: Leber's hereditary optic neuropathy, neurological symptoms, hereditary optic neuropathies

For citation: Andreeva N.A., Sheremet N.L. Leber's Hereditary Optic Neuropathy with Neurological Abnormalities. Case Report.

Ophthalmology in Russia. 2021;18(3S):753–757. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3S-753-757>

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

There is no conflict of interests

Наследственная оптическая нейропатия Лебера — наследуемое по материнской линии митохондриальное заболевание, характеризующееся двусторонней потерей зрения в раннем взрослом возрасте [1]. Заболевание передается по материнской линии. В связи с неполной пенетрантностью НОНЛ развивается у 50–60 % мужчин и 8–32 % женщин в течение их жизни [2]. Три распространенных патогенных варианта митохондриальной ДНК составляют 90–95 % НОНЛ: m.3460G>A, m.11778G>A, m.14484T>C в генах, кодирующих субъединицы I комплекса дыхательной цепи митохондрий. Помимо трех наиболее часто встречающихся мутаций при НОНЛ, согласно данным международной базы Mitomap, в список 16 первичных мутаций входят (m.3376G>A, m.3635G>A, m.3697G>A, m.3700G>A, m.3733G>A, m.4171C>A в гене *ND1*, m.10197G>A в гене *ND3*, m.10663T>C в гене *ND4L*, m.13051G>A, m.13094T>C в гене *ND5*, m.14568C>T, m.14502T>C, m.14495A>G, m.14482C>G, m.14482C>A, m.14459G>A в гене *ND6*) [3]. Основной мишенью поражения при НОНЛ являются ганглиозные клетки сетчатки, богатые митохондриями. Это приводит к дегенерации зрительного нерва, и у большинства пациентов нет других неврологических проявлений помимо зрительных нарушений, которые являются основными проявлениями НОНЛ. Однако в некоторых случаях заболевание может протекать как НОНЛ+ с дополнительными неврологическими и кардиологическими симптомами

[4, 5]. К дополнительным экстраокулярным расстройствам, описанным в родословных с НОНЛ, относятся: сердечная аритмия, тремор, деменция, двигательные расстройства, периферическая нейропатия и проявления, подобные рассеянному склерозу, неспецифические миопатии, дистонии, миоклонии, которые, как отмечают многие авторы, более распространены среди носителей мутаций НОНЛ по сравнению с контрольной группой [6–8]. В редких случаях отмечают более тяжелые внеглазные проявления НОНЛ+, при которых оптическая нейропатия сочетается с психическими расстройствами, ювенильной энцефалопатией. Идентифицированы также мутации m.3376G>A и m.3697G>A, которые приводят к случаям НОНЛ+, имеющим перекрестные клинические проявления с MELAS-синдромом, характеризующимся митохондриальной энцефалопатией, лактацидозом и инсультподобными эпизодами [9–11].

В 1992 году А.Е. Harding и соавт. выявили ассоциацию между первичными митохондриальными мутациями, связанными с НОНЛ, у женщин с демиелинизирующими заболеваниями. После снижения зрения у этих пациентов развивались клинические и МРТ-признаки, типичные для рассеянного склероза [12, 13]. В дальнейшем описаны случаи сочетания НОНЛ с рассеянным склерозом [14].

Проблема своевременного установления наследственной природы оптической нейропатии, в том числе

Н.А. Андреева, Н.Л. Шеремет

Контактная информация: Андреева Наталья А. natalia.hanakova@gmail.com

с неврологическими нарушениями, остается актуальной, несмотря на широкий спектр клинических и молекулярно-генетических методов, применяемых в современной офтальмологии и генетике. От постановки диагноза зависит правильно назначенное лечение и, как следствие, течение заболевания у пациентов, ведь многие группы препаратов, назначаемые пациентам с оптической нейропатией ненаследственного генеза, могут не только не помочь в восстановлении зрительных функций, но и нанести вред.

В настоящей работе представлен клинический случай ранее не выявленной НОНЛ у пациентки с потерей центрального зрения и неврологической симптоматикой.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В ФГБНУ «НИИГБ» в 2019 г. обратилась пациентка Г. 42 лет с жалобами на низкое зрение обоих глаз с 2014 г., зрение снижалось безболезненно и постепенно, одновременно на обоих глазах.

Из анамнеза известно, что с 2013 года пациентка наблюдается у невролога с подозрением на рассеянный склероз, поэтому снижение зрения через один год от начала неврологического заболевания было расценено как неврит зрительного нерва демиелинизирующего генеза.

По данным МРТ головного мозга от 2014 года, в белом веществе головного мозга паравентрикулярно, конвексально имеются единичные очаги 2–4 мм, МРТ головного мозга с контрастным веществом от 2015 года — без динамики.

При первичном осмотре в поликлинике по месту жительства в 2013 г. острота зрения по таблицам Сивцева — Головина составляла 0,05 и 0,1 на правом и левом глазу соответственно. Наличие предрасполагающих факторов, которые бы предшествовали ухудшению зрения (травмы, прием токсических препаратов или алкоголя, прием лекарственных средств, перенесенные инфекционные

заболевания) пациентка отрицала. Наследственный анамнез по атрофии зрительного нерва со слов пациентки не отягощен. Помимо зрительных нарушений, пациентка отмечала онемение ступней и голени, прогрессирующее с 2013 г., периодический тремор рук, слабость в ногах. Появление неврологических симптомов пациентка связывает со стрессом.

В выписке невролога при осмотре в 2018 г. было отмечено расстройство чувствительности: гиперестезия в стопах, в позе Ромберга неустойчивость с закрытыми глазами, пальценосовая проба — интенция с двух сторон, пяточно-коленная проба — дискоординация. По данным МРТ головного мозга от 2018 г., имелись МР-признаки очагов глиоза белого вещества головного мозга как начальные проявления микроангиопатии, расширение наружных ликворных и периваскулярных пространств. Участков патологического накопления контрастного препарата не выявлено. На основании жалоб, анамнестических сведений, данных неврологического осмотра и дополнительных методов исследования данных за рассеянный склероз нет. Предположительно имеет место энцефалопатия сложного генеза.

В связи с рекомендованным дообследованием пациентка обратилась в ФГБНУ «НИИГБ». При осмотре через 3 года после начала заболевания зрение обоих глаз — 0,04 эксцентрично, при проверке цветового зрения по полихроматическим таблицам для исследования цветоощущения Е.Б. Рабкина пациентка демонстрировала выраженную дисхроматопию на обоих глазах. При офтальмоскопическом осмотре — бледные диски зрительного нерва (ДЗН) обоих глаз с экскавацией 0,7–0,4 ДД на правом и левом глазу соответственно. Картина глазного дна не менялась в динамике (рис. 1).

По данным компьютерной периметрии (Octopus 900, Interzeag AG, Switzerland), выполненной по программе LVC (low vision, central), выявлены центральные скотомы в поле зрения (рис. 2). Представлены данные

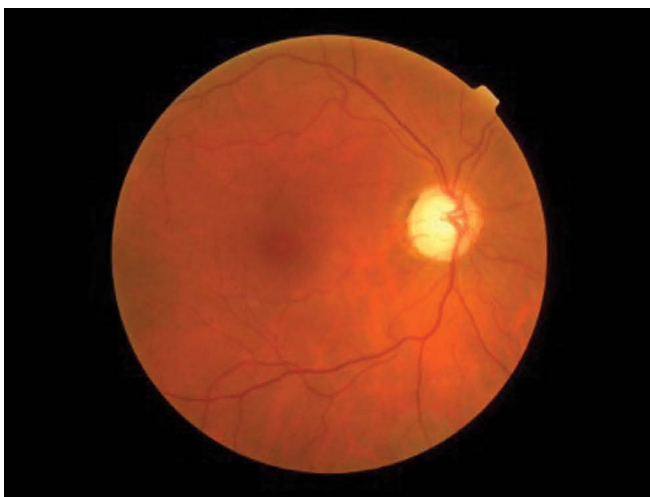


Рис. 1. Фотографии глазного дна правого и левого глаза пациентки Г.

Fig. 1. Fundus photographs right and left eyes of the patient G.

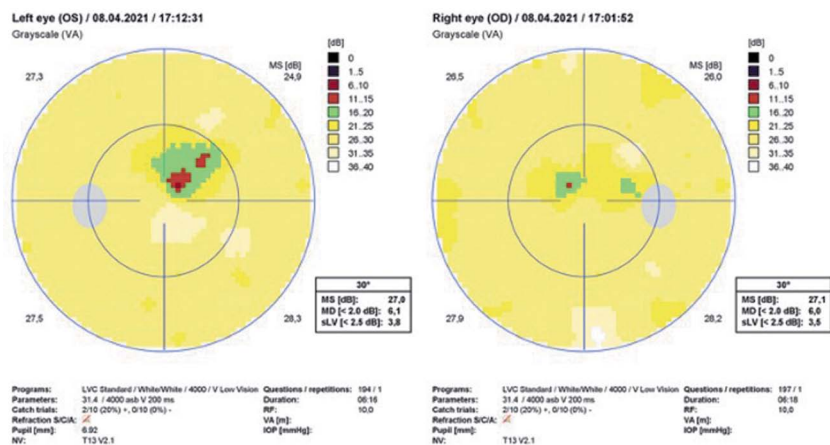


Рис. 2. Статическая периметрия пациентки Г.

Fig. 2. Static perimetry of the patient G.

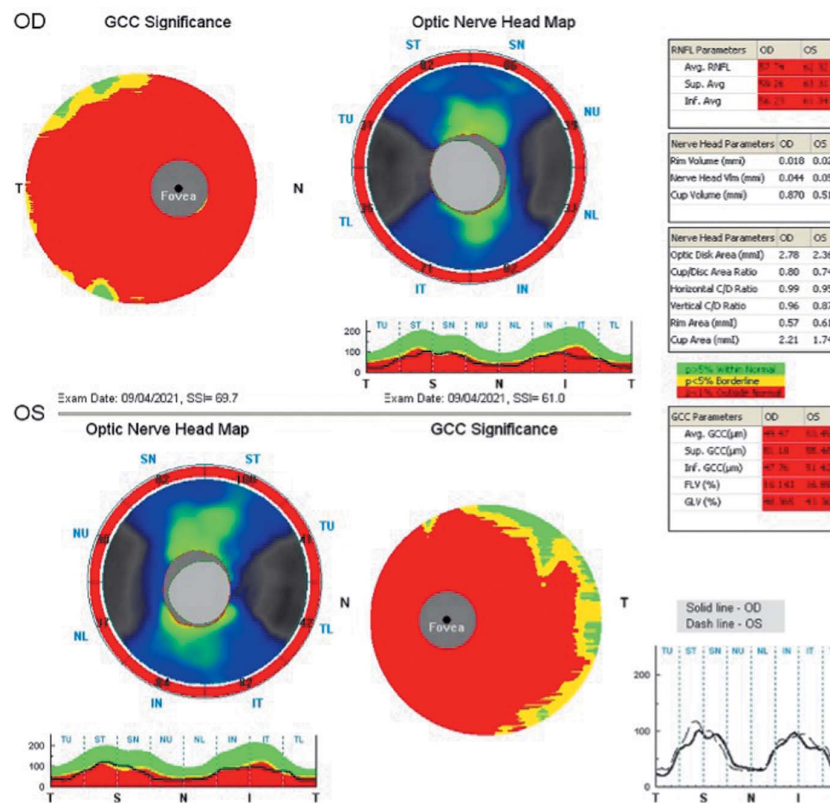


Рис. 3. Карты толщины комплекса ганглиозных клеток и слоя нервных волокон сетчатки пациентки Г.

Fig. 3. Ganglion cell complex and retinal nerve fibers layer thickness map of the patient G.

периметрии последнего исследования, без динамики по сравнению с 2019 г.

При проведении ОКТ сетчатки и зрительного нерва с помощью спектрального ретинотомографа RTVue-100 (США) определены структурные нарушения в виде истончения СНВС по всем секторам, выраженное истончение комплекса ганглиозных клеток, высокий уровень глобальных и фокальных потерь (рис. 3).

При проведении ОКТ в динамике в 2021 г. отмечена небольшая отрицательная динамика, которая свойственна хроническому течению НОНЛ, а также уменьшение общей толщины сетчатки во всех секторах пара- и перифовеально при интактной фовеа (рис. 4).

Структурные изменения соответствовали картине атрофии зрительного нерва, существенно не изменялись в динамике и не носили специфичный характер, это объясняется тем, что пациентка проходила обследование уже спустя 3 года от начала клинических проявлений и оценить структурные нарушения на начальной стадии заболевания не представилось возможным. Неврологические симптомы — тремор конечностей, чувство онемения ступней и голеней — по-прежнему сохранялись.

По данным осмотра, дополнительных методов исследования пациентке поставлен диагноз: частичная атрофия зрительного нерва неясного генеза и рекомендовано генетическое исследование крови для исключения НОНЛ.

Методом MLPA и прямого автоматического секвенирования пациентке проведен тест на частые мутации, вызывающие наследственную оптическую нейропатию Лебера. Выявлена мутация m.11778 G>A в гене MT-ND4 в гомоплазмическом состоянии. Результат подтвержден методом прямого автоматического секвенирования. Как было сказано выше, выявленная мутация относится к трем распространенным мутациям мтДНК при НОНЛ и имеет наиболее неблагоприятный прогноз по восстановлению зрительных функций.

При динамическом наблюдении, на фоне курсов проводимой антиоксидантной, метаболической и нейротропной терапии, применения митохондриально направленных препаратов, зрительные функции обоих глаз, результаты дополнительных методов исследования остались без существенных изменений.

Офтальмоскопическая картина по-прежнему соответствовала атрофии зрительного нерва обоих глаз с выраженной экскавацией ДЗН.

В клинической практике необходимо помнить о существовании пациентов с НОНЛ в сочетании с неврологической симптоматикой, которая может проявиться как после снижения зрения, так и до потери зрительных функций и привести к ошибкам в диагностике

и, как следствие, неправильно назначенному лечению. Комбинация симптомов потери зрения с характерными для НОНЛ признаками в сочетании с неврологической симптоматикой должна побуждать клиницистов к назначению пациентам генетического анализа на мутации, присущие НОНЛ.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Андреева Н. А. — написание текста, сбор и обработка результатов;
Шеремет Н. Л. — написание текста, сбор и обработка результатов, научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Yu-Wai-Man P, Griffiths P, Chinnery P.F. Mitochondrial optic neuropathies — Disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30(2-2):81-114. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2010.11.002
- Feng X, Pu W, Gao D. Diagnostic and differential diagnostic potential of mitochondrial DNA assessment in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *Chung Hua Yen Ko Tsa Chih.* 2001;37:174-177.
- MITOMAP A human mitochondrial genome database. <https://www.mitomap.org/MITOMAP>
- Newman N.J. Leber's hereditary optic neuropathy. New genetic considerations. *Arch Neurol.* 1993;50:540-548. DOI: 10.1001/archneur.1993.00540050082021
- Grazina M.M., Diogo L.M., Garcia P.C., Silva E.D. Atypical presentation of Leber's hereditary optic neuropathy associated to mtDNA 11778G>A point mutation. A case report *Eur J Paediatr Neurol.* 2007;11(2):115-118. DOI: 10.1016/j.ejpn.2006.11.015
- Matthews L., Enzinger Ch., Fazekas F., Rovira A. MRI in Leber's hereditary optic neuropathy: the relationship to multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(5):537-542. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308186
- La M.C., Achilli A., Iommarini L., Barboni P., Pala M., Olivieri A., Zanna C., Vidoni S., Tonon C., Lodi R., Vetrugno R., Mostacci B. Rare mtDNA variants in Leber hereditary optic neuropathy families with recurrence of myoclonus. *Neurology.* 2008;70:762-770. DOI: 10.1212/01.wnl.0000295505.74234.d0
- Nikoskelainen E.K., Marttila R.J., Huoponen K., Juvonen V., Lamminen T., Soninen P., Savontaus M.L. Leber's "plus": neurological abnormalities in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;59:160-164. DOI: 10.1136/jnnp.59.2.160
- Blakely E.L., de Silva R., King A., Schwarzer V., Harrower T., Dawidek G., Turnbull D.M., Taylor R.W. LHON/MELAS overlap syndrome associated with a mitochondrial MTND1 gene mutation. *Eur J Hum Genet.* 2005;13:623-627. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201363
- Al-Enezi M., Al-Saleh H., Nasser M. Mitochondrial Disorders with Significant Ophthalmic Manifestations. *Middle East Journal of Ophthalmology.* 2008;15(2):81-86. DOI: 10.4103/0974-9233.51998
- Spruijt L., Smeets H.J., Hendrickx A., Bettink-Remeijer M.W., Maat-Kievit A., Schoonderwoerd K.C., Sluiter W., De C., Hintzen R.Q. A MELAS-associated ND1 mutation causing leber hereditary optic neuropathy and spastic dystonia. *Arch. Neurol.* 2007;64:890-893. DOI: 10.1001/archneur.64.6.890
- Koch-Henriksen N., Sorensen P.S. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet. Neurol.* 2010;9:520-532. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70064-8
- Palace J. Multiple sclerosis associated with Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *J. Neurol. Sci.* 2009;286:24-27. DOI: 10.1016/j.jns.2009.09.009
- Rosciszewka-Zukovska I., Bartosik-Psujek H. Optic nerve atrophy and whole and regional brain atrophy in Leber's hereditary optic neuropathy with multiple sclerosis-like disease with m.11778G>A mutation. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;42:102071. DOI: 10.1016/j.msard.2020.10207
- Lamb R., Ozsvari B., Lisanti C.L., Tanowitz H.B. Antibiotics that target mitochondria effectively eradicate cancer stem cells, across multiple tumor types: treating cancer like an infectious disease. *Oncotarget.* 2015;6(7):4569-4584. DOI: 10.18632/oncotarget.3174

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Андреева Наталья Алексеевна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
[https:// orcid.org/0000-0001-7329-5725](https://orcid.org/0000-0001-7329-5725)

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Шеремет Наталия Леонидовна
доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4597-4987>

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Eye Diseases
Andreeva Nataliya A.
PhD, researcher of Retinal and Optic Nerve Pathology Department
Rossolimo str., 11 A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
[https:// orcid.org/0000-0001-7329-5725](https://orcid.org/0000-0001-7329-5725)

Research Institute of Eye Diseases
Sheremet Nataliya L.
MD, chief researcher of Retinal and Optic Nerve Pathology Department
Rossolimo str., 11 A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4597-4987>

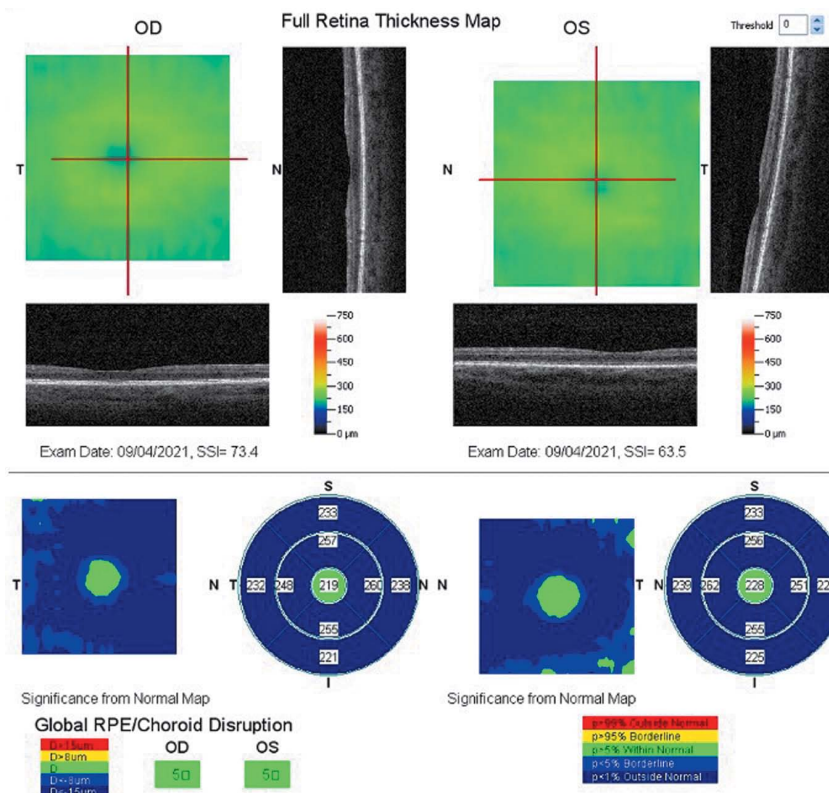


Рис. 4. Карта толщины центральной зоны сетчатки пациентки Г.

Fig. 4. Retinal macular thickness map of the patient G.

