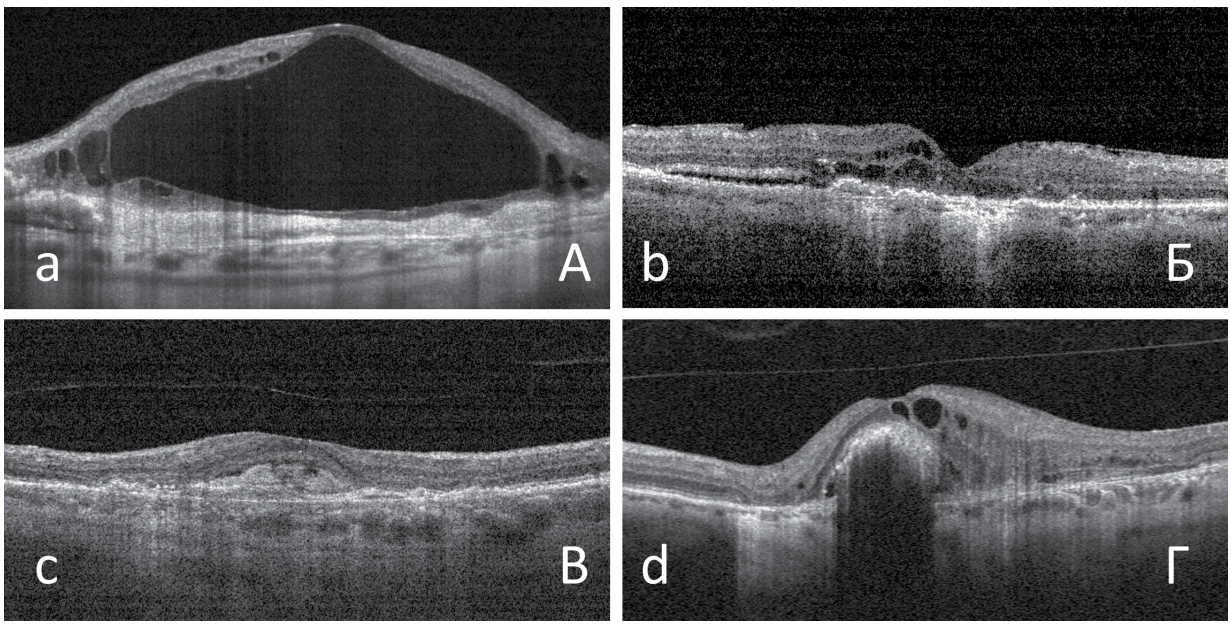
ISSN 1816-5095 (print)
ISSN 2500-0845 (online)

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ
OPHTHALMOLOGY
IN RUSSIA

Volume 19, Number 3 (September), 2022
Том 19, номер 3 (сентябрь), 2022 год



Кросс-секционные сканы оптической когерентной томографии, демонстрирующие репрезентативные примеры тяжелых морфологических изменений у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией и остротой зрения менее 0,1. А — гигантская интраретинальная киста; Б — атрофия пигментного эпителия сетчатки; В — субретинальный фиброз; Г — разрыв пигментного эпителия сетчатки
Structural optical coherence tomography scans showing representative examples of severe morphological changes in patients with neovascular age-related macular degeneration and best-corrected visual acuity less than 0.1: a — giant intraretinal cyst; b — retinal pigment epithelium atrophy; c — subretinal fibrosis; d — retinal pigment epithelium tear (p. 660)

http://www.ophthalmojournal.com

URSAPHARM
Arzneimittel GmbH

Ваш эксперт в решении проблем «сухого глаза»

Уже более 10 лет инновационные продукты для увлажнения глаз

HYLO®
ЗАБОТА О ГЛАЗАХ



Постоянное использование



ХИЛО-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота

При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза»;
до и после хирургического лечения. Лидер продаж в Германии*
Препарат года с 2007 по 2015 в Германии**

До 3-й степени сухости



ХИЛОМАКС-КОМОД® 0,2% гиалуроновая кислота

Длительное интенсивное увлажнение
Высокая концентрация и высокая вязкость
При тяжелых формах синдрома «сухого глаза»

1-4 степень сухости

Бережный уход и восстановление



ХИЛОЗАР-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота + декспантенол

Увлажнение глаз и заживление повреждений
Дневной уход. Вместо мази в течение дня
При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», способствует заживлению повреждений глазной поверхности

До 3-й степени сухости



ХИЛОПАРИН-КОМОД® 0,1% гиалуроновая кислота + гепарин

Увлажнение и восстановление
Уход при раздражении роговицы и конъюнктивы
При легких и умеренных формах синдрома «сухого глаза», включая хроническое воспаление роговицы

До 3-й степени сухости



ПАРИН-ПОС® Гепарин

Защищает и поддерживает роговицу, конъюнктиву и веки. Бережная помощь при раздражении глаз. 24-х часовая быстрая и надежная защита от раздражения глаз

1-4 степень сухости

Защита в ночное время



ВитА-ПОС® Витамин А

Защита ваших глаз в ночное время. Улучшает свойства слезной пленки
Ночной уход при всех формах синдрома «сухого глаза»

1-4 степень сухости

РЕКЛАМА

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

* ИНСАЙТ ХЕЛС (Май 2014)
** Результаты исследования Федеральной ассоциации фармацевтов Германии (BVDA)

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ
OPHTHALMOLOGY IN RUSSIA
Том 19, номер 3, 2022 Volume 19, Number 3, 2022

© журнал «ОФТАЛЬМОЛОГИЯ»

Свидетельство о регистрации средства массовой информации в Государственном комитете РФ по делам печати ПИ №77-1782 от 27.01.2004.
Научно-практический журнал «Офтальмология» издается с 2004 года.
ISSN 1816-5095 (print), ISSN 2500-0845 (online).
В журнале публикуются оригинальные научные статьи, обзоры по всем аспектам клинической и экспериментальной офтальмологии.
Периодичность издания 4 номера в год.
Тираж 1000 экземпляров.
Адрес редакции:
121609 Москва, Рублевское шоссе, 48/1

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

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

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

Научный редактор:
к.м.н. Т.Н. Вазило, тел. +7 (916) 5402914
Реклама и распространение:
д.м.н., 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 интернет-каталоге www.pressa-rf.ru и www.akc.ru или
через ГК Урал-Пресс, связавшись с отделом подписки по электронной почте/телефону.
Подписной индекс — 84205
Свободная цена

Статьи публикуются в полнотекстовом варианте на сайте журнала
http://www.ophthalmojournal.com,
а при наличии перевода статьи авторами (или редакцией) на английский язык она может быть также размещена на сайте журнала.

Отпечатано в ООО «Издательство"Триада"»:
пр-т Чайковского, 9, оф. 514, Тверь, 170034,
Российская Федерация.
Выход в свет: 30.09.2022

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

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

Учредитель/издатель

Куренков Вячеслав Владимирович — д.м.н., профессор, директор офтальмологической клиники доктора Куренкова, Москва, Россия

Заместитель главного редактора

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

Генеральный директор издательской группы журнала

Полунина Елизавета Геннадьевна — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России», Москва, Россия

Редакционный совет

Аветисов Сергей Эдуардович — д.м.н., профессор, академик РАН, член-корреспондент РАЕН, научный руководитель ФГБНУ «НИИ глазных болезней» РАН, заведующий кафедрой глазных болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова, Москва, Россия

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

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

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

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

Курышева Наталия Ивановна — д.м.н., профессор, заведующая КДО Центра офтальмологии ФГБУ «ГНЦ 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

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

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

Овечкин Игорь Геннадьевич — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ «ФНКЦ ФМБА России», Москва, Россия

Пивоваров Николай Николаевич — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва, Россия

Иностранные члены редакционной коллегии

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

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

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

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

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

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

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ
OPHTHALMOLOGY IN RUSSIA
Том 19, номер 3, 2022 Volume 19, Number 3, 2022

© "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

You can subscribe to the journal "Ophthalmology in Russia" in the Internet catalog www.pressa-rf.ru and www.akc.ru or via Ural-Press Group of Companies, by contacting the subscription department by e-mail / phone.
Subscription index 84205
Price: Flexible.

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

Printed by Publishing House Triada, Ltd.
Address: 9, office 514, Tchaikovsky ave., Tver, 170034, Russian Federation.
Publication date: September 30, 2022.

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

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

Founder/Publisher

Vyacheslav V. Kurenkov — PhD, MD, Chief of Ophthalmology Clinic, Professor, Moscow, Russia

Deputy Editor-in-chief

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

Executive director of Ophthalmology publishing group

Elizabeth G. Polunina — PhD, MD, Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Department of Ophthalmology, Professor, Moscow, Russia

Editorial council

Sergei E. Avetisov — PhD, MD, Professor, Academician of Russian Academy of Science, Institute of Eye Diseases, Director on Science, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Ophthalmology, Chief, Moscow, Russia

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

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

Natalia I. Kurysheva — PhD, MD, Professor, Academy of postgraduate education under FSBU FSCC of FMBA of Russia, Consulting and Diagnostic Department, Chief, Moscow, Russia

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

Elena Y. Markova — PhD, MD, Professor, head of the of microsurgery of the eye in children, 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 19, номер 3, 2022 Volume 19, Number 3, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

Г.А. Давыдова, Т.А. Лисицына, Л.А. Ковалева, Е.С. Сорожкина, А.А. Зайцева, А.А. Байсангурова
Клинические вариации увеитов при иммуновоспалительных заболеваниях. Обзор литературы. Часть 1 465

Н.А. Саховская, М.А. Фролов, К.А. Казакова, М.Г. Колодкина
История развития пупиллографии и возможности ее применения в современной офтальмологии 475

С.В. Труфанов, И.А. Рикс, М. Эзугбая
Узловая дегенерация Зальцмана 482

ОФТАЛЬМОХИРУРГИЯ

Д.Ф. Белов, В.П. Николаенко
Влияние имплантации капсульного кольца в ходе факоэмульсификации на послеоперационную рефракцию 489

А.Н. Куликов, Е.В. Даниленко, А.Р. Кузнецов
Ультразвуковая и оптическая биометрия глаза до и после кругового экстрасклерального пломбирования 493

В.Н. Никитин, Д.И. Иванов
Определение положения интраокулярной линзы после шовной фиксации к радужной оболочке в отсроченном послеоперационном периоде при помощи оптической когерентной томографии 500

П.Л. Володин, Е.В. Иванова, Е.Ю. Полякова, А.В. Фомин, А.И. Баталов
Применение микроимпульсного и непрерывного лазерного излучения при навигационном топографически ориентированном лечении фокального диабетического макулярного отека 506

А.В. Сидорова, А.В. Старостина, М.А. Печерская, К.А. Стефанкова
Преимущества технологии Micropulse как метода выбора лечения вторичной глаукомы у пациентов с заболеваниями роговицы 515

Э.Н. Эскина, В.А. Паршина, М.Х. Мовсесян, А.В. Малахова
Коррекция аметропии у пациентов с задней элевацией роговицы 524

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

М.В. Зуева, А.Н. Журавлева, А.Н. Боголепова
Дендритное ветвление ганглиозных клеток сетчатки как биомаркер глаукомной оптической нейропатии и болезни Альцгеймера и мишень нейропротекторной терапии 532

А.Г. Амирян, С.В. Саакян, Г.П. Захарова, А.Ю. Цыганков
Возможности современного ультразвукового сканирования в выявлении экстрабульбарного роста увеальной меланомы 541

Н.И. Курышева, А.Л. Померанцев, О.Е. Родионова, Г.А. Шарова
Методы машинного обучения в сравнительной оценке различных подходов к хирургическому лечению первичного закрытия угла передней камеры глаза 549

В.А. Билецкая, Д.В. Липатов, И.Ю. Саяпина, М.А. Фролов, В.К. Сургуч
Маркеры пролиферативной диабетической ретинопатии 557

И.В. Васильева, С.В. Костенев, А.В. Васильев
Анализ значимости кератотопографии, кератопахиметрии и оптической когерентной томографии роговицы в дифференциальной диагностике пеллюцидной маргинальной дегенерации роговицы и кератоконуса 565

М.С. Дениско, О.И. Кривошеина, Е.В. Иванова
Клинико-функциональные результаты применения суспензии аутологичных мононуклеарных лейкоцитов крови в хирургическом лечении эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы 571

А.В. Колесников, И.В. Кирсанова, Н.С. Туманова, М.М. Аверина
Влияние лактоферрина на скорость эпителизации дефекта и рост патогенной микрофлоры при эрозиях роговицы в эксперименте 578

В.Г. Лихванцева, В.Н. Трубилин, Е.В. Коростелёва, С.Г. Капкова, В.А. Выгодин
Особенности зрительных дисфункций у пациентов с первичным гипотиреозом и тиреотоксикозом 584

В.Э. Ованесян, В.Г. Лихванцева, С.И. Рычкова, С.А. Сельков
Жидкостная биопсия при увеальной меланоме. Есть ли смысл? 594

Д.Ф. Покровский, И.Б. Медведев, Н.И. Овечкин, И.Г. Овечкин, А.И. Павлов
Сравнительная оценка динамики зрительной работоспособности пациента зрительно-напряженного труда с бинокулярной катарактой после применения различных технологий факоэмульсификации 603

С.И. Рычкова, В.Г. Лихванцева, Р.И. Сандимиров
Результаты исследования пространственного зрения у детей с офтальмопатологией при помощи методики копирования фигур Тэйлора и Рея — Остеррица 609

С.И. Рычкова, В.Г. Лихванцева, Р.И. Сандимиров
Латеральные фенотипы у детей с офтальмопатологией 617

О.Л. Фабрикантов, И.В. Лев, Н.М. Агарков
Биомаркеры аллостатической нагрузки у пациентов с диабетической ретинопатией 624

Г.М. Чернакова
Полимеразная цепная реакция в практике ведения пациентов с офтальмогерпесом переднего отдела глаза: сравнительное исследование эффективности клинического применения 630

Э.Н. Эскина, А.В. Белогурова, В.С. Зинина, А.А. Гветадзе, В.Б. Смирнова-Сотмари
Оценка показателей кровотока макулярной области и диска зрительного нерва у пациентов с сочетанием глаукомы и осевой миопии 638

ОФТАЛЬМОФАРМАКОЛОГИЯ

В.Г. Лихванцева, А.С. Геворкян, С.Г. Капкова, Е.Ю. Некрасова
Клинические фенотипы пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией и плохим ответом на лечение Афлиберцептом 647

А.Н. Куликов, В.Р. Жалимова, Д.С. Мальцев
Долгосрочные исходы нарушения режима антиангиогенной терапии далекозашедшей неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации 658

Г.М. Чернакова, Е.А. Клещева, В.И. Щеголева
Стромальные герпетические кератиты с изъязвлением, ассоциированные с реактивацией вируса Эпштейна — Барр и вируса герпеса человека 6-го типа: опыт диагностики и терапии 665

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Ю.Ю. Калинников, Т.Х.А. Динь, А.В. Золотаревский, С.Ю. Калинникова, С.Х. Нгуен
Преэндотелиальная кератопластика с десцеметорексисом (PDEK), осложненная дислокацией ИОЛ в стекловидное тело. Клинический случай 672

А.В. Лизунов, В.О. Пономарев, В.Н. Казайкин, С.М. Розанова, М.В. Кырф, Д.Г. Хасанова
Применение метода MALDI-TOF масс-спектрометрии в определении возбудителя эндофтальмита. Клинический случай 681

В.А. Шаимова, В.Н. Трубилин, Г.Р. Исламова, С.Х. Кучкильдина, Т.Б. Шаимов, Р.Б. Шаимов, Т.Г. Кравченко, С.В. Титова
Самопроизвольный отрыв клапана от тракционного разрыва после лазерной ретинопексии во время острой задней отслойки стекловидного тела 687

А.В. Плескова, Л.А. Катаргина, Е.Н. Иомдина, А.Ю. Панова, И.Р. Мамакаева, А.А. Зайцева, А.А. Сорокин
Первые результаты клинического применения ультрафиолетового кросслинкинга роговичного коллагена в лечении язвенных поражений роговицы и трансплантата у детей 692

ПАТЕНТЫ 699

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ
OPHTHALMOLOGY
IN RUSSIA

Том 19, номер 3, 2022 Volume 19, Number 3, 2022

CONTENTS

OVERVIEW

G.A. Davydova, T.A. Lisitsyna, L.A. Kovaleva, E.S. Sorozhkina, A.A. Zaitseva, A.A. Baisangurova
Clinical Variations of Uveitis in Immuno-Inflammatory Diseases. Review of the Literature. Part 1 465

N.A. Sakhovskaya, M.A. Frolov, K.A. Kazakova, M.G. Kolodkina
The History of Pupillography and Possibility of Its Using in Modern Ophthalmology 475

S.V. Trufanov, I.A. Riks, M. Ezugbaya
Salzmann's Nodular Degeneration 482

OPHTHALMOSURGERY

D.F. Belov, V.P. Nikolaenko
Effect of Capsular Tension Ring Implantation during Phacoemulsification on Postoperative Refraction 489

A.N. Kulikov, E.V. Danilenko, A.R. Kuznetsov
Eye Biometry Shift after Scleral Buckling Procedure 493

V.N. Nikitin, D.I. Ivanov
Definition of Intraocular Lens Position after Suture Fixation to the Iris in Remote Post-Op Period with Optical Coherence Tomography 500

P.L. Volodin, E.V. Ivanova, E.Yu. Polyakova, A.V. Fomin, A.I. Batalov
Application of Micro-Pulse and Continuous Laser Radiation in Navigation Topographically-Oriented Treatment of Focal Diabetic Macular Edema Based 506

A.V. Sidorova, A.V. Starostina, M.A. Pecherskaia, K.A. Stefankova
Advantages of Micropulse Technology as a Method of Choice for the Treatment of Secondary Glaucoma in Patients with Corneal Diseases 515

E.N. Eskina, V.A. Parshina, M.Kh. Movsesyan, A.V. Malakhova
Correction of Ametropia in Patients with Posterior Elevation of the Cornea 524

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES

M.V. Zueva, A.N. Zhuravleva, A.N. Bogolepova
Dendritic Branching of Retinal Ganglion Cells as a Biomarker of Glaucomatous Optic Neuropathy and Alzheimer's Disease and a Target of Neuroprotective Therapy 532

A.G. Amiryan, S.V. Saakyan, G.P. Zakharova, A.Iu. Tsygankov
The Possibilities of Modern Ultrasound Scanning in Uveal Melanoma Extrascleral Growth Detection 541

N.I. Kurysheva, A.L. Pomerantsev, O.Ye. Rodionova, G.A. Sharova
Machine Learning Methods in the Comparative Evaluation of Various Approaches to the Surgical Treatment of Primary Angle Closure 549

V.A. Biletskaya, D.V. Lipatov, I.Yu. Sayapina, M.A. Frolov, V.K. Surguch
Markers of Proliferative Diabetic Retinopathy 557

I.V. Vasilieva, S.V. Kostenev, A.V. Vasiliev
Analysis of the Significance of Keratotopography, Keratopachymetry and Optical Coherence Tomography of the Cornea in the Differential Diagnosis of Pellucid Marginal Corneal Degeneration and Keratoconus 565

M.S. Denisko, O.I. Krivosheina, E.V. Ivanova
Clinical and Functional Results of the Use of Suspension of Autologous Mononuclear Leucocytes in the Surgical Treatment of Bullous Keratopathy 571

A.V. Kolesnikov, I.V. Kirsanova, N.S. Tumanova, M.M. Averina
Effect of Lactoferin on the Rate of Defect Epithelization and Growth of Pathogenic Microflora in Corneal Erosions in the Experiment 578

V.G. Likhvantseva, V.N. Trubilin, E.V. Korosteleva, S.G. Kapkova, V.A. Vygodin
Features of Visual Dysfunctions in Patients with Primary Hypothyroidism and Thyrotoxicosis 584

V.E. Ovanesyan, V.G. Likhvantseva, S.I. Rychkova, S.A. Selkov
Liquid Biopsy for Uveal Melanoma. Does It Make Sense? 594

D.F. Pokrovsky, I.B. Medvedev, N.I. Ovechkin, I.G. Ovechkin, A.I. Pavlov
Comparative Assessment of the Dynamics of Visual Performance of a Patient with Visually Intense Work with Binocular Cataract after Various Technologies of Cataract Phacoemulsification 603

S.I. Rychkova, V.G. Likhvantseva, R.I. Sandimirov
The Results of Studying Spatial Perception in Children with Ophthalmopathology Using the Technique of Copying Taylor's and Rey–Osterrieth's Figures 609

S.I. Rychkova, V.G. Likhvantseva, R.I. Sandimirov
Lateral Phenotypes in Children with Ophthalmopathology 617

O.L. Fabrikantov, I.V. Lev, N.M. Agarkov
Biomarkers of Allostatic Load in Patients with Diabetic Retinopathy 624

G.M. Chernakova
Polymerase Chain Reaction in the Management of Patients with Anterior Ophthalmoherpes: a Comparative Study of the Effectiveness of Clinical Use 630

E.N. Eskina, A.V. Belogurova, V.S. Zinina, A.A. Gvetadze, V.B. Smirnova-Sotmari
Evaluation of Blood Flow Parameters of the Macular Area and Optic Disc in Patients with Combination of Glaucoma and Axial Myopia 638

OPHTHALMOPHARMACOLOGY

V.G. Likhvantseva, A.S. Gevorgyan, S.G. Kapkova, E.Yu. Nekrasova
Clinical Phenotypes of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Poor Response to Aflibercept Treatment 647

A.N. Kulikov, V.R. Zhalimova, D.S. Maltsev
Long-Term Outcomes of Nonadherence to Anti-VEGF Therapy in Advanced Neovascular Age-Related Macular Degeneration 658

G.M. Chernakova, E.A. Kleshcheva, V.I. Shchegoleva
Stromal Herpetic Keratitis with Ulceration Associated with Reactivation of Epstein–Barr Virus and Human Herpes Virus Type 6: Experience of Diagnosis and Therapy 665

CLINICAL CASE

Yu.Yu. Kalinnikov, T.H. Anh Dinh, A.V. Zolotarevsky, S.Yu. Kalinnikova, X.H. Nguyen
Pre-Descemet's Endothelial Keratoplasty (PDEK), Complicated by Dislocation of the IOL into the Vitreous. Case Report 672

A.V. Lizunov, V.O. Ponomarev, V.N. Kazaykin, S.M. Rozanova, M.V. Kirf, D.G. Hasanova
Application of the MALDI-TOF Mass Spectrometry Method in the Determination of the Causative Agent of Endophthalmitis. Clinical Case 681

V.A. Shaimova, V.N. Trublin, G.R. Islamova, S.Kh. Kuchkildina, T.B. Shaimov, R.B. Shaimov, T.G. Kravchenko, S.V. Titova
Spontaneous Breakaway of Tractional Flap Tear during Acute Posterior Vitreous Detachment after Laser Retinopexy 687

A.V. Pleskova, L.A. Katargina, E.N. Iomdina, A.Yu. Panova, I.R. Mamakaeva, A.A. Zaiceva, A.A. Sorokin
First Results of Clinical Application of Ultraviolet Corneal Collagen Crosslinking in the Treatment of Corneal and Graft Ulcers in Children 692

PATENTS 699

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-465-474

поступила 15.03.21
was received 15.03.21

Клинические вариации увеитов при иммуновоспалительных заболеваниях. Обзор литературы. Часть 1







Г.А. Давыдова[1] Т.А. Лисицына[2] Л.А. Ковалева[1] А.А. Зайцева[1] А.А. Байсангурова[1]

Е.С. Сорожкина[1]

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

[2] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
Каширское шоссе, 34а, Москва, 115522, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):465–474**

Неинфекционный увеит — одна из главных и недостаточно изученных причин инвалидизации и слепоты у больных с иммуновоспалительными заболеваниями. Чаще встречаются и лучше других описаны увеиты, ассоциирующиеся со спондилоартритами, болезнью Бехчета, ювенильным идиопатическим артритом, системным саркоидозом и синдромом Фогта — Коянаги — Харада, но недостаточно изучен патогенез различных вариантов их течения. Сохраняется необходимость исследования клинических и патогенетических особенностей увеитов при редко встречающихся аутоиммунных воспалительных заболеваниях. Несмотря на существующие в настоящее время схемы диагностики и терапии, требуется дальнейшее изучение патогенеза увеитов, ассоциированных с иммуновоспалительными заболеваниями, разработка персонализированного подхода и алгоритма совместной мультидисциплинарной диагностики специалистами различных областей. Более глубокое понимание специфических патогенетических механизмов позволит определить новые возможности в лечении пациентов с аутоиммунными увеитами. Настоящая статья посвящена актуальным клиническим и дифференциально-диагностическим аспектам, общим чертам и отличительным признакам, связанным с различными вариантами течения неинфекционных увеитов у больных с иммуновоспалительными заболеваниями.

Ключевые слова: неинфекционный увеит, иммуновоспалительные заболевания, спондилоартрит, ревматоидный артрит, болезнь Стилла, ювенильный идиопатический артрит, системный саркоидоз

Для цитирования: Давыдова Г.А., Лисицына Т.А., Ковалева Л.А., Сорожкина Е.С., Зайцева А.А., Байсангурова А.А. Клинические вариации увеитов при иммуновоспалительных заболеваниях. Обзор литературы. Часть 1. *Офтальмология.* 2022;19(3):465–474. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-465-474

Прозрачность финансовой деятельности: Работа выполнена в рамках научной темы рег. № НИОКТР АААА-А19-119021190151-3

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Clinical Variations of Uveitis in Immuno-Inflammatory Diseases. Review of the Literature. Part 1

G.A. Davydova[1], T.A. Lisitsyna[2], L.A. Kovaleva[1], E.S. Sorozhkina[1], A.A. Zaitseva[1], A.A. Baisangurova[1]

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

[2] V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
Kashirskoe highway, 34A, Moscow, 115522, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):465–474**

Non-infectious uveitis is one of the main and insufficiently studied causes of disability and blindness in patients with immuno-inflammatory diseases. Uveitis associated with spondyloarthritis, Behcet's disease, juvenile idiopathic arthritis, systemic sarcoidosis and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome are described more often and better than others, but the pathogenesis of different variants of their course is not well understood. Also, there remains a need to study the clinical and pathogenetic features of uveitis in rare autoimmune inflammatory diseases. Despite the currently existing diagnostic and therapeutic schemes, further study of the pathogenesis of uveitis associated with immune-inflammatory diseases is required, the research of a personalized approach and an algorithm for joint multidisciplinary diagnosis by specialists in various fields. A deeper understanding of the specific pathogenetic mechanisms will reveal new possibilities in the treatment of patients with autoimmune uveitis. This article is devoted to the current clinical and differential diagnostic aspects, common features and distinctive features associated with various variants of the course of non-infectious uveitis in patients with immuno-inflammatory diseases.

Keywords: non-infectious uveitis, immuno-inflammatory diseases, spondyloarthritis, rheumatoid arthritis, adult Still disease, juvenile idiopathic arthritis, systemic sarcoidosis

For citation: Davydova G.A., Lisitsyna T.A., Kovaleva L.A., Sorozhkina E.S., Zaitseva A.A., Baisangurova A.A. Clinical Variations of Uveitis in Immuno-Inflammatory Diseases. Review of the Literature. Part 1. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3):465–474. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-465-474

Financial Disclosure: The work was carried out within the framework of a scientific topic reg. № REDTW AAAA-A19-119021190151-3

There is no conflict of interests

Увеит — клинически полиморфное воспалительное заболевание, которое может распространяться на роговицу, склеру, зрительный нерв, сетчатку и ее сосуды [1]. Увеит является одной из ведущих причин слепоты в Соединенных Штатах Америки (США), а в странах Западной Европы с ним связано до 15 % всех случаев потери зрения.

Среди пациентов с увеитом, получавших терапию в академических офтальмологических клиниках и референсных центрах, от 20 до 70 % имеют серьезные нарушения остроты зрения, при этом у 50 % больных зрение снижено, а 10–15 % становятся слепыми [2].

Во многих исследованиях отмечена значительная положительная корреляция между несвоевременным поздним началом терапии увеита и вероятностью потери зрения, приводящей к ухудшению качества жизни.

В настоящее время общепризнанной является классификация увеитов, предложенная рабочей группой экспертов SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group) в 2005 году. Согласно упрощенной классификации увеитов по этиологическому признаку, предложенной в 2008 году международной исследовательской группой по изучению увеитов International Uveitis Study Group (IUSG), выделяют инфекционные (бактериальные, вирусные, грибковые, паразитарные), неинфекционные увеиты (с/без ассоциации с системными заболеваниями) и поражение увеального тракта, имитирующее увеит в рамках так называемых «маскарадных синдромов» (опухолевые и неопухолевые причины).

Заболеваемость увеитами в мире составляет от 38 до 714 человек на 100 000 населения.

В структуре офтальмологических заболеваний увеиты составляют 5—15 % [2], ежегодная заболеваемость увеитом в развитых странах — 15—38 человек на 100 тыс. жителей [3].

Наиболее часто встречаются передние увеиты (37–62 %), реже — задние (9–38 %) и генерализованные увеиты (7–38 %), изолированные срединные увеиты диагностируются в 4–17 %, хронические увеиты встречаются чаще других — в 50–60 % случаев. Неинфекционные увеиты (НИУ) выявляются чаще, чем инфекционные. На долю увеитов, ассоциирующихся с иммуновоспалительными заболеваниями (ИВЗ), в основе патогенеза которых лежат аутоиммунные и аутовоспалительные иммунопатологические механизмы, приходится 25–30 %. У 35–40 % пациентов не удается установить причину заболевания. Эти случаи относят к категории идиопатических увеитов [4–6].

Исследования различных авторов свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости увеитами [7, 8].

НИУ может развиваться на фоне таких ИВЗ, как спондилоартриты (СпА) (аксиальный спондилоартрит (аксСпА), псориатический артрит (ПсА)), реактивные артриты (РеА), энтеропатические артропатии (артриты при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) — неспецифическом язвенном колите и болезни

Крона); ювенильный идиопатический (ЮИА) и ревматоидный артрит (РА); системные васкулиты, прежде всего болезнь Бехчета (ББ), АНЦА (антинейтрофильные цитоплазматические антитела) — ассоциированные васкулиты; аутовоспалительные синдромы (синдром CINCA/NOMID, Макл — Уэлса, Блау); синдром тубулоинтерстициального нефрита и увеита (ТИНУ); системная красная волчанка (СКВ); также НИУ характерен для саркоидоза, рассеянного склероза, синдрома Фогта — Коянаги — Харада (табл.) [7].

Таблица. Системные иммуновоспалительные заболевания, ассоциированные с увеитом* [7]

Table. Systemic autoimmune rheumatic disorders associated with uveitis* [7]

Заболевание / Disorder	Частота увеита / Prevalence of uveitis	Тип увеита / Type of uveitis
Синдром Фогта — Коянаги — Харада / Vogt — Koyanagi — Harada syndrome	Практически во всех случаях / Virtually all cases	Двусторонний гранулематозный панувеит, иридоциклит / Bilateral granulomatous panuveitis, iridocyclitis
ТИНУ / TINU	Практически во всех случаях / Virtually all cases	Двусторонний негранулематозный передний увеит / Bilateral anterior non-granulomatous uveitis
Болезнь Бехчета / Behçet's syndrome	Не менее 50 % / At least 50 %	Обычно двусторонний ХЗУ или ХГУ / Usually bilateral CAU, but also posterior involvement frequent
Спондилоартриты / Spondyloarthritis: - анкилозирующий спондилит / ankylosing spondylitis - ассоциированные с ВЗК / IBD-associated - псориатический артрит / psoriasis-associated - реактивные артриты / reactive arthritis	 25–40 % 10–36 % 25 % 25 %	 Обычно ОПУ / Usually AAU Обычно ОПУ, хориоретинит / Usually AAU, but also chorioretinitis ОПУ или ХПУ / AAU or CAU Обычно ОПУ / Usually AAU
Синдром Когана / Cogan's syndrome	30 % (для иридоциклита) / 30 % (for iridocyclitis)	Обычно передний / Usually anterior
АНЦА-ассоциированные васкулиты / ANCA-associated vasculitis	Чаще при ГПА (10–20 %) / More common in granulomatosis with polyangiitis (10–20 %)	Часто гранулематозный ХПУ, может быть срединный и задний увеит, ретиноваскулит, хориоретинит / Often granulomatous anterior uveitis, but also intermediate uveitis, retinal vasculitis, chorioretinitis and florid uveitis
Узелковый полиартериит / Polyarteritis nodosa	Нет данных / No data found	Обычно задний увеит / Usually posterior uveitis
Болезнь Кавасаки / Kawasaki disease	Более 80 % / Over 80 %	Передний увеит / Anterior uveitis
Гипокомплементемический уртикарный васкулит (анти- C1q васкулит) / HUVS	30 %	Двусторонний ХПУ / Bilateral CAU
Ювенильный идиопатический артрит / Juvenile idiopathic arthritis	3–16 %, чаще при олигоартикулярном варианте / 3–16 % (mainly oligoarticular subtype)	ХПУ или ОПУ / CAU or AAU
Ревматоидный артрит / Rheumatoid arthritis	Единичные случаи / Annedoctal reports	Передний негранулематозный увеит в 50 % как осложнение склерита / 50 % Anterior, non-granulomatous occurs as a complication of scleritis
Синдром Стилла взрослых / Adult-onset Still's disease	Редко / Uncommon	Обычно гранулематозный иридоциклит / Usually granulomatous iridocyclitis
Аутовоспалительные синдромы / Autoinflammatory syndromes: - CINCA/NOMID/ CINCA/NOMID - Макл-Уэлса / Macle Wells (MWS) - TRAPS / TRAPS - Блау / Blau	 Нет данных / No data found Нет данных / No data found Нет данных / No data found 60–80 %	 Передний (50 %) и задний (20 %) увеит / Anterior (50 %) and posterior (20 %) uveitis Передний увеит / Anterior uveitis Передний увеит / Anterior uveitis Двусторонний гранулематозный панувеит / Bilateral anterior non-granulomatous panuveitis
Системный саркоидоз / Sarcoidosis	10–20 %	Обычно гранулематозный ОПУ / Usually granulomatous AAU
Системная красная волчанка / Systemic lupus erythematosus	10 % имеют симптомы, 29 % — по данным флуоресцентной ангиографии) / 10 % symptomatic, 29 % — fluorescein angiography	Обычно задний увеит / Usually posterior
ВЗК без артрита / IBD without arthritis	2,5 % — болезнь Крона, 5–12 % — НЯК / 2,5 % in Crohn's disease, 5–12 % in ulcerative colitis	Обычно двусторонний передний, реже — задний увеит / Usually bilateral anterior (or posterior) uveitis
Болезнь Шегрена / Sjögren syndrome	Редко / Rare	Двусторонний ХПУ или ХЗУ / Bilateral, chronic, anterior and posterior uveitis
Системная склеродермия / Systemic sclerosis	Единичные случаи у взрослых / Annedoctal reports in adults	Передний увеит / Anterior uveitis
Эссенциальная смешанная криоглобулинемия / Essential mixed cryoglobulinemia	Нет данных / No data found	Двусторонний ХПУ / Bilateral CAU
Рецидивирующий полихондрит / Relapsing polychondritis	Редко / Rare	Как правило, негранулематозный увеит с/без гипопиона / Usually non-granulomatous, either hypopyon or non-hypopyon uveitis

Примечание: ОПУ — острый передний увеит, ХПУ — хронический передний увеит, ХЗУ — хронический задний увеит, ХГУ — хронический генерализованный увеит, ТИНУ — тубулоинтерстициальный нефрит с увеитом, ВЗК — воспалительные заболевания кишечника, НЯК — неспецифический язвенный колит; АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела; ФКХ — синдром Фогта — Коянаги — Харады; ГУВ — гипокомплементемический уртикарный васкулит; * другие системные аутоиммунные ревматические заболевания, такие как витилиго, рассеянный склероз, аутоиммунный гепатит и IgA-нефропатии, связанные с увеитом, являются органоспецифическими, поэтому они не рассматриваются в этой таблице, как и инфекционные, глазные и аутовоспалительные синдромы.

Note: AAU — acute anterior uveitis, CAU-chronic anterior uveitis, CPU-chronic posterior uveitis, CGU-chronic generalized uveitis, TINU-tubulointerstitial nephritis with uveitis, IBD-inflammatory bowel diseases, NUC-non-specific ulcerative colitis; ANCA — antineutrophil cytoplasmatic antibodies; VKH — Vogt — Koyanagi — Harada syndrome; HUVS — hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome; * other systemic autoimmune rheumatic disorders such as vitiligo, multiple sclerosis, autoimmune hepatitis and IgA nephropathy that are associated with uveitis are organ-specific, so they are not considered in this table, similarly to infectious, autoinflammatory and ocular syndromes.

НИУ может протекать и в виде изолированного внутриглазного воспалительного процесса, что характерно для увеита, ассоциированного с HLA-B27 антигеном, идиопатического, факогенного увеита, глаукомоциклитического криза, увеита Фукса, симпатической офтальмии и ряда преимущественно задних увеитов (дробьевидный хориоретинит — «выстрел дробью», хориокапилляриты — белоточечные синдромы и др.). Кроме того, НИУ могут развиваться вследствие травм, сахарного диабета, на фоне распада внутриглазной опухоли.

Частыми неинфекционными причинами переднего увеита являются аксСпА, ПсА, ЮИА, ВЗК, саркоидоз, синдром ТИНУ. При проведении дифференциальной диагностики нужно помнить о таких частых инфекционных причинах переднего увеита, как вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус опоясывающего герпеса [9, 10].

Срединный (промежуточный, периферический) увеит обычно ассоциируется с саркоидозом или рассеянным склерозом, дифференциальный диагноз проводится чаще всего с Лайм-боррелиозом и герпетическим увеитом.

Задний и генерализованный увеит характерен для аутоиммунных заболеваний, в первую очередь ББ, саркоидоза, синдрома Фогта — Коянаги — Харада. Нельзя забывать и о таких возможных инфекционных причинах панувеита, как туберкулез, токсоплазмоз, грибковая и вирусная инфекция.

В этиопатогенезе НИУ ведущую роль играют иммунные механизмы, запускаемые различными экзогенными (общие инфекции, токсины, лекарства, травма глазного яблока и др.) и эндогенными факторами (система комплемента и др.). Важными компонентами активации иммунного ответа при увеите считаются: генетическая предрасположенность — антигены главного комплекса гистосовместимости человека (HLA-системы — Human Leukocyte Antigens I класса связаны с передним увеитом, а II класса — с задним); молекулярная мимикрия; факторы окружающей среды (в первую очередь грамотрицательные бактерии) и повреждение системы иммунной привилегированности глаза, что в итоге приводит к подавлению функции регуляторных Т-лимфоцитов, активации Т-хелперов (преимущественно Th-1, Th-17) и продукции провоспалительных цитокинов. Считается, что разнообразие клинических форм НИУ и особенности их течения обусловлены активацией различных субклассов $CD4^+$ (Т-хелперов) и синтезом интерлейкинов (ИЛ): 1, 2, 7, 4, 5, 10, 13, 17, 23; фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), что следует учитывать при выборе терапевтической тактики. В результате отмечается диффузная (при негранулематозном типе) или очаговая (при гранулематозном типе) инфильтрация внутренних оболочек глаза активированными иммунными клетками (макрофаги, лимфоциты и плазматические клетки) с последующей деструкцией ткани и развитием в исходе фиброза, неоангиогенеза, атрофии [1, 7].

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ УВЕИТА ПРИ ОТДЕЛЬНЫХ ИВЗ

Спондилоартриты

К СпА относят аксиальный спондилоартрит (акс-СпА), включающий в себя анкилозирующий спондилит (АС) и нерентгенологический аксиальный спондилоартрит (нр-аксСпА), ПсА, РеА, энтеропатические артропатии (артриты при ВЗК) и недифференцированные спондилоартриты [11, 12]. Перенесенный или текущий активный увеит является классификационным критерием ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society), использующимся для диагностики аксиального и периферического спондилоартрита. Увеит, ассоциирующийся со СпА, относится к так называемым HLA-B27-позитивным увеитам.

Распространенность увеита при СпА у взрослых составляет около 24–32 % [13, 14].

Острый передний увеит (ОПУ) — наиболее частая форма заболевания, в 50 % случаев ассоциирующаяся с HLA-B27-антигеном. ОПУ выявляется у 1 % людей, позитивных по HLA-B27-антигену, в то время как в общей популяции — у 0,2 %. ОПУ в 2–5 раз более характерен для мужчин, чем для женщин. Чаще ОПУ встречается у пациентов с АС (у 25–40 %), реже — при ПсА и РеА (у 25 %), энтеропатических артропатиях (10–36 %). Около 90 % пациентов с АС и ОПУ позитивны по HLA-B27 [14, 15].

Помимо HLA-B27-антигена в качестве триггера ОПУ при СпА рассматривается также повышенное содержание микроорганизма *Klebsiella* в кишечнике [15].

Клинически ОПУ протекает как односторонний негранулематозный процесс [16]. Характерно острое течение заболевания с выраженным болевым синдромом, возможно возникновение «запотелости» (отека) эндотелия роговицы, появление пылевидных преципитатов [17], наличие фибрина и/или гипопиона в передней камере глаза. Гипопион при этой патологии «липкий», то есть при наклоне в сторону головы пациента он остается фиксированным на своем месте. При организации фибринового экссудата возможно формирование передних и задних синехий, вплоть до приращения (к передней капсуле хрусталика) и заращения зрачка, образование зрачковой мембраны.

Постепенно зрачковая мембрана становится полностью непрозрачной, снижая остроту зрения. Она также препятствует циркуляции водянистой влаги, это может приводить к стойкому повышению ВГД и необратимому снижению зрения больного [18–20].

Возможным отличительным признаком переднего увеита при спондилоартрите может являться снижение ВГД в пораженном глазу по сравнению с парным непораженным глазом [20]. Это может способствовать дифференциальной диагностике, например, с вирусным увеитом, при котором ВГД часто значительно повышается. Предполагается, что это снижение ВГД связано с внутриглазным высвобождением простагландинов [21].

ОПУ сопровождается перикорнеальной инъекцией, опалесценцией влаги передней камеры; появлением клеток во влаге передней камеры [17]. При длительном отеке радужной оболочки на фоне ишемии может развиваться рубеоз радужки с последующим вероятным возникновением гифемы [22].

У больных иридоциклитом в передних отделах стекловидного тела высока вероятность появления клеточной и экссудативной реакции [17, 19, 20].

Увеит при СпА нередко сопровождается поражением заднего отдела глаза — при остром переднем увеите он выявлялся в 21,05 % пораженных глаз. Диффузный витреит встречается наиболее часто (75 %), реже наблюдается кистовидный макулярный отек (29,1 %), еще реже — папиллит (8,3 %) [18, 23].

Для HLA-B27-ассоциированных заболеваний чаще всего характерен односторонний ОПУ, который может чередоваться на разных глазах, то есть воспаление проявляется при обострении как на одном, так и на другом глазу, но редко поражаются оба глаза одновременно. Женщины более склонны к развитию двустороннего поражения. Около 50 % всех случаев рецидивирующего одностороннего увеита ассоциируется со СпА. Другие симптомы СпА обычно предшествуют увеиту, однако у 11,4–26,4 % пациентов СпА может дебютировать с увеита [24–26].

Точно так же при энтеропатических артропатиях кишечные симптомы чаще предшествуют глазным, но увеит может наблюдаться и в дебюте заболевания либо появиться в течение первых лет болезни, будучи независимым от кишечной симптоматики. При ПсА конъюнктивит встречается чаще (у 20 %), чем типичный односторонний рецидивирующий ОПУ (7–10 %) [27].

По сравнению с АС увеит у больных ПсА чаще бывает двусторонним и хроническим. Потенциальными предикторами увеита у больных ПсА являются двусторонний сакроилеит, HLA-DR13 и синдесмофиты. Конъюнктивит характерен для 30–60 % больных РеА, реже встречаются кератит и иридоциклит. У пациентов с энтеропатическими артропатиями чаще выявляют эписклерит (до 29 %) и склерит (18 %). Задний увеит встречается у 20 % пациентов со СпА, до 10 % больных с ВЗК имеют хориоретинит и ретиноваскулит.

Прогноз увеита у больных СпА, как правило, благоприятный. Симптомы регрессируют на фоне терапии через несколько недель. Но, по некоторым сообщениям, у 11 % пациентов может наступить слепота, преимущественно связанная с развитием осложнений увеита.

Ревматоидный артрит

Ревматоидный артрит (РА) — ИВЗ неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. РА является частым и одним из наиболее тяжелых ИВЗ человека, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии. Распространенность РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2 %.

Около 16 % пациентов с РА имеют поражение глаз, сочетающееся с внесуставным проявлением заболевания, представленное в основном сухим кератоконъюнктивитом, синдромом Шегрена, эписклеритом, склеритом и периферическим язвенным кератитом (ПЯК), увеиты встречаются значительно реже [28, 29].

ПЯК представляет собой серповидный участок помутнения, вызванный инфильтрацией лейкоцитами, развивается на периферии роговицы. Язвы, которые окрашиваются флуоресцеином, развиваются вскоре после помутнения на периферии роговицы. Это не так, как при обычной инфекционной язве, которая начинается с дефекта эпителия, а затем развивается помутнение. Некротизирующий склерит или ПЯК обычно являются проявлением системного васкулита в рамках РА, и при отсутствии адекватной иммуносупрессивной терапии ассоциируются не только с потерей зрения, но и с летальностью до 30 %. Что касается увеального тракта, то, в отличие от ювенильного ревматоидного артрита, иридоциклит у взрослых встречается редко и обычно связан со склеритом, клинически проявляется как иридоциклит или склероувеит [30].

Увеиты, не связанные со склеритом, описывают у 7,2–11,1 % пациентов с РА [31].

Васкулит сетчатки и хориоидит — одно из наиболее прогностически неблагоприятных глазных поражений при РА, относится к редким проявлениям РА, при офтальмоскопии выявляется у 0,45–5 % больных с вовлечением глаз [31, 32]. Интересно, что при проведении ангиографии признаки ретиноваскулита без клинических проявлений были выявлены у 18 % больных РА.

Болезнь Стилла взрослых

Болезнь Стилла взрослых — заболевание, характеризующееся рецидивирующей фебрильной лихорадкой, артритом и макулопапулезной сыпью, высокой лабораторной активностью, серонегативностью по ревматоидному фактору. Традиционно считается особой клинической формой РА [31].

Типичное для болезни Стилла взрослых поражение глаз — двусторонний хронический, реже — острый (манифестация) иридоциклит, похожий по течению на увеит при РА. Типичным осложнением воспалительного процесса является лентовидная дистрофия (дегенерация) роговицы. Начинается дистрофия у лимба обычно на меридианах 3 и 9 часов, затем распространяется к центральным отделам роговицы. В роговице образовывается непрозрачная соединительная ткань — происходит гиалиновое перерождение боуменовой оболочки и поверхностных слоев стромы с появлением новообразованной соединительной ткани и отложением извести. Вследствие длительного течения воспалительного

процесса возникает атрофия радужки, сращивание ее с хрусталиком, заращение зрачка, помутнение хрусталика (осложненная катаракта), помутнение стекловидного тела, возможна гипер- или гипотензия. Задний отдел глаза при этой патологии в воспалительный процесс вовлекается редко, при этом возникает ретинопатия по типу Purtscher, связанная с тромботической микроангиопатией [33–35], формируются «ватные пятна» в сетчатке, которые представляют собой отложения «мягкого» экссудата на фоне окклюзии артериол.

Ювенильный идиопатический артрит

Термином ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) объединяют гетерогенную группу заболеваний, к которым относят все хронические воспалительные заболевания суставов у детей неустановленной причины длительностью более 6 недель, возникшие в возрасте до 16 лет. Заболеваемость ЮИА колеблется от 2 до 25 на 100 000 детского населения в год, распространенность — от 62 до 220 на 100 000 [36–40].

ЮИА — наиболее частое хроническое ревматологическое заболевание детского возраста и одновременно ведущее системное заболевание, ассоциирующееся с увеитом у детей. Увеит является основным внесуставным проявлением ЮИА и развивается у 10–30 % пациентов [41], наиболее часто — у пациентов с олигоартритом (артрит с поражением 1–4 суставов), позитивных по антинуклеарным антителам (АНА), преимущественно в возрасте до 6 лет, одновременно или в первые 4–6 лет после манифестации суставного синдрома. У пациентов с увеитом отмечена ассоциация с HLA-DRB1*11, HLA-DRB1*13, HLA-DR8, HLA-DR5, HLA-DR11 и HLA-B27-антигенами [42, 43].

Для ЮИА характерно развитие переднего увеита — ирита или иридоциклита (95 %), реже заболевание протекает по типу периферического увеита (4 %) или панувеита (1 %) [44, 45]. В 78–85 % случаев поражаются оба глаза, а увеит имеет хроническое течение. Воспаление протекает по типу негранулематозного процесса, характерно бессимптомное хроническое течение, проявляется в виде мелких и средних преципитатов на эндотелии роговицы с появлением воспалительных клеток в передней камере и возможным наличием клеток в передних отделах стекловидного тела. Тяжелые рецидивы могут привести к образованию фибрина или гипопиона.

Дебют и обострения ЮИА-ассоциированного увеита, как правило, внешне мало заметны и пациенты жалоб не предъявляют [46]. В редких случаях возможны жалобы на покраснение глаза, светобоязнь, слезотечение, боли в глазу. Дети школьного возраста могут также жаловаться на плавающие помутнения, пятна, снижение зрения.

Хотя увеит при ЮИА в первую очередь затрагивает передний отрезок глаза, возможно возникновение витреита, в том числе и с образованием преретинальных шварт, вызывающих тракцию сетчатки.

У взрослых кистовидный макулярный отек является ведущей причиной потери зрения у пациентов с увеитом [47–51].

Воспалительное и ишемическое поражение зрительного нерва в этой группе больных встречается редко [52, 53].

Хроническое воспаление может привести к развитию лентовидной дегенерации роговицы, образованию задних синехий, зрачковой мембраны и зрачкового блока, развитию катаракты, гипотонии и глаукоме. Глаукома встречается в 20 % глаз и может быть следствием зрачкового блока или хронического воспалительного процесса с предполагаемым повреждением трабекулярной сети. Лентовидная дегенерация роговицы встречается более чем у половины пациентов и может приводить к значительному снижению остроты зрения [53, 54].

Системный саркоидоз

Системный саркоидоз (СС) представляет собой хроническое мультисистемное воспалительное заболевание неизвестной этиологии. Диагноз устанавливается тогда, когда клинические и рентгенологические данные подтверждаются наличием в тканях неказеозных эпителиоидно-клеточных гранулем и исключаются другие гранулематозные заболевания. СС чаще всего поражает легкие, глаза, лимфатические узлы, кожу, сердце, печень и мышцы [7]. Традиционно лечением системного саркоидоза занимаются пульмонологи, но достаточно часто поражение глаз является манифестацией заболевания [55].

Поражение глаз характерно для 10–60 % больных СС в странах Европы и 50–90 % — в Америке (у 1,5–12,4 % — в дебюте заболевания) и является самым частым внелегочным проявлением заболевания [56–59].

Существуют диагностические критерии саркоидоза глаза, разработанные на Международном семинаре по саркоидозу глаза в 2009 году [60]. Они включают следующие клинические проявления глазной формы саркоидоза. 1. Преципитаты по типу «бараньего жира» на эндотелии роговицы (большие и маленькие), узелки радужки по краю зрачка (Koeppe) или в строме (Busacca), или и то, и другое. 2. Узелки (гранулемы) трабекулярной сети, периферические передние синехии или и то, и другое. 3. Помутнения в стекловидном теле по типу «снежных комков» или «жемчужных нитей». 4. Множественные хориоретинальные периферические поражения (активные и атрофические). 5. Узловой или сегментарный перифлебит, макроаневризма или и то, и другое. 6. Узел (узлы) диска зрительного нерва или гранулема(ы), одиночный узел хориоидеи или и то, и другое. 7. Двусторонность процесса. При этом все другие возможные причины увеита, в частности, туберкулезный увеит, должны быть исключены [61].

В 30–70 % случаев поражение глаз протекает как увеит [62]. При СС 20 % пациентов с увеитом имеют значительное снижение остроты зрения [63].

Офтальмологические проявления СС могут протекать как гранулематозный передний, задний или генерализованный увеит. Передний увеит без поражения заднего сегмента как проявления воспалительного процесса описывают в 22–70 % случаев, представляя его наиболее часто встречающимся глазным проявлением заболевания [64, 65].

В половине случаев отмечается острый гранулематозный иридоциклит. ОПУ при саркоидозе начинается постепенно и характеризуется отеком эндотелия роговицы, образованием «жирных» средних и крупных преципитатов, появлением воспалительных клеток во влаге передней камеры. В случае хронизации увеита возникают гранулемы на зрачковом крае (узелки Кеппе) и на передней поверхности радужки в ее средней зоне или в углу передней камеры (узелки Бусакка) и множественные задние синехии. Интенсивность воспалительных изменений со временем нарастает, возможно формирование бомбированной радужки с развитием вторичной глаукомы, лентовидной дегенерации роговицы, осложненной катаракты. Часто выявляется сухой кератоконъюнктивит, обусловленный вовлечением в процесс слезной железы.

При биомикроскопии могут быть обнаружены «жирные» преципитаты на эндотелии роговицы, узелки радужки, а также передние или задние синехии.

У пожилых пациентов с легочным фиброзом и незначительными системными проявлениями чаще выявляют срединный (промежуточный) увеит. Характерные симптомы периферического увеита включают появление в стекловидном теле и на периферии сетчатки воспалительных клеток и конгломератов по типу «нити жемчуга» или «снежных комков» — сферических зеленовато-белых помутнений, преимущественно располагающиеся в нижних отделах [63, 66].

Задний увеит обычно является двусторонним, но может быть асимметричным. Наиболее распространенным проявлением заднего увеита является ретиноваскулит с перифлебитом сетчатки, который может быть субклиническим и идентифицироваться только с помощью флуоресцентной ангиографии. Могут определяться небольшие неправильной формы зоны отека сетчатки. Располагаются эти фокусы отека вблизи вен, иногда формируя муфты или белые футляры по их краям на коротком протяжении. Возможно проявление картины «потеков свечного воска» (рассеянный беловато-желтый периваскулярный экссудат вдоль вен сетчатки) [67].

При хроническом течении процесса в сетчатке иногда появляются саркоидные узелки (гранулемы) — мелкие или крупные проминирующие белые фокусы, при обратном развитии образующие небольшие глиальные рубцы. Гранулемы могут варьировать по размеру, наличие их в заднем полюсе глаза значительно снижает вероятность хорошего прогноза по зрению. Большие гранулемы дают высокую вероятность отслойки сетчатки [68]. Ретиноваскулит может быть основным признаком у пациентов, у которых СС развивается много лет спустя, проявляется образованием гранулем хориоидеи. Характерным при заднем увеите является перифлебит, в том числе проявляющийся картиной «потеков свечного воска» (рассеянный беловато-желтый периваскулярный экссудат вдоль вен сетчатки) [67].

Осложнения хронического увеита при саркоидозе включают катаракту, глаукому и кистовидный макулярный отек [69].

Хронический увеит при СС может привести к поражению зрительного нерва и кистовидному макулярному отеку, рефрактерным к традиционной противовоспалительной терапии, что является одной из основных причин снижения остроты зрения у этой группы больных [70]. Многие пациенты испытывают сильную боль и светобоязнь, более трети больных СС с поражением глаз не предъявляют жалоб на офтальмологические проявления воспалительного процесса. Поэтому всем пациентам с саркоидозом рекомендуется проходить ежегодное офтальмологическое обследование, независимо от симптомов заболевания.

Тестирование на ангиотензинпревращающий фермент и лизоцим в сочетании с компьютерной томографией органов грудной клетки являются основными диагностическими мероприятиями, позволяющими выявить подавляющее большинство пациентов с СС. Но «золотым стандартом» диагностики СС остается гистологическое исследование биоптата пораженного органа.

Тубулоинтерстициальный нефрит с увеитом

Тубулоинтерстициальный нефрит с увеитом (ТИНУ) представляет собой редкое заболевание, характеризующееся сочетанием тубулоинтерстициального нефрита и увеита при исключении других причин — системных заболеваний, инфекции, лекарственного воздействия. Заболевание чаще встречается у детей, преимущественно девочек. Всего описано около 300 случаев.

У 80 % пациентов с ТИНУ развивается двусторонний негранулематозный острый передний увеит, у 20 % — задний или генерализованный увеит. Офтальмологические симптомы часто являются предшественниками почечных симптомов (в 65 % случаев возникают за 3–14 месяцев). Поражение почек часто проявляется острой почечной недостаточностью. Несмотря на то что активность увеита может сохраняться в течение многих месяцев, исход обычно благоприятен. Осложнения увеита встречаются у 20 % пациентов и включают в себя задние синехии (наиболее распространенные), отек диска зрительного нерва, кистовидный макулярный отек или хориоретинальное рубцевание.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеит — важный симптом хронических ИВЗ, который в случае несвоевременной диагностики и терапии становится одной из главных причин инвалидизации и преждевременной слепоты. Наиболее хорошо изучены увеиты при СпА, ББ, ЮИА, СС и синдроме ФКХ, в то время как при многих других ИВЗ, в том числе описанных

в данной статье, требуется дальнейшее изучение офтальмологических проявлений и разработка подходов к терапии. Мультидисциплинарный подход, безусловно, будет по-прежнему иметь важное значение для оптимального ведения больных ИВЗ с увеитом и прекрасным примером того, как специалисты из разных областей должны сотрудничать для своевременной диагностики и терапии заболевания. Необходимо помнить, что, несмотря на разработанные к настоящему времени алгоритмы диагностики и терапии больных ИВЗ с увеитами, каждый пациент индивидуален и требует персонализированного подхода.

Дальнейшее изучение патогенеза аутоиммунных увеитов позволит определить новые возможные терапевтические мишени, разработать новые лекарственные препараты или просто применять те, которые уже используются при других ИВЗ и еще не были опробованы при аутоиммунных увеитах. Более глубокое понимание специфических механизмов, возможно, позволит нам использовать препараты, которые фактически назначаются только в рефрактерных случаях увеитов в качестве терапии первой линии. С другой стороны вероятно, что некоторые иммуносупрессивные агенты, которые использовались в прошлом, больше не будут рассматриваться при лечении аутоиммунных увеитов из-за их низкой эффективности или профиля токсичности.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Давыдова Г.А. — сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста;
Лисицына Т.А. — подготовка и научное редактирование статьи;
Ковалева Л.А. — подготовка и научное редактирование статьи, оформление библиографии;
Сорожкина Е.С. — научное редактирование статьи, оформление библиографии;
Зайцева А. А. — сбор данных, оформление библиографии;
Байсангурова А. А. — сбор данных, оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Foster C.S., Vitale A.T. *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. 2nd Edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013. 1276 p.
2. Calamia K.T., Wilson F.C., Icen M., Crowson C.S., Gabriel S.E., Kremers H.M. Epidemiology and clinical characteristics of Beçcet's disease in the US: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(5):600–604. DOI: 10.1002/art.24423
3. Панова И.Е., Дроздова Е.А. *Увеиты. Руководство для врачей*. М.: Медицинское информационное агентство; 2014. 144 с. [Panova I.E., Drozdova E.A. Uveitis. A guide for doctors. Moscow: Medical Informational Agency = *Meditsinskoye Informatsionnoye Agenstvo*; 2014. P. 144 (In Russ.)].
4. Nussenblatt R.B., Whitcup S.M. *Uveitis: fundamentals and clinical practice*. 4th ed. Maryland Heights: Elsevier Inc.; 2010.
5. Jakob E., Reuland M.S., Mackensen F., Harsch N., Fleckenstein M. Lorenz H.M., Max R., Becker M.D. Uveitis subtypes in a german interdisciplinary uveitis center--analysis of 1916 patients. *J Rheumatol*. 2009 Jan;36(1):127–136. DOI: 10.3899/jrheum.080102
6. Дроздова Е.А. Вопросы классификации и эпидемиологии увеитов. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*. 2016;16(3):155–159. [Drozdova E.A. The classification and epidemiology of uveitis. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2016;16(3):155–159 (In Russ.)].
7. Chora I., Borges T., Dias C., Ourique C., Vilaça J., Ferreire S., Vaz-Marques P., Silva S., Dias C. Clinical Management of Uveitis in Systemic Rheumatic Autoimmune Diseases in Adults. *Autoimmun Infec Dis*. 2015;1(1): DOI: 10.16966/2470-1025.104
8. Конькова А.Ю., Гаврилова Т.В., Черешнева М.В. Состояние заболеваемости увеитами в Пермском крае. *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2015;(4(11)2):31–35. [Kon'kova A.Yu., Gavrilova T.V., Chereshneva M.V. The state of incidence of uveitis in the Perm region. Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region = *Vestnic soveta molodih uchenih i specialistov Chelyabinskoy oblasti*. 2015;2(4(11)):31–35 (In Russ.)].
9. Кузнецова Т.И., Астахов Ю.С. Можно ли сократить долю увеитов неясной этиологии? *Офтальмологические ведомости*. 2019;12(3):21–30. [Kuznetcova T.I., Astakhov Yu.S. Is it possible to cut down the number of unknown etiology in uveitis? Ophthalmology Journal = *Oftal'mologicheskie vedostomosti*. 2019;12(3):21–30 (In Russ,)]. DOI: 10.17816/OV16369
10. Tran V.T., Auer C., Guex-Crosier Y., Pittet N., Herbort Carl P. Epidemiology of uveitis in Switzerland. *Ocul Immunol Inflamm*. 1994;2(3):169–176. DOI: 10.3109/09273949409057073
11. Taylor W.J., Gladman D., Helliwell P., Marchesoni A, Mease P., Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665–2673. DOI: 10.1002/art.21972
12. Taylor W.J., Robinson P.C. Classification criteria: peripheral spondyloarthropathy and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Apr;15(4):317. DOI: 10.1007/s11926-013-0317-3
13. Turk M., Hayworth J., Nevskaya T., Pope J. The frequency of uveitis in patients with adult versus childhood spondyloarthritis. *RMD Open*. 2020 Aug;6(2):e001196. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001196
14. Zeboulon N., Dougados M., Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jul;67(7):955–959. DOI: 10.1136/ard.2007.075754
15. Cantini F., Nannini C., Cassarà E., Kaloudi O., Niccoli L. Uveitis in Spondyloarthritis: An Overview. *J Rheumatol Suppl*. 2015 Nov;93:27–29. DOI: 10.3899/jrheum.150630
16. Rosenbaum J.T. Uveitis in spondyloarthritis including psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease. *Clin Rheumatol*. 2015; 34: 999–1002. DOI: 10.1007/s10067-015-2960-8
17. Agrawal R.V., Murthy S., Sangwan V., Biswas J. Current approach in diagnosis and management of anterior uveitis. *Indian J Ophthalmol*. 2010;58(1):11–19. DOI: 10.4103/0301-4738.58468
18. D'Ambrosio E.M., La Cava M., Tortorella P., Gharbiya M., Campanella M., Iannetti L. Clinical Features and Complications of the HLA-B27-associated Acute Anterior Uveitis: A Metanalysis. *Semin Ophthalmol*. 2017;32(6):689–701. DOI: 10.3109/08820538.2016.1170158
19. Jabs D.A., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T. Standardization of uveitis nomenclature (SUN) for reporting clinical data — results of the first international workshop. *Am J Opthalmol*. 2005;150:509–516. DOI: 10.1016/j.ajo.2005.03.057
20. Herbort C.P. Appraisal, workup, and diagnosis of anterior uveitis: a practical approach. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2009;16(4):159–167. DOI: 10.4103/0974-9233.58416
21. Rademacher J., Poddubnyy D., Pleyer U. Uveitis in spondyloarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Sep 12;12:1759720X20951733. DOI: 10.1177/1759720X20951733
22. Fong D.S., Raizman M.B. Spontaneous hyphema associated with anterior uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1993;77(10):635–638. DOI: 10.1136/bjo.77.10.635
23. Dodds E.M., Lowder C.Y., Meisler D.M. Posterior segment inflammation in HLA-B27+ acute anterior uveitis: clinical characteristics. *Ocular Immunology and Inflammation*. 1999;7:85–92. DOI: 10.1076/ocii.7.2.85.4015
24. Linssen A., Meenken C. Outcomes of HLAB27-positive and HLA-B27-negative acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1995;120(3):351–361. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)72165-8
25. Monnet D., Breban M., Hudry C., Dougados M., Brezin A.P. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases. *Ophthalmology*. 2004;111(4):802–809. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.07.011
26. Rothova A., van Veenedaal W.G., Linssen A., Glasius E., Kijlstra A. Clinical features of acute anterior uveitis. *Am J Ophthalmol*. 1987 Feb 15;103(2):137–145. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)74218-7
27. Paiva E.S., Macaluso D.C., Edwards A., Rosenbaum J.T. Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2000 Jan;59(1):67–70. DOI: 10.1136/ard.59.1.67
28. Fabiani C., Vitale A., Orlando I., Sota J., Capozzoli M., Franceschini R., Galeazzi M., Tosi G.M., Frediani B., Cantarini L. Quality of life impairment in Behçet's disease and relationship with disease activity: a prospective study. Internal and Emergency Medicine. 2017;12(7), 947–955. DOI: 10.1007/s11739-017-1691-z
29. Kaçmaz R.O., Kempen J.H., Newcomb C., Gangaputra S., Daniel E., Jabs D.A., Foster S.C. Ocular inflammation in Behçet disease: incidence of ocular complications and of loss of visual acuity. *Am J Ophthalmol*. 2008 Dec;146(6):828–836. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.06.019.
30. Tayler M. Schwartz, Robert T. Keenan, Melissa B. Daluvoy. Ocular Involvement in Rheumatoid Arthritis. *EyeNet Magazine November*. 2016;Nov.:37–39.
31. Harthan J., Opitz D., Fromstein S., Morettin C. Diagnosis and treatment of anterior uveitis: optometric management. *Clin Optom (Auckl)*. 2016;8:23–35. DOI: 10.2147/OPTO.S72079
32. Kanski J., Pavesio C., Tuft S. Ocular inflammatory disease. Philadelphia: Elsevier-Mosby; 2006.
33. Felson D.T., Anderson J.J., Boers M. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(6):727–735. DOI: 10.1002/art.1780380602
34. Zlatanović G., Veselinović D., Cekić S., Živković M., Đorđević-Jocić J., Zlatanovic M. Ocular manifestation of rheumatoid arthritis-different forms and frequency. *Bosn J Basic Med Sci*. 2010 Nov;10(4):323–327. DOI: 10.17305/bjbms.2010.2680

35. Buyukavsar C., Karagoz E., Sonmez M., Kar T., Kaya A., Duzgun E., Yildirim Y. A Rare Ocular Manifestation of Adult Onset Still's Disease: Purtscher's-like Retinopathy. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(2):286-291. DOI: 10.1080/09273948.2016.1213857.
36. Yachoui R. Purtscher-like retinopathy associated with adult-onset Still disease. *Retin Cases Brief Rep*. 2018 Fall;12(4):379–381. DOI: 10.1097/ICB.0000000000000515
37. Liu F.C., Chiang S.Y., Chang D.M., Lai J.H., Hou T.Y., Chen C.H. Purtscher's-like retinopathy as an initial presentation of adult-onset Still's disease: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2007 Jul;26(7):1204–1206. DOI: 10.1007/s10067-006-0345-8
38. Heiligenhaus A., Heinz C., Edelsten C., Kotaniemi K., Minden K. Review for Disease of the Year: Epidemiology of Juvenile Idiopathic Arthritis and its Associated Uveitis: The Probable Risk Factors. *Ocular Immunol Inflamm*. 2013;21(3):180–191. DOI: 10.3109/09273948.2013.791701
39. Pruunsild C., Uibo K., Liivamagi H., Tarraste T., Talvik T., Pelkonen P. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in children in Estonia: a prospective population-based study. *Scand J Rheumatol*. 2007;36(1):7–13. DOI: 10.1080/03009740601089259.
40. Riise Ø.R., Handeland K.S., Cvancarova M., Wathne K.O., Nakstad B., Abrahamsen T.G., Kirkhus E., Floto B. Incidence and characteristics of arthritis in Norwegian children: a population-based study. *Pediatrics*. 2008 Feb;121(2):e299–306. DOI: 10.1542/peds.2007-0291
41. Solau-Gervais E., Robin C., Gambert C., Troller S., Danner S., Gombert B., Debiais F., Hankard R. Prevalence and distribution of juvenile idiopathic arthritis in a region of Western France. *Joint Bone Spine*. 2010 Jan;77(1):47–49. DOI: 10.1016/j.jbspin.2009.11.002
42. Modesto C., Antón J., Rodriguez B., Bou R., Arnal C., Ros J., Tena X., Rodrigo C., Rotes I., Hermosilla E., Barcelo P. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol*. 2010 Nov;39(6):472–479. DOI: 10.3109/03009741003742722
43. Ravelli A., Felici E., Magni-Manzoni S., Pistorio A., Novarini C., Bozzola E., Viola S., Martini A. Patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis constitute a homogeneous subgroup irrespective of the course of joint disease. *Arthritis Rheum*. 2005 Mar;52(3):826–832. DOI: 10.1002/art.20945
44. Heiligenhaus A., Niewerth M., Ganser G., Heinz C., Minden K. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology* (Oxford). 2007 Jun;46(6):1015–1019. DOI: 10.1093/rheumatology/kem053
45. Kotaniemi K., Kautiainen H., Karma A., Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis: a prospective study. *Ophthalmology*. 2001 Nov;108(11):2071–2075. DOI: 10.1016/s0161-6420(01)00773-4
46. Burgos-Vargas R., Pacheco-Tena C., Vázquez-Mellado J. The juvenile-onset spondyloarthritides: rationale for clinical evaluation. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Sep;16(4):551–572. DOI: 10.1053/berh.2002.0247
47. Durrani O.M., Tehrani N.N., Marr J.E., Moradi P., Stavrou P., Murray P.I. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol*. 2004 Sep;88(9):1159–1162. DOI: 10.1136/bjo.2003.037226
48. Lardenoye C.W., van Kooij B., Rothova A. Impact of macular edema on visual acuity in uveitis. *Ophthalmology*. 2006 Aug;113(8):1446–1449. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.03.027
49. Rothova A., Suttorp-van Schulten M.S., Frits Treffers W., Kijlstra A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(4):332–336. DOI: 10.1136/bjo.80.4.332
50. Taylor S.R., Lightman S.L., Sugar E.A., Jaffe G.J., Freeman W.R., Altaweel M.M., Kozak I., Holbrook J.T., Jabs D.A., Kempen J.H. The impact of macular edema on visual function in intermediate, posterior, and panuveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012 Jun;20(3):171–181. DOI: 10.3109/09273948.2012.658467
51. De Boer J., Steijaert A., van den Bor R., Stellato R., Ossewaarde-van Norel J. Development of macular edema and impact on visual acuity in uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015 Feb;23(1):67–73. DOI: 10.3109/09273948.2013.871566
52. Tristano A.G. Neurological adverse events associated with anti-tumor necrosis factor α treatment. *J Neurol*. 2010 Sep;257(9):1421–1431. DOI: 10.1007/s00415-010-5591-7
53. Thorne J.E., Woreta F., Kedhar S.R., Dunn J.P., Jabs D.A. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis: incidence of ocular complications and visual acuity loss. *Am J Ophthalmol*. 2007 May;143(5):840–846. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.01.033
54. Woreta F., Thorne J.E., Jabs D.A., Kedhar S.R., Dunn J.P. Risk factors for ocular complications and poor visual acuity at presentation among patients with uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Am J Ophthalmol*. 2007 Apr;143(4):647–655. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.11.025
55. Ohara K., Okubo A., Sasaki H., Kamata K. Intraocular manifestations of systemic sarcoidosis. *Jpn J Ophthalmol*. 1992;36(4):452–457. PMID: 1289622
56. Chumbley L.C., Kearns T.P. Retinopathy of sarcoidosis. *Am J Ophthalmol*. 1972 Jan;73(1):123–131. DOI: 10.1016/0002-9394(72)90314-5.
57. Cook B.E. Jr., Robertson D.M. Confluent choroidal infiltrates with sarcoidosis. *Retina*. 2000;20(1):1–7. DOI: 10.1097/00006982-200001000-00001
58. Desai U.R., Tawansy K.A., Joondeph B.C., Schiffman R.M. Choroidal granulomas in systemic sarcoidosis. *Retina*. 2001;21(1):40–47. DOI: 10.1097/00006982-200102000-00007
59. Thorne J.E., Brucker A.J. Choroidal white lesions as an early manifestation of sarcoidosis. *Retina*. 2000;20(1):8–15. DOI: 10.1097/00006982-200001000-00002
60. Herbort C.P., Rao N.A., Mochizuki M.; members of Scientific Committee of First International Workshop on Ocular Sarcoidosis. International criteria for the diagnosis of ocular sarcoidosis: results of the first International Workshop On Ocular Sarcoidosis (IWOS). *Ocul Immunol Inflamm*. 2009 May-Jun;17(3):160–169. DOI: 10.1080/09273940902818861
61. Acharya N.R., Browne E.N., Rao N., Mochizuki M., International Ocular Sarcoidosis Working Group. Distinguishing Features of Ocular Sarcoidosis in an International Cohort of Uveitis Patients. *Ophthalmology*. 2018 Jan;125(1):119–126. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.07.006
62. Matsou A., Tsaousis K.T. Management of chronic ocular sarcoidosis: challenges and solutions. *Clin Ophthalmol*. 2018 Mar 19;12:519–532. DOI: 10.2147/OPTH.S128949
63. Birnbaum A.D., Oh F.S., Chakrabarti A., Tessler H.H., Goldstein D.A. Clinical features and diagnostic evaluation of biopsy-proven ocular sarcoidosis. *Arch Ophthalmol*. 2011 Apr;129(4):409–413. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.52
64. Jabs D.A., Johns C.J. Ocular involvement in chronic sarcoidosis. *Am J Ophthalmol*. 1986 Sep 15;102(3):297–301. DOI: 10.1016/0002-9394(86)90001-2
65. Dammacco R., Biswas J., Kivelä T.T., Zito F.A., Leone P., Mavilio A., Sisto D., Alessio G., Dammacco F. Ocular sarcoidosis: clinical experience and recent pathogenetic and therapeutic advancements. *Int Ophthalmol*. 2020 Dec;40(12):3453–3467. DOI: 10.1007/s10792-020-01531-0
66. Yang S.J., Salek S., Rosenbaum J.T. Ocular sarcoidosis: new diagnostic modalities and treatment. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2017;23(5):458–467. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000409
67. Rothova A. Ocular involvement in sarcoidosis. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(1):110–116. DOI: 10.1136/bjo.84.1.110
68. Pasadhika S., Rosenbaum J.T. Ocular Sarcoidosis. *Clin Chest Med*. 2015 Dec;36(4):669–683. DOI: 10.1016/j.ccm.2015.08.009
69. Davuluri G., Reed G.F., Smith J.A., Rubin B., Nussenblatt R.B., Levy-Clarke G.A. Ocular Complications of Sarcoidosis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2006;47(13):585.
70. Stavrou P., Linton S., Young D.W., Murray P.I. Clinical diagnosis of ocular sarcoidosis. *Eye* (Lond). 1997;11 (Pt 3):365–370. DOI: 10.1038/eye.1997.77

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Давыдова Галина Анатольевна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-4215-7084

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
Лисицына Татьяна Андреевна
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории сосудистой ревматологии
Каширское шоссе, 34а, Москва, 115522, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-9437-406X

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Davydova Galina A.
PhD, research officer of Retina and optic nerve pathology department
Sadovaya Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-4215-7084

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
Lisitsyna Tatiana A.
MD, senior scientific researcher of the Vascular rheumatology laboratory
Kashirskoe highway, 34A, Moscow 115522, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-9437-406X

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Ковалева Людмила Анатольевна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-6239-9553

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Kovaleva Ludmila A.
PhD, research officer of Infectious and allergic eye diseases department
Sadovaya Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-6239-9553

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сорожкина Екатерина Сергеевна
научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-8568-8689

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Sorozhkina Ekaterina S.
research officer of Immunology and virology department
Sadovaya Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-8568-8689

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Зайцева Алина Андреевна
врач-офтальмолог взрослого консультативно–поликлинического отделения
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-8852-3305

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Zaitseva Alina A.
ophthalmologist of the Adult consulting and polyclinic department
Sadovaya Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-8852-3305

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Байсангурова Альбина Анатольевна
врач-офтальмолог взрослого консультативно-поликлинического отделения
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-8014-667X

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Baisangurova Albina A.
ophthalmologist, of the Adult consulting and polyclinic department
Sadovaya Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-8014-667X

FarmaMondo



НАШИ ПАРТНЕРЫ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ И БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ КОМПАНИИ

Мы работаем с инноваторами в областях онкологии, гематологии, неврологии, эндокринологии, иммунологии, кардиологии и многих других

МЕДИЦИНСКИЕ УЧРЕЖДЕНИЯ И АПТЕКИ

Мы работаем с сотрудниками здравоохранения по всему миру, чтобы эффективные разработки становились доступными в каждой стране и в каждом регионе

ПАЦИЕНТСКИЕ ОРГАНИЗАЦИИ

Совместно с пациентскими организациями мы стремимся к тому, чтобы каждый пациент получал необходимое ему, современное лечение

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ СООБЩЕСТВА

В партнерстве с национальными и международными профессиональными медицинскими сообществами мы стремимся сделать передовые инновационные методы лечения общедоступными для врачей

Российская Федерация
ООО ФАРМАМОНДО
115114, Москва, ул. Дербеневская, 11
Тел: +7 495 098 01 88

SWITZERLAND
Corporate Head Quarters
Piazza Independenza 3b, Chiasso, Switzerland
Tel. +41 91 6976370 | Fax +41 91 6976399

По вопросам качества, нежелательных явлений и фармаконадзора: safety@farmamondo.ru
По иным вопросам: info@farmamondo.ru
2018 v1 Copyright FarmaMondo© Все права защищены

РЕКЛАМА. РА-РЦ-2020-0001

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-475-481

поступила 22.03.21
was received 22.03.21

История развития пупиллографии и возможности ее применения в современной офтальмологии





Н.А. Саховская М.А. Фролов К.А. Казакова

М.Г. Колодкина

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
ул. Бакинская, 26, Москва, 115516, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):475–481**

Современная медицина располагает большими возможностями для детального изучения функционирования органов и систем, быстрой и точной диагностики нормы или патологии. Многие диагностические процедуры являются универсальными и используются врачами разных специальностей. Пупиллография представляет собой метод исследования зрачковых реакций, который основывается на регистрации изменения его величины при фото- или киносъемке. Данное исследование нашло широкое применение во многих областях медицины, таких как офтальмология, неврология, наркология, общая медицинская практика, для диагностики ряда патологических состояний. В настоящее время во всех областях медицины предпочтение отдается объективным методам диагностики. В нашей стране большое внимание уделяется разработке и внедрению в медицинскую практику новых технологий и малоинвазивных методов исследований, направленных на своевременную точную диагностику и эффективное лечение различных заболеваний органов и систем. Зрительный анализатор передает визуальную информацию к центру парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, отвечающему за работу сфинктера зрачка и к центру симпатического отдела, отвечающему за работу дилататора. При патологии органа зрения происходит нарушение передачи информации, что является важным в фундаментальных исследованиях как для офтальмологии, так и для других специальностей. Наука и техника обеспечивают возможности для ультратонкой, специфической диагностики и мониторинга различных физиологических и патологических состояний органов и систем, а результаты учитываются во многих анализирующих программах новейших приборов. Важность исследования зрачковых реакций представляет большой интерес для многих областей медицины, а более специфические исследования позволяют повысить точность в постановке диагноза. В данной статье изложена история развития пупиллометрического и пупиллографического методов исследования начиная с середины XVIII века. Обсуждается значение исследования зрачковых рефлексов для оценки состояния зрительного анализатора, приводятся основные показатели пупилломоторной системы и их нормы, а также изложены возможности применения хроматической пупиллометрии. Пупиллометрия дает возможность точной количественной оценки изменений в размере зрачка для клинических и исследовательских целей.

Ключевые слова: пупиллография, зрачок, зрительный нерв, ишемическая оптическая нейропатия, глаукома

Для цитирования: Саховская Н.А., Фролов М.А., Казакова К.А., Колодкина М.Г. История развития пупиллографии и возможности ее применения в современной офтальмологии. *Офтальмология.* 2022;19(3):475–481. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-475-481

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

The History of Pupillography and Possibility of Its Using in Modern Ophthalmology

N.A. Sakhovskaya, M.A. Frolov, K.A. Kazakova, M.G. Kolodkina

RUDN University
Bakinskaya str., 26, Moscow, 115516, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):475–481**

Nowadays medicine has great opportunities for a detailed study of organs and systems, quick and accurate diagnosis of norm or pathology. Many diagnostic procedures are universal and are used by doctors of different specialties. Pupillography is a method of studying pupillary reactions, which is based on registering changes in its magnitude by photographing or filming. This study has found wide application in many areas of medicine, such as ophthalmology, neurology, narcology, general medical practice, for the diagnosis of different pathological conditions.

Currently, in all areas of medicine, preference is given to objective diagnostic methods. In our country, much attention is paid to the development and introduction into medical practice of new technologies and minimally invasive research methods which purpose is timely accurate diagnosis and effective treatment of various diseases. The visual analyzer transmits visual information to the center of the parasympathetic division of the autonomic nervous system, which is responsible for the work of the sphincter of the pupil and to the center of the sympathetic division, which is responsible for the work of the dilatator. In the pathology of the visual organ, there is a violation of the correctness of information transmission, which can be used for basic research not only in ophthalmology but also in other specialties. Science and technology provides opportunities for ultra-thin, specific diagnostics and monitoring of various physiological and pathological states of organs and systems, the results of which are taken into account in many analyzing programs of the latest devices. Therefore, the importance of studying pupillary reactions is of great interest for many areas of medicine, and more specific studies can improve the accuracy of the diagnosis. This article describes the history of the development of pupillometric and pupillographic methods of research from the middle of the XVIII century and till modern devices. The importance of the study of pupillary reflexes for assessing the state of the visual analyzer and the possibility of using chromatic pupillometry is discussed, the main indicators of the pupillomotor system and their norms are given. Pupillometry provides the ability to accurately quantify changes in pupil size for clinical and research purposes.

Keywords: pupillography, pupil, optic nerve, ischemic optic neuropathy, glaucoma

For citation: Sakhovskaya N.A., Frolov M.A., Kazakova K.A., Kolodkina M.G. The History of Pupillography and Possibility of Its Using in Modern Ophthalmology. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3):475–481. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-475-481

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

There is no conflict of interests

Пупиллография — метод динамической регистрации величины зрачка. Данное исследование применяется для количественного определения реакции зрачка на различные раздражители, в том числе и физиологические. В настоящее время метод имеет широкое применение во многих областях медицины, таких как офтальмология, неврология, психиатрия, для диагностики ряда патологических состояний. В офтальмологии определение реакции зрачка на свет является обязательной частью при обследовании пациента и описании глазного статуса, в неврологической и психиатрической практике — неотъемлемой частью для постановки правильного диагноза. При описании используются общепринятые в медицине термины: «реакция зрачка на свет живая», «вялая», или «полное отсутствие реакции зрачка на свет».

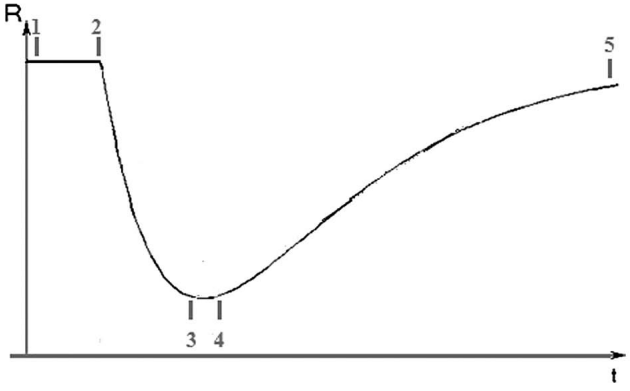


Рис. 1. Пупиллографическая кривая

Fig. 1. Pupillographic curve

В настоящее время обсуждается проблема идентичности зрительных и зрачковых волокон зрительного нерва, так как на слепом глазу отсутствуют зрачковые реакции. Данный факт ставит вопрос о том, являются ли зрачковые волокна самостоятельными и не обеспечивают передачу зрительной информации или они располагаются вблизи волокон, несущих зрительную информацию[1].

В литературе под зрачковым рефлексом понимают реакцию пупилломоторной системы на воздействие световой вспышки. В графическом оформлении этот процесс называют пупиллографической кривой, зрачковым рефлексом или пупиллограммой.

Выделяют следующие фазы пупилломаторной системы: латентный период сужения зрачка (1–2), время сужения зрачка (2–3), латентный период расширения зрачка (3–4), время расширения зрачка (4–5)[2] (рис. 1).

[1] Вит В.В. Строение зрительной системы человека: учебное пособие. Одесса: Астропринт, 2010. С. 534.

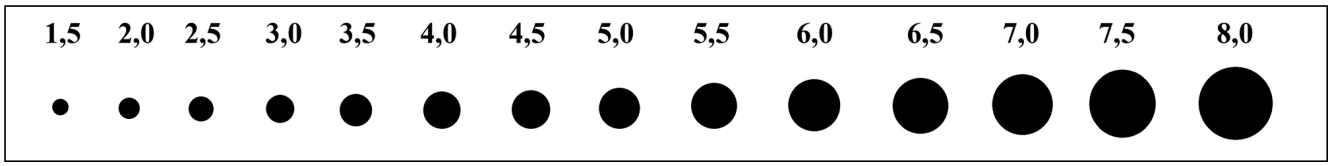


Рис. 2. Пупиллометр Гааба

Fig. 2. Gaab Pupillometer

Среди перечисленных фаз наибольшим информативно-диагностическим признаком пупиллограммы является латентный период реакции зрачка. Он характеризует время от подачи светового раздражителя до начала реакции сужения зрачка и соответствует афферентному пути иннервации вегетативной нервной системы, который начинается в палочках и колбочках сетчатой оболочки и проходит в зрительном нерве к структурам центральной нервной системы. По данным разных авторов, латентный период сужения зрачка колеблется в незначительных пределах: Вейлер (1910) — 0,2 сек; 0,21–0,22 сек — R. Machemer (1941); 0,2–0,3 сек. — O. Lowenstein (1956); 0,15–0,33 сек — H. Drischel (1957); 0,18–0,33 сек — Е.С. Вельховер, В.Ф. Ананин, М.А. Елфимов (1989); 0,2–0,3 сек — А.Р. Шахнович, В.Р. Шахнович (1964)[2,3,4].

Впервые попытку объективного исследования зрачка сделал в 1760 году Ламберт, который при помощи циркуля измерял изображение собственного зрачка в зеркале. Аналогичным методом в дальнейшем пользовались Кусмауль (1955) и Хеддаус (1986). Ученые пришли к выводу, что точность измерения этим методом проблематична, так как нельзя исключить влияние на диаметр зрачка психических факторов и конвергенции. Многие исследователи изучали состояние зрачка при помощи пупиллоскопов различной конструкции, что позволяло установить величину диаметра зрачка по специально разработанной шкале (М.М. Гордон, 1936; Н.С. Мендельсон, 1939; А.Е. Либерман и Н.С. Стрельцова, 1952; В.А. Смирнов)[2] [1]. Однако все эти приборы не давали возможности получать точные данные о скорости зрачковых реакций.

В клинической практике большое распространение получил пупиллометр Гааба — линейка с изображенными на ней черным цветом кружками диаметром от 1,5 до 8 мм, которые сравнивают с измеряемым зрачком пациента. Диаметр каждого последующего кружка отличается от предыдущего на 0,5 мм [2] (рис. 2).

С.Л. Сегаль в 1888 г. предложил оригинальный прибор, с помощью которого точно дозировал время светового раздражителя. При помощи этого аппарата автор изучал отдельные компоненты зрачковых реакций (латентный период, время реакции)[5].

Donders (1865), Arlt (1869), Vihtschgau (1882) измеряли динамическую реакцию зрачковых рефлексов, пользуясь визуальными методами. Экспериментатор наблюдал за зрачком и соответственно колебаниям его диаметра нажимал на рычаг, движения которого с помощью воздушной или электрической передачи записывались на кимографе. Однако Donders, впервые предложивший этот метод, отметил его несовершенство и возможность возникновения субъективных ошибок.

Бачовский и Сервит использовали электронно-оптический преобразователь. В их опытах глаз освещался невидимыми инфракрасными лучами. При этом на флюоресцирующем экране электронно-оптического преобразователя появлялось видимое изображение зрачка. Измерение ширины зрачка производилось непосредственно на экране. Аналогичным методом пользовались Дюбуа-Пульсен и Луазиллье.

В 1888 году Дюбуа-Реймон впервые применил метод фотографирования зрачков при помощи магниевой вспышки. Фукс вместо магния пользовался искрой катушки Румкорфа. Гартен в 1987 году для фотографирования зрачков использовал в темноте невидимые ультрафиолетовые лучи. Однако автору пришлось отказаться от этого метода, так как чувствительность глаза к ультрафиолетовым лучам быстро возрастала, что не давало возможности исключить их влияние на размер зрачков [3].

В 1885 году русский ученый Л.Г. Беллярминов предложил оригинальный метод динамической регистрации зрачковых рефлексов с помощью фотографии [6]. Методика основана на регистрации движений одного зрачка на непрерывно движущейся фотобумаге или фотопленке. Однако метод имел ряд недостатков, в силу которых его применение было ограничено. Несмотря на это, некоторые авторы все же пользовались им для исследования зрачковых рефлексов.

Впервые киносъемку зрачковых рефлексов произвел Г. Вейлер в 1910 году. В дальнейшем киносъемку зрачков в темноте производили H. Gradle, W. Ackerman (1932), H. Machemer (1941), А.К. Попов (1958), И.И. Меркулов и Х.И. Бабенко (1961) [4, 5].

В 1937 году Молтисиз впервые применил фотоэлектрический метод в исследовании на животных, который

[2] Вельховер Е.С., Ананин В.Ф. Введение в иридологию: Пупиллодиагностика. М.: Изд-во УДН, 1991. С. 211.

[3] Вельховер Е.С., Ананин В.Ф.,Елфимов М.А. Компьютерная пупиллодиагностика в клинической практике. Значение для практической медицины традиционной и современной рефлексодиагностики. Горький, 1989.

[4] Шахнович А.Р., Шахнович В.Р. Пупиллометрия. М.: Медицина, 1964.

[5] Сегаль С.Л. О зрачковых рефлексах. Харьков: тип. И.М. Варшавчика, 1888. № 4, С. 119.

основан на отражении пучка инфракрасных лучей от радужной оболочки и улавливании его фотоэлементом. Возникающий при этом в фотоэлементе электрический ток усиливается и записывается осциллографом. K. Mattes (1941), J. Stegemann (1957), L Stark. (1959), O. Lowenstein (1959), М.М. Атаев (1954) использовали фотоэлектрический метод у человека [6, 7].

Преимущество фотоэлектрического метода по сравнению с кинематографическим заключается в том, что регистрируется пупиллограмма в виде электрического сигнала в момент реакции зрачка. Полученные данные позволяют производить его автоматическую обработку с помощью ЭВМ в режиме реального масштаба времени. Этот метод обеспечивает высокую точность по времени и амплитуде.

Автоматизированные пупиллографы начали применять с 1980-х годов. На базе фотоэлектронного разработан автоматизированный пупиллографический комплекс. По сведениям, занесенным в базу данных, программа строит график зависимости амплитуды сигнала от времени. График отображается на экране дисплея. После этого программа автоматически вычисляет характеристики глаза пациента по заранее заданным формулам и данным. Полученные характеристики отображаются на экране в таблице. При следующем обследовании врач имеет возможность просмотреть прежние характеристики, сравнить их с новыми и сделать выводы.

На современном этапе исследование реакции зрачка проводится с помощью электронно-оптического пупиллометра. Стимул в виде световой вспышки подается на сетчатку и производится для каждого глаза регистрация цифровых изображений, которые поступают на компьютер. Далее, производится оценка площади зрачка и его изменений. На основании полученных данных строится график зависимости площади зрачка по времени — пупиллограмма. В соответствии с ней принимается решение о наличии и характере патологии.

В настоящее время накоплен опыт применения пупиллографии в офтальмологической практике при диагностике ряда патологических состояний. Так, амоневротическая неподвижность зрачков наблюдается при двусторонней слепоте, которая обусловлена двусторонним поражением зрительных путей (II пара ЧМН) — от сетчатки до первичных подкорковых центров включительно. Неврит зрительного нерва характеризуется исчезновением прямой реакции зрачка на свет при сохранной содружественной реакции[6]. У гиперметропов зрачки обычно несколько уже, чем у эмметропов, а у последних уже, чем у миопов[7]. Поражение сетчатки и зрительного нерва с одной стороны сопровождается нарушением прямой реакции зрачка на свет этой же стороны и содружественной реакцией на здоровом глазу. При поражении зрительного тракта и хиазмы имеет место гемианопсическая неподвижность зрачков[8].

A.J. Kanellopoulos и соавт. применяли пупиллометрию с целью сравнения фотопического и мезопического зрачка, а также изменения оптической оси по отношению к роговице до и после хирургии катаракты. Было исследовано 40 глаз, в результате сделан вывод, что операция по поводу удаления катаракты приводит к изменению размера зрачка и смещению оптической оси глаза. Эти данные могут быть использованы для более эффективной центрации ИОЛ во время оперативного вмешательства [8].

I. Yilmaz и соавт. оценивали возможные изменения размера зрачка после проведения панретинальной и фокусной лазерной фотокоагуляции сетчатки. Исследование выполняли с использованием автоматизированной инфракрасной пупиллометрии до и через 1 месяц после операции. В исследование были включены 64 глаза, в 32 проведена панрентеральная фотокоагуляция, в остальных 32 глазах — фокусная фотокоагуляция сетчатки. Спустя 1 месяц в группе с панретинальной фотокоагуляцией наблюдалось значительное увеличение размера зрачка, а в группе с фокусной фотокоагуляцией значительного изменения не зафиксировано. С помощью автоматизированной инфракрасной пупиллометрии удалось продемонстрировать, что панретинальная фотокоагуляция сетчатки может значительно влиять на изменение размера зрачка, в то время как фокусная фотокоагуляция сетчатки особого влияния не оказывает [9].

K. Tekin и соавт. сравнивали пупиллометрические измерения у пациентов с односторонним псевдоэксфолиативным синдромом. Найдены более низкие значения амплитуды и скорости сокращения зрачка, а также более короткое время дилатации зрачка по сравнению с группой контроля [10].

C. Tsika и соавт. исследовали влияние передней ишемической оптической нейропатии на активность фоточувствительных ганглиозных клеток сетчатки (ipRGCs) и использовали зрачок в качестве промежуточного звена наблюдения. Были отобраны 18 пациентов с передней ишемической нейропатией (10 глаз — монокулярное поражение, 8 — двустороннее поражение), и 29 пациентов составили контрольную группу. Все пациенты были сопоставимы по полу и возрасту, им была проведена хроматическая пупиллометрия на красный и синий цвет. Яркость красного и синего стимулов пошагово увеличивалась на 0,5 log, стимулы предъявляли каждому глазу отдельно в условиях темновой или световой адаптации. Зарегистрированное сокращение зрачка наносили на график в зависимости от интенсивности стимула

[6] Вельховер Е.С., Ананин В.Ф. Введение в иридологию: Пупиллодиагностика. М.: Изд-во УДН, 1991. С. 211.

[7] Шаповалов С.Л. Методы исследования динамической рефракции глаза. Динамическая рефракция глаз в норме и при патологии. М., 1981.

[8] Шахнович А.Р., Ананин В.Ф. Объективная периметрия при хиазмальном синдроме. Тез. I науч. конференции по практическому использованию электрофизиологических исследований органа зрения в офтальмологии. М., 1964. С. 117–118.

для получения кривых скотопического и фотопического ответа, после этого оценивали активность фоточувствительных ганглиозных клеток сетчатки. В случае проведения монокулярной стимуляции размер и реакция зрачка были нарушены в глазах с передней ишемической нейропатией, что указывало на дисфункцию фоточувствительных ганглиозных клеток сетчатки. При бинокулярной световой стимуляции размер зрачка у пациентов с передней ишемической нейропатией был аналогичен контролю. Таким образом, после ишемического повреждения одного или обоих зрительных нервов суммарная внутренняя активность фоточувствительных ганглиозных клеток сетчатки сохраняется, когда оба глаза получают адекватное воздействие светом [11].

J.L. Loo, S. Singhal и соавт. наблюдали 12 пациентов с подозрением на аутосомно-доминантную атрофию зрительного нерва, которая в дальнейшем была генетически подтверждена. Хроматическая пупиллометрия была выполнена у 5 из 7 пациентов с генетически подтвержденной атрофией зрительного нерва. Результаты сравнивали с контрольной группой, состоящей из 54 здоровых пациентов. Все исследуемые подвергались воздействию синего света с длиной волны 469 нм и красного света — 631 нм. Не было найдено значительных различий в ответе на цветовые стимулы у пациентов с аутосомно-доминантной атрофией зрительного нерва в сравнении с группой контроля [12].

Много исследований посвящено определению изменений зрачковых реакций при глаукоме. Так, при первичной открытоугольной глаукоме наблюдается снижение светоиндуцированного сужения зрачка. Максимальная амплитуда сужения зрачка коррелировала с толщиной слоя нервных волокон сетчатки [13].

L. Kankipati и соавт. изучали реакцию зрачка на свет у пациентов с глаукомой и в группе здоровых лиц. В результате было выявлено значительное снижение зрачкового ответа после стимуляции светом у пациентов с глаукомой по сравнению с контрольной группой того же возраста. По мере увеличения степени тяжести глаукомной нейропатии наблюдается соответствующее снижение зрачкового ответа на свет [14].

B. Feigl и соавт. изучали функцию светочувствительных ганглиозных клеток сетчатки по постиллюминационному ответу зрачка на коротковолновые и длинноволновые стимулы. В исследовании принял участие 41 пациент. В результате исследования было установлено, что пациенты с развитой и далекозашедшей стадией глаукомы имеют дисфункцию постиллюминационной реакции зрачка, а у пациентов с начальной стадией глаукомного процесса зрачковый ответ сохранялся в пределах нормы [15].

S. Ba-Ali и соавт. исследовали влияние местных гипотензивных антиглаукомных препаратов на световой рефлекс зрачка с помощью пупиллометрии. Проводили пупиллометрическое исследование до и после инстилляции тимолола, дорзоламида, латанопроста у здоровых пациентов. В результате не выявлено никакого влияния антиглаукомных препаратов на реакцию зрачка [16].

A.V. Rukmini и соавт. использовали хроматический тест пупиллометрии для оценки нарушений функции светочувствительных ганглиозных клеток сетчатки у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой, а также определяли, коррелируют ли зрачковые реакции с повреждением зрительного нерва и потерей зрения. В исследовании принимали участие 40 пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и 161 здоровый человек, которые составили группу контроля. Исследуемые подверглись монокулярному воздействию синего или красного света. Каждый световой стимул постепенно увеличивался по интенсивности освещения в течение 2 минут, чтобы последовательно активировать палочки, колбочки и светочувствительные ганглиозные клетки сетчатки, которые опосредуют зрачковый световой рефлекс. Диаметр зрачка регистрировали с использованием инфракрасной пупиллографической системы. В результате световой рефлекс зрачка был снижен у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой при высоких уровнях освещения, соответствующих диапазону активации светочувствительных ганглиозных клеток сетчатки. Реакция зрачка на синий свет с высокой интенсивностью освещения ассоциировалась с тяжестью заболевания по сравнению с реакциями на красный свет. Также наблюдалась значительная линейная корреляция между диаметром зрачка, средним отклонением границ поля зрения, экскавацией зрительного нерва (по HRT-исследованию) и рядом других параметров зрительного нерва. В глаукомных глазах наблюдались уменьшенные реакции зрачка на синий свет при высокой интенсивности освещения, что коррелировало с обширностью дефекта границ поля зрения и поражением зрительного нерва. Сделан вывод, что хроматический тест при пупиллометрии может быть использован для оценки степени повреждения ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме [17].

P. Adhikari и соавт. исследовали квадрантную полевую меру реакции зрачка на свет у 46 пациентов с различными стадиями глаукомы и показали, что в назальном квадранте имеется корреляция с истончением слоя нервных волокон у пациентов с подозрением и начальной стадией глаукомы. Это свидетельствует о том, что квадрантная стимуляция сетчатки выявляет дисфункцию меланопсина у пациентов с глаукомой, причем даже в начальной стадии [18].

D. Sarezky и соавт. показали, что автоматический пупиллометр позволяет количественно определять асимметрию в афферентных зрачковых реакциях, которая пропорциональна структурным изменениям слоя нервных волокон (измеренным с помощью ОСТ) и изменениям полей зрения (определенных с помощью компьютерной периметрии) у пациентов с открытоугольной глаукомой [19].



Рис. 3. Ручной бинокулярный рефрактометр 2WIN (2017, Италия)

Fig. 3. Manual binocular refractometer 2WIN (2017, Italy)

В последние годы также были опубликованы результаты исследований, основанных на пупиллометрии, что свидетельствует об актуальности данного метода в офтальмологии. Так, Pillai и соавт. с помощью автоматического пупиллометра определяли относительный афферентный дефект зрачка (The relative afferent pupillary defect (RAPD)), который является признаком повреждения ганглиозных клеток сетчатки. Были исследованы 173 пациента, разделенные на две группы, 130 — с глаукомой, 43 — группа контроля. У пациентов с глаукомой выявлена прямая зависимость между изменением афферентной реакции зрачка, уменьшением плотности нервных волокон и увеличением площади экскавации диска зрительного нерва по сравнению с группой контроля. Данные результаты позволяют судить о том, что с помощью афферентного дефекта зрачка можно заподозрить изменения в слое нервных волокон [20].

D.S. Chang и соавт. исследовали 148 пациентов с глаукомой для оценки взаимосвязи между световым рефлексом зрачка и количеством ганглиозных клеток сетчатки. Глаза с более высокими оценочными значениями ганглиозных клеток сетчатки имели бóльшую амплитуду реакции зрачка (z-оценка = 8,24, $p < 0,001$), более короткую латентность ($z = –3,17$, $p = 0,002$), более высокую скорость сужения ($z = 6,64$, $p < 0,001$), более короткое время до максимального сужения ($z = –1,96$, $p = 0,049$) и более длительное время до максимального расширения ($z = 6,66$, $p < 0,001$). На каждые 0,3 логарифмической разницы в баллах RAPD наблюдалось среднее снижение оценочного количества ганглиозных клеток сетчатки на 37 817 ($p < 0,001$). Существует статистически значимая связь между количеством ганглиозных клеток сетчатки и зрачковой реакцией на раздражители [21].

Таким образом, для диагностики патологии органа зрения используются различные высокотехнологичные приборы. Однако такая простая методика, как пупиллография, не ушла в историю, а продолжает занимать место наряду с современными методами диагностики. В 2017 году появился ручной бинокулярный рефрактометр 2WIN (рис. 3), который помимо измерения бинокулярной и монокулярной рефракции посредством динамичной фотоскиаскопии, позволяет провести пупиллографию, что свидетельствует о сохранении интереса к данному методу.

Резюмируя вышесказанное, можно сделать заключение, что методика является информативной в диагностике и мониторинге различных состояний органа зрения, являясь при этом неинвазивным и безопасным методом исследования.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Саховская Н.А. — сбор и обработка материала, написание текста рукописи;
Фролов М.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста рукописи;
Казакова К.А. — обработка материала, редактирование текста рукописи;
Колодкина М.Г. — сбор и обработка материала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Либерман А.Е., Стрельцова Н.И. Некоторые особенности зрачкового компонента ориентировочной реакции у человека. Журнал высшей нервной деятельности. 1952;2(6):886–893. [Liberman A.E., Streltsova N.I. Some features of the pupillary component of the indicative reaction in humans. *Journal of Higher Nervous Activity = Zhurnal vysshen nervnon dejatel'nosti.* 1952;2(6):886–893 (In Russ.)].
2. Haab O. Atlas und Grundriss der Ophthalmoskopie und ophthalmoscopischen Diagnostik, München, 1900.
3. Garten S. Beitrage Beiträgezur Kenntniss des zeitlichen Ablaufes der Pupillarreaction nach Verdunklung. *Archivfür die gesamte Physiologie des Menschen und der Tiere.* 1897;68(1–2):68–94.
4. Попов А.К. Диагностическое значение кинематографического метода исследования световой реакции. Современные методы исследования и лечения больных нервными и психическими заболеваниями. Л., 1958. С. 92–93. [Popov A.K. Diagnostic value of the cinematic method of light reaction research. Modern methods of research and treatment of patients with nervous and mental diseases. Leningrad, 1958. P. 92–93 (In Russ.)].
5. Меркулов И.И., Бабенко Х.И. Некоторые вопросы реакции зрачков на свет. *Вопросы нейроофтальмологии.* 1961;7:87–152. [Merkulov I.I., Babenko H.I. Some questions of the reaction of pupils to light. *Questions of neuro-ophthalmology.* 1961;7:87–152 (In Russ.)].
6. Stark L. Stability oscilation and noise in the human pupil servomechanism. *Proceedings of the IRE.* 1959;47:1925–1939. DOI: 10.1109/JRPROC.1959.287206
7. Lowenstein O. Lowenfeld I. Influence of Retinal Adaptation upon the Pupillary Reflex to Light in Normal Man. *Ameican journal ophthalmology.* 1959;48:536–550. DOI: 10.1016/0002-9394(59)90605-1
8. Kanellopoulos A.J., Asimellis G., Georgiadou S. Digital pupillometry and centroid shift changes after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2015 Feb;41(2):408–414. DOI: 10.1016/j.jcrs.2014.05.049. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25661135
9. Yilmaz I., Faiz M., Saracoglu B., Yazici A. T. Changes in Pupil Size Following Panretinal and Focal/Grid Retinal Photocoagulation: Automatic Infrared Pupillometry Study. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016 Apr;32(3):172–177. DOI: 10.1089/jop.2015.0080. Epub 2015 Nov 18. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26580579
10. Tekin K., Sekeroglu MA., Kiziltoprak H., Yetkin E., Doguizi S., Yilmazbas P. Static and Dynamic Pupillary Characteristics in Clinically Unilateral Pseudoexfoliation Syndrome. *J Glaucoma.* 2018 Jun;27(6):552–557. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000953. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29578890
11. Tsika C., Crippa S.V., Kawasaki A. Differential monocular vs. binocular pupil responses from melanopsin-based photoreception in patients with anterior ischemic optic neuropathy. *Sci Rep.* 2015 Jun 15;5:10780. DOI: 10.1038/srep10780. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26074032
12. Loo J.L., Singhal S. Multiethnic involvement in autosomal-dominant optic atrophy in Singapore. *Eye (Lond).* 2017 Mar;31(3):475–480. DOI: 10.1038/eye.2016.255. Epub 2016 Nov 18. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27858935
13. Najjar R.P., Sharma S. Pupillary Responses to Full-Field Chromatic Stimuli Are Reduced in Patients with Early-Stage Primary Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmology.* 2018 Sep;125(9):1362–1371. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.02.024. Epub 2018 Mar 21. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29573814
14. Kankipati L, Girkin CA, Gamlin PD. The post-illumination pupil response is reduced in glaucoma patients. *InvestOphthalmolVisSci.* 2011 Apr 8;52(5):2287–2292. DOI: 10.1167/iovs.10-6023. Print 2011 Apr.
15. Feigl B., Mattes D., Thomas R., Zele A. J. Intrinsically photosensitive (melanopsin) retinal ganglion cell function in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jun 21;52(7):4362–4367. DOI: 10.1167/iovs.10-7069

16. Ba-Ali S., Sander B., Brøndsted A. E., Lund-Andersen H. Effect of topical antiglaucoma medications on late pupillary light reflex, as evaluated by pupillometry. *Front Neurol.* 2015 Apr 29;6:93. DOI: 10.3389/fneur.2015.00093. eCollection 2015
17. Rukmini A.V., Milea D., Baskaran M., How A.C., Perera S.A., Aung T., Gooley J.J. Pupillary Responses to High-Irradiance Blue Light Correlate with Glaucoma Severity. *Ophthalmology.* 2015 Sep;122(9):1777–1785. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.06.002 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26299721
18. Adhikari P., Zele A.J., Thomas R., Feigl B. Quadrant Field Pupillometry Detects Melanopsin Dysfunction in Glaucoma Suspects and Early Glaucoma. *Sci Rep.* 2016 Sep 13;6:33373. DOI: 10.1038/srep33373 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27622679
19. Sarezky D., Volpe N.J., Park M.S., Tanna A.P. Correlation Between Inter-Eye Difference in Average Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Afferent Pupillary Response as Measured by an Automated Pupillometer in Glaucoma. *J Glaucoma.* 2016 Mar;25(3):312–316. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000213. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25836662
20. Pillai M.R., Sinha S., Aggarwal P., Ravindran R.D., Privitera C.M. Quantification of RAPD by an automated pupillometer in asymmetric glaucoma and its correlation with manual pupillary assessment. *Indian J Ophthalmol.* 2019 Feb;67(2):227–232. DOI: 10.4103/ijo.IJO_648_18
21. Chang D.S., Arora K., Boland M.V., Friedman D.S. The Relationship Between Quantitative Pupillometry and Estimated Ganglion Cell Counts in Patients With Glaucoma. *J Glaucoma.* 2019 Mar; 28(3):238–242. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001183. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30624390

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Саховская Наталья Анатольевна
аспирант кафедры глазных болезней
ул. Бакинская, 26, Москва, 115516, Российская Федерация

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Фролов Михаил Александрович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой глазных болезней
ул. Бакинская, 26, Москва, 115516, Российская Федерация

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Казакова Ксения Александровна
кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры глазных болезней
ул. Бакинская, 26, Москва, 115516, Российская Федерация

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Колодкина Мария Геннадьевна
аспирант кафедры нормальной физиологии
ул. Бакинская, 26, Москва, 115516, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

RUDN University
Sakhovskaya Natalya A.
postgraduate
Bakinskaya str., 26, Moscow, 115516, Russian Federation

RUDN University
Frolov Michael A.
MD, Professor, head of the Eye diseases department
Bakinskaya str., 26, Moscow, 115516, Russian Federation

RUDN University
Kazakova Ksenia A.
PhD, assistant of the Eye diseases department
Bakinskaya str., 26, Moscow, 115516, Russian Federation

RUDN University
Kolodkina Maria G.
postgraduate
Bakinskaya str., 26, Moscow, 115516, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-482-488

поступила 05.05.22
was received 05.05.22

Узловая дегенерация Зальцмана





С.В. Труфанов И.А. Рикс М. Эзугбая

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):482–488**

Узловая дегенерация Зальцмана — редкое невоспалительное медленно прогрессирующее дегенеративное заболевание роговицы, характеризующееся наличием голубовато-белых узелков, приподнятых над ее поверхностью. Чаще узелки расположены на средней периферии роговицы, могут распространяться в оптическую зону, иногда локализуются вдоль лимба. Узелки состоят из плотной неоднородной коллагеновой ткани с гиалинизацией, локализованы между эпителием и слоем Боумена. Могут проникать глубже в строму. Точный патофизиологический механизм поражения неясен. Считается, что он связан с нарушением структурной взаимосвязи эпителиальных клеток на фоне хронического воспаления глазной поверхности, что ведет к разрушению слоя Боумена, активации и миграции фибробластов кпереди и отложению дезорганизованного внеклеточного матрикса в субэпителиальных узелках. Клинически заболевание может проявляться раздражением и воспалением тканей глазной поверхности, сухостью или снижением зрения чаще из-за уплощения роговицы и астигматизма. В некоторых случаях образованная ткань может быть легко отделена от поверхности роговицы, оставляя слой Боумена почти не тронутым. При этом для «сглаживания» поверхности может потребоваться последующая фототерапевтическая кератэктомия. Рецидивы в этих глазах редки. В других ситуациях (часто с обширной периферической васкуляризацией) поражения захватывают передние слои стромы, удалить их, сохраняя гладкость роговицы, сложнее. Могут потребоваться неоднократные процедуры лазерной абляции, но при такой тактике имеется высокий риск рецидива. Возможно, для снижения риска прогрессирования заболевания необходимо лечение дисфункции мейбомиевых желез и синдрома сухого глаза, которые часто сопутствуют дегенерации Зальцмана.

Ключевые слова: узелковая дегенерация Зальцмана, фототерапевтическая кератэктомия, кератопластика, заболевания роговицы, астигматизм

Для цитирования: Труфанов С.В., Рикс И.А., Эзугбая М. Узловая дегенерация Зальцмана. *Офтальмология.* 2022;19(3):482–488. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-482-488

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Salzmann's Nodular Degeneration

S.V. Trufanov, I.A. Riks, M. Ezugbaya
Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University
L'va Tolstogo str., 6–8, Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):482–488**

Saltzman's nodular degeneration is a rare, non-inflammatory, slowly progressive degenerative disease of the cornea characterized by bluish-white nodules elevated above the surface of the cornea. More often nodules are located in the mid periphery of the cornea, they can spread into the optical zone. Sometimes localize along the limbus. They consist of dense heterogeneous collagen tissue with hyalinization, localized between the epithelium and Bowman's layer. Can penetrate deeper into the stroma. The exact pathophysiological mechanism of the lesion is unclear. It is considered that this condition is associated with a violation of the structural relationship of epithelial cells against the background of chronic inflammation of the ocular surface, which leads to the destruction of the Bowman's layer, the activation and migration of fibroblasts anteriorly, and the deposition of a disorganized extracellular matrix in subepithelial nodules. Clinically, the disease can be manifested by irritation and inflammation of the ocular surface, dryness or decreased vision, more often due to flattening of the cornea and astigmatism. In some cases, the formed tissue can be easily separated from the corneal surface, leaving Bowman's layer almost intact. In this case, a subsequent phototherapeutic keratectomy may be required to "smooth" the surface. Relapses in these eyes are rare. In other situations (often with extensive peripheral vascularization), the lesions involve the anterior stroma, making it more difficult to remove them while maintaining the smoothness of the cornea. Several laser ablation procedures may be required, but there is a high risk of recurrence with this approach. It may be necessary to treat the meibomian gland' dysfunction and dry eye syndrome that often accompanies Saltzman's degeneration to reduce the risk of disease progression.

Keywords: Saltzmann's nodular degeneration, phototherapeutic keratectomy, keratectomy, keratoplasty, corneal diseases, astigmatism

For citation: Trufanov S.V., Riks I.A., Ezugbaya M. Salzmann's Nodular Degeneration. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3):482–488. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-482-488

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

There is no conflict of interests

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Узловая дегенерация Зальцмана (УДЗ) — редкое невоспалительное медленно прогрессирующее дегенеративное заболевание роговицы, характеризующееся наличием серовато-белых поверхностных помутнений — узелков размером 1–3 мм, возвышающихся над ее поверхностью. Чаще узелки локализуются на средней периферии роговицы, могут распространяться в оптическую зону, иногда определяются вдоль лимба. Узелки бывают одиночными или множественными (рис. 1).

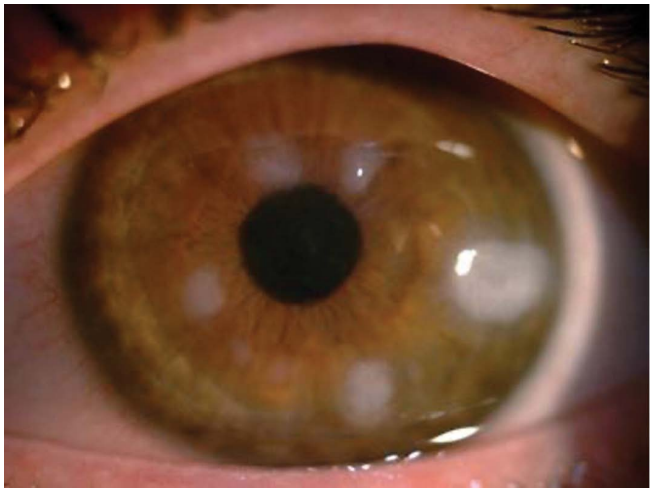


Рис. 1. Дегенерация Зальцмана. Характерные узелки на средней периферии роговицы (собственные клинические наблюдения)

Fig. 1. Salzmann's nodular degeneration. Specific nodules in the cornea mid periphery (own clinical observations)

Часто узелки распределены кольцевидно [1], состоят из плотной неоднородной коллагеновой ткани с гиалинизацией и расположены между эпителием и слоем Боумена, но могут проникать глубже в строму [2–5], обычно без сосудов (рис. 2).

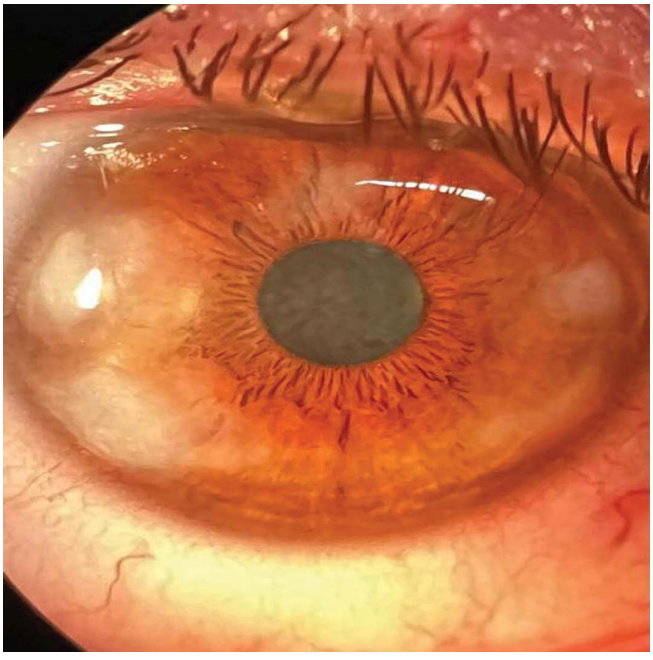


Рис. 2. Дегенерация Зальцмана. Узелки без васкуляризации (собственные клинические наблюдения)

Fig. 2. Salzmann's nodular degeneration. Nodules without vascularization (own clinical observations)

Лишь в отдельных случаях, будучи расположены на периферии, узелки связаны с незначительной субэпителиальной неоваскуляризацией (рис. 3) [6]. Дегенерация может быть односторонней, двусторонней, протекать симметрично и несимметрично.

Впервые Эрнст Фукс в начале XX века упоминал о случаях двусторонних узловых помутнений, но в качестве отдельного заболевания дегенерация была описана в 1925 году австрийским офтальмологом Максимилианом Зальцманом, при этом узловая дегенерация была вторичной по отношению к фликтенелезному или трахоматозному кератиту [7].

Несмотря на тот факт, что заболевание было описано более 80 лет назад и имеет характерные бимикроскопические признаки, еще многое неизвестно об этиопатогенезе этого заболевания, его специфических факторах риска, эпидемиологии.

ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Отдельные работы свидетельствуют о том, что заболевание может возникать после хронического поражения роговицы, однако в большинство случаев, по-видимому, является идиопатическим [8–10]. Тем не менее известно, что УДЗ значительно чаще встречается у пациентов с сопутствующими заболеваниями глазной поверхности в анамнезе, включая синдром сухого глаза, дисфункцию мейбомиевых желез, трихиаз, весенний кератоконъюнктивит, интерстициальный кератит, точечный кератит Тайджесона, нитчатый кератит, хронический увеит, фликтенелезный кератит, дистрофию базальной мембраны эпителия, трахому, вирусные (герпетические) поражения роговицы, предшествующую травму глаза и операции, в том числе удаление катаракты, иссечение птеригиума и лазерный кератомилез *in situ* (LASIK) [4, 5, 9, 11]. Некоторые авторы находили взаимосвязь УДЗ с болезнью Крона [12], использованием контактных линз и периферической васкуляризацией роговицы [13]. Общая причина среди состояний, связанных с УДЗ — это хроническое раздражение эпителия с вероятным механическим разрушением эпителиально-стромального барьера [4]. Однако такие распространенные состояния, как дисфункция мейбомиевых желез и использование контактных линз, не обязательно связаны причинно-следственной связью с УДЗ. В развитии УДЗ предполагался генетический компонент, поскольку сообщалось о ряде семейных случаев, встречающихся в нескольких поколениях [14]. Однако до настоящего времени не выявлено специфической мутации, связанной с УДЗ. Возможно, определенную роль играет генетическая предрасположенность [5].



Рис. 3. Дегенерация Зальцмана. Узелки с васкуляризацией и помутнение роговицы (собственные клинические наблюдения)

Fig. 3. Salzmann's nodular degeneration. Nodules with vascularization and corneal opacity (own clinical observations)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Узловая дегенерация Зальцмана может поражать пациентов разного возраста, расы и национальности. 72–88 % случаев выявляется у женщин [15], чаще это европейские женщины на шестом десятилетии жизни. Тем не менее УДЗ встречается как у мужчин, так и у женщин всех возрастов начиная с подросткового возраста [4, 10]. Такое половое различие объясняется дефицитом андрогенов, что может привести к нарушению гомеостаза глазной поверхности, в частности, к изменениям липидного слоя слезной пленки, вызывающим, в свою очередь, хроническое вялотекущее воспаление, связанное с синдромом сухого глаза [16–18]. Заболевание проявляется как двустороннее в 58–67 % случаев [4]. При двустороннем поражении изменения достаточно симметричны.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Диагноз УДЗ обычно ставится клинически. Пациенты могут жаловаться на постепенное снижение остроты зрения — как вблизи, так и вдаль, на «ощущение инородного тела» [13]. Заболевание протекает бессимптомно примерно в 15–16 % случаев [4]. У пациента в анамнезе может и не выявляться сопутствующее хроническое заболевание глазной поверхности подобно описанным выше [5]. Клинически помутнение роговицы голубоватого или беловато-серого цвета встречается чаще на периферии, чем в центре. В ретроспективном обзоре 30 глаз 28 % узелков были обнаружены в верхнем носовом квадранте, 23 % в верхнем височном квадранте, 20,5 % в нижнем носовом квадранте, 18 % в нижнем височном квадранте и 10 % узелков были расположены в центре. При биомикроскопии на передней поверхности

роговицы определяются узелки-помутнения от белого до голубовато-серого цвета, которые встречаются чаще по периферии, чем в центре [5] и могут быть локализованы в любом из квадрантов роговицы примерно с одинаковой частотой [4, 21].

Снижение остроты зрения главным образом связано с формированием астигматизма, который часто имеет гиперметропический характер, в том числе и за счет уплощения центральной зоны роговицы [19, 20].

Узелки бывают обычно круглыми, иногда коническими, призматическими или клинообразными. Большие и нерегулярные узелки часто являются результатом слияния нескольких более мелких узелков. Были описаны случаи кольцеобразного помутнения на крайней периферии роговицы. Некоторые из этих узелков содержат сосуды, в то время как другие являются бессосудистыми. Узелки обычно развиваются медленно и постепенно, как правило, пациенты не знают о начале своего заболевания [4, 8, 11].

Значительно проминирующие узелки могут приводить к рецидивирующим эрозиям роговицы, светобоязни, блефароспазму и слезотечению [20]. Периферическая васкуляризация роговицы наблюдается у 7–31 % пациентов [4]. Остается неясным, является ли она фактором, стимулирующим развитие УДЗ, или развивается вследствие дегенерации [4]. Тем не менее известно, что узелки с васкуляризацией труднее удалить, а частота рецидивов после удаления выше [8].

Известен факт нарушения феномена Белла у больных с дегенерацией Зальцмана, при котором развивается ночной лагофтальм. Предполагается, что это связано с гипостезией роговицы, с сопутствующей дисфункцией мейбомиевых желез и хроническим воспалением тканей глазной поверхности, а также с определенной локализацией узелков в роговице (верхняя часть). В связи с этим данный клинический факт важен для определения нюансов терапевтического лечения, а также установления необходимости в хирургическом удалении патологических образований роговицы [22].

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Типичными гистологическими признаками УДЗ являются субэпителиальные узелки, расположенные между часто измененным слоем Боумена (в ряде случаев отсутствует) и истонченным эпителием. В большинстве случаев отмечается редупликация эпителиальной базальной мембраны [4, 23]. В области узелков определяют дезорганизацию субэпителиальных коллагеновых фибрилл, снижение плотности клеток и отложение материала внеклеточного матрикса с гиалинизацией, различную степень рубцевания передней стромы, эпителиально-стромальный интерфейс неровной формы и активированные фибробласты [5, 8, 24, 25].

Тем не менее похожая картина может наблюдаться и при посттравматических или поствоспалительных рубцах [9]. Следовательно, при постановке диагноза следует учитывать совокупность как клинических, так и гистопатологических признаков.

При конфокальной прижизненной микроскопии в зоне узелка определяется неструктурированная область с повышенной рефлективностью на протяжении от эпителия до передней стромы. Узелок — нерегулярная сеть с высокорефлективными структурами, которые, как полагают, представляют собой активированные кератоциты, эпителий состоит из удлиненных поверхностных клеток [24].

В центральной, не занятой узелками, части роговицы выявляют нормальный эпителий со сниженной плотностью суббазальных нервных волокон, которые имеют увеличенную толщину и отсутствие разветвлений. Нервные волокна в строме также утолщены и извиты и напоминают регенерирующие нервы, их можно увидеть после сквозной кератопластики [4, 26]. Глубокая строма и эндотелий не изменены [2].

При световой микроскопии в узелках находят плотные отложения гиалинизированных, неправильно расположенных коллагеновых волокон перед фрагментированным, а иногда и отсутствующим слоем Боумена [2, 24]. Эпителий, покрывающий узелки Зальцмана, истончен (в 2–4 раза) и состоит всего из 1–2 слоев прерывистых удлиненных базальных клеток в дополнение к еще 2–3 гиперхроматическим слоям над ними [2, 24]. Показано, что кератоциты, наблюдаемые в узелках, не являются митотически активными; скорее они напоминают активированные фибробласты или миофибробласты передней стромы во время заживления роговицы [2].

По данным ОКТ переднего отрезка глаза поражения при УДЗ проявляются в виде ярких белых субэпителиальных отложений в роговице, которые вклиниваются между слоем Боумена и эпителием, при этом эпителий над дегенеративным узелком истончен [11]. Эти характерные признаки на ОКТ могут помочь диагностировать УДЗ в случаях, когда клинические данные неоднозначны.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Точный механизм, лежащий в основе развития УДЗ, неизвестен. Одна из гипотез предполагает, что ферментативное разрушение базальной мембраны эпителия и дезорганизация слоя Боумена приводят к миграции и пролиферации кератоцитов из задней стромы, что способствуют вторичному отложению компонентов внеклеточного матрикса, формирующих узелки [23]. Клеточные элементы внутри этих узелков окрашиваются виментином (аналогично фибробластам) [23]. Матриксная металлопротеиназа-2 (MMP-2) обычно не экспрессируется в терминально дифференцированном эпителии центральной роговицы [23].

В эпителии, покрывающем узелки при УДЗ, обнаруживается повышенная экспрессия MMP-2, фермента, который, как известно, растворяет коллаген IV типа — основной компонент эпителиальной базальной мембраны [23]. Увеличение экспрессии эпителиального

MMP-2 может нарушить целостность базальной мембраны и обеспечить проникновение в строму избыточного количества трансформирующего фактора роста-бета 1 (TGF-β1) и фактора роста тромбоцитарного происхождения (PDGF) из эпителиального слоя на уровнях, достаточных для стимуляции дифференцировки покоящихся стромальных кератоцитов в активированные фибробласты и миофибробласты, которые могут мигрировать кпереди и вырабатывать компоненты неорганизованного внеклеточного матрикса, формирующего узелки [23, 27].

Иммуногистохимический анализ экспрессии специфических маркеров в базальных эпителиальных клетках над узелками при УДЗ позволяет предположить, что эти клетки обладают высокой метаболической активностью — особенность, также наблюдаемая в делящихся клетках лимба. Это предполагает возможное участие подобных эпителиальных клеток в формировании субэпителиальных коллагеновых элементов, наблюдаемых в узелках Зальцмана [5].

Кроме того, в патогенезе УДЗ полностью не исключен и аутоиммунный компонент [9].

ЛЕЧЕНИЕ

Выбор метода лечения УДЗ зависит от выраженности тех или иных симптомов и степени развития заболевания. Поскольку наиболее частым симптомом является ощущение инородного тела, а сопутствующими заболеваниями — синдром сухого глаза и дисфункция мейбомиевых желез, консервативное лечение должно включать лубриканты, теплые компрессы и гигиену век [28]. Считается, что целесообразным может быть короткий курс местных кортикостероидов и/или перорального применения доксициклина [4].

Для лечения ДМЖ необходимы современные высокоэффективные препараты, которые назначают на длительное время, поэтому лекарственные средства должны быть безопасными и обладать минимальными нежелательными явлениями. Одним из таких препаратов является окомистин — антисептик без консерванта, который используют для профилактики инфекции в случаях хронического воспаления глазной поверхности.

Существенно проминирующие узелки, а также в оптической зоне вызывающие снижение зрения, высокий уровень индуцированного астигматизма являются показаниями для хирургического вмешательства. По данным литературы, хирургическое вмешательство требуется в 13–32 % случаев [29].

Необходимо обращать внимание на развитие лагофтальма у таких пациентов, в этих случаях оправдано применение мазей для ночного применения, мобилизация верхнего века на ночь, а возможно, и активная хирургическая тактика (удаление узелков).

Основным методом хирургического лечения УДЗ является кератэктомия, которая при сохранении поверхностных помутнений после ее проведения может быть дополнена эксимерлазерной фототерапевтической кератэктомией (ФТК) [21, 30]. После ФТК на глаз устанавливают лечебную контактную линзу на 5–7 дней, поэтому в послеоперационном периоде целесообразно использовать окомистин, не содержащий консервант и являющийся антисептиком широкого спектра действия.

Для уменьшения вероятности рецидивов в дополнение к первой методике рядом авторов рекомендуется интраоперационное применение митомицина С (ММС) [20, 31].

В случаях распространения узелков до средних слоев стромы целесообразно выполнение передней послойной кератопластики [21, 30].

Поверхностная кератэктомия приводит к улучшению остроты зрения у 90 % прооперированных, являясь операцией выбора в большинстве случаев УДЗ [10]. При кератэктомии удаляют эпителий, покрывающий узелки, а край узелка отделяют от поверхности роговицы с помощью пинцета или плоского лезвия, оставляя слой Боумена, если он сохранен, в этом месте практически интактным [21]. Поверхностная кератэктомия с удалением узелков способствует восстановлению сферичности роговицы, избавляя пациента от индуцированного астигматизма и гиперметропии [8, 19].

Частота рецидивов в первые 2–3 года после кератэктомии достигает 22 % [10]. Однако только в 5–20 % повторного роста узелков происходит снижение остроты зрения [13]. Если визуально значимое помутнение передней стромы сохраняется после поверхностной кератэктомии, в качестве дополнительной меры может быть использована ФТК [13].

В тех ситуациях, когда узелки сопровождаются значительной периферической васкуляризацией, плохо отделяются при поверхностной кератэктомии, оставляя значительные дефекты слоя Боумена и поверхностной стромы, также целесообразно проведение лазерной абляции для формирования гладкой поверхности. Лазерная абляция, выполненная должным образом, в этих случаях и в случаях остаточных помутнений в оптической зоне после удаления узелков, обычно предотвращает необходимость кератопластики, но у подобных пациентов рецидивы наблюдаются чаще [8].

Передняя послойная кератопластика требуется редко и выполняется, как упоминалось ранее, при глубоких поражениях стромы с помутнениями в оптической зоне [4]. Однако после кератопластики, выполненной по поводу УДЗ, также возможны рецидивы дегенерации [15].

В послеоперационном периоде у всех пациентов в нашей практике использовали однокомпонентный препарат окомистин. Поскольку антисептики являются хорошей альтернативой антибактериальной терапии, наш выбор был оптимальным. Окомистин, по нашему опыту, является безопасным препаратом, в его составе отсутствуют консерванты, но при этом обеспечивается выраженное антибактериальное действие. Достаточно

высокий противомикробный потенциал окомистина дополняется доказанной в клинической практике противовирусной и противогрибковой активностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Узловая дегенерация Зальцмана — заболевание роговицы, встречающееся во всем мире и имеющее специфические клинические особенности, этиопатогенез которого до конца не ясен, но, вероятно, связан с хроническим воспалением глазной поверхности. Заболеванию подвержены преимущественно женщины на шестом десятилетии жизни. В случае периферических поражений, отсутствия симптомов и тенденции к прогрессированию возможно местное симптоматическое лечение. Для профилактики и лечения дисфункции мейбомиевых желез (ДМЖ) и синдрома сухого глаза (ССГ), а также с целью предотвращения осложнений рекомендуется использование препаратов без консервантов, лубрикантов, кортикостероидов, циклоспорина, антисептика окомистина, в составе которого нет консерванта, поэтому возможно его длительное использование при хроническом воспалении глазной поверхности при УДЗ.

В случае топографически подтвержденного увеличения иррегулярности поверхности роговицы, снижения остроты зрения, развития лагофтальма, ощущения инородного тела при дегенерации Зальцмана рекомендуется выполнение поверхностной кератэктомии с возможным последующим эксимерлазерным воздействием. Хотя вероятны рецидивы, они редко требуют повторного хирургического вмешательства.

Известно, что антисептики в настоящее время широко применяют как в амбулаторной практике, так и в условиях хирургического стационара. В нашей работе применение антисептика окомистин было необходимо для профилактики послеоперационных инфекционных осложнений.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Труфанов С.В. — написание текста, научное редактирование;
Рикс И.А. — написание текста;
Эзугбая М. — техническое редактирование, перевод текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chang R., Ching S.S.T. Corneal and conjunctival degenerations. In: Krachmer J.H., Mannis M.J., Holland E.J., eds. Cornea and External Disease: Fundamentals, Diagnosis and Management. Vol 1. 2nd ed. St. Louis, MO: Mosby; 2005. 992–993.
2. Roszkowska A.M., Aragona P., Spinella R., Pisani A., Puzzolo D., Micali A. Morphologic and confocal investigation on Salzmann nodular degeneration of the cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jul 29;52(8):5910–5919. DOI: 10.1167/iovs.11-7789
3. Brown AC, Nataneli N. Salzmanns Nodular Corneal Degeneration. 2021 Dec 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 32809519.
4. Hamada S., Darrad K., McDonnell P.J. Salzmann's nodular corneal degeneration (SNCD): clinical findings, risk factors, prognosis and the role of previous contact lens wear. *Cont Lens Anterior Eye*. 2011 Aug;34(4):173–178. DOI: 10.1016/j.clae.2011.02.004
5. Eberwein P., Hiss S., Auw-Haedrich C., Sundmacher R., Hauer K., Boehringer D., Meier P., Reinhard T. Epithelial marker expression in Salzmann nodular degeneration shows characteristics of limbal transient amplifying cells and alludes to an involvement of the epithelium in its pathogenesis. *Acta Ophthalmol*. 2010 Aug;88(5):e184–189. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2010.01887.x
6. Wood T.O. Salzmann's nodular degeneration. *Cornea*. 1990 Jan;9(1):17–22. PMID: 2297989
7. Salzmann M. Über eine Abart der knötchenförmigen Hornhautdystrophie. *Zeitschrift für Augenheilkunde*. 1925;57:92–99.
8. Das S., Link B., Seitz B. Department of Ophthalmology, University of Erlangen-Nurnberg, Erlangen, Germany; and ECOS Eye Hospital Berhampur, Orissa, India. Salzmann's Nodular Degeneration of the Cornea: A Review and Case Series. *Cornea*. 2005;24(7):772–777.
9. Yoon K.C., Park Y.G. Recurrent Salzmann's nodular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2003 Jul-Aug;47(4):401–404. DOI: 10.1016/s0021-5155(03)00044-3
10. Graue-Hernández E.O., Mannis M.J., Eliasieh K., Greasby T.A., Beckett L.A., Bradley J.C., Schwab I.R. Salzmann Nodular Degeneration. *Cornea*. 2010;29(3):283–289.
11. Hurmeric V., Yoo S.H., Karp C.L. In vivo morphologic characteristics of Salzmann nodular degeneration with ultra-high-resolution optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology*. 2011 Feb;151(2):248–256.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.08.013
12. Lange A.P., Bahar I., Sansanayudh W., Kaisermann I., Slomovic A.R. Salzmann nodules — a possible new ocular manifestation of Crohn's disease: a case report. *Cornea*. 2009 Jan;28(1):85–86. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181814c90
13. Carroll J.N., Maltry A.C., Kitzmann A.S. Salzmann's Nodular Corneal Degeneration: 62-year-old woman presents with 3 years of progressive decrease in vision. *EyeRounds.org*. September 9, 2013; available from http://EyeRounds.org/cases/180-salzmann-nodular-corneal-degeneration.htm
14. Papanikolaou T., Goel S., Jayamanne D.G., Mudhar H., Desai S.P. Familial pattern of Salzmann-type nodular corneal degeneration–a four generation series. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(11):1543. DOI: 10.1136/bjo.2009.177055
15. Severin M., Kirchhof B. Recurrent Salzmann's corneal degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1990;228(2):101–104. DOI: 10.1007/BF00935715
16. Rapuano C.J. Excimer laser phototherapeutic keratectomy: long-term results and practical considerations. *Cornea*. 1997 Mar;16(2):151–157.
17. Mathers W.D., Stovall D., Lane J.A., Zimmerman M.B., Johnson S. Menopause and tear function: the influence of prolactin and sex hormones on human tear production. *Cornea*. 1998 Jul;17(4):353–358. DOI: 10.1097/00003226-199807000-00002
18. Sullivan D.A., Sullivan B.D., Evans J.E., Schirra F., Yamagami H., Liu M., Richards S.M., Suzuki T., Schaumberg D.A., Sullivan R.M., Dana M.R. Androgen deficiency, Meibomian gland dysfunction, and evaporative dry eye. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Jun;966:211–222. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04217.x
19. Oster J.G., Steinert R.F., Hogan R.N. Reduction of hyperopia associated with manual excision of Salzmann's nodular degeneration. *J Refract Surg*. 2001 Jul-Aug;17(4):466–469. DOI: 10.3928/1081-597X-20010701-10
20. Khaireddin R., Katz T., Baile R.B., Richard G., Linke S.J. Superficial keratectomy, PTK, and mitomycin C as a combined treatment option for Salzmann's nodular degeneration: a follow-up of eight eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011 Aug;249(8):1211–1215. DOI: 10.1007/s00417-011-1643-7
21. Maharana P.K., Sharma N., Das S., Agarwal T., Sen S., Prakash G., Vajpayee R.B. Salzmann's Nodular Degeneration. *Ocul Surf*. 2016 Jan;14(1):20–30. DOI: 10.1016/j.jtos.2015.08.006
22. Nissirios N.J., Barsam A., Nadji E., Donnenfeld E.D., Perry H.D. Relationship of Bell Phenomenon With Salzmann Nodular Degeneration. *Cornea,* 2013;32(7):939–942. DOI: 10.1097/ico.0b013e318281722b
23. Stone D.U., Astley R.A., Shaver R.P., Chodosh J. Histopathology of Salzmann nodular corneal degeneration. *Cornea*. 2008 Feb;27(2):148–151. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31815a50fb
24. Meltendorf C., Bühren J., Bug R., Ohrloff C., Kohnen T. Correlation between clinical in vivo confocal microscopic and ex vivo histopathologic findings of Salzmann nodular degeneration. *Cornea*. 2006 Jul;25(6):734–738. DOI: 10.1097/01.ico.0000214215.75496.a5
25. Qiu J., Cai R., Zhang C. Association between poor wound healing and the formation of Salzmann nodules. *J Cataract Refract Surg*. 2016 Oct;42(10):1527–1530. DOI: 10.1016/j.jcrs.2016.07.019
26. Müller L.J., Pels L., Vrensen G.F. Ultrastructural organization of human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996 Mar;37(4):476–488.
27. Torricelli A.A., Singh V., Santhiago M.R., Wilson S.E. The corneal epithelial basement membrane: structure, function, and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Sep 27;54(9):6390–6400. DOI: 10.1167/iovs.13-12547
28. Рикс И.А., Труфанов С.В., Бутаба Р. Современные подходы к лечению дисфункции мейбомиевых желез. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(1):130–136. [Riks I.A., Trufanov S.V., Boutaba R. Modern approaches to the treatment of meibomian gland dysfunction. Annals of Ophthalmology = *Vestnik Oftalmologii*. 2021;137(1):130–136 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2021137011130
30. Farjo A.A., Halperin G.I., Syed N., Sutphin J.E., Wagoner M.D. Salzmann's nodular corneal degeneration clinical characteristics and surgical outcomes. *Cornea*. 2006;25(1):11–15. DOI: 10.1097/01.ico.0000167879.8 8815.6b
31. Bowers P.J. Jr, Price M.O., Zeldes S.S., Price F.W. Jr. Superficial keratectomy with mitomycin-C for the treatment of Salzmann's nodules. *J Cataract Refract Surg*. 2003 Jul;29(7):1302–1306. DOI: 10.1016/s0886-3350(02)01987-9

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Труфанов Сергей Владимирович
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии с клиникой имени профессора Ю.С. Астахова
ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-4360-793X

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Рикс Инна Александровна
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры офтальмологии с клиникой имени профессора Ю.С. Астахова
ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-5187-1047

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Эзугбая Мэгги
аспирант кафедры офтальмологии с клиникой имени профессора Ю.С. Астахова
ул. Льва Толстого, 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-0421-1804

ABOUT THE AUTHORS

Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University
Trufanov Sergey V.
MD, Professor of the Ophthalmology department named after Yuriy S. Astakhov
L'va Tolstogo str., 6-8, Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-4360-793X

Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University
Riks Inna A.
PhD, assistant of the Ophthalmology department named after Yuriy S. Astakhov
L'va Tolstogo str., 6-8, Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-5187-1047

Academician I.P. Pavlov First St Petersburg State Medical University
Ezugbaya Maggie
postgraduate of the Ophthalmology department named after Yuriy S. Astakhov
L'va Tolstogo str., 6-8, Saint-Petersburg, 197022, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-0421-1804

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-489-492

поступила 20.04.21
was received 20.04.21

Влияние имплантации капсульного кольца в ходе факоэмульсификации на послеоперационную рефракцию





Д.Ф. Белов[1] В.П. Николаенко[1,2]

[1] СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»
Учебный пер., 5, Санкт-Петербург, 194354, Российская Федерация

[2] ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):489–492**

Цель: оценить эффект имплантации капсульного кольца (КК) в ходе факоэмульсификации (ФЭ) на послеоперационный рефракционный результат. **Пациенты и методы.** В исследование вошли 37 пациентов (37 глаз), которым была выполнена ФЭ с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ). Испытуемые были разделены на две группы: исследуемую (n = 18) — с установкой КК и контрольную (n = 19) без его введения. Оптическую биометрию выполняли с помощью аппарата IOL-Master 500, для расчета оптической силы искусственного хрусталика использовали формулу Barrett Universal II. Для оценки ошибки расчета ИОЛ сравнивали целевую и полученную рефракцию (авторефрактометр Topcon-8800) через 1 месяц после вмешательства. **Результаты.** Исходные биометрические данные в обеих группах различались незначительно. Выявлена статистически достоверная разница в ошибке расчета ИОЛ (+0,41 ± 0,57 против -0,02 ± 0,54 дптр в исследуемой и контрольной группе соответственно, p = 0,037). Обращала на себя внимание меньшая точность расчета ИОЛ в исследуемой группе (абсолютная ошибка расчета 0,55 ± 0,34 дптр) в сравнении с контрольной (0,41 ± 0,30 дптр), которая, однако, не была статистически значимой (p = 0,180). **Заключение.** Имплантация КК зачастую выступает непременным условием благополучного завершения факоэмульсификации в осложненных подвывихом случаях. Однако использование данного устройства сопровождается гиперметропизацией послеоперационной рефракции. Во избежание появления ошибок расчета ИОЛ в ситуациях, когда планируется использование КК, целесообразно применять определенные в ходе нашего исследования оптимизированные А-константы (118,85 для AcrySof SA60AT и 118,47 для Akreos Adapt AO).

Ключевые слова: капсульное кольцо, расчет ИОЛ, рефракция, факоэмульсификация, слабость цинновых связок, псевдоэксфолиативный синдром, Barrett Universal II formula

Для цитирования: Белов Д.Ф., Николаенко В.П. Влияние имплантации капсульного кольца в ходе факоэмульсификации на послеоперационную рефракцию. *Офтальмология.* 2022;19(3):489–492. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-489-492

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Effect of Capsular Tension Ring Implantation during Phacoemulsification on Postoperative Refraction

D.F. Belov[1], V.P. Nikolaenko[1,2]

[1] Saint-Petersburg Multifield Hospital No. 2
Uchebniy lane, 5, Saint-Petersburg, 194354, Russian Federation

[2] Saint Petersburg State University
University Emb., 7/9, Saint-Petersburg, 199034, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):489–492

Purpose. To assess refractive result of phacoemulsification (PE) with capsular tension ring (CTR) implantation. **Patients and methods.** In total, 37 eyes of 37 patients who underwent PE with intraocular lens (IOL) implantation were divided into 2 groups: study group (n = 18) with CTR implantation and control group (n = 19) without CTR. Optical biometry (IOL-Master 500) was performed for each patient before PE. Barrett Universal II Formula was used for IOL calculation. IOL power calculation error was assessed by comparing target refraction and final refraction measured by Topcon-8800 autorefractometer 1 month after surgery. **Results.** Despite almost identical preoperative values in both groups refractive result was different. Patients with CTR implantation had more hyperopic IOL power calculation error of +0.41 ± 0.52 D versus — 0.02 ± 0.54 D in the control group (p = 0.037). Refractive result in control group was more predictable (mean absolute error was 0.55 ± 0.34 D and 0.41 ± 0.30 D for groups respectively, p = 0.180). ***Conclusion.*** CTR implantation could help surgeon to perform PE in complicated cases. Nevertheless, CTR implantation could leads to hyperopic shift. To avoid refractive errors optimized A-constants could be used (118.85 for AcrySof SA60AT and 118.47 for Akreos Adapt AO).

Keywords: capsular tension ring, IOL power calculation, refraction, phacoemulsification, zonular weakness, pseudoexfoliation syndrome, Barrett Universal II Formula

For citation: Belov D.F., Nikolaenko V.P. Effect of Capsular Tension Ring Implantation during Phacoemulsification on Postoperative Refraction. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3):489–492. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-489-492

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Рутинная хирургия катаракты нередко осложняется подвывихом хрусталика вследствие слабости цинновых связок [1, 2]. Имплантация капсульного кольца (КК) помогает стабилизировать капсульный мешок и избежать таких осложнений, как разрыв задней капсулы хрусталика (РЗК), возникновение зонулодиализа и выхода волокон стекловидного тела в переднюю камеру [3, 4]. Применение данной техники стало возможным с появлением первой модели КК в 1991 г., разработанной Hara и соавт. [5]. В РФ данный вопрос активно развивали Б.Э. Малюгин и соавт., в частности, предложившие способ дополнительной фиксации комплекса ИОЛ+КК к склере [6].

Слабость связочного аппарата связана с такими заболеваниями, как псевдоэксфолиативный синдром (ПЭС), синдром Марфана, пигментный ретинит, а также с последствиями контузии глазного яблока [7]. ПЭС и закрытая травма глаза могут приводить к изменению глубины передней камеры (ГПК), что непосредственно влияет на такой ключевой параметр расчета ИОЛ, как эффективное положение линзы (ЭПЛ) [8, 9]. Это, в свою очередь, приводит к появлению ошибок расчета искусственного хрусталика.

Предшествующее десятилетие ознаменовалось неуклонным ростом требований к рефракционным исходам ФЭ. Так, если по данным Британской службы здравоохранения в 2009 г. достижение рефракции цели в пределах ± 1,0 дптр допускалось в 85 % случаев [10], то в 2018 г. — в 97 % [11]. В настоящее время процент имплантации КК среди всех проводимых ФЭ относительно невелик (0,7–1,5 %) [12–14], тем не менее высокие рефракционные результаты должны быть достигнуты и в осложненных слабостью цинновых связок случаях.

Целью данной работы явилась оценка эффекта имплантации КК в ходе ФЭ на послеоперационный рефракционный результат.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе офтальмологического центра СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2».

В исследование вошли 37 пациентов (37 глаз), перенесших ФЭ с имплантацией ИОЛ. Испытуемые были разделены на две группы: исследуемую (n = 18) — пациенты с дополнительной имплантацией КК (КК вводили в капсульный мешок после удаления кортикальных масс до имплантации ИОЛ) и контрольную (n = 19) — без установки КК. Расчет ИОЛ выполнялся на основании данных бесконтактной биометрии (IOL-Master 500), для калькуляции оптической силы искусственного хрусталика использована формула Barrett Universal II. Ошибку расчета оценивали путем сравнения целевой и полученной рефракции (авторефрактометр Topcon-8800) через 1 месяц после вмешательства.

Критерии включения: наличие катаракты, снижающей качество зрения и жизни пациента, готовность последнего соблюдать протокол исследования, слабость капсулярной поддержки, требующая

интраоперационной стабилизации капсульного мешка путем имплантации КК.

Критерии исключения: низкая острота зрения (отсутствие фиксации взора), невозможность выполнения оптической биометрии, изменения переднего отрезка (предшествующие рефракционные операции, помутнение роговицы), витреальные и гипотензивные вмешательства в анамнезе, интраоперационные (разрыв задней капсулы, выпадение стекловидного тела, потребовавшее проведения витрэктомии), а также послеоперационные осложнения (увеит, сублюксация ИОЛ).

Техника операции: стандартная ФЭ (через разрез 2,2 мм и два парацентеза 1,2 мм) выполнена одним хирургом с помощью аппарата Alcon INFINITI™ System. Имплантированы следующие модели ИОЛ: Alcon® AcrySof SA60AT, Bausch & Lomb Akreos® Adapt AO.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА

Статистическую обработку проводили в программе Jamovi (The jamovi project (2020), jamovi (Version 1.2) [Computer Software]). Использовались следующие статистические методики: критерий Шапиро — Уилка для проверки гипотезы о нормальном распределении выборки, парный *t*-тест (*t*-критерий Стьюдента), скорректированный коэффициент детерминации R^2 при анализе линейной регрессии (для оптимизации А-констант). Различия при $p < 0,05$ расценивались как статистически значимые.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 приведено сравнение средних значений основных дооперационных биометрических параметров, а также рефракции цели у пациентов исследуемой и контрольной группы.

Обращало на себя внимание отсутствие значимых различий между группами по основным биометрическим параметрам и целевой рефракции.

В таблице 2 приведено сравнение средних послеоперационных параметров у пациентов исследуемой и контрольной группы.

Выявлена значимая ($p = 0,037$) разница, выражающаяся в гиперметропической ошибке расчета ИОЛ, у пациентов исследуемой группы (+0,41 ± 0,57 дптр) по сравнению с контрольной (-0,02 ± 0,54) (рис. 1). Точность расчета искусственного хрусталика у испытуемых, которым в ходе ФЭ имплантировали КК, была ниже (абсолютная ошибка расчета 0,55 ± 0,34 против 0,41 ± 0,30 дптр для исследуемой и контрольной группы соответственно, $p = 0,180$). Достоверных различий в клинической

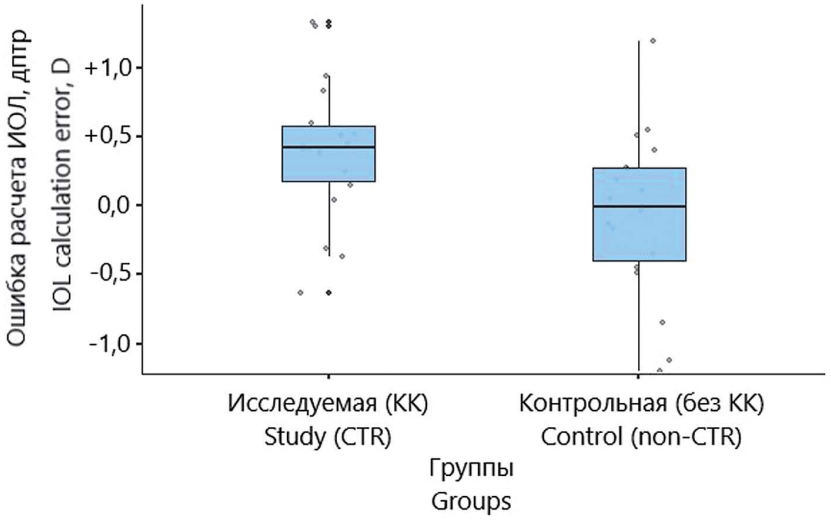


Рис. 1. Сравнение ошибки расчета ИОЛ в исследуемой и контрольной группах

Fig. 1. Comparison of IOL calculation error in study and control groups

Таблица 1. Сравнение средних дооперационных значений биометрических параметров и рефракции цели у пациентов исследуемой и контрольной группы

Table 1. Comparison of mean preoperative biometrical values and target refraction in study and control groups

Параметр / Parameter	Исследуемая группа (КК) / Study group (CTR)	Контрольная группа (без КК) / Control group (non-CTR)	*p*
Средняя преломляющая сила роговицы, дптр / Mean keratometry, D	43,94 ± 1,61	43,79 ± 1,17	*0,758*
Передне-задняя ось, мм / Axial length, mm	23,71 ± 1,10	23,43 ± 1,21	*0,456*
Глубина передней камеры, мм /Anterior chamber depth, mm	2,80 ± 0,47	2,95 ± 0,46	*0,319*
Рефракция цели, дптр / Target refraction, D	-0,81 ± 1,16	-0,82 ± 1,06	*0,991*

Таблица 2. Сравнение средних значений ошибки расчета ИОЛ и ее абсолютного значения, сфероэквивалента рефракции у пациентов исследуемой и контрольной группы после ФЭ

Table 2. Comparison of mean IOL calculation error, mean absolute error, spherical equivalent (SE) refraction in study and control groups after PE

Параметр / Parameter	Исследуемая группа (КК) / Study group (CTR)	Контрольная группа (без КК) / Control group (non-CTR)	*p*
Средняя ошибка расчета ИОЛ, дптр / Mean IOL calculation error, D	+0,41 ± 0,57	-0,02 ± 0,54	*0,037*
Абсолютная ошибка расчета, дптр / Mean absolute error, D	0,55 ± 0,34	0,41 ± 0,30	*0,180*
Рефракция, дптр / Refraction (SE), D	-0,40 ± 1,47	-0,77 ± 1,24	*0,166*

Таблица 3. Заявленная и оптимизированная (для случаев симультанной имплантации КК) А-константа некоторых моделей ИОЛ

Table 3. Nominal and optimized A-const in cases with CTR implantation for used IOLs models

Модели ИОЛ / IOLs models	Заявленная А-константа / Nominal A-const	Оптимизированная А-константа при имплантации КК / Optimized A-const in cases with CTR
Akreos	118,4	118,47
SA60AT	118,74	118,85

рефракции между группами обнаружено не было, однако после установки КК сфероэквивалент был меньше (-0,40 ± 1,47 против -0,77 ± 1,24 дптр, $p = 0,166$).

Таким образом, имеется явная тенденция к гиперметропизации рефракции у пациентов, которым до имплантации ИОЛ в капсульный мешок была установлена КК.

Для улучшения рефракционных результатов у пациентов, которым планировалась установка КК, была проведена оптимизация А-констант, использованных в исследовании ИОЛ с помощью линейной регрессии (табл. 3):

Прибавка к А-константе = К (коэффициент регрессии = 0 при планирующейся имплантации КК; = –0,39 при отсутствии показаний к использованию КК для *SA60AT* и = –0,05 для *Akreos*) × 1 + В (интерсепт = 0,11 для *SA60AT* и = 0,12 для *Akreos*).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успех хирургии катаракты в осложненных подвывихом хрусталика случаях может быть достигнут путем имплантации КК. Однако установка данного устройства сопровождается гиперметропизацией послеоперационной рефракции. Во избежание клинически значимых отклонений от целевой рефракции в ситуациях, когда планируется использование КК, целесообразно применять определенные в ходе нашего исследования оптимизированные А-константы (118,85 для AcrySof SA60AT и 118,47 для Akreos Adapt AO).

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Белов Д.Ф. — сбор материала, его статистическая обработка, написание текста;
Николаенко В.П. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Oudjani N., Renault D., Courrier E., Malek Y. Phacoemulsification and zonular weakness: contribution of the capsular tension ring with a thread. *Clin Ophthalmol.* 2019 Dec 11;13:2301–2304. DOI: 10.2147/OPTH.S212063
2. Hemalatha B.C., Shetty S.B. Analysis of intraoperative and postoperative complications in pseudoexfoliation eyes undergoing cataract surgery. *J Clin Diagn Res.* 2016 Apr;10(4):NC05-8. DOI: 10.7860/JCDR/2016/17548.7545
3. Om Parkash R., Mahajan S., Om Parkash T., Om Parkash T., Rai M. Nuclear scaffold: three-dimensional indigenous capsular bag support combined with IOL scaffold and capsular tension ring to prevent posterior capsule rupture in zonulopathy. *J Cataract Refract Surg.* 2019 Dec;45(12):1696–1700. DOI: 10.1016/j.jcrs.2019.08.046
4. Jacob S., Agarwal A., Agarwal A., Agarwal S., Patel N., Lal V. Efficacy of a capsular tension ring for phacoemulsification in eyes with zonular dialysis. *J Cataract Refract Surg.* 2003 Feb;29(2):315–321. DOI: 10.1016/s0886-3350(02)01534-1
5. Hara T., Hara T, Yamada Y. "Equator Ring" for Maintenance of the Completely Circular Contour of the Capsular Bag Equator After Cataract Removal. *Ophthalmic Surg.* 1991 Jun;22(6):358–359.
6. Малюгин Б.Э., Головин А.В., Узунян Д.Г., Исаев М.А. Особенности и техника факоэмульсификации у пациентов с обширными дефектами связочного аппарата хрусталика. *Офтальмохирургия.* 2011;3:22–26. [Malyugin B.E., Golovin A.V., Uzunyan D.G., Isaev M.A. Microincisional phacoemulsification with the modified capsular tension ring in patients with zonular dialysis. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftal'mokhirurgiya.* 2011;3:22–26 (In Russ.)].
7. Потемкин В.В., Агеева Е.В. Нестабильность связочного аппарата хрусталика у пациентов с псевдоэксфолиативным синдромом: анализ 1000 последовательных факоэмульсификаций. *Офтальмологические ведомости.* 2018;11(1):41–46. [Potemkin V.V., Ageeva E.V. Zonular instability in patients with pseudoexfoliative syndrome: the analysis of 1000 consecutive phacoemulsifications. *Ophthalmology Journal = Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2018;11(1):41–46 (In Russ.)]. DOI: 10.17816/OV11141-46
8. Lanzl I.M., Merté R.L., Graham A.D. Does head positioning influence anterior chamber depth in pseudoexfoliation syndrome? *J Glaucoma.* 2000 Jun;9(3):214–218. DOI: 10.1097/00061198-200006000-00003
9. Kim J.J., Moon J.H., Jeong H.S., Chi M. Has decreased visual acuity associated with blunt trauma at the emergency department recovered? *J Craniofac Surg.* 2012 May;23(3):630–633. DOI: 10.1097/SCS.0b013e31824db77a
10. Gale R.P., Saldana M., Johnston R.L., Zuberbuhler B., McKibbin M. Benchmark standards for refractive outcomes after NHS cataract surgery. *Eye (Lond).* 2009 Jan;23(1):149–152. DOI: 10.1038/sj.eye.6702954
11. Melles R.B., Holladay J.T., Chang W.J. Accuracy of intraocular lens calculation formulas. *Ophthalmology.* 2018 Feb;125(2):169–178. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.08.027
12. Celik E., Koklu B., Dogan E., Erdogan G., Alagoz G. Indications and clinical outcomes of capsular tension ring implantation in phacoemulsification surgery at a tertiary teaching hospital: A review of 4316 cataract surgeries. *J Fr Ophtalmol.* 2015 Dec;38(10):955–959. DOI: 10.1016/j.jfo.2015.05.007
13. Tribus C., Alge C.S., Haritoglou C., Lackerbauer C., Kampik A., Mueller A., Priglinger S.G. Indications and clinical outcome of capsular tension ring (CTR) implantation: A review of 9528 cataract surgeries. *Clin Ophthalmol.* 2007 Mar;1(1):65–69.
14. Wang B.Z., Chan E., Vajpayee R.B. A retrospective study of the indications and outcomes of capsular tension ring insertion during cataract surgery at a tertiary teaching hospital. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:567–572. DOI: 10.2147/OPTH.S38543

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»
Белов Дмитрий Федорович
врач-офтальмолог отделения микрохирургии (глаза) № 4
Учебный пер., 5, Санкт-Петербург, 194354, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-0776-4065

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2»
Николаенко Вадим Петрович
доктор медицинских наук, заместитель главного врача по офтальмологии; профессор кафедры оториноларингологии и офтальмологии
Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация
Учебный пер., 5, Санкт-Петербург, 194354, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0008-6393-1289

ABOUT THE AUTHORS

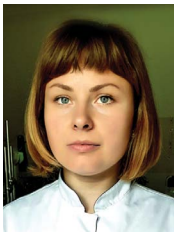
Saint-Petersburg Multifield Hospital No. 2
Belov Dmitrii F.
ophthalmologist
Uchebniy lane, 5, Saint-Petersburg, 194354, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-0776-4065

Saint Petersburg State University
Saint-Petersburg Multifield Hospital No. 2
Nikolaenko Vadim P.
MD, Professor of the Department of otorhinolaryngology and ophthalmology; deputy chief physician of ophthalmology
University Emb., 7/9, Saint-Petersburg, 199034, Russian Federation
Uchebniy lane, 5, Saint-Petersburg, 194354, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0008-6393-1289

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-493-499

поступила 04.06.22
was received 04.06.22

Ультразвуковая и оптическая биометрия глаза до и после кругового экстрасклерального пломбирования


А.Н. Куликов Е.В. Даниленко А.Р. Кузнецов

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):493–499**

В работе представлены результаты оптической и ультразвуковой биометрии глаз до и после кругового экстрасклерального пломбирования (КЭП). **Пациенты и методы.** Биометрия выполнена на 22 глазах 22 пациентов до и после хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки. Использованы 4 вида оптической (IOLMaster 500, IOLMaster 700, Lenstar LS 900 и REVO SOCT Copernicus) и 2 разновидности ультразвуковой биометрии (A- и B-сканирование). **Результаты.** По данным всех вариантов биометрии выявлено: увеличение длины передне-задней оси (максимальное по данным IOLMaster 500 — на 0,84 ± 0,69 мм, p = 0,000), уменьшение глубины передней камеры (максимальное по данным IOLMaster 700 — на 0,48 ± 0,32 мм, p = 0,000) и увеличение толщины хрусталика (наибольшее по данным A-сканирования — на 0,17 ± 0,59 мм, p = 0,064). **Заключение.** Анатомия глаза достоверно меняется после кругового экстрасклерального пломбирования за счет увеличения передне-задней оси, уменьшения глубины передней камеры и увеличения толщины хрусталика, что требует учета при планировании комбинированной хирургии — определении силы интраокулярной линзы по современным формулам, использующим указанные параметры. Предпочтительным методом биометрии при планировании факоэмульсификации катаракты одномоментно с КЭП является Lenstar LS 900.

Ключевые слова: круговое экстрасклеральное пломбирование, оптическая биометрия, ультразвуковая биометрия, интраокулярная линза

Для цитирования: Куликов А.Н., Даниленко Е.В., Кузнецов А.Р. Ультразвуковая и оптическая биометрия глаз до и после кругового экстрасклерального пломбирования. *Офтальмология*. 2022;19(3):493–499. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-493-499

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Eye Biometry Shift after Scleral Buckling Procedure

A.N. Kulikov, E.V. Danilenko, A.R. Kuznetsov
Military medical academy named after S.M. Kirov
Academician Lebedev str., 6, Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):493–499**

Background. There are a great number publications presenting results of various types of optical and ultrasound biometry before and after scleral buckling (SB). **Patients and methods.** Biometry was performed for 22 eyes of 22 patients before and after surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment. We used 4 types of optical (IOLMaster 500, IOLMaster 700, Lenstar LS 900 and REVO SOCT Copernicus) and 2 types of ultrasound biometry (A- and B-scan). **Results.** According to the all biometry data, there was an increase in the axial lens (AL) (the maximum value of eye elongation according to IOLMaster 500 data was 0.84 ± 0.69 mm, p = 0.000), swallowing of the anterior chamber depth (ACD) in regard to IOLMaster 700 (0,48 ± 0,32 мм, p = 0.000) and lens thickness (LT) augmentation (according to A-scan data the largest thickening was 0.17 ± 0.59 mm, p = 0.064). **Conclusions.** The anatomy of the eye reliably changes after SB implantation due to increase in the AL, ACD swallowing and an LT augmentation, that makes changes in IOL power calculation with modern formulas during combined surgery. Lenstar LS 900 is the preferred method of biometry when planning simultaneously lens exchange with SB procedure.

Keywords: scleral buckling procedure; optical biometry; ultrasound biometry; intraocular lens
For citation: Kulikov A.N., Danilenko E.V., Kuznetsov A.R. Eye Biometry Shift after Scleral Buckling Procedure. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(3):493–499. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-493-499
Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned
There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

На современном этапе развития хирургии отслойки сетчатки, осложненной пролиферативной витреоретинопатией, хирурги по-прежнему используют наложение эписклеральных конструкций, в том числе в ходе комбинированных витреоретинальных вмешательств [1–3]. Кроме того, круговое экстрасклеральное пломбирование признается «золотым стандартом» лечения «свежих» локальных регматогенных отслоек сетчатки[1,2]. Достаточно часто возникает необходимость сочетания КЭП с хирургией хрусталика [2]. Однако как после интраокулярной витреоретинальной хирургии, в том числе с применением интраокулярных синтетических имплантатов — заменителей стекловидного тела [4, 5], так и после наложения круговой пломбы биометрические показатели глазного яблока существенно меняются [6–12]. Наличие в арсенале офтальмологов современных оптических и ультразвуковых методов биометрии позволяет с высокой точностью определять сдвиг биометрических параметров глаза после хирургического вмешательства. Учитывая их разнообразие, представляется актуальным сравнение размеров глаза после КЭП с использованием разных приборов. Актуальность этого вопроса связана с необходимостью прогнозирования изменений многих параметров глазного яблока, входящих в современные формулы расчета силы интраокулярной линзы (ИОЛ), при планировании замены хрусталика одновременно с КЭП.

Цель: оценить изменение биометрических показателей глазного яблока с помощью разных методов после КЭП.

1 Белоусова Е.В. Хирургическое лечение регматогенной отслойки сетчатки с использованием локальной однопортовой витрэктомии: дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 126 с.

2 Муравлева Н.Г. Интрасклеральное пломбирование с использованием вискоэластика в лечении локальной регматогенной отслойки сетчатки: дис. ... канд. мед. наук. М., 2019. 145 с.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В работе рассмотрены результаты биометрии 22 пациентов (20 факичных и 2 артифакичных глаза с прозрачными оптическими средами), оперированных по поводу отслойки сетчатки, осложненной пролиферативной витреоретинопатией, методом КЭП. Средний возраст пациентов составил 47,86 ± 16,01 года (от 22 до 68). В выборку вошли 17 мужчин и 5 женщин. При обследовании проведена оптическая и ультразвуковая биометрия. Были использованы частичная когерентная интерферометрия (IOLMaster 500, Carl Zeiss Meditec, Германия), оптическая когерентная томография с технологией SWEPT Source Biometry™ (IOLMaster 700, Carl Zeiss Meditec AG, Германия), оптическая низкокогерентная рефлектометрия (Lenstar LS 900, Haag-Streit, Швейцария) и спектральная оптическая когерентная томография (REVO SOCT Copernicus, Optopol Technology, Польша). Эхобиометрия была представлена одномерным ультразвуковым сканированием (А-сканирование) и двухмерным ультразвуковым сканированием (В-сканирование) с возможностью сопровождения графиком пиков одномерного режима (4Sight, Accutome by Keeler, США). В 7 наблюдениях из 22 на дооперационном этапе имело место отслоение сетчатки с захватом макулярной области (*macula off*). У одного пациента сохранялась остаточная отслойка макулы во время обследования по истечении 30 дней после операции. У остальных обследуемых упомянутая зона оставалась интактной как до, так и после операции.

Среди оптических биометров имелась возможность ручной корректировки у Lenstar LS 900 и REVO SOCT Copernicus. Ультразвуковые измерения в одномерном режиме А-сканирования выполнены

в автоматическом режиме с возможностью внесения поправок, а В-сканирования — в ручном.

Оптическую биометрию проводили в вертикальном положении пациента, А-сканирование — в горизонтальном, а В-сканирование — в обоих вариантах с ориентированием трансдьюсера на 3 часа условного циферблата.

При анализе данных использовались критерии нормального распределения Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова, критерий множественных сравнений и ранговый дисперсионный анализ Краскела — Уоллиса, а также непараметрический Т-критерий Вилкоксона и *U*-критерий Манна — Уитни. Статистическая обработка произведена с помощью программы Microsoft® Excel® 2016 (Microsoft®, США) и Statistica 10 (StatSoft Inc.®, США), уровень значимости отличий был принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные параметры глаза представлены в таблице 1.

Длину пломбы рассчитывали по формуле вычисления длины окружности глазного яблока в плоскости планируемого КЭП — сразу за местом прикрепления наружных прямых мышц глаза (спираль Tillaux). Диаметр глазного яблока в указанной плоскости определяли при А-сканировании в режиме Aphakic в вертикальном, горизонтальном и обоих «косых» меридианах. Полученные значения усредняли и рассчитывали длину окружности, умножив среднее значение диаметра на число π = 3,14 — в соответствии с формулой:

$$l = \pi D,$$

где l — длина окружности, а D — диаметр.

Средний размер глаза в поперечном сечении (в проекции спирали Tillaux) составил 25,31 ± 1,01 мм, длина окружности и, соответственно, исходная длина силиконового имплантата — 79,46 ± 1,01 мм, который был укорочен в ходе операций в среднем на 9,93 ± 3,11 мм. Во всех случаях хирургии использовали имплантат силиконовый губчатый сегмент (ИГС-5, «МедСил», Россия) шириной 5 мм и толщиной 2,5 мм.

Изменения биометрических параметров, которые были получены в прооперированных глазах с помощью оптической и ультразвуковой биометрии, варьировали (табл. 2).

При всех методах биометрии было определено ожидаемое достоверное увеличение аксиальной длины глаза. При этом наибольшая прибавка была выявлена при биометрии с помощью IOLMaster 500, а наименьшая — REVO SOCT Copernicus. IOLMaster 700 и Lenstar LS 900 продемонстрировали средние значения прибавки ПЗО. Среди ультразвуковых методов наибольшая разница наблюдалась при проведении В-сканирования в горизонтальном положении обследуемого, а наименьшая — при А-сканировании (табл. 2).

Измерение ПЗО при использовании оптической биометрии не всегда было успешным, в отличие от ультразвуковой. В 13,64 % измерений IOLMaster 700 «не смог» определить аксиальную длину глаза при наличии отслойки сетчатки до хирургического вмешательства. Через 1 месяц после наложения пломбы IOLMaster 700 и Lenstar LS 900 также «не справились» с измерением данного параметра в 4,55 % наблюдений в связи с отсутствием возможности ручной корректировки данных в первом методе и отсутствием четких пиков в заднем сегменте глазного яблока во втором (рис. 1).

В 15,79 % случаев как до, так и после КЭП при измерении ПЗО на REVO SOCT Copernicus потребовалась ручная корректировка. На дооперационном этапе результативность биометрии Lenstar LS 900

Таблица 1. Значения биометрии до проведения кругового экстрасклерального пломбирования

Table 1. Biometry values before circular extrascleral buckling

	IOLMaster 500	IOLMaster 700	Lenstar LS 900	REVO SOCT Copernicus	А-скан A-scan	В-скан, горизонтально / вертикально B-scan, horizontal / vertical scans
ПЗО, мм AL, mm	24,74 ± 1,61	24,85 ± 1,67	24,79 ± 1,65	24,95 ± 1,76	24,68 ± 1,71	25,21 ± 1,76
						25,39 ± 1,78
K1, дптр / K1, D	42,43 ± 2,24	42,46 ± 2,26	42,27 ± 2,28	–	–	–
K2, дптр / K2, D	43,67 ± 2,58	43,61 ± 2,37	43,42 ± 2,49	–	–	–
Kср, дптр / Kave, D (K1+K2)/2	43,05 ± 2,37	43,03 ± 2,28	42,85 ± 2,35	–	–	–
Роговичный астигматизм, дптр Corneal astigmatism, D	1,24 ± 0,91	1,14 ± 0,79	1,15 ± 0,83	–	–	–
ГПК, мм / ACD, mm	3,56 ± 0,59	3,52 ± 0,56	3,58 ± 0,53	3,42 ± 0,46	3,57 ± 0,67	–
ТХ, мм / LT, mm	–	3,52 ± 1,12	3,61 ± 1,11	4,05 ± 0,42	3,53 ± 1,46	–
ГДР, мм / WtW, mm	12,15 ± 0,32	12,01 ± 0,34	12,17 ± 0,43	–	–	–
ГСК, мм / VCD, mm	–	17,85 ± 2,05	17,6 ± 2,01	17,36 ± 2,17	17,58 ± 2,42	–

Примечание: ПЗО — длина переднезадней оси, K1 и K2 — показатели кератометрии в главных меридианах, ГПК — глубина передней камеры, ТХ — толщина хрусталика, ГДР — горизонтальный диаметр роговицы, ГСК — глубина стекловидной камеры.
Note: AL — axial length, K1 and K2 — optical power of cornea in the main meridians, ACD — anterior chamber depth, LT — lens thickness, WtW — white to white (horizontal corneal diameter), VCD — vitreous chamber depth.

Таблица 2. Изменения биометрических параметров глаза после проведения кругового экстрасклерального пломбирования

Table 2. Eye biometry parameters shift after circular extrascleral buckling

	IOLMaster 500	IOLMaster 700	Lenstar LS 900	REVO SOCT Copernicus	A-скан A-scan	B-скан, горизонтально / вертикально B-scan, horizontal / vertical scans
D ПЗО, мм D AL, mm	+0,84 ± 0,69 (**p = 0,000**)	+0,71 ± 0,32 (**p = 0,000**)	+0,75 ± 0,31 (**p = 0,000**)	+0,63 ± 0,54 (**p = 0,001**)	+0,67 ± 0,52 (**p = 0,002**)	+0,81 ± 0,78 (**p = 0,004**) +0,74 ± 0,51 (**p = 0,001**)
D K1, дптр D K1, D	-0,88 ± 1,91 (p = 0,067)	-0,74 ± 1,81 (p = 0,079)	-0,57 ± 1,83 (p = 0,354)	–	–	–
D K2, дптр D K2, D	-0,22 ± 1,31 (p = 0,807)	-0,21 ± 1,33 (p = 0,807)	0,01 ± 1,56 (p = 0,782)	–	–	–
D Kср, дптр D Kave, D (K1+K2)/2	-0,55 ± 1,46 (p = 0,236)	-0,47 ± 1,47 (p = 0,223)	-0,28 ± 1,58 (p = 0,858)	–	–	–
D Роговичного астигматизма, дптр D Corneal astigmatism, D	-0,65 ± 1,45 (**p = 0,022**)	-0,52 ± 1,20 (p = 0,708)	-0,59 ± 1,23 (**p = 0,033**)	–	–	–
D ГПК, мм D ACD, mm	-0,37 ± 0,26 (**p = 0,000**)	-0,48 ± 0,32 (**p = 0,000**)	-0,36 ± 0,31 (**p = 0,000**)	-0,39 ± 0,43 (p = 0,053)	-0,33 ± 0,33 (**p = 0,003**)	–
D ТХ, мм D LT, mm	–	+0,15 ± 0,21 (**p = 0,004**)	+0,15 ± 0,36 (**p = 0,018**)	+0,12 ± 0,27 (**p = 0,039**)	+0,17 ± 0,59 (p = 0,064)	–
D ГСК, мм D VCD, mm	–	+1,11 ± 0,43 (**p = 0,000**)	+0,94 ± 0,57 (**p = 0,000**)	+0,78 ± 1,36 (**p = 0,014**)	+0,84 ± 1,06 (**p = 0,007**)	–
D ГДР, мм D WtW, mm	-0,33 ± 0,47 (**p = 0,000**)	-0,34 ± 0,59 (**p = 0,004**)	-0,42 ± 0,51 (**p = 0,001**)	–	–	–

Примечание: D ПЗО — изменение длины передне-задней оси, D K1 и D K2 — изменение показателей кератометрии в главных меридианах, D ГПК — изменение глубины передней камеры, D ТХ — изменение толщины хрусталика, D ГСК — изменение глубины стекловидной камеры, D ГДР — изменение горизонтального диаметра роговицы.
Note: D AL — axial length change, D K1 and D K2 — optical power of cornea in the main meridians change, D ACD — anterior chamber depth change, D LT — lens thickness change, D VCD — vitreous chamber depth change, D WtW — white to white (horizontal corneal diameter) change.

была стопроцентной, однако достигала лишь 95,45 % после вмешательства, при этом потребовалось внесение поправок в определение пиков в 9,09 и 4,76 % случаев до и после операции соответственно.

Величину ПЗО при одномерном и двухмерном ультразвуковом сканировании определили во всех случаях, в том числе благодаря доступной корректировке результатов. При одномерной биометрии в 20,00 % случаев — до и в 6,25 % наблюдений — после корректировка производилась вручную (рис. 1).

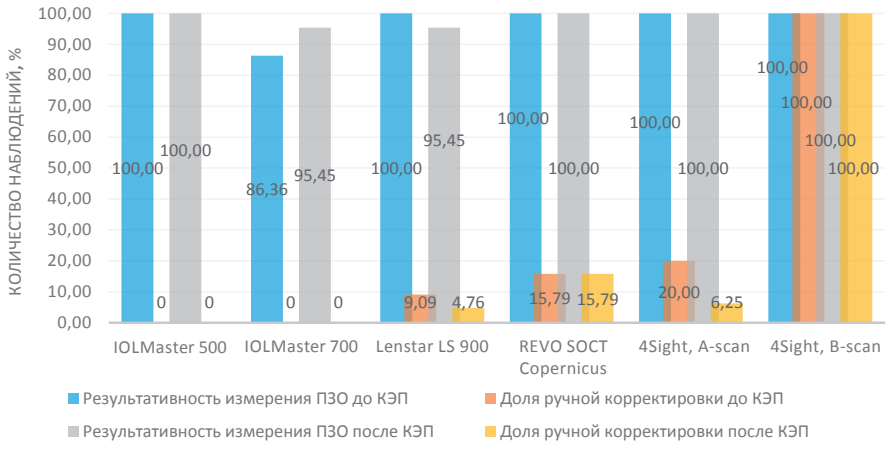


Рис. 1. Результативность измерений передне-задней оси с помощью разных видов биометрии до и после кругового экстрасклерального пломбирования

Fig. 1. The effectiveness of axial length measurement due to employment of different biometer types before and after circular extrascleral buckling

Показатели кератометрии после наложения экстрасклеральной конструкции в среднем оставались неизменными, однако величина роговичного астигматизма достоверно снизилась по данным IOLMaster 500 и Lenstar LS 900 (табл. 2).

Глубина передней камеры (ГПК) при использовании всех методов биометрии достоверно становилась меньше, за исключением показателей REVO SOCT Copernicus (табл. 2). Доля успешного измерения ГПК глаза также отличалась при использовании биометров (рис. 2).

Таким образом, по результатам применения IOLMaster 500 до и после КЭП в 100 % случаев были получены данные о ГПК (рис. 2). При использовании IOLMaster 700 до операции во всех наблюдениях получилось, а после в 4,55 % случаев не удалось измерить ГПК при наличии графического изображения всего оптического сагиттального среза глаза. Lenstar LS 900 предоставил этот показатель во всей выборке при необходимости корректировки у 9,09 % обследуемых при получении данных до хирургического вмешательства. REVO SOCT Copernicus в 15,79 % не позволил определить ГПК до и в 15,00 %

случаев — после оперативного лечения, из которых 62,50 и 47,06 % наблюдений соответственно не нуждались в корректировке (рис. 2).

Уменьшение ГПК по данным А-сканирования определялось в 100 % случаев и было достоверным (табл. 2), хотя в 20,00 и 18,75 % требовалась ручная поправка до и после КЭП соответственно (рис. 2).

При уменьшении ГПК после КЭП наблюдалось увеличение толщины хрусталика (ТХ) по данным оптических методов биометрии и одномерного режима ультразвукового сканирования. Наибольшей результативностью при этом обладал Lenstar LS 900 (рис. 3). При А-сканировании прирост ТХ был незначимым. Наименьшее увеличение этого параметра было определено при исследовании на REVO SOCT Copernicus. IOLMaster 700 и Lenstar LS 900 продемонстрировали почти одинаковое и достоверное повышение ТХ (табл. 2).

До операции ТХ с помощью IOLMaster 700 была измерена в 95,45 % случаев, в 4,55 % значения получены не были и у 42,85 % пациентов было некорректно определено положение задней поверхности хрусталика (рис. 3), что привело к занижению исследуемого параметра. После операции в 9,09 % наблюдений ТХ не была измерена, а в 35,00 % случаев выявлена ошибка распознавания задней поверхности, однако прирост его толщины оказался достоверным при недостаточном качестве биометрии (табл. 2). Lenstar LS 900 при наличии опции корректировки измерений в соответствии с пиками изменения преломления на линейном графике позволил определить сагиттальную ось хрусталика в 100 % случаев. Из них в 27,27 % — до, и в 18,18 % после операции выполнена ручная поправка границ хрусталика. По данным REVO SOCT Copernicus ТХ до операции не была измерена в 15,79 % и в 15,00 % случаев после операции (рис. 3), что не повлияло на достоверное увеличение данного показателя (табл. 2). Для оценки изменения ТХ были исключены случаи с артифакией.

При оценке витреальной полости выявлено достоверное увеличение ее передне-заднего размера по данным всех методов биометрии, позволяющих получить данное значение. В автоматическом режиме этот параметр — глубину стекловидной камеры (ГСК) получали только с помощью А-сканирования 4Sight. В остальных случаях его рассчитывали математически при наличии других составляющих по формуле:

$$ГСК = ПЗО - ГПК - ТХ,$$

где ГСК — глубина стекловидной камеры; ПЗО — длина передне-задней оси; ГПК — глубина передней камеры; ТХ — толщина хрусталика. IOLMaster 700 показал наибольшее ее увеличение, которое в том числе обусловлено погрешностью измерения ТХ. Наименьшая прибавка размера ГСК получена по данным REVO SOCT Copernicus. Lenstar LS 900 «продемонстрировал» среднее увеличение ГСК. Согласно А-сканированию 4Sight передне-задний размер витреальной полости также значимо увеличился.

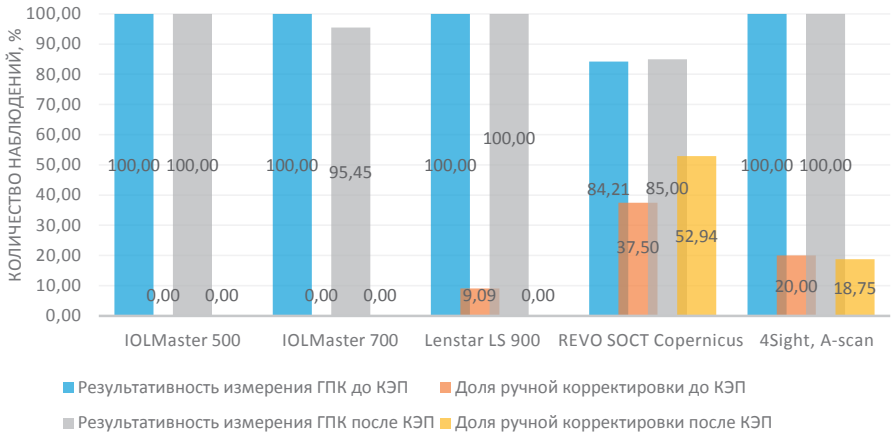


Рис. 2. Результативность измерений глубины передней камеры с помощью разных видов биометрии до и после кругового экстрасклерального пломбирования

Fig. 2. The effectiveness of anterior chamber depth measurement due to employment of different biometer types before and after circular extrascleral buckling

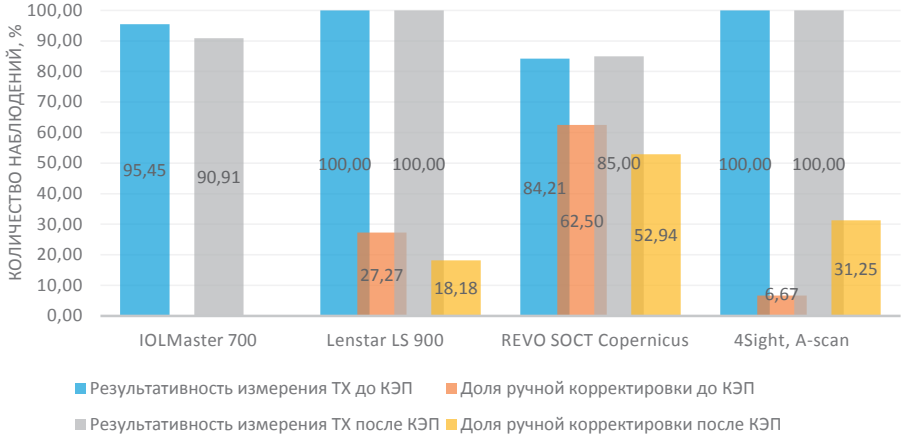


Рис. 3. Результативность измерений толщины хрусталика с помощью разных видов биометрии до и после кругового экстрасклерального пломбирования

Fig. 3. The effectiveness of lens thickness measurement due to employment of different biometer types before and after circular extrascleral buckling

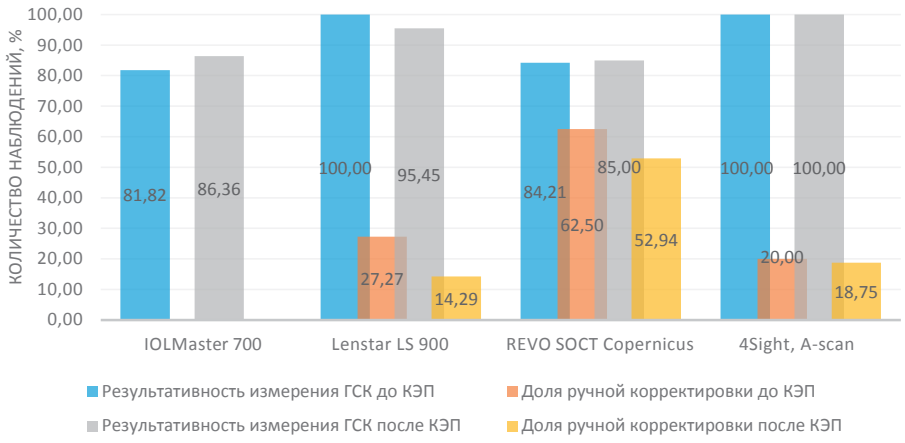


Рис. 4. Результативность измерений глубины стекловидной камеры с помощью разных видов биометрии до и после кругового экстрасклерального пломбирования

Fig. 4. The effectiveness of vitreous chamber depth measurement due to employment of different biometer types before and after circular extrascleral buckling

Результативность определения данного показателя напрямую зависит от таковой при измерении каждого из слагаемых в формуле расчета, представленной выше. До операции ГСК с помощью IOLMaster 700 не рассчитана в 18,18 % случаев, из них 13,63 и 4,55 % — по причине отсутствия значений ПЗО и ТХ соответственно (рис. 4) и невозможности внесения поправок в ручном режиме. При получении данных до операции с помощью Lenstar LS 900 удалось рассчитать ГСК во всех случаях, из которых в 27,27 % поправки вносились в ТХ и в 9,09 % поправок требовала ГПК. После хирургии в 95,45 % ГСК была измерена в связи с отсутствием значений ПЗО. Поправок требовали 14,29 % результатов измерения ГСК — из-за корректировки ТХ. По биометрии REVO SOCT Copernicus ГСК проанализирована в 84,21 % (62,50 % поправок) до и в 85,00 % (52,94 % поправок) наблюдений после КЭП. Необходимость внесения поправок была обусловлена некорректным измерением ГПК и ТХ одновременно (рис. 4).

Горизонтальный диаметр роговицы (ГДР) измеряли с помощью IOLMaster 500, IOLMaster 700 и Lenstar LS 900, который во всех наблюдениях достоверно становился меньше исходного после оперативного лечения. Наибольшее уменьшение ГДР показал Lenstar LS 900, в то время как остальные два прибора зарегистрировали сравнимые результаты.

Результативность получения ГДР составила 100 % во всех наблюдениях как до, так и после хирургии.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПЗО является основным параметром, используемым в формулах расчета силы ИОЛ. Прирост ПЗО после установки КЭП, полученный различными методами биометрии, варьировал от 0,63 ± 0,54 мм (p = 0,001, REVO SOCT Copernicus) до 0,84 ± 0,69 мм (p = 0,000, IOLMaster 500). Несмотря на точность оптических методов, указанный разброс значений аксиальной длины глаза может привести к значимой погрешности при расчете силы ИОЛ — около 0,7 дптр. Прирост ПЗО глаза требует ослабления силы имплантируемой ИОЛ.

Недостоверное уменьшение значений кератометрии главных меридианов и их среднего показателя позволяет прийти к заключению о неизмененном состоянии роговицы после экстрасклеральной хирургии и, соответственно, отсутствии доказанного влияния с ее стороны на точность расчета ИОЛ. Достоверное ослабление роговичного астигматизма по результатам двух из трех биометров (табл. 2) может означать, что техника КЭП, использованная в этом исследовании, является «астигматически нейтральной» и может влиять на тип интраокулярной коррекции в сторону выбора только сферического компонента.

В свою очередь, ГПК в известной степени влияет на эффективную позицию линзы (ЭПЛ). Значения изменений ГПК находились между -0,33 ± 0,33 мм (p = 0,003, А-сканирование (4Sight) и -0,48 ± 0,32 мм (p = 0,000, IOLMaster 700). Таким образом, погрешность может составить до 0,4 дптр. Уменьшение ГПК после КЭП требует внесения поправок в расчет ИОЛ в сторону уменьшения ее силы.

Во многих современных формулах расчета ИОЛ используется показатель ТХ, увеличение аксиального размера которого после КЭП будет также вносить погрешность в получение прогнозируемого значения искусственного хрусталика.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КЭП приводит к достоверному изменению практически всех изученных параметров глаза. Изменение ПЗО, глубины ПК, ТХ и ГДР в результате экстрасклеральной хирургии оказывает непосредственное влияние на ЭПЛ. Достоверно и значимо для расчета силы интраокулярной линзы увеличивается ПЗО за счет роста размера ГСК при уменьшении ГПК и увеличении ТХ. Указанные величины входят во все современные формулы расчета, что определяет важность прогнозирования их динамики после КЭП в целях корректировки вычислений при планируемой одномоментной замене хрусталика. Средний показатель кератометрии достоверно не меняется после наложения круговой пломбы, однако показано достоверное изменение цилиндрического компонента, что может повлиять на выбор типа ИОЛ и результат в послеоперационном периоде. Кроме того, не все приборы смогли произвести биометрию в заданных условиях. Наиболее

результативным и достоверным методом оказалась оптическая низкокогерентная рефлектометрия, представленная Lenstar LS 900, позволяющая производить биометрию в 100 % случаев на фоне отслойки сетчатки, в том числе с использованием ручной корректировки.

Соотношение количества удачной биометрии в автоматическом режиме с частотой возникновения необходимости ручной корректировки при использовании спектральной оптической когерентной томографии REVO SOCT Copernicus представляют его наименее результативным, позволяющим в меньшем количестве случаев выполнять достоверное определение аксиальных расстояний. Возможность внесения поправок в измерения вручную и отсутствие в программном обеспечении формул расчета ИОЛ позволяют его использовать как дополнительный, уточняющий метод биометрии, но не расчета силы ИОЛ. Одномерное ультразвуковое А-сканирование продолжает быть актуальным и достаточно точным способом биометрии в случаях, когда использование оптических методик до оперативного лечения отслойки сетчатки с предполагаемой факоэмульсификацией катаракты и одномоментной имплантацией ИОЛ не представляется возможным. Двухмерное В-сканирование является наименее точным методом, позволяющим производить биометрию только вручную, однако в некоторых случаях продолжает оставаться единственно возможным способом получения данных ПЗО до экстрасклеральной хирургии.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Куликов А.Н. — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка статьи к публикации;
Даниленко Е.В. — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка статьи к публикации;
Кузнецов А.Р. — сбор данных и их интерпретация, написание статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Донцова Ю.А., Шишкин М.М. Эффективность кругового эписклерального пломбирования в системе витреоретинальной хирургии отслоек сетчатки, осложненных передней витреоретинопатией. *Практическая медицина.* 2018;16(4):71–73. [Dontsova Yu.A., Shishkin M.M. Effectiveness of scleral buckle in the system of vitreoretinal surgery of retinal detachments complicated by anterior proliferative vitreoretinopathy. Practical medicine = *Prakticheskaya medicina*. 2018;16(4):71–73 (In Russ.)]. DOI: 1032000/2072-1757-2018-16-4-71-73
2. Донцова Ю.А., Шишкин М.М. Оценка эффективности комбинированной хирургии регматогенной отслойки сетчатки, осложненной пролиферативной витреоретинопатией, стадия С. *Современные технологии в офтальмологии.* 2020;32(1):129–131. [Dontsova Yu.A., Shishkin M.M. Evaluation of the effectiveness of combined surgery of regmatogenous retinal detachment complicated by proliferative vitreoretinopathy, stage C. Modern technologies in ophthalmology = *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii.* 2020;32(1):129–131 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/2312-4911-2020-2-129-131
3. Чурашов С.В., Куликов А.Н., Шевалова Т.Н. Функциональные и анатомические исходы лечения «нижних» рецидивов отслоек сетчатки в зависимости от объема хирургического вмешательства. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова.* 2021;16(1):99–102. [Churashov S.V., Kulikov A.N., Shevalova T.N. The functional and anatomical outcomes in inferior recurrence retinal detachment depending on the surgical approach. Bulletin of Pirogov national medical & surgical center = *Vestnik nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova.* 2021;16(1):99–102 (In Russ.)]. DOI: 10.25881/BPNMSC.2021.10.43.017
4. Куликов А.Н., Кокарева Е.В., Кузнецов А.Р. Особенности оптической биометрии глаз с силиконовой тампонадой стекловидной камеры. *Офтальмологические ведомости.* 2018;11(3):15–20. [Kulikov A.N., Kokareva E.V., Kuznetsov A.R. Optical biometry features in silicon oil filled eyes. Ophthalmology Journal = *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2018;11(3):15–20 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2021-4-769-777
5. Куликов А.Н., Даниленко Е.В., Кузнецов А.Р. Оптическая биометрия до и после хирургического лечения витреоретинальной патологии с использованием силиконового масла. *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2021;16(1):115–117. [Kulikov A.N., Danilenko E.V., Kuznetsov A.R. Optical biometry before and after surgical treatment of vitreoretinal pathology using silicone oil. Bulletin of Pirogov national medical & surgical center = *Vestnik nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova.* 2021;16(1):115–117 (In Russ.)]. DOI: 10.25881/BPNMSC.2021.91.36.021
6. Burton T.C., Herron B.E., Ossoinig K.C. Axial length changes after retinal detachment surgery. *Am J Ophthalmol*. 1977;83(1):59–62. DOI: 10.1016/0002-9394(77)90192-1
7. Tanihara H., Negi A., Kawano S., Ishigouoka H. Axial Length of Eyes with Rhegmatogenous Retinal Detachment. *Ophthalmologica*. 1993;206(2):76–82. DOI: 10.1159/000310367
8. Malukiewicz-Wisniewska G., Stafiej J. Changes in axial length after retinal detachment surgery. *Eur J Ophthalmol.* 1999;9(2):115–119. DOI: 10.1177/112067219900900207
9. Randleman J.B., Hewitt S.M., Stulting R.D. Refractive changes after posterior segment surgery. *Ophthalmol Clin N Am.* 2004;17:521–526. DOI: 10.1016/j.ohc.2004.06.002
10. Балашевич Л.И, Анкудинова С.В. Влияние витреоретинальных вмешательств на оптическую систему глаза. *Офтальмологические ведомости*. 2008;1(2):28–34. [Balashevich L.I., Ankudinova S.V. The Effect of Vitreoretinal Surgery on the Optical System of the eye. Ophthalmology journal = *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2008;1(2):28–34 (In Russ.)].
11. Huang C., Zhang T., Liu J., Ji Q., Tan R. Changes in axial length, central cornea thickness, and anterior chamber depth after rhegmatogenous retinal detachment repair. *BMC Ophthalmol.* 2016;16:121.
12. Ophir S.S., Friehmann A., Rubowitz A. Circumferential silicone sponge scleral buckling induced axial length changes: case series and comparison to literature. *Int J Retina Vitreous.* 2017;3:10.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Куликов Алексей Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры (клиники) офтальмологии
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Даниленко Екатерина Владимировна
кандидат медицинских наук, заведующая офтальмологическим отделением (неотложной помощи) клиники офтальмологии
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Кузнецов Александр Романович
врач-офтальмолог офтальмологического отделения (неотложной помощи) клиники офтальмологии
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-6384-0117

ABOUT THE AUTHORS

Military Medical Academy named after S.M. Kirov
Kulikov Alexey N.
MD, Professor, head of Ophthalmology department
Academician Lebedev str., 6, Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation

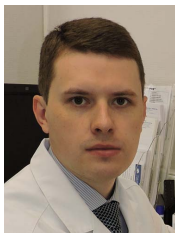
Military Medical Academy named after S.M. Kirov
Danilenko Ekaterina V.
PhD, head of the hospital urgent care department of Ophthalmology department
Academician Lebedev str., 6, Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation

Military Medical Academy named after S.M. Kirov
Kuznetsov Alexandr R.
ophthalmologist of the Ophthalmological department
Academician Lebedev str., 6, Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-6384-011

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-500-505

поступила 08.02.21
was received 08.02.21

Определение положения интраокулярной линзы после шовной фиксации к радужной оболочке в отсроченном послеоперационном периоде при помощи оптической когерентной томографии





В.Н. Никитин Д.И. Иванов

АО «Екатеринбургский центр МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова»
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):500–505**

Введение. Внутрикапсульное положение ИОЛ является наилучшим с точки зрения оптики, а в анатомическом смысле приводит к формированию у пациента новой структуры — комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» (КИКМ). Стабильное положение ИОЛ в послеоперационном периоде в ряде случаев может быть нарушено по причине фиброза капсульного мешка либо прогрессирующего инволюционного разрушения зонулярной связки на фоне псевдоэксфолиативного синдрома. Нарушение правильного положения оптики ИОЛ (наклон/децентрация) приводит к снижению зрения и появлению оптических аберраций. КИКМ является динамической структурой с точки зрения архитектоники. Уплотнение капсульных листков, увеличение размера экваториальных хрусталиковых масс (кольца Земмеринга) могут привести к изменению положения ИОЛ в отсроченном послеоперационном периоде. Точное определение данных параметров принципиально для оценки влияния на зрительные функции. Существующие методы определения положения ИОЛ основаны на разных принципах, поэтому сравнение параметров, полученных на разных приборах, некорректно**. Цель:** разработать метод по определению наклона и децентрации интраокулярной линзы (ИОЛ) при помощи оптической когерентной томографии (Optovue, AS-OCT), а также определить данные параметры после шовной фиксации комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» к радужной оболочке в отсроченном послеоперационном периоде. **Пациенты и методы.** Проведена оценка параметров 50 глаз, прооперированных в период 2014–2016 гг. по поводу дислокации КИКМ. Данные пациенты были повторно обследованы спустя 5 лет и более. Определение положения ИОЛ проводилось при помощи оптической когерентной томографии (Optovue, AS-OCT) с использованием протокола сканирования Cornea Crossline. Для оценки полученных параметров и отклонения их от нормы проведено сравнение исследуемой группы с группой из 30 артифакичных глаз и с высокой некорригированной остротой зрения. **Результаты.** В исследуемой группе получены следующие результаты: среднее значение угла наклона в горизонтальном меридиане ИОЛ составило 3,02° ± 2,04°, в вертикальном меридиане — 2,39° ± 1,40°. Децентрация относительно центра немидриатического зрачка составила в горизонтальном меридиане 396 ± 222 мкм, в вертикальном меридиане 455 ± 278 мкм. В группе сравнения: среднее значение угла наклона в горизонтальном меридиане ИОЛ составило 3,04° ± 1,28°, в вертикальном меридиане 1,43° ± 0,53°, децентрация относительно центра немидриатического зрачка в горизонтальном меридиане — 190 ± 114 мкм, в вертикальном меридиане 259 ± 108 мкм ($p < 0,05$). **Заключение.** Разработанный метод позволяет бесконтактно определять положение ИОЛ (наклон/децентрация) при помощи оптической когерентной томографии (Optovue, AS-OCT). Полученные данные позволяют говорить о стабильном правильном фронтальном положении оптики ИОЛ при использовании шовной фиксации КИКМ к радужной оболочке в отсроченном послеоперационном периоде.

Ключевые слова: наклон/децентрация ИОЛ, контракционный капсулярный синдром, подшивание ИОЛ к радужке

Для цитирования: Иванов Д.И., Никитин В.Н. Определение положения интраокулярной линзы после шовной фиксации к радужной оболочке в отсроченном послеоперационном периоде при помощи оптической когерентной томографии. *Офтальмология.* 2022;19(3):500–505. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-500-505

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Definition of Intraocular Lens Position after Suture Fixation to the Iris in Remote Post-Op Period with Optical Coherence Tomography

V.N. Nikitin, D.I. Ivanov

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
A. Bardina str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):500–505

Introduction. Intracapsular IOL position is optimal from optical point of view and in anatomical sense results in formation of a new structure — IOL-capsular bag complex (ICBC). Stable IOL position in post-op period in some cases may be disturbed in some cases due to capsular bag fibrosis or progressive involution zonulolysis against the background of pseudoexfoliation syndrome. The disturbance of correct IOL optic part position (tilt/decentration) results in a decrease of visual acuity and appearance of optic aberrations. ICBC is a dynamic structure from architectonic point of view. Fibrosis of capsular sheets and increase of equatorial cortex (Zommering ring) may result to IOL shift in long term post-op period. Accurate definition of these parameters is crucial for estimation of impact on visual functions. The existing methods of IOL position definition are based on various principles, therefore, it is not correct to compare the parameters obtained with various devices. **Pursope.** To develop a method of IOL tilt and decentration definition with optical coherence tomography (Optovue, AS-OCT) and to define these parameters after suture fixation of IOL-capsular bag complex to the iris in remote post-op period. **Methods.** The parameters of 50 eyes operated from 2014 to 2016 for ICBC dislocation were estimated. The patients were examined again in 5 years or later. Definition of IOL position was performed with optical coherence tomography (Optovue, AS-OCT) using Cornea Crossline protocol. For estimation of obtained parameters and their deviation from normal the study group was compared with a control group of 30 pseudophakic eyes with high uncorrected visual acuity. Results. In the study group the following data was obtained. Mean value of IOL tilt angle was 3.02 ± 2.04° in the horizontal meridian and 2.39 ± 1.4° in the vertical meridian. Decentration from the center of non-mydriatic pupil was 396 ± 222 microns in the horizontal meridian and 455 ± 278 microns in the vertical meridian. In the control group mean value of IOL tilt angle was 3.04° ± 1.28° in the horizontal meridian and 1.43° ± 0.53° in the vertical meridian. Decentration from the center of non-mydriatic pupil was 190 ± 114 microns in the horizontal meridian and 259 ± 108 microns in the vertical meridian. The difference between the groups is statistically significant ($p < 0,05$). **Conclusion.** The developed method allows non-contact definition of IOL position (tilt/decentration) with optical coherence tomography (Optovue, AS-OCT). The obtained data shows stable correct frontal position of IOL optic part in remote post-op period after suture fixation of ICBC to the iris.

Keywords: IOL tilt / decentration, contraction capsular syndrome, IOL suturing to the iris

For citation: Nikitin V.N., Ivanov D.I. Definition of Intraocular Lens Position after Suture Fixation to the Iris in Remote Post-Op Period with Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(3):500–505. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-500-505

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Высокие требования пациентов с катарактой к качеству зрения после операции приводят к совершенствованию материалов, моделей и типов имплантируемых интраокулярных линз [1]. Внутрикапсульное положение ИОЛ является наилучшим с точки зрения оптики, а в анатомическом смысле приводит к формированию у пациента новой структуры, называемой комплекс «ИОЛ — капсульный мешок» (КИКМ).

В послеоперационном периоде существуют состояния, которые приводят к нарушению правильного и стабильного положения ИОЛ. Патогенетической основой таких процессов является изменение структуры капсульного мешка либо нарушение связочного аппарата хрусталика, а также их сочетание [2].

В настоящее время основным принципом лечения дислокации КИКМ при фиброзных изменениях капсульного мешка является анатомическое восстановление положения КИКМ, причем используются различные методы фиксации к склере и радужной оболочке [3–7].

В свою очередь, КИКМ является динамической структурой с точки зрения архитектоники. Уплотнение и фиброзирование капсульных листков, увеличение размера экваториальных хрусталиковых масс (кольца Земмеринга) могут привести к изменению положения ИОЛ (наклон/децентрация). Данные изменения происходят и после шовной фиксации дислоцированного КИКМ, поэтому актуальным является оценка данных параметров в отсроченном послеоперационном периоде.

Наклон и децентрация ИОЛ негативно влияют на зрительные функции, вызывая оптические аберрации, а в некоторых случаях снижают остроту зрения [8]. В связи с этим точное измерение данных параметров имеет решающее значение для оценки влияния на зрительные функции.

Принято определять наклон ИОЛ как угол между эталонной осью и плоскостью ИОЛ, а децентрацию ИОЛ как дистанцию между центром ИОЛ и эталонной осью. Однако, несмотря на кажущуюся простоту, в клинической практике нет единого метода определения указанных параметров. Существующие устройства используют

различные опорные оси (ось плоскости зрачка / зрительная ось / оптическая ось), поэтому сравнивать полученные данные при применении различных приборов некорректно.

Различие в определении оси-константы может быть обусловлено в том числе и клиническими ситуациями, в которых значительно нарушаются привычные анатомические взаимоотношения. Так, использование оси плоскости радужки для определения параметров положения ИОЛ при контракционном капсулярном синдроме не всегда информативно, так как контракционный фиброз капсульного мешка приводит не только к фронтальному наклону КИКМ, но и контакту с радужной оболочкой с изменением ее профиля, что показано на рисунке 1.

Основные принципы, используемые в современных устройствах для определения положения ИОЛ, отражены в методе Пуркинье [9], исследовании по Шеймпфлюгу [10], ультразвуковой биомикроскопии [11] и при ОКТ переднего отрезка глаза (AS-OCT) [12].

Метод Пуркинье, предложенный в 1988 году, основан на получении изображения переднего отрезка глаза при помощи специальной коаксиальной камеры. В дальнейшем производят фиксацию узловых точек передней и задней поверхности роговицы, а также передней и задней поверхности линзы с дальнейшим расчетом положения ИОЛ. Метод имеет хорошую воспроизводимость, но требует мидриаза, а также критичен в отношении положения глазного яблока [13, 14].

Исследование по Шеймпфлюгу представляет собой получение изображения переднего отрезка глаза в различных меридианах при помощи приборов, имеющих так называемую Шеймпфлюг-камеру. Данное оборудование содержит встроенные алгоритмы и программное обеспечение, позволяет определять центр зрачка и плоскость передней поверхности ИОЛ. За эталонную принимается ось, проходящая через верхушку роговицы и геометрический центр зрачка. С учетом необходимости для измерения мидриаза (не менее 6 мм) имеется вероятность отклонения центра зрачка со смещением всей опорной оси [15–17].

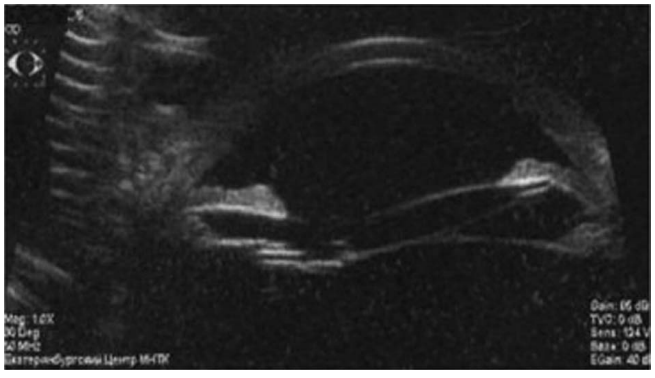


Рис. 1. Фронтальный наклон КИКМ при контракционном капсулярном синдроме с изменением профиля радужной оболочки.

Fig. 1. Frontal tilt of the ICBC in contractile capsular syndrome with a change in the profile of the iris

Ультразвуковая биомикроскопия позволяет получать изображение структур переднего отрезка глаза с достаточным для измерений разрешением. Данный метод является контактным, а также применяется в вынужденном лежачем положении пациента, что может приводить к изменению анатомо-топографических характеристик структур переднего отрезка глаза. В клинической практике метод чаще используется как качественный для определения стабильности положения ИОЛ после различных методов фиксации, реже как количественный, для определения положения ИОЛ [18–21].

Оптическая когерентная томография переднего отрезка глаза эволюционно является более эффективным методом измерения положения ИОЛ, поскольку использует зрительную ось. Данная ось предпочтительна для сравнительной оценки топографического расположения, так как при правильной фиксации взора является неизменной. Возможность исследования на немидриатических глазах позволяет свести к минимуму погрешность измерений, связанную с различным тонусом цилиарной мышцы (при определении наклона ИОЛ) и смещением центра зрачка при различном его диаметре (при определении децентрации относительно центра зрачка). [12].

Существуют когерентные томографы для переднего отрезка глаза, которые могут автоматически рассчитывать наклон и децентрацию ИОЛ (Casia2, TOMEY GmbH). Использование универсальных томографов (RTVue, Optovue Inc) требует для расчета положения ИОЛ компьютерной обработки изображения. Прибор Optovue, используя протокол переднего отрезка Cornea Crossline, позволяет получать фронтальные изображения ИОЛ в перпендикулярных меридианах с возможностью выбора шага 5 градусов.

С учетом бесконтактного измерения, высокой воспроизводимости данных при повторных исследованиях, отсутствии влияния размера и формы зрачка использование метода оптической когерентной томографии для определения положения ИОЛ удобно и предпочтительно в клинической практике [22].

Цель: разработать метод по определению наклона и децентрации интраокулярной линзы (ИОЛ) при помощи оптической когерентной томографии, а также оценить данные параметры после шовной фиксации комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» к радужной оболочке в отсроченном постоперационном периоде.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для определения угла наклона ИОЛ необходимо точно знать плоскость ИОЛ. Особенностью использования изображения, получаемого ОКТ RTVue (Optovue, USA) в протоколе сканирования Cornea Crossline, является то, что видимый срез ИОЛ ограничен размером зрачка, так как прибор оптический. В соответствии с этим

нельзя провести линию, соединяющую края ИОЛ, которая явилась бы линией плоскости ИОЛ. Модели ИОЛ с асферической оптикой имеют более плоскую переднюю поверхность по сравнению с задней, поэтому у данных типов ИОЛ можно определить плоскость ИОЛ, которая с небольшой погрешностью будет совпадать с передней поверхностью ИОЛ. Однако у сферических линз и передняя, и задняя поверхность ИОЛ имеют определенный радиус, поэтому в данном случае определение плоскости ИОЛ затруднительно, более того, при увеличении диоптрийности ИОЛ радиус передней и задней поверхности уменьшается (ИОЛ становится более выпуклой) (рис. 2).

Предлагаемый метод, используемый для определения плоскости ИОЛ, основан на принципе геометрической соразмерности и пропорциональной форме интраокулярной линзы, согласно которому каждому отрезку данной длины, определяющему толщину ИОЛ в конкретном месте, будет соответствовать такой же симметрично расположенный отрезок с другой стороны относительно центра ИОЛ[1].

Описание способа определения положения ИОЛ (рис. 3).

Проводят оптическую когерентную томографию переднего отрезка глаза на приборе Optovue (США), используя протокол сканирования Cornea Crossline, позволяющий получить изображение профиля радужки 1, передней 2 и задней 3 поверхности интраокулярной линзы 4. Далее при обзоре снимка View B-scans производят поочередно открытие изображений, полученных в противоположных меридианах. При работе с изображением используют измерения в меню Analyze. В пределах видимого среза интраокулярной линзы 4, ближе к зрачковому краю 5 при помощи инструмента измерения Point Line строят линию 6 параллельно ходу луча 7 томографа, на которой от передней 2 поверхности ИОЛ 4 до задней 3 отмечают первый отрезок 8 и определяют его длину. Затем у другого зрачкового края параллельно ходу луча 7 томографа отмечают линию 9, на которой расстояние от переднего 2 до заднего 3 края интраокулярной линзы равно по длине первому отрезку 8. Строят второй отрезок 10. Далее определяют середины первого 8 и второго 10 отрезков, соединяют их третьим отрезком 11, через который проходит плоскость 12 интраокулярной линзы 4. Середина 13 третьего отрезка 11 является центром интраокулярной линзы 4. Далее определяют положение интраокулярной линзы 4. Для этого первым этапом определяют угол 14 между плоскостью 12 интраокулярной линзы 4 и контрольной линией 7 хода луча томографа (зрительная ось). Вторым этапом определяют размер децентрации относительно середины диаметра зрачка в исследуемом меридиане. Для этого определяют размер отрезка 15, построенного по зрачковому краю в исследуемом меридиане. Определяют середину 16 данного отрезка 15, что соответствует центру зрачка в исследуемом меридиане. Определяют расстояние 17 между центром зрачка и центром интраокулярной линзы.

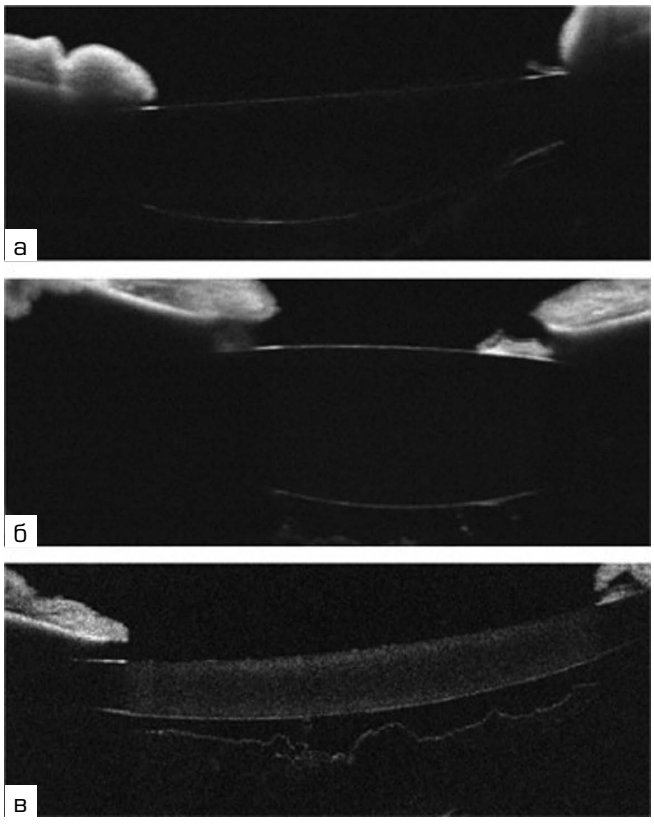


Рис. 2. ОСТ изображения профилей различных ИОЛ: а — асферическая ИОЛ; б— сферическая ИОЛ; в — ИОЛ малой диоптрийности

Fig. 2. OCT images of profiles of various IOLs: a — aspherical IOL; б — spherical IO; в — low-diopter IOL

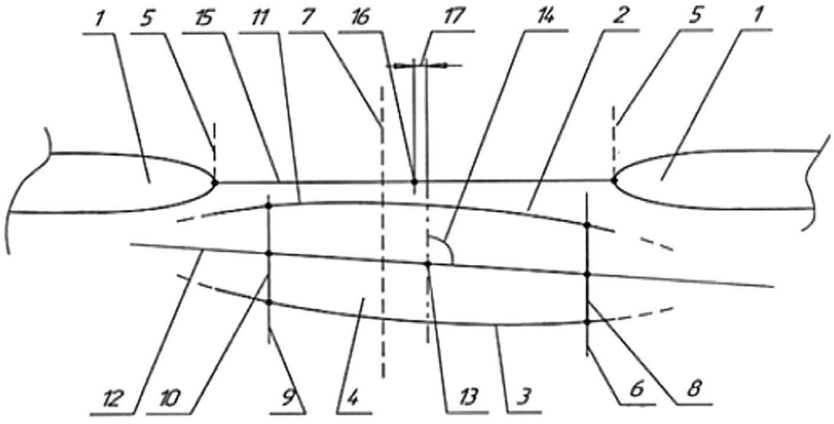


Рис. 3. Схема определения положения интраокулярной линзы

Fig. 3. Scheme for the intraocular lens determining of the position

[1] Заявка на выдачу патента на изобретение RU 2021121464 от 19.07.2021.

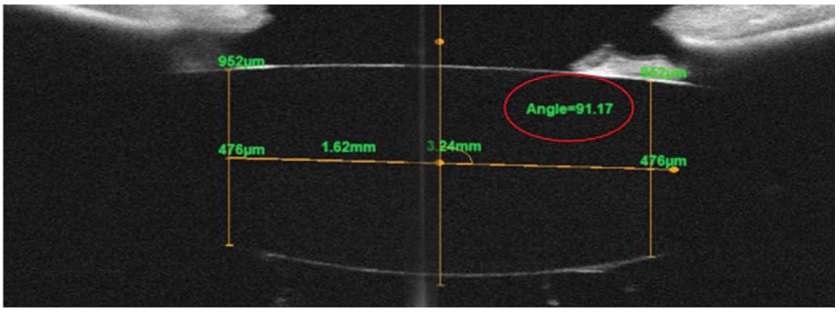


Рис. 4. Наклон ИОЛ относительно зрительной оси 1,17°

Fig. 4. IOL tilt relative to the visual axis 1.17°

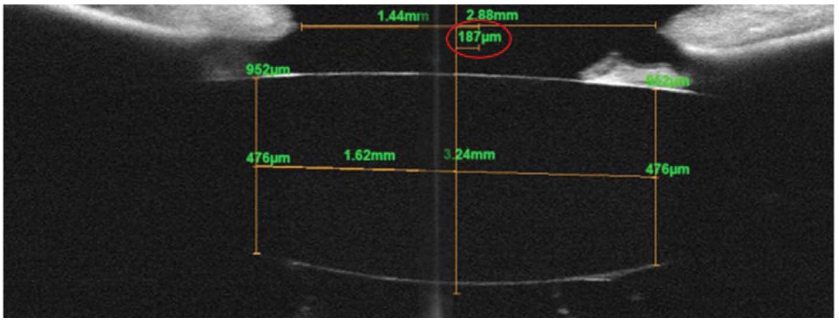


Рис. 5. Децентрация ИОЛ в исследуемом меридиане 187 мкм

Fig. 5. Decentration of the IOL in the investigated meridian 187 microns

Для определения угла наклона ИОЛ производится измерение угла между контрольной линией хода луча томографа (зрительная ось) и плоскостью ИОЛ. Углом наклона будет считаться разница между полученным значением и прямым углом 90° (рис. 4).

После определения центра ИОЛ определяют величину децентрации относительно середины диаметра зрачка в исследуемом меридиане (рис. 5).

Данный способ позволяет оценить плоскость и центр различных моделей ИОЛ, необходимые для определения угла наклона и децентрации ИОЛ.

По описанному методу проведена оценка параметров 50 глаз, прооперированных в период 2014–2016 гг. по поводу дислокации КИКМ. Данные пациенты были повторно приглашены спустя 5 лет и более. Обследование для определения положения ИОЛ проводилось при помощи оптической когерентной томографии (Optovue, AS-OCT) с использованием протокола сканирования Cornea Crossline. Измерение параметров производилось в двух меридианах (горизонтальном и вертикальном).

Для оценки полученных параметров и отклонения их от нормы проведено сравнение исследуемой группы с группой 30 артифакичных глаз с высокой некорригированной остротой зрения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследуемой группе получены следующие результаты. Среднее значение угла наклона в горизонтальном меридиане ИОЛ составило 3,02° ± 2,04°, в вертикальном меридиане 2,39° ± 1,40°, децентрация относительно центра немидриатического зрачка — в горизонтальном меридиане 396 ± 222 мкм, в вертикальном меридиане 455 ± 278 мкм. В группе сравнения: среднее значение угла наклона в горизонтальном меридиане ИОЛ составило 3,04° ± 1,28°, в вертикальном меридиане 1,43° ± 0,53°, децентрация относительно центра немидриатического зрачка — в горизонтальном меридиане 190 ± 114 мкм, в вертикальном меридиане 259 ± 108 мкм. Различия в сравниваемых группах достоверны ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В отсроченном послеоперационном периоде после шовной фиксации КИКМ к радужной оболочке не выявлено значительного нарушения положения ИОЛ, что говорит о надежности данной технологии.

В настоящее время методы определения положения ИОЛ (наклон/децентрация) претерпели значительные изменения в связи с появлением нового высокоточного оборудования. Однако сопоставимость данных, полученных при использовании разных приборов, не доказана с учетом низкой воспроизводимости некоторых методов.

Оптическая когерентная томография, позволяя получать высокоточные снимки и использовать зрительную ось в качестве ориентира, имеет явные преимущества для оценки топографических параметров.

Сравнение показателей наклона ИОЛ в двух меридианах в исследуемой группе и группе сравнения говорит о незначительной разнице исследуемых параметров, что указывает на правильное фронтальное положение

Таблица 1. Параметры положения ИОЛ в исследуемой группе и группе сравнения ($p < 0,05$)

Table 1. Parameters of IOL position in the study group and the comparison group ($p < 0.05$)

		Исследуемая группа / Study group	Группа сравнения / Comparison group
Наклон Incline	Горизонтальный меридиан / Horizontal meridian	3,02° ± 2,04°	3,04° ± 1,28°
	Вертикальный меридиан / Vertical meridian	2,39° ± 1,40°	1,43° ± 0,53°
Децентрация Decentration	Горизонтальный меридиан / Horizontal meridian	396 ± 222 мкм	190 ± 114 мкм
	Вертикальный меридиан / Vertical meridian	455 ± 278 мкм	259 ± 108 мкм

Контактная информация: Никитин Владимир Николаевич Wladimir.dok@gmail.com

оптики ИОЛ. Согласно имеющимся в литературе данным, наклон в 2–3° и децентрация на 200–300 мкм клинически незаметны для любого дизайна ИОЛ [23].

Значимые отличия по децентрации ИОЛ требуют дальнейшего изучения в части влияния на аберрации волнового фронта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный метод дает возможность бесконтактно определять положение ИОЛ (наклон/децентрация) при помощи оптической когерентной томографии (Optovue, AS-OCT). Полученные данные позволяют говорить о правильном фронтальном положении оптики ИОЛ при использовании шовной фиксации КИКМ к радужной оболочке.

Полученные параметры децентрации ИОЛ требуют дальнейшего изучения в части влияния на аберрации волнового фронта.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Никитин В. Н. — написание текста, техническое редактирование;
Иванов Д. И. — научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kamiya K., Igarashi A., Hayashi K., Negishi K., Sato M., Bissen-Miyajima H. A multicenter prospective cohort study on refractive surgery in 15 011 eyes. *Am J Ophthalmol.* 2017;175:159–168. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.12.009
2. Белоноженко Я.В., Сорокин Е.Л. Возможности профилактики дислокации комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» у больных с легкой степенью подвывиха хрусталика при выполнении факоэмульсификации возрастной катаракты. *Офтальмологические ведомости.* 2012;5(3):42–47. [Belonozhenko Ya.V., Sorokin E.L. Prevention of «IOL — capsular bag» dislocation in patients with mild degree of lens subluxation at the time of cataract phacoemulsification. Ophthalmology journal = *Oftal'mologicheskiye vedomosti.* 2012;5(3):42–47 (In Russ.)].
3. Hoffman R., Fine I., Packer M. Scleral fixation without conjunctival dissection. *J. Cataract Refract. Surg.* 2006;11(32):1907–1912. DOI: 10.1016/j.jcrs.2006.05.029
4. Szurman P., Petermeier K., Aisenbrey S. Z-suture: a new knotless technique for transscleral suture fixation of intraocular implants. *Br. J. Ophthalmol.* 2010;2(94):167–169. DOI: 10.1136/bjo.2009.162180
5. Кожухов А.А., Капранов Д.О., Казакова М.В. Наш опыт фиксации заднекамерной ИОЛ после факоэмульсификации катаракты, осложненной нарушением капсульной поддержки хрусталика. Клинические случаи. *Российский офтальмологический журнал.* 2018;2(11):54–57. [Kozhuhov A.A., Kapranov D.O., Kazakova M.V. Our experience of fixation of the posterior chamber IOL after phacoemulsification of cataract complicated by a violation of the capsular support of the lens. Clinical cases. Russian Ophthalmological Journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2018;2(11):54–57 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-54-57
6. Иванов Д.И., Кремешков М.В., Бардасов Д.Б Технология и результаты лечения люксированных и сублюксированных комплексов интраокулярной линзы с капсульным мешком. *Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии.* 2011;4:23–24. [Ivanov D.I., Kremeshkov M.V., Bardasov D.B. Technology and results of treatment of luxated and subluxated complexes of an intraocular lens with a capsular bag. Modern technologies of cataract and refractive surgery = *Sovremennye tekhnologii kataraktal'noy i refrakcionnoy hirurgii.* 2011;4:23–24 (In Russ.)].
7. Soiberman U., Pan Q., Daoud Y. Iris suture fixation of subluxated intraocular lenses. *Am. J. Ophthalmol.* 2015;159:353–359. DOI: 10.1016/j.ajo.2014.11.009
8. Hayashi K., Hayashi H., Nakao F., Hayashi F. Correlation between pupillary size and intraocular lens decentration and visual acuity of a zonal-progressive multifocal lens and a monofocal lens. *Ophthalmology.* 2001;108:2011–2017. DOI: 10.1016/S0161-6420(01)00756-4
9. Turuwhenua J. Reconstructing ocular surfaces by Purkinje images using an exact ray approach: Estimating IOL decenter and tilt. *Ophthalmic Physiol. Opt.* 2010;30:43–54. DOI: 10.1111/j.1475-1313.2009.00692.x
10. Sasaki K., Sakamoto Y., Shibata T., Nakaizumi H., Emori Y. Measurement of postoperative intraocular lens tilting and decentration using Scheimpflug images. *J. Cataract Refract. Surg.* 1989;15:454–457. DOI: 10.1016/S0886-3350(89)80071-9
11. Ang G.S., Duncan L., Atta H.R. Ultrasound biomicroscopic study of the stability of intraocular lens implants after phacoemulsification cataract surgery. *Acta Ophthalmol.* 2012;90:168–172. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2010.01880.x
12. Wang X., Dong J., Wu Q. IOL tilt and decentration estimation from 3 dimensional reconstruction of OCT image. *PLoS ONE.* 2013;8:e59109. DOI: 10.1371/journal.pone.0059109
13. de Castro A., Rosales P., Marcos S. Tilt and decentration of intraocular lenses in vivo from Purkinje and Scheimpflug imaging. Validation study. *J. Cataract Refract. Surg.* 2007;33:418–429. DOI: 10.1016/j.jcrs.2006.10.054
14. Phillips P., Pérez-Emmanuelli J., Rosskothen H.D., Koester C.J. Measurement of intraocular lens decentration and tilt in vivo. *J. Cataract Refract. Surg.* 1988;14:129–135. DOI: 10.1016/S0886-3350(88)80086-5
15. Nishi Y., Hirnschall N., Crnej A., Gangwani V., Tabernero J., Artal P., Findl O. Reproducibility of intraocular lens decentration and tilt measurement using a clinical Purkinje meter. *J. Cataract Refract. Surg.* 2010;36:1529–1535. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.03.043
16. Uzel M.M., Ozates S., Koc M., Taslipinar Uzel A.G., Yılmazbaş P. Decentration and tilt of intraocular lens after posterior capsulotomy. *Semin. Ophthalmol.* 2018;33:766–771. DOI: 10.1080/08820538.2018.1443146
17. Rosales P., De Castro A., Jiménez-Alfaro I., Marcos S. Intraocular lens alignment from purkinje and Scheimpflug imaging. *Clin. Exp. Optom.* 2010;93:400–408. DOI: 10.1111/j.1444-0938.2010.00514.x
18. Marianelli B.F., Mendes T.S., de Almeida Manzano R.P., Garcia P.N., Teixeira I.C. Observational study of intraocular lens tilt in sutureless intrascleral fixation versus standard transscleral suture fixation determined by ultrasound biomicroscopy. *Int. J. Retina Vitreous.* 2019;5:33. DOI: 10.1186/s40942-019-0182-y
19. Li L., Wang K., Yan Y., Song X., Liu Z. Research on calculation of the IOL tilt and decentration based on surface fitting. *Computational and Mathematical Methods in Medicine. Mathematical Methods in Biomedical Imaging.* 2013. DOI: 10.1155/2013/5725303
20. Mura J.J., Pavlin C.J., Condon G.P., Belovay G.W., Kranemann C.F., Ishikawa H., Ahmed I.I.K. Ultrasound biomicroscopic analysis of iris-sutured foldable posterior chamber intraocular lenses. *Am. J. Ophthalmol.* 2010;149:245–252.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.08.022
21. Vasavada A.R., Raj S.M., Karve S., Vasavada V., Theoulakis P. Retrospective ultrasound biomicroscopic analysis of single-piece sulcus-fixated acrylic intraocular lenses. *J. Cataract Refract. Surg.* 2010;36:771–777. DOI: 10.1016/j.jcrs.2009.11.027
22. Chen X., Gu X., Wang W., Xiao W., Jin G., Wang L., Dai Y., Zhang E., Ruan X., Liu Z. The characteristics and factors associated with intraocular lens tilt and decentration after cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 2020;46:1126–1131. DOI: 10.1097/j.jcrs.0000000000000219
23. Ale J.B. Intraocular lens tilt and decentration: A concern for contemporary IOL designs. *Nepal. J. Ophthalmol.* 2011;3:68–77. DOI: 10.3126/nepjoph.v3i1.4281

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО Екатеринбургский центр МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова»
Иванов Дмитрий Иванович
доктор медицинских наук, заведующий II хирургическим отделением, врач-офтальмохирург
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

АО Екатеринбургский центр МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова»
Никитин Владимир Николаевич
врач-офтальмохирург II хирургического отделения
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

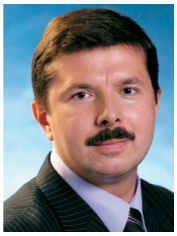
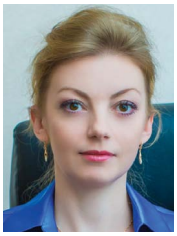
Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Ivanov Dmitry I.
MD, head of II Surgical department, ophthalmosurgeon
A. Bardin str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Nikitin Vladimir N.
ophthalmosurgeon of II Surgical department
A. Bardina str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-506-514

поступила 20.06.22
was received 20.06.22

Применение микроимпульсного и непрерывного лазерного излучения при навигационном топографически ориентированном лечении фокального диабетического макулярного отека



П.Л. Володин[1] Е.В. Иванова[1] Е.Ю. Полякова[1] А.В. Фомин[2]

А.И. Баталов[1]

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

[2] АО «Трейдомед Инвест»
ул. Марксистская, 3, стр. 1, Москва, 109147, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):506–514**

Цель — проанализировать клиническую эффективность субпорогового лазерного лечения фокального диабетического макулярного отека (ДМО) в непрерывном и микроимпульсном режиме с использованием навигационной системы на основе данных оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТ-А). **Пациенты и методы.** Под наблюдением находились 33 пациента (33 глаза) с фокальным ДМО до и после лазерного лечения. Всем пациентам выполняли ОКТ-А высокого разрешения по протоколу HD Angio Retina 6×6 мм на приборах RTVue-100 XR Avanti (Optovue, США) и SOLIX (Optovue, США). Высота отека в фовеа составила в среднем по группе 304,5 ± 5,4 мкм, в зоне отека за пределами фовеа — в среднем 336,5 ± 7,5 мкм, исходная максимально корригированная острота зрения (МКОЗ) — 0,75 ± 0,06. Центральная светочувствительность (СЧ) до лечения составила 24,10 ± 0,48 дБ. Лечение осуществлялось с помощью навигационной лазерной системы NAVILAS 577S (OD-OS, Германия). Результаты оценивали в сроки 1, 3 и 6 месяцев после лечения. **Результаты.** Через 1 месяц после лазерного лечения центральная толщина сетчатки (ЦТС) в среднем по группе составила: в фовеа — 294,00 ± 5,38 мкм, за пределами фовеа — 318,50 ± 6,44 мкм. МКОЗ повысилась в среднем до 0,80 ± 0,06; СЧ центральной зоны — до 24,65 ± 0,47 дБ. Через 3 месяца наблюдалось дальнейшее снижение высоты отека (ЦТС в фовеа составила 252,50 ± 2,19 мкм, за пределами фовеа — 280,50 ± 3,75 мкм). МКОЗ повысилась в среднем по группе до 0,85 ± 0,06, СЧ центральной зоны — 25,50 ± 0,30 дБ. Через 6 месяцев ЦТС в среднем по группе составила: в фовеа — 246,50 ± 1,81 мкм, за пределами фовеа — 273,50 ± 4,56 мкм. Достигнуто стабильное повышение показателей МКОЗ — 0,85 ± 0,06 и СЧ центральной зоны — 26,65 ± 0,16 дБ. В сроки 1, 3 и 6 месяцев после лечения наблюдалось увеличение сосудистой плотности в глубоком сосудистом комплексе (ГСК) и поверхностном сосудистом сплетении (ПСС). **Заключение.** Полученные предварительные результаты свидетельствуют об эффективности навигационного субпорогового лазерного лечения ДМО в микроимпульсном и непрерывном режиме, основанного на прицельном топографически ориентированном воздействии по данным ОКТ-ангиографии.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, оптическая когерентная томография в ангиорежиме, навигационное лазерное лечение

Для цитирования: Володин П.Л., Иванова Е.В., Полякова Е.Ю., Фомин.А.В. Применение микроимпульсного и непрерывного лазерного излучения при навигационном топографически ориентированном лечении фокального диабетического макулярного отека. *Офтальмология*. 2022;19(3):506–514. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-506-514

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Application of Micro-Pulse and Continuous Laser Radiation in Navigation Topographically-Oriented Treatment of Focal Diabetic Macular Edema Based

P.L. Volodin[1], E.V. Ivanova[1], E.Yu. Polyakova[1], A.V. Fomin[2], A.I. Batalov[1]

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

[2] Tradomed Invest
Marksistskaya str., 3/1, Moscow, 109147, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):506–514

Purpose: to evaluate the clinical efficacy of subthreshold laser treatment of focal DME in continuous and micro-pulse modes using a navigation system based on OCT-A data. **Methods.** 33 patients (33 eyes) with focal DME were under observation before and after laser treatment. All patients underwent high-resolution OCT-A using the HD Angio Retina 6×6 mm protocol on RTVue-100 XR Avanti (Optovue, USA) and SOLIX (Optovue, USA) devices. The height of edema in the fovea averaged 304.5 ± 5.4 um in the group, in the area of edema outside the fovea — 336.5 ± 7.5 um. The initial best corrected visual acuity (BCVA) was 0.75 ± 0.06. The central retinal sensitivity (CRS) before treatment was 24.10 ± 0.48 dB. The treatment was carried out on the NAVILAS 577S navigation laser system ("OD-OS", Germany). The results were evaluated within 1, 3 and 6 months after treatment. **Results.** 1 month after laser treatment, the average CRT in the group was: in the fovea — 294.00 ± 5.38 um, outside the fovea — 318.50 ± 6.44 um. The BCVA increased on average to 0.80 ± 0.06; the CRS to 24.65 ± 0.47 dB. After 3 months, a further decrease in the height of edema was observed (CRT in the fovea was 252.50 ± 2.19 microns, outside the fovea 280.50 ± 3.75 microns). The BCVA increased on average in the group to 0.85 ± 0.06, CRS — 25.50 ± 0.30 dB. After 6 months, the average CRT in the group was: in the fovea — 246.50 ± 1.81 microns, outside the fovea — 273.50 ± 4.56 microns. A stable increase in the BCVA indicators was achieved — 0.85 ± 0.06 and CRS — 26.65 ± 0.16 dB. At the time of 1.3 and 6 months after treatment, an increase in vascular density was observed in the deep vascular complex and the superficial vascular plexus. **Conclusion.** The preliminary results obtained by us indicate the effectiveness of navigation sub-threshold laser treatment of DME in the micro-pulse and continuous modes, based on targeted topographically-oriented laser exposure according to OCT angiography.

Keywords: diabetic macular edema, optical coherence tomography in angio mode, navigational laser treatment

For citation: Volodin P.L., Ivanova E.V., Polyakova E.Yu., Fomin A.V. Application of Micro-Pulse and Continuous Laser Radiation in Navigation Topographically-Oriented Treatment of Focal Diabetic Macular Edema Based. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3):506–514. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-506-514

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Диабетический макулярный отек является основной причиной снижения центрального зрения у пациентов с сахарным диабетом [1]. Данное заболевание занимает лидирующую позицию среди всех причин утраты центрального зрения у лиц трудоспособного возраста с растущей распространенностью, связанной с глобальной эпидемией сахарного диабета 2-го типа, поэтому крайне важным аспектом в решении этой проблемы является выявление и лечение ДМО на ранних стадиях развития [1, 2].

Современный высокоинформативный метод диагностики ОКТ-А открывает новые возможности в качественном и количественном изучении микроциркуляторного русла на уровнях ПСС и ГСК, а также патологических изменений сетчатки при ДМО. Вышеизложенное определяет актуальность разработки топографически направленных субпороговых методов лазерного лечения фокального ДМО, исходя из данных ОКТ-А о послойном состоянии микроциркуляторного русла [3].

Исходя из послойной топографической локализации патологических изменений по данным ОКТ-А, для лечения ДМО представляется перспективной разработка дифференцированного подхода, включающего целенаправленное воздействие на выявленные «мишени» с использованием различных режимов лазерного воздействия в зависимости от их вида и расположения [4]. Исходя из данных литературы, на примере фотокоагуляции с короткими импульсами (15 мс) в режиме continuous wave (CW) на лазерной установке PASCAL (технология end-point management) в зонах ретинальной ишемии представляется обоснованным применение лазерного воздействия в субпороговом непрерывном режиме [5]. Данная технология предусматривает нанесение лазерных аппликатов короткой длительности (15 мс) с 50 % уменьшением мощности от порогового воздействия, благодаря этому лазерное излучение ограничивается повреждением слоя фоторецепторов, наружного ядерного слоя и РПЭ [5]. Основным биологическим ответом на субпороговое лазерное воздействие считается увеличение экспрессии белков теплового шока (HSP), что, по данным литературы, может быть связано с измененной экспрессией генов в зонах РПЭ, окружающих лазерный аппликат, однако данный вопрос является предметом научной дискуссии в различных исследованиях [6, 7].

По мнению ряда авторов, повышение температуры ткани сетчатки ниже порога некроза ткани приводит к усилению экспрессии и регуляции белков теплового шока, при котором клетки подвергаются стрессовым ситуациям, таким как гипертермия, переохлаждение и ишемия. HSP способствуют формированию новых белков с «правильной укладкой», играют важную роль в поддержании правильной структуры белка, помогают «повторно укладывать белки», которые были повреждены во время стрессового фактора [8]. Данная группа белков HSP экспрессируется в качестве белков-компероновв, которые помогают в свертывании денатурированных белков и защищают клетки сетчатки от апоптоза и воспаления [9]. Считается, что экспрессия HSP70 в результате субпорогового лазерного воздействия в непрерывном режиме играет важную роль в резорбции макулярного отека. Данные ряда исследователей показали, что в ответ на снижение энергетических параметров на 50 % от пороговых происходит незначительное повреждение РПЭ и в дополнение к увеличению экспрессии HSP обратимое повреждение наружного слоя сетчатки, что улучшает доставку кислорода из сосудистой оболочки во внутренние слои сетчатки [10].

Одним из самых ранних изменений сетчатки у пациентов с диабетом является увеличение толщины внутреннего ядерного слоя и внешнего плексиформного слоя, что может быть связано с дисфункцией клеток Мюллера [11]. Регуляция гематоретинального барьера — одна из многочисленных функций клеток Мюллера, соответственно, дисфункция данных клеток сопровождается нарушением регуляции данного барьера и образованием отека [12]. Согласно данным литературы, применение микроимпульсного лазерного воздействия наиболее целесообразно в зоне отека, так как оно нацелено на активизацию клеток микроглии сетчатки и клеток Мюллера [13].

Точный механизм действия микроимпульсного воздействия остается предметом научной дискуссии, однако недавно E. Midena и соавт. провели протеомный анализ водянистой влаги, чтобы определить, на экспрессию каких цитокинов влияет вышеуказанное излучение [13]. По данным ряда авторов отмечено, что у пациентов с ДМО наблюдается повышение показателей Fas-лиганда, макрофагальных воспалительных белков 1-альфа, регулируемых при активации экспрессируемых и секретируемых нормальных Т-лимфоцитов, глиального фибриллярного кислого белка и VEGF по сравнению с показателями пациентов, не страдающих диабетом. В данных исследованиях также было выявлено, что после микроимпульсного лазерного воздействия уровни этих цитокинов снизились. Стресс-индуцированный ответ на данное лечение способствует восстановлению метаболизма и функций клеток Мюллера и микроглии сетчатки, активации процессов репарации, снижению продукции воспалительных цитокинов, фактора роста эндотелия сосудов и матриксных металлопротеиназ [14]. Изменения ангиоархитектоники при ДМО наиболее выражены в ГКС по сравнению с изменениями в ПСС [15]. По данным ОКТ-А у пациентов с ДМО в сроки через 3 и 6 месяцев после микроимпульсного лазерного воздействия наблюдается значительное снижение количества микроаневризм в ГКС, а также уменьшение толщины внутреннего ядерного слоя и наружных слоев сетчатки [16].

Данные терапевтические эффекты лазерного лечения в непрерывном и микроимпульсном режиме целесообразно реализовать при помощи инновационных технологий, основанных на системах навигации, позволяющих повысить эффективность и безопасность лечения за счет высокой точности позиционирования и нанесения лазерных аппликатов и паттернов с возможностью планирования лечения на основе данных ОКТ-ангиографии.

Цель: проанализировать клиническую эффективность субпорогового лазерного лечения фокального ДМО в непрерывном и микроимпульсном режиме с использованием навигационной системы на основе данных мультимодальной визуализации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 33 пациента (33 глаза) с диагнозом ДМО в возрасте от 25 до 71 года (в среднем 44,0 ± 1,6 года), из них 25 мужчин и 8 женщин. Исходная МКОЗ составила 0,75 ± 0,06. По данным нашего исследования 31 пациент страдал СД II типа и только у двух пациентов был СД I типа. Средняя продолжительность СД составила 218,6 ± 116,6 месяца (диапазон: 24–444 месяца) со средним HbA1c 6,00 ± 0,79 %.

Критерии включения: пациенты с фокальным диабетическим макулярным отеком с исходной МКОЗ более 0,6–0,7, максимальной высотой за пределами ФАЗ до 400 мкм без захвата фовеа либо с захватом фовеа с ЦТС до 350 мкм, не требующим проведения анти-VEGF-терапии.

Из исследования были исключены пациенты с фокальным ДМО и исходной МКОЗ менее 0,6–0,7, диффузным высоким диабетическим макулярным отеком, с предшествующими лазерными либо хирургическими вмешательствами, с клинически значимыми помутнениями оптических сред, с признаками пролиферативной диабетической ретинопатии, с аметропией средней и высокой степени, с уровнем гликированного гемоглобина в крови <10 %, а также с тяжелой соматической патологией в стадии декомпенсации.

Всем пациентам, кроме стандартного обследования, проводили ОКТ с помощью приборов RTVue-100 XR Avanti (Optovue, США) и SOLIX (Optovue, США) с функцией ОКТ-ангиографии по протоколу HD Angio Retina 6×6 мм. Особенностью ОКТ, оснащенной ангиорежимом, является детальная морфометрия сетчатки, ранних структурных изменений сетчатки и хориоретинального комплекса при ДМО. Диагностический метод ОКТ-А позволяет оценить состояние ПСС и ГСК сетчатки по качественным и количественным признакам,

выявить степень и локализацию ретинальной ишемии, микрокисты, участки потери внутреннего ядерного слоя и выпадения эллипсоидной зоны, уменьшение толщины слоя ганглиозных клеток, общую сосудистую плотность, а также сосудистую плотность в фовеа и парафовеа.

В ходе данного исследования до, через 1, 3 и 6 месяцев после лечения оценивали показатели плотности капилляров в ПСС и ГСК — общую плотность, а также по сегментам (фовеа и парафовеа (табл. 1)); высоту зон отека сетчатки и микроаневризмы.

Высота отека в фовеа составила в среднем по группе 304,5 ± 5,4 мкм, за пределами фовеа — в среднем 336,5 ± 7,5 мкм. Компьютерную микропериметрию центральной зоны проводили с использованием прибора MAIA (CenterVue, Италия). Светочувствительность (СЧ) центральной зоны в среднем по основной группе составила 24,10 ± 0,48 дБ.

Лазерное лечение выполняли с помощью навигационной системы Navilas 577s (OD-OS, Teltow, Германия) с длиной волны лазерного излучения 577 нм.

Разработанная технология предусматривает субпороговое лазерное лечение, осуществляемое в двух режимах: микроимпульсном и непрерывном, в зависимости от локализации и характера патологических изменений ангиоархитектоники сетчатки.

Энергетические параметры микроимпульсного режима были следующими: длительность микроимпульса — 100 мкс, рабочий цикл — 4,8 %, мощность — 0,6–1,8 Вт, диаметр пятна — 100 мкм, количество импульсов в пакете — 10. Энергетические параметры непрерывного излучения: длительность импульса — 0,01 с, диаметр пятна — 100 мкм, мощность — 50–150 мВт, длина волны — 577 нм.

Субпороговое лазерное воздействие в непрерывном режиме лазерного излучения

Для оценки топографической локализации неперфузируемых зон выполняли ОКТ-А по протоколу HD Angio Retina 6×6 мм, затем комплексно оценивали локализацию патологических изменений на уровне ПСС и ГСК для планирования лечения. После этого выявляли микроаневризмы, расположенные вдали от ФАЗ на ОКТ-ангиограмме в режиме En Face, наиболее информативно отражающей данные изменения. Для импортирования изображения в НЛУ использовали цветную карту ПСС, идентификация магистральных сосудов на которой позволяет топографически ориентированно накладывать изображение на цветную фотографию сетчатки.

На этапе составления плана лечения каждому пациенту с помощью программного обеспечения НЛУ выполняли цифровую фоторегистрацию глазного дна, затем накладывали ОКТ-ангиограмму ПСС на цветную фотографию глазного дна до полного топографического сопоставления. После этого осуществляли наложение ОКТ-ангиограммы ГСК, выполненной в режиме En Face. Перед лазерным воздействием в непрерывном режиме, используя ОКТ-ангиограммы, составляли индивидуальный топографически ориентированный план лечения. На данном этапе паттернами из трех аппликатов покрывали зоны ишемии. После переключения изображений в программном обеспечении на ОКТ-ангиограмму ГСК в режиме En Face паттерны наносили на зоны микроаневризм, расположенные вдали от ФАЗ.

Предварительно для определения индивидуальной мощности, необходимой для непрерывного режима, проводили тестирование энергетических параметров путем нанесения паттернов по три аппликата с различными параметрами на интактную сетчатку в области верхней или нижней сосудистой аркады. Исследование коротковолновой аутофлюоресценции (КВ-АФ) (488 нм) выполняли с использованием ретиноангиографа Spectralis HRA (Heidelberg Engineering, Германия). После тестирования через 1 час выполнили исследование КВ-АФ с оценкой минимально видимых аппликатов, при этом для непрерывного режима выбирали минимальную мощность, при которой возникали видимые повреждения ретинального пигментного эпителия.

Лазерное воздействие в микроимпульсном режиме

Предварительно для оценки зон отека и микроаневризм использовали ОКТ-А сканограмму, выполненную в режиме En Face по протоколу HD Angio Retina 6×6 мм на уровне ГСК, наиболее информативно отражающую данные изменения. Критерием включения был ОКТ-подтвержденный ДМО с интраретинальными кистами [17].

После проведения комплексного анализа данных изменений осуществляли топографически ориентированное планирование операции в микроимпульсном режиме путем нанесения на проекцию зон отека и микроаневризм, расположенных в ФАЗ паттернов из трех аппликатов, исключая зоны ишемии и микроаневризм, уже покрытые аппликатами в непрерывном режиме на уже наложенной ОКТ-ангиограмме ГСК в режиме En Face.

Предварительно для определения индивидуальной мощности, необходимой для микроимпульсного режима, проводили тестирование энергетических параметров путем нанесения паттернов из трех аппликатов с различными параметрами на интактную сетчатку в области верхней или нижней сосудистой аркады. После тестирования через 1 час выполняли исследование коротковолновой аутофлюоресценции с оценкой минимально видимых аппликатов, при этом для микроимпульсного режима выбирали минимальную мощность, которая вызывала видимые повреждения ретинального пигментного эпителия.

Затем устанавливали выбранные значения мощности в программном обеспечении НЛУ, включали режим активации лазера, вручную наводили четкий фокус изображения и нажатием педали осуществляли лазерное воздействие согласно заданному плану (рис. 2). Дополнительно устанавливали одну зону безопасности

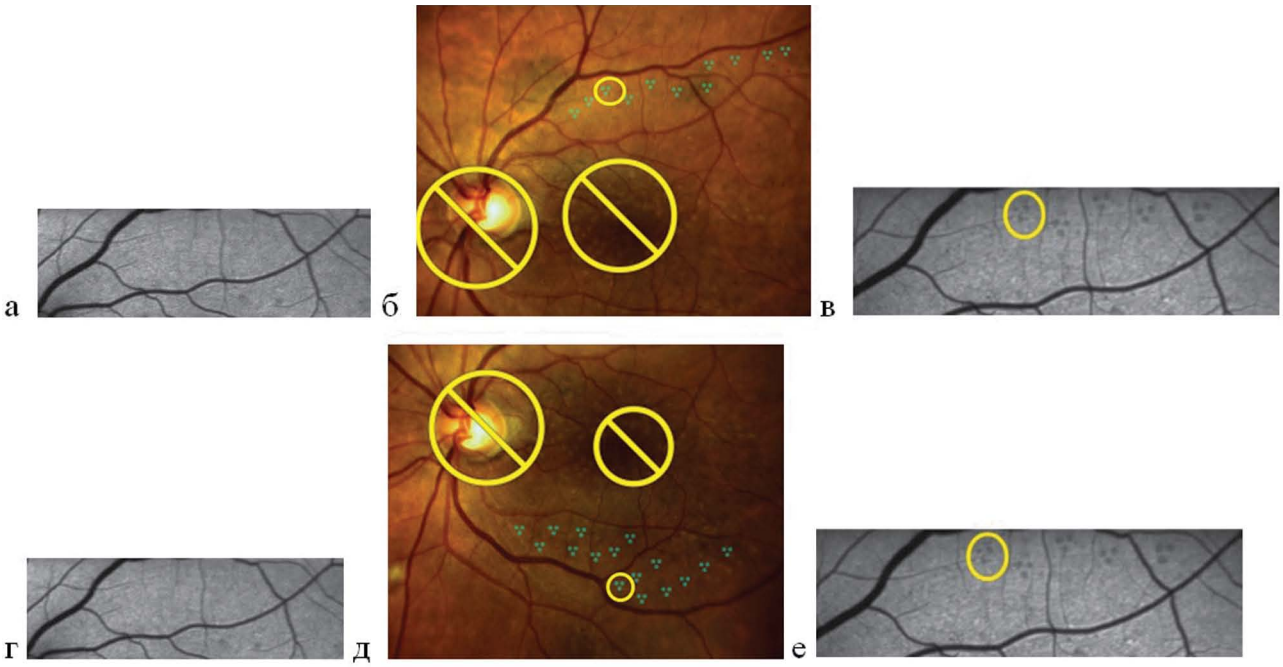


Рис. 1. Тестирование энергетических параметров: а — данные коротковолновой аутофлюоресценции до тестирования энергетических параметров в микроимпульсном режиме; б — план тестирования энергетических параметров в микроимпульсном режиме; в — данные коротковолновой аутофлюоресценции после тестирования энергетических параметров в микроимпульсном режиме; г — данные коротковолновой аутофлюоресценции до тестирования энергетических параметров в непрерывном режиме; д — план тестирования энергетических параметров в непрерывном режиме; е — данные коротковолновой аутофлюоресценции после тестирования энергетических параметров в непрерывном режиме

Fig. 1. Energy parameter testing: a — shortwave autofluorescence data prior to micropulse energy testing; б — micropulse test plan for energy parameters; в — shortwave autofluorescence data after testing energy parameters in micropulse mode; г — shortwave autofluorescence data prior to continuous energy testing; д — continuous Test Plan for Energy Parameters; е — shortwave autofluorescence data after continuous energy testing

в области фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ), другую — на ДЗН. Если лазерное лечение проводили в ФАЗ, то устанавливали одну зону безопасности на ДЗН. Это является необходимым условием функционирования системы автотрекинга.

Сроки наблюдения после лазерного лечения составляли 1, 3 и 6 месяцев.

Статистическую обработку осуществляли на персональном компьютере с использованием программ Excel (Microsoft) и Statistica 10.0 (StatSoft) для переменных, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали среднее арифметическое (M), среднее квадратичное отклонение (σ). В корреляционном анализе использовали коэффициент корреляции Пирсона. Выбранный критический уровень значимости равнялся 5 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате комплексного изучения морфометрии сетчатки на уровне ПСС и ГСК у пациентов с фокальным ДМО с помощью ОКТ с функцией ангиографии во всех случаях были выявлены морфологические изменения, которые играют важную роль в развитии ДМО. Так, у всех пациентов выявлены зоны ишемии сетчатки на уровнях ГСК и ПСС, локализующиеся в сегментах сетчатки от одного до шести, а именно: в верхне-темпоральном, нижне-темпоральном, нижнем, нижне-назальном, верхне-назальном и парафовеальном сегменте. У всех пациентов были обнаружены также микрокисты на уровне ГСК, локализующиеся преимущественно во внутреннем ядерном слое. Микроаневризмы выявлены у 32 пациентов путем комплексного анализа ОКТ-сканограмм-ангиограмм на уровне ГСК, форма их была преимущественно кольцевидной.

Через 1 месяц после лазерного лечения у всех пациентов отмечалась положительная динамика, выражающаяся в снижении высоты отека (ЦТС в среднем по группе составила в фовеа — 294,00 ± 5,38 мкм, за пределами фовеа — 318,50 ± 6,44 мкм). МКОЗ повысилась в среднем до 0,80 ± 0,06; СЧ центральной зоны — до 24,65 ± 0,47 дБ. Через 3 месяца наблюдалось дальнейшее снижение высоты отека (ЦТС в фовеа составила 252,50 ± 2,19 мкм, за пределами фовеа — 280,50 ± 3,75 мкм). МКОЗ повысилась в среднем по группе до 0,85 ± 0,06, СЧ центральной зоны — 25,50 ± 0,30 дБ. Через 6 месяцев ЦТС в среднем по группе составила в фовеа — 246,50 ± 1,81 мкм, за пределами фовеа — 273,50 ± 4,56 мкм. Достигнуто стабильное повышение показателей МКОЗ — 0,85 ± 0,06 и СЧ

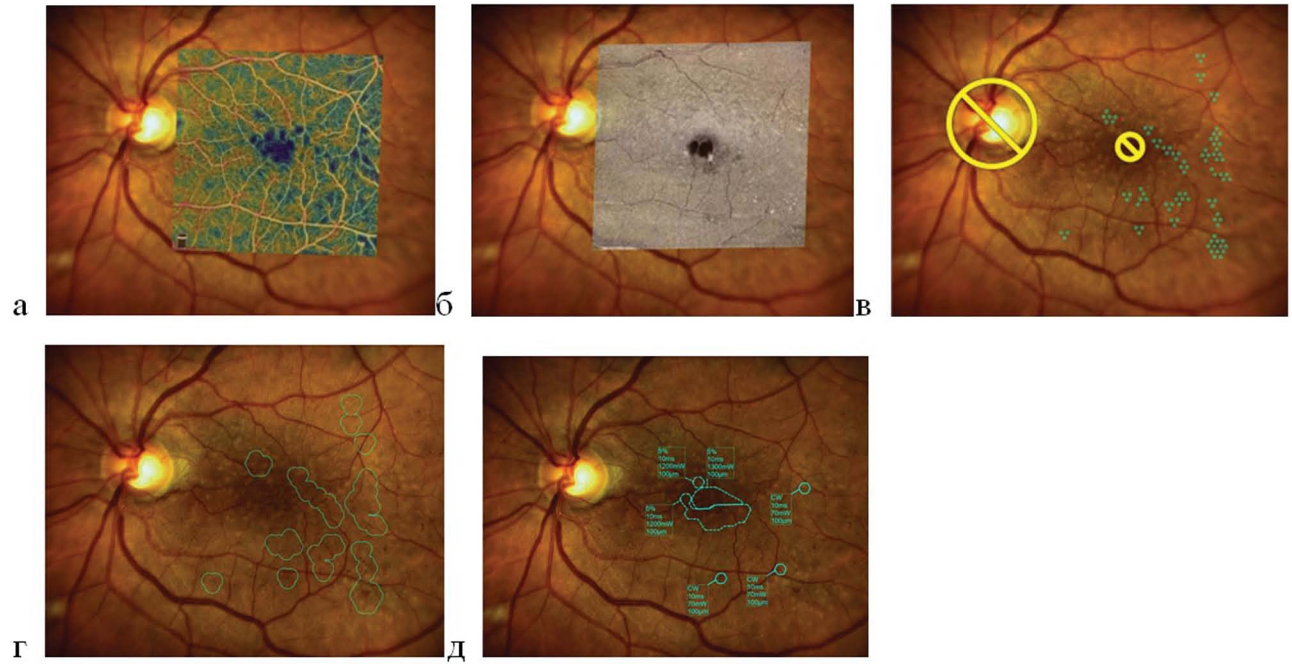


Рис. 2. Индивидуальный план и протокол лечения: а — наложение ОКТ-ангиограммы ПСС на цветную фотографию глазного дна; б — наложение ОКТ-ангиограммы ГСК на цветную фотографию глазного дна; в — план лечения; г — протокол лечения в зонах ишемии; д — протокол лечения в зонах отека и микроаневризм

Fig. 2. Individual treatment plan and protocol: a — overlay of OCT-angiogram of the SCP on a color photograph of the fundus; б — overlay of OCT-angiogram of DCP on a color photograph of the fundus; в — treatment plan; г — treatment protocol in ischemic zones; д — treatment protocol in areas of edema and microaneurysms

центральной зоны — 26,65 ± 0,16 дБ. По данным ОКТ-А, наблюдались единичные кисты, уменьшение количества микроаневризм, уменьшение площади зон ишемии.

Для исследования прогностической значимости метода ОКТ-А нами был проведен корреляционный анализ между функциональными показателями и показателями, полученными с помощью ОКТ и ОКТ-А после лечения. В ходе анализа была выявлена сильная прямая связь между показателями МКОЗ и общей сосудистой плотностью, а также плотностью сосудов в парафовеа на уровне ПСС; на уровне ГСК между показателями МКОЗ и плотностью сосудов в фовеа. Была выявлена сильная

Таблица 1. Показатели плотности капилляров в сплетениях: до, через 1, 3 и 6 месяцев после субпорогового лазерного лечения

Table 1. Indicators of capillary density in plexuses: before, 1, 3 and 6 months after subthreshold laser treatment

	До лечения / Before treatment	Через 1 месяц после лечения / 1 month after treatment	Через 3 месяца после лечения / 3 months after treatment	Через 6 месяцев после лечения / 6 months after treatment
Плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении, % / Vascular density in the superficial vascular plexus, %				
Общая / General	38,45 ± 0,4	43,55 ± 0,48	44,1 ± 0,53	44,45 ± 0,52
p value		0,85	0,94	0,93
Фовеа / Fovea	18,6 ± 0,54	18,55 ± 0,51	20,45 ± 0,58	20,75 ± 0,59
p value		0,37	0,66	0,69
Парафовеа / Parafovea	36,7 ± 0,72	37,1 ± 0,92	38,6 ± 0,92	38,35 ± 0,91
p value		0,91	0,91	0,90
Плотность сосудов в глубоком сосудистом комплексе, % / Vascular density in the deep vascular complex, %				
Общая / General	42,05 ± 0,67	44,2 ± 0,62	44,85 ± 0,66	44,85 ± 0,66
p value		0,33	0,47	0,47
Фовеа / Fovea	31,35 ± 0,78	36,95 ± 0,71	41 ± 0,46	41,9 ± 0,5
p value		0,30	0,00	0,01
Парафовеа / Parafovea	47,25 ± 0,57	46,7 ± 0,51	44,25 ± 0,78	47,9 ± 0,59
p value		0,27	0,96	0,58

Таблица 2. Оценка корреляционных взаимодействий между функциональными показателями и показателями, полученными с помощью ОКТ и ОКТ-А после лечения

Table 2. Evaluation of correlation interactions between functional indicators and indicators obtained with OCT and OCT-A after treatment

	Корреляция / Correlation (*r*)		
Плотность сосудов в поверхностном сосудистом сплетении / Vascular density in the superficial vascular plexus	**МКОЗ / BCVA**	**ЦТС / CRT**	**Центральная СЧ / CRS**
Общая / General	0,92		0,76
Фовеа / Fovea	0,89	-0,99	0,92
Парафовеа / Parafovea	0,96	-0,98	0,85
Плотность сосудов в глубоком сосудистом комплексе / Vascular density in the deep vascular complex			
Общая / General	-0,45		-0,23
Фовеа / Fovea	1,00	-0,94	0,90
Парафовеа / Parafovea	-0,35	0,26	0,08

обратная связь между показателями ЦТС и плотностью сосудов в фовеа и парафовеа на уровне ПСС, а также плотностью сосудов в фовеа на уровне ГСК, центральной СЧ и общей плотностью сосудов в ГСК и ПСС. Была выявлена сильная прямая связь между показателями центральной СЧ и плотностью сосудов в фовеа на уровнях ПСС и ГСК (табл. 2).

Ключевым аспектом нашей работы являлся этап диагностического поиска, а именно верификация микроаневризм, зон ишемии и отека, что дает возможность топографически ориентированно планировать и проводить прицельное лазерное лечение в микроимпульсном и непрерывном режиме.

Исходя из анализа изменений сосудистой плотности на уровне ПСС после лазерного лечения, можно отметить, что увеличение общей плотности сосудов происходило в сроки 1 месяц и более, в фовеа в сроки 3 и 6 месяцев, а в парафовеальной области в сроки 1, 3 и 6 месяцев. На уровне ГСС отмечалась иная картина — увеличение общей сосудистой плотности и плотности сосудов в фовеа диагностировано на протяжении всего срока наблюдения, а в парафовеальной зоне данные изменения наблюдались через 6 месяцев после лечения.

Вышеуказанные статистические и морфометрические показатели увеличения сосудистой плотности на уровне ПСС и ГСК после таргетного лазерного лечения положительно влияют на функциональные показатели пациентов в сроки 1, 3 и 6 месяцев, что согласуется с данными литературы [18]. P. Nesper и соавт. в 2017 году была отмечена корреляционная связь между увеличением сосудистой плотности ГСК во время начального разрешения ДМО, долгосрочным восстановлением фоторецепторов и функциональным исходом у пациентов с разрешенным ДМО [18]. C.-I. Suciu и соавт. выявили, что через 3 месяца после субпорогового лазерного лечения увеличение плотности сосудов на уровне ГСК происходит более выраженно, чем на уровне ПСС. Данные изменения коррелируют с повышением функциональных показателей у пациентов с ДМО [19].

Согласно результатам ОКТ-А на уровне ГСК в сроки 1 месяц и более после таргетного лазерного лечения в микроимпульсном и непрерывном режиме определялось снижение «активности» микроаневризм в зоне отека и уменьшение размеров и/или их исчезновение вне зоны кист. В работах ряда зарубежных исследователей также отмечены кольцевидные микроаневризмы, которые при ДМО сопровождались образованием близлежащих кистозных пространств [20].

В исследовании S. Vujosevic и соавт. было отмечено уменьшение количества микроаневризм как в ГСК, так и в ПСС после микроимпульсного лазерного лечения, несмотря на то что в процессе лечения не оказывалось воздействие на них напрямую, как сообщалось в предыдущих работах [15]. Уменьшение количества микроаневризм определялось начиная с третьего месяца после лечения и продолжалось в течение всего периода наблюдения (12 месяцев). Согласно данным литературы, клетки Мюллера играют ключевую роль в регуляции гомеостаза сетчатки, а их активация в ответ на локальные нейровоспалительные изменения может влиять на гематоретинальную барьерную функцию на уровне промежуточного капиллярного сплетения и ГСК [21]. Таким образом, восстановление функций клеток Мюллера на уровне ГСК может положительно влиять на уменьшение количества микроаневризм [15].

Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что воздействие по предложенной нами технологии на субактивные микроаневризмы, расположенные вне зоны отека, возможно, предупреждает его развитие вблизи данных изменений ангиоархитектоники сетчатки, что согласуется с данными, полученными F. Mazzolani [22]. В исследовании на экспериментальных животных D.Y. Yu и соавт. было обнаружено, что микроимпульсное воздействие в субпороговом режиме может повышать уровень интраретинального кислорода и снижать потребление кислорода тканями сетчатки [23]. В сроки 1 месяц и более после лечения у всех пациентов наблюдалась положительная динамика в виде уменьшения зон ретинальной ишемии и увеличения плотности сосудов в зонах неперфузии, а также в фовеа и парафовеальной зоне. Как известно, при лазерном воздействии на сетчатку непрерывным

и микроимпульсным излучением в основном происходит повреждение меланинсодержащих структур, которое может ограничиться только субклеточным уровнем (в субпороговом режиме) и минимальными функциональными нарушениями небольшого пула клеток, в частности фоторецепторов, в результате этого в ответ на данное воздействие происходит выработка белков теплового шока, а также продукция различных цитокинов и экспрессия биологических факторов, подавляющих ретинальную ишемию [6–10, 13, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Технология субпорогового навигационного лазерного лечения фокального ДМО в микроимпульсном и непрерывном режиме позволяет топографически ориентированно и патогенетически обоснованно воздействовать на зоны ишемии, микроаневризмы и отек сетчатки исходя из клинической ситуации. Данный метод лечения обеспечивает реализацию персонифицированного подхода к лечению пациентов с ДМО, в том числе с ранними доклиническими стадиями диабетической макулопатии и макулярным отеком. Высокоинформативные методы диагностических исследований, такие как ОКТ-А, позволяют комплексно оценивать изменения ангиоархитектоники сетчатки, включая изменение сосудистой плотности на уровне ГСК и ПСС, а также зоны отека, микроаневризм и ишемии до лечения и в различные сроки после лазерного воздействия, тем самым расширяя наше представление о патогенетических механизмах течения патологического процесса. Полученные нами предварительные результаты свидетельствуют об эффективности навигационного микроимпульсного и непрерывного лазерного лечения ДМО в субпороговом режиме, основанного на прицельном топографически ориентированном лазерном воздействии по данным ОКТ-ангиографии.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Володин П.Л. — научное редактирование; основная концепция и дизайн исследования;
Иванова Е.В. — написание текста, сбор и обработка материала, концепция и дизайн исследования;
Полякова Е.Ю. — написание текста, сбор и обработка материала, техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций;
Фомин А.В. — написание текста, подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yau J.W., Rogers S. L, Kawasaki R., Lamoureux E.L., Kowalski J.W., Bek T., Chen S.J., Dekker J.M., Fletcher A., Grauslund J., Haffner S., Hamman R.F., Ikram M.K., Kayama T., Klein B.E., Klein R., Krishnaiah S., Mayurasakorn K., O'Hare J.P., Orchard T.J., Porta M., Rema M., Roy M.S., Sharma T., Shaw J., Taylor H., Tielsch J.M., Varma R., Wang J.J., Wang N., West S., Xu L., Yasuda M., Zhang X., Mitchell P., Wong T.Y. Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2012;35(3):556–564. DOI: 10.2337/dc11-1909
2. Forooghian F., Stetson P.F., Meyer S.A., Chew E.Y., Wong W.T., Cukras C., Meyerle C.B., Ferris F.L. 3rd. Relationship between photoreceptor outer segment length and visual acuity in diabetic macular edema. *Retina.* 2010;30(1):63–70. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181bd2c5a
3. Schmidt-Erfurth, J.U., Garcia-Arumi, F. Bandello, Berg K., Chakravarthy U., Gerendas B.S., Jonas J., Larsen M., Tadayoni R., Loewenstein A. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica.* 2017;237(4):185–222. DOI: 10.1159/000458539
4. Maltsev D.S., Kulikov A.N., Burnasheva M.A., Kazak A.A., Chhablani J. Efficacy of navigated focal laser photocoagulation in diabetic macular edema planned with en face optical coherence tomography versus fluorescein angiography. *Int Ophthalmol.* 2020;40(8):1913–1921. DOI: 10.1007/s10792-020-01363-y
5. Muqit M.M., Gray J.C., Marcellino G.R., Henson D.B., Young L.B., Patton N., Charles S.J., Turner G.S., Stanga P.E. Barely visible 10-millisecond pascal laser photocoagulation for diabetic macular edema: observations of clinical effect and burn localization. *Am J Ophthalmol.* 2010; 149(6):979–986.e2. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.01.032
6. Murakami A. Subthreshold Photocoagulation Using Endpoint Management in the PASCAL® System for Diffuse Diabetic Macular Edema. *J Ophthalmol.* 2018;2018:7465794. DOI: 10.1155/2018/7465794
7. Wilson A.S., Hobbs B.G., Shen W.Y., Speed T.P., Schmidt U., Begley C.G., Rakoczy P.E. Argon laser photocoagulation-induced modification of gene expression in the retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(4):1426–1434. DOI: 10.1167/iovs.02-0622
8. 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. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Mar 28;52(3):1780–1787. DOI: 10.1167/iovs.10-5917
9. Du S, Zhang Q, Zhang S, Wang L, Lian J. Heat shock protein 70 expression induced by diode laser irradiation on choroid-retinal endothelial cells in vitro. *Mol Vis.* 2012;18:2380–2387. Epub 2012 Sep 21. PMID: 23049238; PMCID: PMC3462596
10. Pei-Pei W., Shi-Zhou H., Zhen T., Lin L., Ying L., Jiexiong O., Wen-Bo Z., Chen-Jin J. Randomised clinical trial evaluating best-corrected visual acuity and central macular thickness after 532-nm subthreshold laser grid photocoagulation treatment in diabetic macular oedema. *Eye (Lond).* 2015;29(3):313–321; quiz 322. DOI: 10.1038/eye.2015.1
11. Vujosevic S., Midena E. Retinal layers changes in human preclinical and early clinical diabetic retinopathy support early retinal neuronal and Müller cells alterations. *J Diabetes Res.* 2013;2013:905058. DOI: 10.1155/2013/905058
12. Reichenbach A., Bringmann A. Glia of the human retina. *Glia.* 2020;68(4):768–796. DOI: 10.1002/glia.23727
13. Midena E., Bini S., Martini F., Enrica C., Pilotto E., Micera A., Esposito G., Vujosevic S. Changes of aqueous humor müller cells' biomarkers in human patients affected by diabetic macular edema after subthreshold micropulse laser treatment. *Retina.* 2020;40(1):126–134. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002356
14. Luttrull J.K., Dorin G. Subthreshold diode micropulse laser photocoagulation (SDM) as invisible retinal phototherapy for diabetic macular edema: a review. *Curr Diabetes Rev.* 2012;8(4):274–284. DOI: 10.2174/157339912800840523
15. Vujosevic S., Gatti V., Muraca A., Brambilla M., Villani E., Nucci P., Rossetti L., De Cilla' S. Optical coherence tomography angiography changes after subthreshold micropulse yellow laser in diabetic macular edema. *Retina.* 2020 Feb;40(2):312–321. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002383
16. Vujosevic S., Frizziero L., Martini F., Bini S., Convento E., Cavarzeran F., Midena E. Single Retinal Layer Changes After Subthreshold Micropulse Yellow Laser in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2018;49(11):e218–e225. DOI: 10.3928/23258160-20181101-22
17. Filloy A., Chong V., Solé E. Subthreshold yellow laser for fovea-involving diabetic macular edema in a series of patients with good vision: effectiveness and safety of a fovea-sparing technique. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):266. DOI: 10.1186/s12886-020-01536-4
18. Nesper P.L., Scarinci F., Fawzi A.A. Adaptive Optics Reveals Photoreceptor Abnormalities in Diabetic Macular Ischemia. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169926. DOI: 10.1371/journal.pone.0169926
19. Suciu C.-I., Suciu V.-I., Nicoara S.-D. Optical Coherence Tomography (Angiography) Biomarkers in the Assessment and Monitoring of Diabetic Macular Edema. *J Diabetes Res.* 2020; 2020:6655021. DOI: 10.1155/2020/6655021
20. Horii T., Murakami T., Nishijima K., Sakamoto A., Ota M., Yoshimura N. Optical coherence tomographic characteristics of microaneurysms in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(6):840–848. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.06.015
21. Newman E., Reichenbach A. The Müller cell: a functional element of the retina. *Trends Neurosci.* 1996;19(8):307–312. DOI: 10.1016/0166-2236(96)10040-0
22. Cilla S.D., Mazzolani F., Polo L.D., Viola F., Ratiglia R., Orzalesi N. The Evaluation of the Variability of Retinal Edema With HRT III Edema Index and With OCT in Patients With Diabetic Retinopathy. Medicine 2007. ID: 83316138
23. Yu D.Y., Cringle S.J., Su E., Yu P.K., Humayun M.S., Dorin G. Laser-induced changes in intraretinal oxygen distribution in pigmented rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(3):988–999. DOI: 10.1167/iovs.04-0767

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Володин Павел Львович
доктор медицинских наук, заведующий отделом лазерной хирургии сетчатки
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Иванова Елена Владимировна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог отдела лазерной хирургии сетчатки
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Полякова Екатерина Юрьевна
аспирант отдела лазерной хирургии сетчатки
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

АО «Трейдомед Инвест»
Фомин Алексей Валентинович
директор по клиническим испытаниям
ул. Марксистская, 3, стр. 1, Москва, 109147, Российская Федерация

ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Баталов Андрей Игоревич
ординатор
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Volodin Pavel L.
MD, head of the Laser retinal surgery department
Beskudnikovsky blvd., 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Ivanova Elena V.
PhD, ophthalmologist of the Laser retinal surgery department
Beskudnikovsky blvd., 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Polyakova Ekaterina Yu.
postgraduate student of the Laser retinal surgery department
Beskudnikovsky blvd., 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

Tradomed Invest
Fomin Alexey V.
director of Clinical Trials
Marxistskaya str., 3/1, Moscow, 109147, Russian Federation

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Batalov Andrey I.
resident
Beskudnikovsky blvd., 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-515-523

поступила 20.03.22
was received 20.03.22

Преимущества технологии Micropulse как метода выбора лечения вторичной глаукомы у пациентов с заболеваниями роговицы






А.В. Сидорова А.В. Старостина М.А. Печерская К.А. Стефанкова

ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):515–523**

Посткератопластическая глаукома развивается после пересадки роговицы в среднем в 10–53 % случаев. Для стабилизации офтальмотонуса у таких пациентов было предложено использовать микроимпульсную лазерную хирургию. **Цель:** оценить эффективность проведения микроимпульсной лазерной хирургии у пациентов с вторичной рефрактерной глаукомой после кератопластики. **Пациенты и методы.** В исследование были включены 27 глаз после различных видов кератопластики. Средний уровень внутриглазного давления составлял 33,2 ± 3,7 мм рт. ст., среднее количество гипотензивных капель — 2,9 ± 0,7. Острота зрения варьировала от неправильной светопроекции до 0,3 с коррекцией. Микроимпульсное лазерное лечение было проведено со стандартными настройками прибора и мощностью 2800 мВт. **Результаты.** На первые сутки после операции у 24 пациентов было отмечено снижение ВГД в среднем на 24 % от исходного уровня и составило 25,6 ± 3,3 мм рт. ст. У 3 пациентов был отмечен реактивный подъем ВГД в среднем на 5 % — 33–36 мм рт. ст. Через 12 месяцев наблюдения средний уровень ВГД составил 24,9 ± 1,8 мм рт. ст. на гипотензивном режиме, отмечено снижение на 24,5 %, количество гипотензивных капель было уменьшено до 2,1 ± 0,7. В 6 случаях диагностировано повышение остроты зрения на 1–2 строчки в связи с уменьшением отека роговицы. В 3 случаях через 1–2 месяца после лазерной хирургии пациентам была выполнена повторная пересадка десцеметовой мембраны. Однако у 2 пациентов было отмечено повторное повышение ВГД до 27–30 мм рт. ст., было принято решение о проведении повторной операции с мощностью 2800 мВт. При наблюдении до 3 месяцев ВГД соответствовало целевому уровню и в среднем составляло 18–20 мм рт. ст. При помощи ультразвуковой биомикроскопии у всех пациентов отслеживалась динамика изменения толщины цилиарного тела. Средняя толщина до операции составляла 0,56 ± 0,11 мм. Через 12 месяцев статистической разницы с дооперационными значениями не отмечено, средние значения составляли 0,55 ± 0,10 мм, отмечалась сохранность всех его основных структур. **Заключение.** Микроимпульсная циклофотокоагуляция является эффективным и безопасным методом лечения вторичной рефрактерной глаукомы на глазах как до кератопластики, так и после повторной пересадки, что открывает новые перспективы в лечении глаукомы, сочетанной с заболеваниями роговицы.

Ключевые слова: посткератопластическая глаукома, рефрактерная глаукома, мироимпульсная циклофотокоагуляция

Для цитирования: Сидорова А.В., Старостина А.В., Печерская М.А., Стефанкова К.А. Преимущества технологии Micropulse как метода выбора лечения вторичной глаукомы у пациентов с заболеваниями роговицы. *Офтальмология.* 2022;19(3):515–523. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-515-523

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

Конфликт интересов отсутствует

Advantages of Micropulse Technology as a Method of Choice for the Treatment of Secondary Glaucoma in Patients with Corneal Diseases

A.V. Sidorova, A.V. Starostina, M.A. Pecherskaia, K.A. Stefankova

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

CC BY 4.0

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):515–523**

Postkeratoplasty glaucoma develops after cornea transplantation in 10–53 % cases. For ophthalmotonus stabilization in patients, it was proposed to use micropulse laser surgery. **Purpose**. To evaluate the effectiveness of micropulse laser surgery in patients with secondary refractory glaucoma after keratoplasty. **Patients and methods**. The study included 27 eyes after different types of keratoplasty. The average level of intraocular pressure was 33.2 ± 3.7 mmHg, the average number of hypotensive drops was 2.9 ± 0.7. Visual acuity varied from incorrect light perception to 0.3 with correction. Micropulse laser treatment was performed with the standard settings and a power of 2800 mW. **Results.** On the first day after laser surgery, 24 patients had a decrease in IOP by an average of 24 % to 25.6 ± 3.3 mmHg. Three patients had a reactive increase in IOP by an average of 5 % to 33–36 mmHg. After 12 months of follow-up, the average IOP level was 24.9 ± 1.8 on the hypotensive drops, a decrease of IOP was 24.5 %, the number of hypotensive drops was reduced to 2.1 ± 0.7. In 6 cases, an increase in visual acuity by 1–2 lines was diagnosed due to a decrease in corneal edema. In 3 cases, 1–2 months after laser surgery, patients underwent second transplantation of the Descemet membrane. However, in 2 patients, an IOP increased again to 27–30 mmHg, and it was decided to conduct a repeated micropulse surgery with a power of 2800 mW. When observed for up to 3 months, IOP respond to the target level and averaged 18-20 mmHg. Using ultrasound biomicroscopy, the dynamics of changes in the thickness of the ciliary body was followed in all patients, the average thickness before surgery was 0.56 ± 0.11 mm. After 12 months, there was no statistical difference with the preoperative thickness, the average values were 0.55 ± 0.10 mm, the safety of its main structures was noted. **Conclusion**. Micropulse cyclophotocoagulation is an effective and safe method of treating secondary refractory glaucoma in the eyes both before keratoplasty and after repeated cornea transplantation, which opens up new prospects in the treatment of glaucoma combined with corneal diseases.

Keywords: postkeratoplasty glaucoma, refractory glaucoma, micropulse cyclophotocoagulation

For citation: Sidorova A.V., Starostina A.V., Pecherskaia M.A., Stefankova K.A. Advantages of Micropulse Technology as a Method of Choice for the Treatment of Secondary Glaucoma in Patients with Corneal Diseases. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3):515–523. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-515-523

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома в настоящее время остается одним из самых грозных заболеваний органа зрения, ведущих к слабовидению и необратимой слепоте [1–3].

Классификация глаукомы обширна и включает множество клинических форм. В отдельную группу относят вторичную глаукому, которая характеризуется большим разнообразием этиологических факторов, патогенетических механизмов и клинических проявлений, а также является следствием других заболеваний и состояний глаза. Наиболее частыми причинами возникновения заболевания являются воспаление, сопутствующая катаракта, сопутствующая сосудистая патология, сахарный диабет, неопластические и дистрофические изменения, травмы глаза и операции в анамнезе. В зависимости от этиологии выделяют следующие формы вторичной глаукомы: поствоспалительная, факогенная (факоморфическая, факотопическая и факолитическая), сосудистая (неоваскулярная и флебогипертензивная), дистрофическая, посттравматическая, послеоперационная и неопластическая [4–6].

Особое внимание следует уделить вторичной глаукоме при заболеваниях роговицы. Среди основных причин ее возникновения отмечают воспалительные заболевания роговицы, приводящие к активному увеиту и поствоспалительной глаукоме; бельма роговицы, являющиеся предпосылкой к неоваскулярной глаукоме, а также глаукоме вследствие закрытия путей оттока в результате образования гониосинехий; эндотелиально-эпителиальную дистрофию роговицы, приводящую к дистрофической глаукоме; кератоконус, вызывающий деформацию угла передней камеры и закрытие путей оттока ВГЖ; буллезную кератопатию и другие виды патологии.

На протяжении XX века основной методикой для лечения пациентов с заболеваниями роговицы являлась сквозная кератопластика (СКП). Основными показаниями к выполнению операции были эндотелиально-эпителиальная дистрофия Фукса, буллезная кератопатия и другие типы дистрофии роговицы. Проведение операции предполагает использование техники «открытое небо», в связи с этим вмешательство сопряжено с высоким риском развития интраоперационных и послеоперационных осложнений. К основным недостаткам СКП относятся осложнения, связанные с шовной фиксацией, медленная эпителизация, нарушение слезопродукции, индуцированный астигматизм высокой степени, инфекционные осложнения, вторичная глаукома и увеит. Самой серьезной проблемой, возникающей вследствие пересадки роговицы, является болезнь трансплантата, исходом которой может стать его отторжение [7, 8]. Широкий спектр возможных последствий СКП и невысокие функциональные результаты затрудняют использование данной методики у пациентов с сохранными зрительными функциями. С целью решения данной проблемы клиницисты и исследователи долгое время трудились над разработкой методик послойной кератопластики, способных свести к минимуму вышеописанные риски СКП.

Прогресс в данном направлении произошел в конце 1990-х — начале 2000-х годов. В этот период в клиническую практику вошли различные модификации задней послойной (эндотелиальной) кератопластики (ЭКП). Большой вклад в разработку метода внесли Melles (1998, 2004, 2006), M. Busin (2000), F.W. Price (2005), M. Gorovoy (2006). В дальнейшем над модификациями техники работали также российские клиницисты: О.Г. Оганесян (2011), Б.Э. Малюгин (2013), И.В. Дроздов (2013) и др. [9–15].

G. Melles и соавт. была предложена методика иссечения поврежденного эндотелия реципиента с десцеметовой мембраной при интактной строме. Позднее техника была названа DSEK — Descemet's stripping endothelial keratoplasty [10, 11].

M. Gorovoy предложил автоматизированное выкраивание трансплантата с использованием микрокератома, что положило начало методу DSAEK (Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty) [12, 13].

G. Melles и соавт. представили методику, заключающуюся в трансплантации только эндотелия с десцеметовой мембраной — DMEK (Descemet's membrane endothelial keratoplasty) [15].

Активные исследования в области ламеллярной кератопластики привели к появлению множества различных техник и модификаций ЭКП, обеспечивающих восстановление прозрачности роговицы и высокие клинико-функциональные результаты при минимальных рисках возникновения интра- и послеоперационных осложнений.

В настоящее время для лечения заболеваний роговицы применяются различные виды кератопластики: эпикератопластика (EKP), интраламеллярная кератопластика (DLEK), глубокая передняя послойная кератопластика (DALK), задняя автоматизированная послойная кератопластика (DSAEK), трансплантация десцеметовой мембраны с монослоем эндотелиальных клеток (DMEK), сквозная кератопластика (PKP) [16–20].

Основными показаниями к хирургии роговицы являются ЭЭД, кератоконус, краевая пеллюцидная дегенерация, бельмо, буллезная кератопатия.

Результаты хирургии роговицы в значимой степени зависят от причины ее поражения. Пациенты с кератоконусом и некоторыми формами дистрофии роговицы демонстрируют частоту успеха приживаемости трансплантата в первые два года после кератопластики в среднем до 90 %. При этом у пациентов с поражением роговицы вследствие воспаления вероятность неблагоприятного исхода может достигать 70 % [33]. К факторам риска развития болезни трансплантата и реакции отторжения трансплантата после успешно выполненной пересадки роговицы также относятся: воспалительный процесс, наличие передних синехий, васкуляризация, синдром сухого глаза, афакия, нейротрофическая кератопатия, развитие вторичной глаукомы, повторная кератопластика [21, 22].

Отдельное внимание следует уделить такому заболеванию, как вторичная посткератопластическая глаукома (ПКГ), частота развития которой по разным данным составляет от 10 до 53 % (из них 9–31 % — в раннем послеоперационном периоде и 18–35 % — в позднем) [23–26]. Декомпенсация ВГД у пациентов после СКП может быть связана с различной исходной патологией роговицы, наличием глаукомы в анамнезе до проведения оперативного вмешательства, объемом пересадки донорской роговицы или повторной пересадкой, а также наличием сопутствующей патологии переднего отрезка глаза. Кроме того, причинами развития глаукомы после сквозной кератопластики могут стать осложнения во время операции и в послеоперационном периоде (ранение капсулы хрусталика, плохая фиксация трансплантата, наличие фистул пограничного кольца, синехий, позднее восстановление передней камеры, воспалительный процесс и др.) [25, 26]. Неконтролируемый уровень ВГД служит ведущей причиной помутнения роговичного трансплантата и значительно ухудшает прогноз реабилитации зрительных функций у пациентов после кератопластики. Такая форма глаукомы часто является рефрактерной.

Известно, что в связи с нарушением анатомо-топографических соотношений структур переднего отрезка глаза глаукома преимущественно развивается после сквозной кератопластики на афакичных глазах [25, 26]. Послеоперационная гипертензия отмечается как после глубокой передней послойной кератопластики, так и после эндотелиальной кератопластики, которая известна своей селективностью, относительной безопасностью и более коротким послеоперационным реабилитационным периодом [26, 27]. При проведении повторной кератопластики риск повышения ВГД и развития вторичной глаукомы увеличивается [26].

У пациентов с сопутствующей глаукомой в анамнезе вероятность декомпенсации ВГД после кератопластики в несколько раз выше. В таких случаях отмечается худший прогноз в отношении стабилизации ВГД в послеоперационном периоде, что может приводить к помутнению трансплантата и потере зрения даже при интенсивном лечении [26, 28].

Предпочтительным методом лечения вторичной рефрактерной глаукомы при заболеваниях роговицы является хирургический. Однако в связи с высокой вероятностью возникновения послеоперационных осложнений и непрогнозируемой эффективностью арсенал хирурга при выборе методики оперативного вмешательства весьма ограничен. Операции фистулизирующего типа зачастую приводят к интенсивному рубцеванию созданных путей оттока вследствие выраженной фибропластической реакции [29]. Интраоперационное применение цитостатических препаратов с целью снижения фибропластической активности тканей глаза сопряжено с рядом нерешенных административных вопросов [30–33]. Имплантация трубчатых дренажей в несколько раз повышает риск формирования несостоятельного трансплантата в связи с большим риском послеоперационных осложнений, связанных в том числе с близким контактом трубки дренажа с эндотелем роговицы [26, 33].

Дискутабельным является вопрос пролонгирования гипотензивного эффекта: у 40 % пациентов уже в раннем послеоперационном периоде требуется дополнительное применение местных гипотензивных препаратов, а в отдаленные сроки, вследствие рубцевания вновь созданных путей оттока, треть пациентов нуждается в повторных антиглаукомных вмешательствах [34–38].

Таким образом, необходим поиск новых современных методов компенсации ВГД у пациентов после трансплантации роговицы. При неэффективности хирургических методов лечения альтернативными методами компенсации офтальмотонуса являются различные циклодеструктивные операции. Вмешательства на цилиарном теле предполагают подавление его секреторной функции посредством термо- или криовоздействия. История таких операций начинается с транссклеральной диод-лазерной циклофотокоагуляции (ДЛЦФК), однако часто гипотензивный эффект операции оказывается недостаточным или непродолжительным. Кроме того, нередко ДЛЦФК сопровождается серьезными послеоперационными осложнениями (выраженная гипотония, субатрофия глаза и др.), поэтому метод не получил широкого распространения [39].

В 1950 г. в клинической практике стали использовать криодеструкцию цилиарного тела — достаточно простой и доступный метод. При проведении криоциклопексии возможен трансконъюнктивальный, транссклеральный доступ и прямое воздействие на цилиарное тело. Как правило, для циклокриодеструкции (ЦД) используют не все квадранты, что снижает частоту осложнений и гипотензивный эффект операции. При неэффективности процедура может повторяться в интактных квадрантах [39].

Существуют различные формы криозондов и наконечников, а также вариации рекомендуемого времени воздействия. Установлено, что температура менее 60–80 °С и экспозиция менее 60 сек при использовании в качестве криоагента углекислоты не приводит к адекватному эффекту за счет недостаточной деструкции цилиарных отростков, но увеличение этих параметров повышает риск возникновения осложнений [39, 40].

Современные методики проведения циклодеструктивных операций различаются по источникам деструкции и способам доставки энергии к цилиарным отросткам [39–42]. В арсенале хирургов имеются лазерные методы циклодеструкции, такие как диодная, криптоновая, YAG-лазерная транссклеральная (контактная и бесконтактная), трансконъюнктивальная циклофотокоагуляция, эндофотокоагуляция и ультразвуковая склероциклодеструкция [43–45].

Необходимо отметить, что ввиду низкой травматичности циклодеструктивных вмешательств при недостаточном эффекте или угасании эффекта с течением времени существует возможность повторного их проведения.

Предложенная в последние годы микроимпульсная ЦФК все чаще используется как альтернативный метод в лечении рефрактерных форм посткератопластической глаукомы [46]. Эту методику начали применять в начале 2000 годов. В клинической практике она стала доступной с появлением прибора Cyclo G6 Glaucoma Laser System (IRIDEX, США) [47].

Микроимпульсная циклофотокоагуляция (мЦФК) — это новая перспективная технология, при проведении которой используется диодный лазер с длиной волны 810 нм, аналогично непрерывно-волновой ЦФК. Однако, в отличие от традиционной ЦФК, Micropulse считается функционально сберегающей методикой, оказывает более щадящее, целенаправленное воздействие на структуры цилиарного тела и может применяться вне зависимости от имеющихся изменений в переднем отрезке глаза. Особая конфигурация зонда позволяет доставлять лазерную энергию непосредственно в структуры цилиарного тела, минимизируя воздействие на роговицу и зону лимба, что делает возможным его применение у пациентов после кератопластики и перед повторной пересадкой. Стандартный рабочий цикл лазера составляет 31,3 %. Это значит, что 68,7 % времени лазер выключен из работы. Лазерная энергия поступает к цилиарным отросткам прерывисто посредством серии коротких импульсов, за счет этого при проведении МЦФК снижается повреждающее воздействие на ткани цилиарного тела и, как следствие, не происходит избыточного снижения офтальмотонуса с переходом в субатрофию глаза. Перечисленные особенности позволяют применять данную технологию у пациентов с сохранными зрительными функциями [48–51].

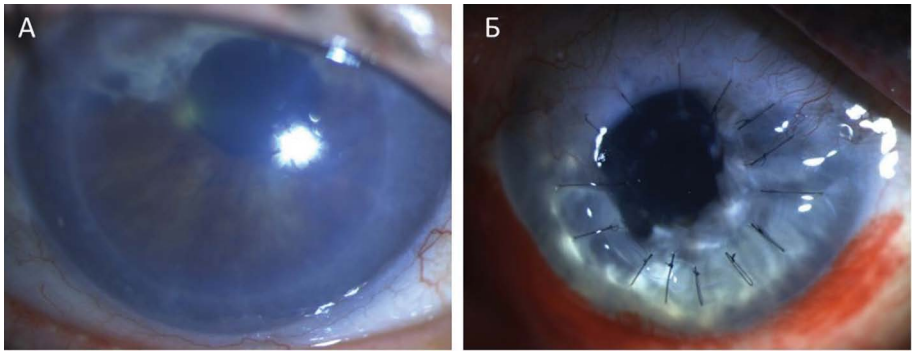


Рис. 1. Сквозная кератопластика у пациента Н. с ПКГ проведена за 1 год (А); у пациента Л. — за 2 месяца (Б) до мЦФК

Fig. 1. Penetrating keratoplasty was performed in patient N. with PKG for 1 year (A); in patient L. — for 2 months (B) before mCPC

Цель: оценить эффективность проведения микроимпульсной лазерной хирургии у пациентов с вторичной рефрактерной глаукомой после кератопластики.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 27 пациентов (27 глаз) с вторичной глаукомой, возникшей после проведения кератопластики. Средний возраст пациентов составил 53,9 ± 7,5 года, среди которых было 17 мужчин и 10 женщин.

Таблица 1. Виды проводимой кератопластики (n = 27)

Table 1. Types of keratoplasty (n = 27)

Сквозная кератопластика / Penetrating keratoplasty	Передняя послойная кератопластика / Anterior layered keratoplasty	Трансплантация десцеметовой мембраны / Descemet membrane endothelial keratoplasty
14 глаз (14 eyes)	5 глаз (5 eyes)	8 глаз (8 eyes)

Всем пациентам в сроки от 2 месяцев до 6 лет была проведена кератопластика (за 1 год до мЦФК — пациент Н. и за 2 месяца до мЦФК — пациент Л., рис. 1). В 14 случаях посткератопластическая глаукома (ПКГ) развилась после сквозной кератопластики, в 5 — после передней послойной кератопластики и в 8 случаях — после проведения трансплантации десцеметовой мембраны (табл. 1). В 3 случаях кератопластика выполнена в связи с кератоконусом, в 5 случаях — при буллезной кератопатии, 15 пациентов наблюдались с диагнозом дистрофии роговицы, у 4 пациентов было проникающее ранение глаза с формированием рубца роговицы в оптической зоне вследствие травмы. При этом в 3 случаях у пациентов до пересадки роговицы в анамнезе первичная открытоугольная глаукома в течение 2–5 лет. В 1 случае за 3 года до пересадки проведена синус-трабекулэктомия.

Диагноз вторичной ПКГ был поставлен через 1–3 года после операции кератопластики. В 40,1 % случаев (11 глаз) была проведена антиглаукомная операция в течение 3–24 месяцев (рис. 2).

Средний уровень внутриглазного давления (ВГД) до операции составил 33,2 ± 3,7 мм рт. ст. (в диапазоне от 27 до 41 мм рт. ст.) на комбинированном гипотензивном режиме, среднее количество гипотензивных капель до операции — 2,9 ± 0,7. Острота зрения варьировала от неправильной светопроекции до 0,3 с коррекцией (по таблице Головина — Сивцева).

У всех пациентов перед лазерной хирургией проведены стандартные методы офтальмологического обследования и дополнительно выполнена ультразвуковая биомикроскопия (УБМ) переднего отрезка глаза с целью измерения толщины цилиарного тела (ЦТ) и определения его положения относительно визуальной границы лимба. Толщина ЦТ варьировала от 0,32 до 0,78 мм. При проведении мЦФК отсутствуют ограничения по толщине ЦТ, что является значимым преимуществом технологии Micropulse.

Техника операции. Всем пациентам было проведено микроимпульсное транссклеральное лазерное лечение с мощностью энергетического воздействия 2800 мВт, экспозицией 80–160 с (80 с на каждую полусферу) и рабочим циклом 31,3 %. В 5 случаях операция проведена в одной полусфере глаза в связи с имеющимися изменениями глазной поверхности. Специальный зонд позиционировали в 1–2 мм от визуальной границы лимба, что позволило доставить лазерную энергию в структуры ЦТ и уменьшить воздействие лазерной энергии на ткани роговицы и сосуды лимбальной зоны.

Статистическая обработка результатов исследования включала в себя определение среднего арифметического значения (M), ошибку среднего арифметического значения (m) (распределение было близко к нормальному). Значимость различий оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

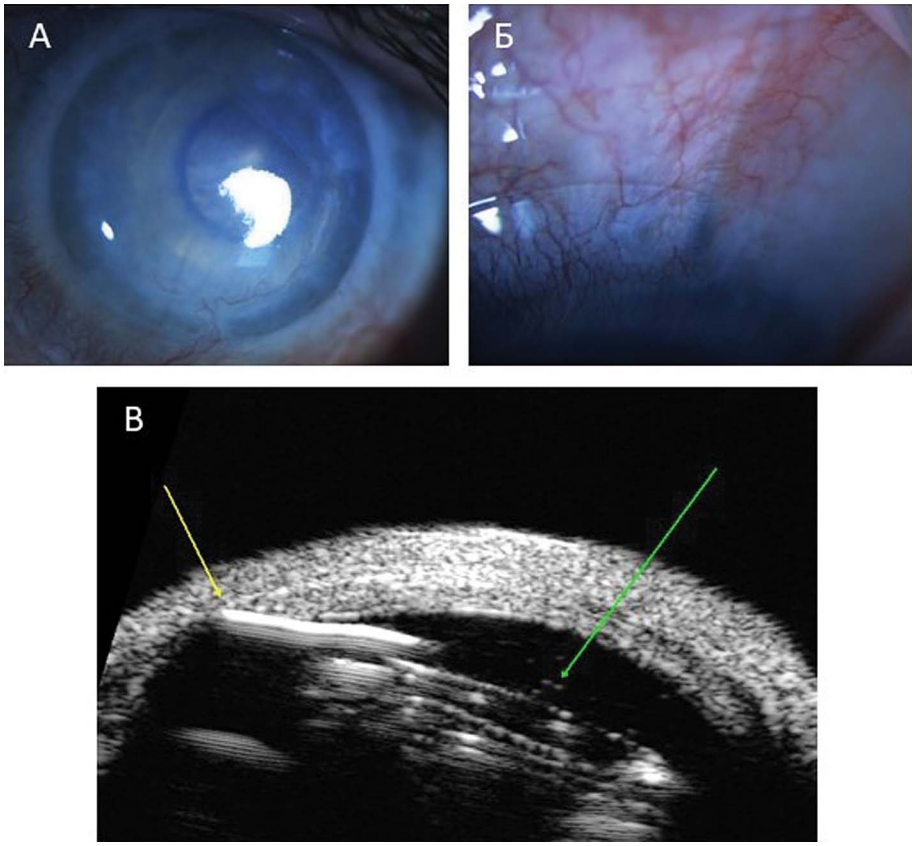


Рис. 2. Сквозная кератопластика пациенту К. проведена за 2 года до мЦФК (А), имплантация клапана Ahmed — за 1 год до мЦФК (Б), трубка клапана визуализируется в передней камере (В)

Fig. 2. Penetrating keratoplasty was performed in patient K. for 1 year before mCPC (A), Ahmed valve implantation — 1 year before mCFC (Б), the valve tube is visualized in the anterior chamber (B)

Таблица 2. Динамика изменения ВГД, мм рт. ст. (*n* = 27)

Table 2. Dynamic of IOP change, mmHg (*n* = 27)

До операции / Before surgery	1 сутки / 1 day	7 дней / 7 days	1 месяц / 1 month	3 месяца / 3 months	6 месяцев / 6 months	12 месяцев / 12 months
33,2 ± 3,7	26,5 ± 3,9	23,8 ± 2,7	19,4 ± 2,1	23,1 ± 2,2	24,1 ± 1,9	24,9 ± 1,8

Срок наблюдения составил 12 месяцев. Пациентов обследовали на 1–3, 7-е сутки после операции и далее через 1, 3, 6, 12 и 18 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех случаях операция прошла без осложнений, в раннем послеоперационном периоде воспалительная реакция не наблюдалась.

На первые сутки после операции у 24 пациентов было отмечено снижение ВГД в среднем на 24 % от исходного уровня и составило 25,6 ± 3,3 мм рт. ст. У 3 пациентов был отмечен реактивный подъем ВГД в среднем на 5 %, до 33–36 мм рт. ст., что является ожидаемой реакцией глаза после указанной операции. Во всех случаях гипотензивный режим был сохранен.

Через 7 дней наблюдения ВГД в среднем снизилось до 23,8 ± 2,7 мм рт. ст., через 1 месяц — до 19,4 ± 2,1 мм рт. ст. Стоит отметить, что к этому сроку наблюдения ВГД достигло целевого уровня в 85,2 % случаев у 23 пациентов. У 4 пациентов ВГД составляло 23–24 мм рт. ст., среди них 2 пациента, которым сквозная кератопластика проведена после травмы роговицы, и 2 пациента с глаукомой в анамнезе до операции кератопластики.

Через 3 месяца после проведения мЦФК уровень ВГД в среднем составил 23,1 ± 2,2 мм рт. ст., спустя 6 месяцев варьировал от 19 до 29 мм рт. ст. и составил 24,2 ± 1,9 мм рт. ст. на гипотензивном режиме, через 12 месяцев наблюдения средний уровень ВГД — 24,9 ± 1,8 мм рт. ст. на гипотензивном режиме, отмечено снижение на 24,5 % от исходного уровня (табл. 2). Важно, что, несмотря на то что давление цели было достигнуто не во всех случаях, количество гипотензивных капель было снижено до 2,1 ± 0,7 (p = 0,00284).

В 21 случае острота зрения соответствовала дооперационной, в 6 случаях диагностировано повышение остроты зрения на 1–2 строчки по таблице Головина — Сивцева в связи с уменьшением отека роговицы.

В 3 случаях через 1–2 месяца после мЦФК пациентам была выполнена повторная пересадка десцеметовой мембраны со значительным улучшением зрительных функций до 0,4–0,6, что стало возможным благодаря стабилизации ВГД. Однако стоит учесть, что ПКГ является рефрактерной формой, и в 2 случаях после рекератопластики было отмечено повышение ВГД до 27–30 мм рт. ст. В связи с этим было принято решение о проведении повторной мЦФК с мощностью лазерного воздействия 2800 мВт. При наблюдении до 3 месяцев ВГД у данных пациентов соответствовало целевому уровню и в среднем составляло 18–20 мм рт. ст.

По данным УБМ наименьшая толщина ЦТ до операции наблюдалась у пациента после сквозной кератопластики с диагнозом посттравматического рубца роговицы и составляла 0,32–0,34

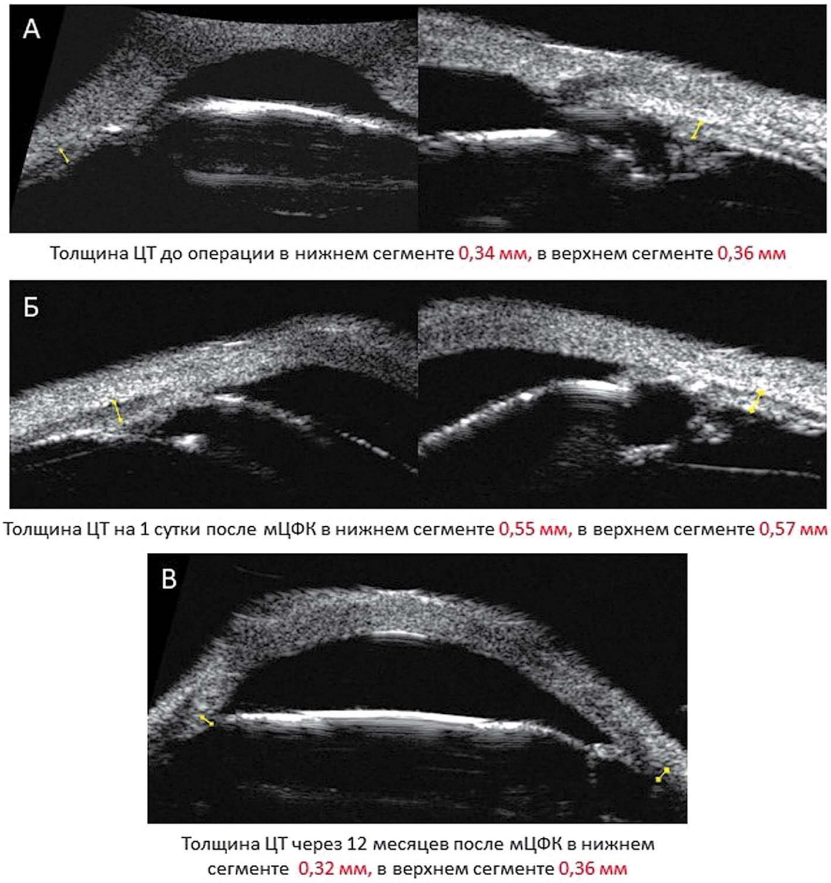


Рис. 3. Динамика результатов ультразвуковой биомикроскопии у пациента после сквозной кератопластики. До операции ЦТ тонкое (А), на первые сутки после мЦФК отмечается увеличение толщины за счет равномерного отека (Б), к 1 году наблюдения толщина ЦТ возвращается к исходным значениям (В)

Fig. 3. Dynamics of ultrasound biomicroscopy results in patients after penetrating keratoplasty. Before the operation, CB is thin (A), on the first day after mCPC, there is an increase in thickness due to uniform edema (B), by 1 year of observation, CB thickness returns to its original values (C)

мм в нижнем и 0,36 мм в верхнем сегменте. При проведении УБМ у данного пациента через 12 месяцев после хирургии отмечено сохранение однородности структур ЦТ, толщина в среднем составила 0,32 мм в нижнем сегменте и 0,35 мм в верхнем (рис. 3).

Аналогичная динамика прослеживается у всех пациентов в исследовании. Средняя толщина ЦТ до операции составляла 0,56 ± 0,11 мм. На первые сутки отмечено увеличение толщины ЦТ в среднем на 21,1 % за счет выраженного отека вследствие гидратации при воспалительной реакции с постепенным возвращением к исходному уровню уже к 1 месяцу наблюдения. Через 12 месяцев статистической разницы с дооперационной толщиной ЦТ не отмечено, средняя толщина ЦТ составляла 0,56 ± 0,11 мм, методом УБМ подтверждена сохранность всех его основных структур (табл. 3, рис. 4).

Воздействие лазерной энергии в микроимпульсном режиме приводит к обратимым изменениям в ЦТ, не затрагивая его структуру. У пациентов с критически низкой толщиной ЦТ значительно снижается риск развития субатрофии глаза с сохранением эффективности проводимого лечения.

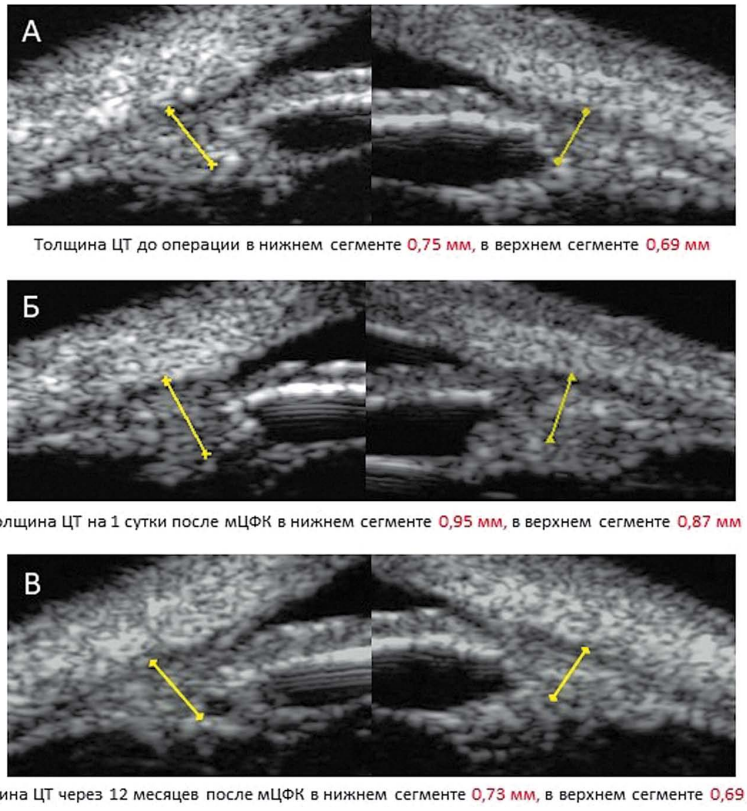


Рис. 4. Динамика результатов ультразвуковой биомикроскопии у пациента после пересадки десцеметовой мембраны. До операции ЦТ средней толщины (А), на первые сутки после мЦФК отмечается увеличение толщины за счет равномерного отека (Б), к 1 году наблюдения толщина ЦТ возвращается к исходным значениям (В)

Fig. 4. Dynamics of the results of ultrasound biomicroscopy in a patient after a Descemet membrane transplant. Before the operation, CB of medium thickness (A), on the first day after mCPC, there is an increase in thickness due to uniform edema (Б), by 1 year of observation, CB thickness returns to the initial values (B)

ОБСУЖДЕНИЕ

Микроимпульсная циклофотокоагуляция (мЦФК) является эффективной и безопасной методикой лечения вторичной посткератопластической глаукомы и открывает новые перспективы в лечении глаукомы, сочетанной с заболеваниями роговицы. Технология Micropulse предполагает использование диодного лазера с длинной волны 810 нм, мощностью 2800 Вт и стандартным рабочим циклом 31,3 %. За счет прерывистой работы прибора лазерная энергия доставляется к цилиарным отросткам серией коротких импульсов, что препятствует локальному перегреванию и чрезмерному деструктивному воздействию на структуры цилиарного тела. Это снижает риск гипотонии и атрофии цилиарного тела в послеоперационном периоде.

Лазерная энергия избирательно поглощается пигментным эпителием цилиарных отростков, оказывая коагулирующее воздействие, беспигментные ткани при этом остаются интактными. Особая конфигурация зонда и позиционирование его параллельно лимбу позволяют доставлять лазерную энергию непосредственно к структурам цилиарного тела, минимизируя воздействие на роговицу. Операцию можно проводить как перед, так и после всех видов кератопластики. Глубина и объем проведенного или предполагаемого кератопластического вмешательства, диаметр трансплантата, анатомия переднего отрезка глаза не оказывают влияния на успешность лечения по технологии Micropulse.

Дополнительным преимуществом мЦФК является понижение ВГД за счет стимуляции сокращения цилиарной мышцы и активации увеосклерального пути оттока ВГЖ под действием лазерной энергии. Кроме того,

Таблица 3. Динамика изменения толщины ЦТ, мм (n = 27)

Table 3. Dynamic of CB thickness change, mm (n = 27)

До операции / Before surgery	1 сутки / 1 day	1 месяц / 1 month	3 месяца / 3 months	6 месяцев / 6 months	12 месяцев / 12 months
0,56 ± 0,11	0,69 ± 0,11	0,57 ± 0,11	0,55 ± 0,10	0,55 ± 0,10	0,55 ± 0,10
	p = 0,000998	p = 0,918	p = 0,772	p = 0,731	p = 0,715

тепловое воздействие индуцирует выработку провоспалительных цитокинов, в частности простагландинов, увеличивая проницаемость клеточных мембран.

Комплексный эффект перечисленных механизмов позволяет добиться максимально эффективного понижения ВГД без риска потери зрительных функций и при минимальном риске осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде, что делает технологию микроимпульсной транссклеральной циклофотокоагуляции методом выбора в лечении вторичной глаукомы у пациентов с заболеваниями роговицы. Благодаря селективности воздействия и низкой травматичности имеется возможность повторного проведения МЦФК при необходимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микроимпульсная циклофотокоагуляция может служить методом эффективного лечения вторичной рефрактерной глаукомы до кератопластики, а также после повторной пересадки роговицы. Минимальная травматичность методики дает возможность применять мЦФК в раннем послеоперационном периоде после хирургических вмешательств на роговице, а также в качестве превентивной меры для снижения ВГД перед повторной кератопластикой.

Безопасность мЦФК, связанная с сокращением времени лазерного воздействия до 31,3 % и точным позиционированием зонда с направленной лазерной энергией, позволяет использовать мощность 2800 мВт в целях достижения стабильного пролонгированного гипотензивного эффекта, что открывает новые перспективы в лечении глаукомы, сочетанной с заболеваниями роговицы.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Сидорова А.В. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, проведение хирургических операций, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;
Старостина А.В. — сбор и обработка материала, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;
Печерская М.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста;
Стефанкова К.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Егоров Е.А. Национальное руководство по глаукоме. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 44–62. [Egorov E.A. National guide to glaucoma. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. P. 44–62 (In Russ.)].
2. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br. J. Ophthalmol.* 2006;90(3):262–7. DOI: 10.1136/bjo.2005.081224
3. Zaarour K., Abdelmassih Y., Arej N., Cherfan G. Outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in uncontrolled glaucoma patients. *J. Glaucoma.* 2019;28(3):270–275.
4. Gurung J, Sitoula R.P., Singh A.K. Profile of Secondary Glaucoma in a Tertiary Eye Hospital of Eastern Nepal. *Nepal J Ophtalmol.* 2021;13(25):98–103. DOI: 10.3126/nepjoph.v13i1.28968
5. Gong H., Ren J., Zheng B., Huang X., Liao Y., Zhou Y., Lin M. The Profile of Secondary Glaucoma in China: A Study of Over 10,000 Patients. *J Glaucoma.* 2021 Oct 1;30(10):895–901. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001924. PMID: 34366389
6. Dubey S., Jain K., Mukherjee S,. Sharma N., Pegu J., Gandhi M., Bhoot M. Current profile of secondary glaucoma in a Northern India tertiary eye care hospital. *Ophthalmic Epidemiol.* 2019 Jun;26(3):200–207. DOI: 10.1080/09286586.2019.1574840
7. Anshu A., Price M.O., Tan D.T.H., Price F.W. Endothelial Keratoplasty: A Revolution in Evolution. *Surv Ophthalmol.* 2012;3:236–252. DOI: 10.1016/j.survophthal.2011.10.005
8. Coster D.J., Lowe M.T., Keane M.C., Williams K.A. A comparison of lamellar and penetrating keratoplasty outcomes: A registry study. *Ophthalmology.* 2014;5:979–987. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.12.017
9. Melles G.R., Eggjnk F.A., Lander F. A surgical technique for posterior lamellar keratoplasty. *Cornea.* 1998;17:618–626. DOI: 10.1097/00003226-199811000-00010
10. Melles G.R., Wijdh R.H., Nieuwendaal C.P. A technique to excise the Descemet membrane from a recipient cornea (descemetorhexis). *Cornea.* 2004;23:286–288. DOI: 10.1097/00003226-200404000-00011
11. Price F.W. Jr., Price M.O. Descemet stripping with endothelial keratoplasty in 50 eyes: a refractive neutral corneal transplant. *J. Refract. Surg.* 2005;21(4):339–345. DOI: 10.3928/1081-597X-20050701-07
12. Armour R.L, Wilson D.J, Ousley P.J. Deep lamellar endothelial keratoplasty (DLEK): How thick and uniform is the manual stromal dissection and does it affect vision? *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004;45:2898.
13. Gorovoy M. Descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea.* 2006;25(8):886–889. DOI: 10.1097/01.ico.0000214224.90743.01
14. Малюгин Б.Э., Мороз З.И., Борзенок С.А. Первый опыт и клинические результаты задней автоматизированной послойной кератопластики (ЗАПК) с использованием предварительно выкроенных консервированных ультратонких роговичных трансплантатов. *Офтальмохирургия.* 2013;3:12–16. [Malyugin B.E., Moroz Z.I., Borzenok S.A. The first experience and clinical results of posterior automated layered keratoplasty (DSAEK) using pre-cut canned ultrathin corneal grafts. Ophthalmosurgery = *Oftal'mokhirurgiya.* 2013;3:12–16 (In Russ.)].
15. Melles G., Lander F., Rietveld F. Transplantation of Descemet's membrane carrying viable endothelium through a small scleral incision. *Cornea.* 2002;21(4):415–418. DOI: 10.1097/00003226-200205000-00016
16. Gorovoy M.S. Descemet-Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 2021;40(3):270–273. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002688
17. Moshirfar M., Thomson A.C., Ronquillo Y. Corneal Endothelial Transplantation. 2021. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Bookshelf ID: NBK562265
18. Busin M., Madi S., Santorum P., Scorcia V., Beltz J. Ultrathin descemet's stripping automated endothelial keratoplasty with the microkeratome double-pass technique: two-year outcomes. *Ophthalmology.* 2013;120(6):1186–1194. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.11.030
19. Madi S., Leon P., Nahum Y., D'Angelo S., Giannaccare G., Beltz J., Busin M. Five-Year Outcomes of Ultrathin Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty. *Cornea.* 2019;38(9):1192–1197. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001999
20. Yeu E., Gomes J.A.P., Ayres B.D., Chan C.C., Gupta P.K., Beckman K.A., Farid M., Holland E.J., Kim T., Starr C.E., Mah F.S.; ASCRS Cornea Clinical Committee.Posterior lamellar keratoplasty: techniques, outcomes, and recent advances. *Cataract Refract Surg.* 2021;47(10):1345–1359. DOI: 10.1097/j.jcrs.0000000000000634
21. Труфанов С.В., Суббот А.М., Маложен С.А., Крахмалева Д.А., Саловарова Е.П. Реакция тканевой несовместимости после трансплантации роговицы. *Офтальмология.* 2017;14(3):180–187. [Trufanov S.V., Subbot A.M., Malozhen S.A., Krakhmaleva D.A., Salovarova E.P. Tissue incompatibility reaction after corneal transplantation. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya.* 2017;14(3):180–187 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-180-187
22. Сидорова А.В., Старостина А.В., Гелястанов А.М., Елисеева М.А., Халецкая А.А. Микроимпульсная транссклеральная лазерная хирургия вторичной глаукомы у пациентов после кератопластики. Новые технологии в офтальмологии. Казань: Издательство «Медицина», 2021. [Sidorova A.V., Starostina A.V., Gelastanov A.M., Eliseeva M.A., Khaletskaya A.A. Microimpulse transcleral laser surgery of secondary glaucoma in patients after keratoplasty. New technologies in ophthalmology. Kazan: Publishing house "Medicine", 2021 (In Russ.)].
23. Слонимский А.Ю. Глаукома и сквозная кератопластика. *Глаукома.* 2004;2:45–50. [Slonimsky A.Yu. Glaucoma and through keratoplasty. Glaucome = *Glaukoma.* 2004;2:45–50 (In Russ.)].
24. Маложен С.А., Труфанов С.В., Петров С.Ю. Посткератопластическая глаукома. *Офтальмология.* 2015;12(3):4–11. [Malozhen S.A., Trufanov S.V., Petrov S.Yu. Post-keratoplastic glaucoma. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya.* 2015;12(3):4–11 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2015-3-4-11
25. Sihota R., Sharma N., Panda A., Aggarwal H.C., Singh R. Post-penetrating keratoplasty glaucoma: risk factors, management and visual outcome. Australian and New Zealand journal of ophthalmology. 1998;26(4):305–309. DOI: 10.1111/j.1442-9071.1998.tb01334.x
26. Сидорова А.В., Гелястанов А.М., Елисеева М.А. Современные возможности применения технологии Micropulse в лечении вторичной глаукомы у пациентов после кератопластики (клинический случай). *Современные технологии в офтальмологии.* 2019;5. [Sidorova A.V., Gelastanov A.M., Eliseeva M.A. Modern possibilities of using Micropulse technology in the treatment of secondary glaucoma in patients after keratoplasty (clinical case). *Modern technologies in ophthalmology = Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii.* 2019; 5 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/2312-4911-2019-5-342-345
27. Nieuwendaal C.P., van der Meulen I.J., Lapid-Gortzak R., Mourits M.P. Intraocular pressure after descemet stripping endothelial keratoplasty (DSEK). *International ophthalmology.* 2013;33(2):147–151. DOI: 10.1007/s10792-012-9665-7
28. Труфанов С.В., Маложен С.А., Сипливый В.И., Пивин Е.А. Оценка влияния сопутствующей глаукомы на результаты эндотелиальной кератопластики при буллезной кератопатии. *Национальный журнал глаукома.* 2015;1:62–67. [Trufanov S.V., Malozhen S.A., Sipliv V.I., Pivin E.A. Assessment of the effect of concomitant glaucoma on the results of endothelial keratoplasty in bullous keratopa-

thy. National Journal glaucoma = *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2015;1:62–67 (In Russ.)]. DOI: 617.713-089: 617.7-007.681
29. Слонимский А.Ю., Алексеев И.Б., Долгий С.С. Новые возможности профилактики избыточного рубцевания в хирургии глаукомы. *Офтальмология*. 2012;9(3):36–40. [Slonimsky A.Yu., Alekseev I.B., Dolgiy S.S. New opportunities for the prevention of excessive scarring in glaucoma surgery. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya*. 2012;9(3):36–40 (In Russ.)].
30. Fan Gaskin J.C., Nguyen D.Q., Soon Ang G. Wound healing modulation in glaucoma filtration surgery-conventional practices and new perspectives: the role of antifibrotic agents (Part I). *J Curr Glaucoma Pract.* 2014;8(2):37–45. DOI: 10.5005/jpjournals-10008-1159
31. Петров С.Ю. Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей антиглаукомной операции. Факторы риска и антиметаболические препараты. *Офтальмология.* 2017;14(1):5–11. [Petrov S.Yu. Modern concept of combating excessive scarring after fistulizing antiglaucoma surgery. Risk factors and antimetabolic drugs. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya.* 2017;14(1):5–11 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-1-5-11
32. Matlach J., Panidou E., Grehn F., Klink T. Large-area versus small-area application of mitomycin C during trabeculectomy. *Eur J Ophthalmol.* 2013;23(5):670–677. DOI: 10.5301/ejo.5000287
33. Каспаров А.А., Аладинская И.В. О возможностях иммуносупрессивной терапии при реконструктивной кератопластике. *Вестник офтальмологии.* 2002;118(4):16. [Kasparov A.A., Aladinskaya I.V. On the possibilities of immunosuppressive therapy in reconstructive keratoplasty. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2002;118(4):16 (In Russ.)].
34. Almousa R., Nanavaty M. A., Daya S. M., Lake D. B. Intraocular pressure control and corneal graft survival after implantation of Ahmed valve device in high-risk penetrating keratoplasty. *Cornea.* 2013;32(8):1099–1104. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31828d2a17
35. Wang M.Y., Patel K., Blieden L.S. Comparison of efficacy and complications of cyclophotocoagulation and second glaucoma drainage device after initial glaucoma drainage device failure. *J Glaucoma.* 2017;11:1010–1018. DOI: 10.1097/ijg.0000000000000766
36. Петров С.Ю., Волжанин А.В. Синустрабекулэктомия: история, терминология, техника. *Национальный журнал глаукома.* 2017;16(2):82–91. [Petrov S.Yu., Volzhanin A.V. Sinustrabeculectomy: history, terminology, technique. National Journal glaucoma = *Natsional'nyi zhurnal glaucoma.* 2017;16(2):82–91 (In Russ.)].
37. Алексеев В.Н. О патогенезе цилиохориоидальной отслойки и влиянии ее на результаты антиглаукоматозных операций. *Вестник офтальмологии.* 1976;6:8–13. [Alekseev V.N. On the pathogenesis of ciliochoroidal detachment and its effect on the results of antiglaucomatous operations. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 1976;6:8–13 (In Russ.)].
38. Шахалова А.П., Шевчук Р.В., Онуфрийчук О.Н., Куроедов А.В. Лазерное лечение рефрактерной глаукомы: вместе или вместо? *Офтальмохирургия.* 2021;4:75–81. [Shakhalova A.P., Shevchuk R.V., Onufriychuk O.N., Kuroedov A.V. Laser treatment of refractory glaucoma: together or instead? Ophtalmosurgery = *Oftal'mokhirurgiya.* 2021;4:75–81 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2021-4-75-8
39. Бабушкин А.Э. Циклодеструктивные вмешательства в лечении рефрактерной глаукомы (обзор литературы). *Точка зрения. Восток — Запад.* 2014;2:16. [Babushkin A.E. Cyclodestructive interventions in the treatment of refractory glaucoma (literature review). Point of view. East-West = *Tochka zrenija. Vostok — Zapad.* 2014;2:16 (In Russ.)].
40. Nicaeus T., Derse M., Schlote T. Die zyklokryokoagulation in der behandlung therapie refracter glaucome: eine retrospective analyse von 185 zyklokryokoagulationen. *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* 1999;214(4):224–230. German.
41. Delgado M.E. Dickens C.J., Iwach A.G. 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
42. Iliev M.E., Gerber S. Long-term outcome of trans — scleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2007;91(12):1631–1635. DOI: 10.1136/bjo.2007.116533
43. Ataullah S., Biswas S., Artes P.H. Long term results of diode laser cycloablation in complex glaucoma using the zeiss visulac II system. *Br. J. Ophthalmol.* 2002;86(1):39–42. DOI: 10.1136/bjo.86.1.39
44. Quintyn J.C., Grenard N., Hellot M.F. Intraocular pressure results of contact transscleral cyclophotocoagulation with Neodymium YAG laser for refractory glaucoma. *J. Fr. Ophthalmol.* 2003;26:808–812.
45. Sivagnanavel V. Diode laser trans — scleral cyclophotocoagulation in the management of glaucoma in patients with long — term intravitreal silicone oil. *Eye.* 2005;19:253–257.
46. Price M.O., Feng M.T., Price F.W. Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in Keratoplasty. *Eyes Kavitha Subramaniam.* 2019;38(5):542–545. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001897
47. Гаврилова И.А., Плотникова Ю.А., Чупров А.Д. Опыт применения транссклеральной диод-лазерной циклофотокоагуляции на глазах с сохранными зрительными функциями. *Точка зрения: Восток — Запад.* 2014;2:31. [Gavrilova I.A., Plotnikova Yu.A., Chuprov A.D. Experience of using transcleral diode-laser cyclophotocoagulation on eyes with preserved visual functions. Point of view. East-West = *Tochka zrenija. Vostok — Zapad.* 2014;(2):31 (In Russ.)].
48. Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Баева А.В., Смирнова Е.А. Транссклеральное лазерное лечение глаукомы в режиме микропульса: пилотное исследование. *Новости глаукомы.* 2019;1(49):3–5. [Khodjaev N.S., Sidorova A.V., Baeva A.V., Smirnova E.A. Transcleral laser treatment of glaucoma in micropulse mode: pilot study. *Glaucoma News.* 2019;1(49):3–5 (In Russ.)].
49. Aquino M.C., Barton K., Tan A.M., Sng C., Liet X. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015;43(1):40–46. DOI: 10.1111/ceo.12360
50. Sanchez F.G., Lerner F., Sampaolesi J., Noecker R. Efficacy and Safety of Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in Glaucoma. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 2018;93(12):573–579. DOI: 10.1016/j.oftal.2018.08.003
51. Zaarour K., Abdelmassih Y., Arej N. Outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in uncontrolled glaucoma patients. *J. Glaucoma.* 2019;28(3):270–275. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001174

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сидорова Алла Валентиновна
врач-офтальмолог высшей категории, заведующая отделением хирургического лечения глаукомы.
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Старостина Анна Владимировна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, научный сотрудник отделения хирургического лечения глаукомы
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Печерская Мария Алексеевна
врач-офтальмолог, аспирант
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Стефанкова Ксения Алексеевна
врач-офтальмолог
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Sidorova Alla V.
ophthalmologist of the highest category, head of the Glaucoma surgical treatment department
Beskudnikovsky blvd., 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Starostina Anna V.
PhD, ophthalmologist, researcher of the Glaucoma surgical treatment department
Beskudnikovsky blvd., 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Pecherskaia Mariia A.
ophthalmologist, postgraduate
Beskudnikovsky blvd., 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

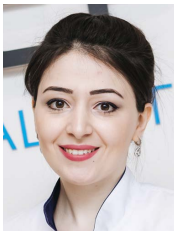
S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Stefankova Ksenia A.
ophthalmologist
Beskudnikovsky blvd., 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-524-531

поступила 05.04.22
was received 05.04.22

Коррекция аметропии у пациентов с задней элевацией роговицы






Э.Н. Эскина[1,2] В.А. Паршина[2] М.Х. Мовсесян[2] А.В. Малахова[2]

[1] Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

[2] Офтальмологическая клиника «Сфера»
ул. Старокачаловская, 10, Москва, 117628, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):524–531**

Цель исследования: оценка эффективности коррекции аметропии у пациентов с задней элевацией роговицы на основе послеоперационных результатов трансэпителиальной фоторефракционной кератэктомии (Транс-ФРК). **Пациенты и методы.** Проведено ретроспективное сравнительное исследование для анализа результатов поверхностной абляции, которое было выполнено с помощью трансэпителиальной фоторефракционной кератэктомии у 18 пациентов с задней элевацией роговицы, но без признаков субклинического кератоконуса (36 глаз). В контрольную группу вошли 18 пациентов без указанных изменений (36 глаз). Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу и рефракции. При исследовании у всех пациентов были определены и проанализированы демографические данные, пред- и послеоперационная рефракция, НКОЗ и МКОЗ, максимальная абляция, индекс соотношения I/S, центральная толщина роговицы, передняя и задняя кератометрия, индекс Биаоччи — Версачи для передней и задней поверхности роговицы, RMS (мк/мм^2) в среднеквадратичном отклонении, наивысшая точка элевации задней поверхности роговицы — KVB (мкм), индекс асимметричности тангенциальной кривизны передней и задней поверхности — SIF (D) и SIB (D), что определяет вертикальную асимметрию в верхней и нижней полусфере роговицы. **Результаты.** Наблюдения за динамикой указанных параметров проводились в течение 12 месяцев после операции за пациентами обеих групп и показали, что Транс-ФРК у пациентов с задней элевацией роговицы приводит к сходным рефракционным результатам по сравнению с нормальными глазами. Также были сопоставимы показатели безопасности и эффективности для обеих групп. Выявлены достоверные отличия по скорости восстановления зрения между группами, что проявляется достоверными отличиями в показателях остроты зрения в сроки 1 месяц после операции, но к 1 году отличия нивелируются. Определено, что эффективность коррекции астигматизма в группе с задней элевацией достоверно ниже. Рефракционные результаты операции в группе с элевацией были хорошие. За время наблюдения не было выявлено выраженной динамики показателей элевации задней поверхности роговицы. **Заключение:** метод трансэпителиальной фоторефракционной кератэктомии может быть рекомендован для лечения аметропии пациентам с задней элевацией роговицы, но без признаков субклинического кератоконуса, однако требуется разработка дополнительных номограмм с целью повышения предсказуемости ЛКЗ у пациентов этой категории.

Ключевые слова: аметропия, задняя элевация роговицы, Транс-ФРК, восстановление зрения, офтальмология

Для цитирования: Эскина Э.Н., Паршина В.А., Мовсесян М.Х., Малахова А.В. Коррекция аметропии у пациентов с задней элевацией роговицы. *Офтальмология.* 2022;19(3):524–531. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-524-531

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Correction of Ametropia in Patients with Posterior Elevation of the Cornea

E.N. Eskina[1,2], V.A. Parshina[2], M.Kh. Movsesyan[2], A.V. Malakhova[2]

[1] Academy of postgraduate education of FMBA of Russia
Volokolamskoe Highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

[2] Ophthalmological Clinic "Sphere"
Starokachalovskaya str., 10, Moscow, 117628, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):524–531**

Purpose: to evaluate the effectiveness of ametropia correction in patients with posterior corneal elevation but without signs of subclinical keratoconus, based on postoperative results of transepithelial photorefractive keratectomy (Trans PRK). **Patients and methods.** A retrospective comparative study was conducted to analyze the results of surface ablation, which was performed using transepithelial photorefractive keratectomy in 18 patients with posterior corneal elevation (36 eyes). The control group included 18 patients with eyes without these changes (36 eyes). Both groups were comparable in age, gender and refraction. Demographic data, pre- and postoperative refraction, NCOSIS and ICOSIS, maximum ablation, I/S ratio index, central corneal thickness, anterior and posterior keratometry, Biaocci-Versachi index for anterior and posterior surfaces, RMS (mk/mm2) in standard deviation, the highest elevation point of the posterior surface of the cornea — KVB (microns), index of asymmetry of tangential curvature of anterior and posterior were determined and analyzed in all patients the surfaces are SIF (D) and SIB(D), which determines the vertical asymmetry in the upper and lower hemispheres of the cornea. **Results.** Observations of the dynamics of these parameters were carried out for 12 months after surgery for patients of both groups, and showed that the conclusion of Trans PRK in patients with posterior corneal elevation leads to similar refractive results compared with normal eyes. The safety and effectiveness indicators for both groups were also comparable. Significant differences in the speed of vision restoration between the groups were revealed, which is manifested by significant differences in visual acuity indicators within 1 month after surgery, but by 1 year the differences are leveled. It was determined that the effectiveness of astigmatism correction in the group with posterior elevation was significantly lower. The refractive results in the elevation group were good. During the observation, there was no pronounced dynamics of the indicators of elevation of the posterior surface of the cornea. **Conclusion:** the method of transepithelial photorefractive keratectomy can be recommended for the treatment of ametropia in patients with posterior corneal elevation, but without signs of subclinical keratoconus, however, the development of additional nomograms is required in order to increase the predictability of laser vision correction in patients of this category.

Keywords: ametropia, posterior elevation of the cornea, Trans PRK, restoration of vision, ophthalmology

For citation: Eskina E.N., Parshina V.A., Movsesyan M.Kh., Malakhova A.V. Correction of Ametropia in Patients with Posterior Elevation of the Cornea. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(3):524–531. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-524-531

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

В современной офтальмологии большую область занимает изучение изменений и заболеваний роговицы. Развитие кератоконуса, роговичных дистрофий, астигматизма, изменений топографии роговицы в значительной мере отражается на остроте зрения, поскольку роговица является основой функционирования оптической системы глаза. Любая патология роговицы будет отражаться на остроте зрения пациента, а также может быть причиной его полной потери [1].

Благодаря появлению лазерных хирургических технологий коррекция зрения стала эффективным и доступным методом лечения различных заболеваний роговой оболочки [2]. На протяжении последних лет большинству больных возвращают возможность видеть. Технологический прогресс позволил создать условия для совершенствования хирургических техник, были разработаны способы коррекции зрения с помощью лазеров. В свою очередь, лечение глаз при помощи лазера приводит к необходимости исследования биомеханики роговицы. Ее биомеханические характеристики относятся к параметрам, отвечающим за стабильность рефракционного результата на послеоперационном этапе, а их ослабление с большой вероятностью может явиться причиной риска развития кератэктазии [3]. Показатели биомеханики роговицы должны учитываться врачами офтальмологами и рефракционными хирургами уже при планировании проведения лазерного вмешательства на глазах, а также при мониторинге состояния больных после оперативного вмешательства. Пациенты с аметропией часто обладают биомеханической патологией глаза на уровне присутствия задней элевации роговицы — данный параметр удается исследовать с помощью Шеймпфлюг-камеры [4]. С учетом возможного развития осложнений на послеоперационном этапе у данного контингента больных имеющаяся задняя элевация роговицы считается ограничением для проведения лазерной коррекции зрения, при этом интерпретация показателей задней элевации затруднена. Это создает проблему для выбора метода хирургической коррекции аметропии. Безусловно, на предоперационном этапе должна быть проведена тщательная диагностика состояния роговицы и, по возможности, ее биомеханики [5]. Биомеханические свойства роговицы зависят от многих микроструктурных изменений,

которые происходят в строме роговой оболочки, что в результате приводит к патологии биомеханики роговицы. Задняя элевация роговицы у пациентов с сопутствующей истонченной роговицей часто сочетается со снижением значений корнеосклеральной ригидности. Это диктует необходимость проведения диагностических процедур с сопоставлением всех клинико-функциональных и морфологических показателей у этой группы пациентов для возможности оценки риска развития осложнений [6].

Поиски оптимального хирургического лечения данных пациентов привели к трансэпителиальной фоторефракционной кератэктомии, которая является щадящим, с точки зрения биомеханики, методом лечения [7]. Транс-ФРК можно применять у пациентов с тонкой роговицей, что являлось противопоказанием для лазерной коррекции зрения. Метод Транс-ФРК позволяет скорректировать различные аметропии без разреза роговицы и, следовательно, с минимальными по сравнению с клапанными методиками рисками [7, 8].

Цель данного исследования — проанализировать с точки зрения эффективности, безопасности, предсказуемости и стабильности результативность применения Транс-ФРК в лечении пациентов с аметропией, у которых присутствует задняя элевация роговицы, но без наличия признаков субклинического кератоконуса, в ближнем и отдаленном (1 год) послеоперационном периоде.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В данном исследовании были обследованы и прооперированы 36 пациентов с аметропией. Все пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли 18 больных (9 мужчин, 9 женщин) с аметропией в возрасте от 18 до 40 лет, у которых имелась задняя элевация роговицы, выявленная с помощью комбинированной Плацидо и Шеймпфлюг-камеры Sirius (Sirius, CSO, Италия). Было прооперировано 36 глаз. Контрольная группа представлена 18 пациентами (9 мужчин, 9 женщин) в возрасте от 18 до 41 года с аметропией, но без признаков задней элевации роговой оболочки. В данной группе было прооперировано также 36 глаз.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, полу и рефракции. Критериями исключения явились больные с декомпенсированной соматической патологией и травматическим повреждением роговицы.

Всем пациентам обеих групп была проведена лазерная коррекция при помощи метода одномоментной Транс-ФРК, выполненной с помощью эксимерного лазера SCHWIND Amaris 500 (SCHWIND EyeTech and Co., Германия). Процедура планировалась с помощью ПО SCHWIND CAM и выполнена по единому стандарту. Использована местная капельная анестезия раствором алкаина (benoxinate hydrochloride 0,4 %). После завершения абляции производили инстилляцию moxifloxacin 0,5 % (q.i.d), dexamethasone 0,1 %, надевали бандажную силикон-гидрогелевую контактную линзу. До завершения эпителизации роговой оболочки применяли капли moxifloxacin 0,5 % (q.i.d) и лубриканты без консервантов, а после завершения эпителизации — Dexamethasone 0,1 % 4 раза в день по убывающей схеме, срок лечения составлял 2,5 месяца, также применяли увлажняющие капли без консервантов.

Диагностические параметры научно-медицинского исследования были определены существующими общепринятыми методами для оценки и диагностики офтальмологического статуса больных до и после оперативного вмешательства методом Транс-ФРК. Они включали в себя проведение демографических, анамнестических, клинических, инструментальных методов исследования. У пациентов были определены и проанализированы значения рефракции, некорригированной остроты зрения, максимально корригированной остроты зрения, максимальной абляции, центральной толщины роговицы, индекса соотношения I/S, передней и задней кератометрии. Был также рассчитан индекс Биаоччи — Версачи для передней и задней поверхности — BCVf и BCVb (мкм), который оценивает комбинацию аберраций типа трехлистника 3-го и 4-го порядка и комы — аберраций, чаще всего встречающихся при кератоконусе. Определялись среднеквадратичный показатель ошибок отклонения реального волнового фронта от идеального — RMS (мк/мм^2), наивысшая точка элевации задней поверхности роговицы — KVB (мкм), индекс асимметричности тангенциальной кривизны передней и задней поверхности (SIF (D) и SIB (D)), характеризующий вертикальную асимметрию кривизны роговицы (рис. 1).

На каждого пациента, включенного в данное медицинское исследование, была заведена индивидуальная регистрационная карта, в которой фиксировались все выявленные показатели: при поступлении и в динамике в послеоперационном периоде на сроках 1 месяц и 1 год.

Полученные результативные данные в ходе исследования были обработаны с помощью программы Statistica 10. Для статистической оценки уровня достоверности (p) независимых групп использовался критерий Манна — Уитни. Описанные данные изложены в среднестатистических значениях. Результаты работы отображены в виде графического изображения в диаграммах и таблицах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования были детально проанализированы с разносторонним анализом всех выявленных данных, что позволило определить параметры эффективности применения лазерного лечения методом Транс-ФРК для коррекции аметропии у пациентов с сопутствующей задней элевацией роговицы.

На первом этапе исследования в предоперационном периоде было проведено офтальмологическое обследование пациентов обеих групп, которое позволило отобрать необходимый контингент больных, сопоставимый по офтальмологическим клинико-морфологическим показателям, в том числе и с учетом данных рефракции.

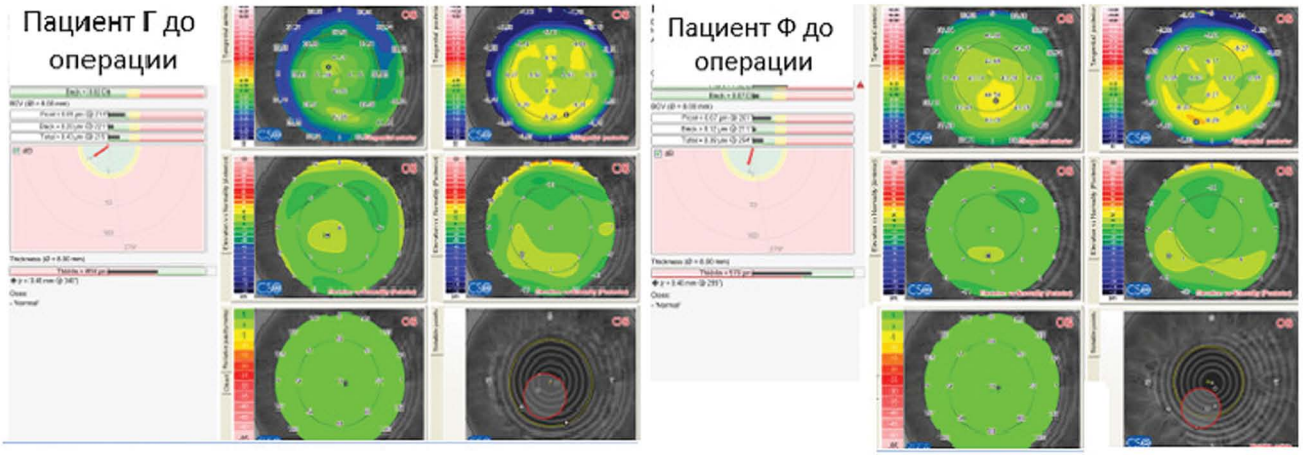


Рис.1. Паттерны задней элевации роговицы у пациентов основной группы

Fig.1. Patterns of posterior corneal elevation in patients of the main group

В таблице 1 представлены полученные данные предоперационных значений по исследуемым критериям у больных обеих групп.

Из таблицы следует, что достоверно отличаются друг от друга показатели задней элевации роговицы и кривизны задней поверхности, толщины роговицы, аберрации типа Кома и пахиметрия.

Таблица 1. Клинико-функциональные характеристики пациентов до операции

Tablle 1. Clinical and functional characteristics of patients before surgery

Параметры / Parameters	Основная группа (с элевацией) / Main group, *n* = 36	Контрольная группа (без элевации) / Control group, *n* = 36	*p* value
НКОЗ (UCVA)	0,1 [0,0–0,5]	0,1 [0,0–0,3]	0,732
SPH	-4,5 ± 1,8	-4,6 ± 1,7	0,960
CYL	-1,4 ± 1,8	-1,1 ± 1,0	0,702
SEQ	-5,2 ± 2,0	-5,2 ± 1,8	0,835
МКОЗ (BCVA)	1,0 [0,6–1,0]	1,0 [0,7–1,0]	0,532
МКОЗ бинокулярно / Binocular BCVA	1,0 [0,6–1,0]	1,0 [0,9–1,0]	0,397
K1 (дптр)	42,9 ± 1,5	42,6 ± 1,1	0,826
K2 (дптр)	44,4 ± 1,4	43,9 ± 1,2	0,212
Rf back в диаметре 6 мм (mm)	6,7 [6,2–7,2]	6,8 [6,2–7,1]	0,140
Rs back в диаметре 6 мм (mm)	6,3 [5,8–6,6]	6,4 [5,9–6,9]	0,06
Elevation posterior (vector) (dB)	0,2 [0,0–0,6]	0,0 [0,0–0,0]	<0,001
RMS/A (nm/mm²)	0,1 [0,0–0,1]	0,1 [0,0–0,1]	0,679
Kvb (nm)	10,4 [5,0–18,0]	9,5 [5,0–18,0]	0,154
BCV post (coefficient)	0,2 [0,0–0,4]	0,0 [0,0–0,1]	<0,001
SIF anterior (дптр)	0,3 ± 0,4	-0,2 ± 0,4	<0,001
SIb posterior (дптр)	0,0 ± 0,1	-0,1 ± 0,1	<0,001
FOZ (Schwind Cam) (mm)	6,3 [4,0–8,5]	6,2 [4,0–8,5]	0,752
Spherical aberration 6 mm (nm)	0,1 [0,0–0,1]	0,1 [0,0–0,2]	0,798
Coma 6 mm (nm)	-0,0 ± 0,1	0,1 ± 0,1	<0,001
Pachymetry min (nm)	548,0 [486,0–618,0]	526,8 [460,0– 576,0]	0,041

Динамическое наблюдение на контрольном этапе позволило выявить, что сроки эпителизации между группами достоверно не отличались (в течение 3,1 ± 0,3 дня у пациентов контрольной группы и 3,2 ± 0,4 дня основной, p = 0,209). После завершения эпителизации в основной группе сферический компонент составил 0,0 ± 1,5 дптр по сравнению с контрольной, в которой этот показатель был -0,8 ± 0,9, при p = 0,017. Цилиндрический компонент в эти сроки составил -1,7 ± 1,3 дптр в основной группе и -1,3 ± 0,8 в контрольной (p = 0,491). Некорригированная острота зрения после завершения эпителизации в основной группе составила 0,5 ± 0,2, в контрольной — 0,4 ± 0,2 (p = 0,018), а острота зрения без коррекции бинокулярно равнялась 0,7 ± 0,2 (основная группа) и 0,6 ± 0,2 (контрольная группа), при p = 0,054 (табл. 2). Осложнений на раннем послеоперационном этапе до завершения эпителизации у больных обеих групп выявлено не было. Сравнительный анализ показал, что существенные отличия в скорости восстановления зрения в ранние сроки после операции отсутствовали, это позволяет считать, что задняя элевация роговицы на эпителизацию роговицы после Транс-ФРК не оказывает значительного влияния.

Таблица 2. Клинико-функциональные характеристики на период эпителизации

Table 2. Clinical and functional characteristics for the period of epithelialization

Параметры / Parameters	Основная группа (с элевацией) / Main group, *n* = 36	Контрольная группа (без элевации) / Control group, *n* = 36	*p* value
Дни эпителизации / Day epithelization)	3,2 (0,4)	3,1 (0,3)	0,209
НКОЗ / UCVA	0,5 [0,0–0,9]	0,4 [0,1–1,0]	0,018
SPH ARM	0,0 ± 1,5	-0,8 ± 0,9	0,017
CYL AMR	-1,7 ± 1,3	-1,3 ± 0,8	0,491
НКОЗ бинокулярно / Binocular UCVA	0,7 [0,3–1,0]	0,6 [0,3–1,0]	0,054

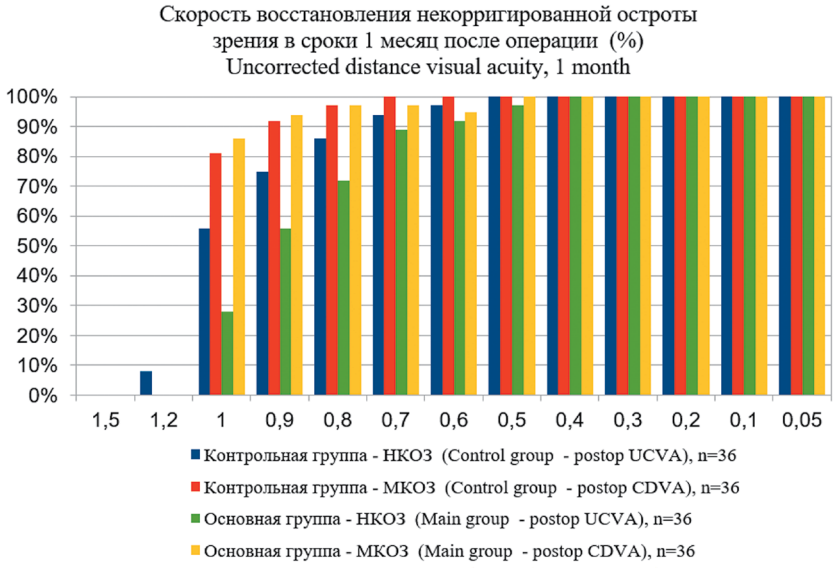


Рис. 2. Скорость восстановления некорригированной остроты зрения вдаль, 1 месяц

Fig. 2. Uncorrected distance visual acuity, 1 month

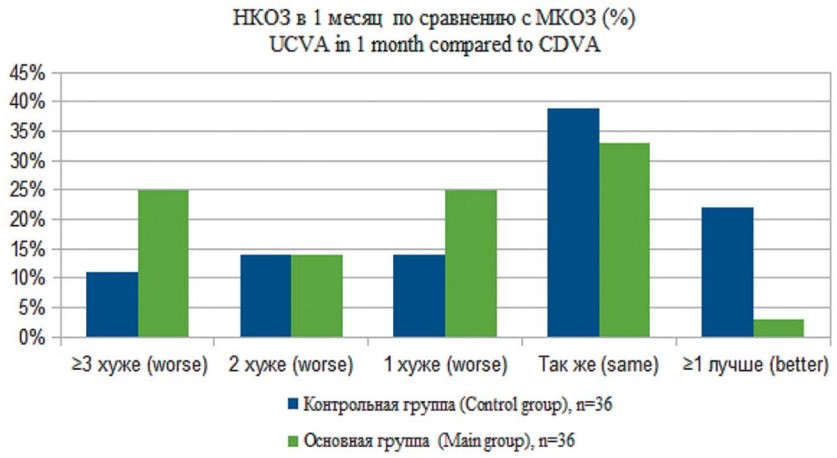


Рис. 3. Восстановление остроты зрения в 1 месяц по сравнению с МКОЗ

Fig. 3. Restoration of visual acuity in 1 month compared to CDVA

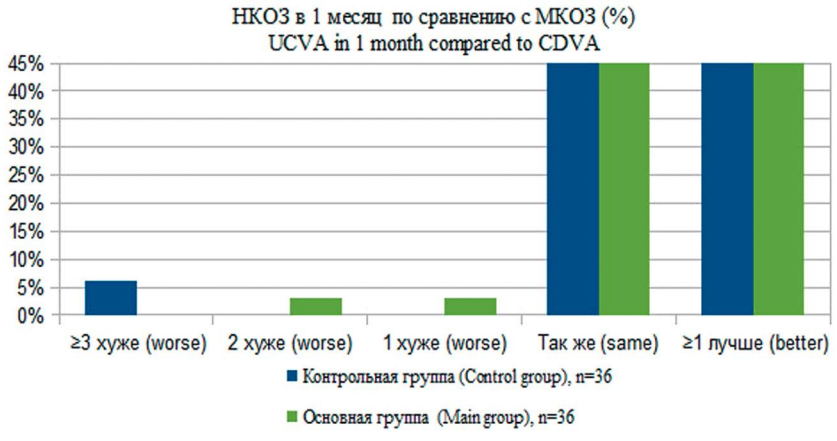


Рис. 4. Восстановление остроты зрения на период 1 год по сравнению с МКОЗ

Fig. 4. Restoration of visual acuity for a period of 1 year compared to CDVA

Следует отметить, что отдаленных послеоперационных осложнений у пациентов обеих групп не наблюдалось.

Запланированный контрольный осмотр пациентов был проведен через 1 месяц после операции. На рисунке 2 отражены показатели значений некорригированной остроты зрения вдаль. Анализ показывает, что у пациентов без задней элевации роговицы процесс восстановления зрения протекает достоверно более быстро.

Надо также отметить, что выявленные нами существенные различия по срокам восстановления остроты зрения в первый месяц между группами пациентов к одному году после операции нивелировались. На рисунке 3 представлены данные разницы между некорригированной остротой зрения (UCVA) и корригированной (BCVA) в 1 месяц.

На рисунке 4 показаны рассматриваемые параметры пациентов через 1 год после проведения операции.

Полученные данные позволяют утверждать, что Транс-ФРК эффективна и безопасна для восстановления зрения у пациентов с задней элевацией роговой оболочки, хотя и требует больше времени.

Через 1 год после проведения Транс-ФРК на втором контрольном приеме комплексное офтальмологическое обследование пациентов отразило окончательные результаты лазерной коррекции зрения у пациентов обеих групп. Клинико-функциональные показатели представлены в таблице 3.

Анализ послеоперационных значений, отраженных в таблице 3, показал, что топографические параметры и показатели задней поверхности роговицы у пациентов обеих групп не отличаются на фоне проведенного лечения, что еще раз подтверждает отсутствие значимого влияния проведенной коррекции на биомеханическую стабильность роговицы, в том числе у пациентов с задней элевацией роговицы.

На рисунке 5 представлены результаты расчета сферического эквивалента рефракции — предсказуемость рефракционного результата. Анализ уравнений регрессии и отражающих его графиков свидетельствует о необходимости разработки отдельной номограммы

Таблица 3. Клинико-функциональные характеристики пациентов через один год после операции

Table 3. Clinical and functional characteristics of patients one year after surgery

Параметры / Parameters	Основная группа (с элевацией) / Main group, *n* = 36	Контрольная группа (без элевации) / Control group, *n* = 36	*p* value
НКОЗ / UCVA	1,0 [0,6–1,2]	1,0 [0,6–1,2]	0,729
SPH	0,0 ± 0,3	0,0 ± 0,2	0,984
CYL	-0,2 ± 0,7	0,0 ± 0,0	0,041
BCVA	1,1 [0,8–1,2]	1,1 [1,0–1,2]	0,776
Rf back в диаметре 6 мм (мм)	6,6 [6,2–7,0]	6,7 [6,2–7,0]	0,488
Rs back в диаметре 6 мм (мм)	6,2 [5,8–6,8]	6,3 [5,9–6,8]	0,269
RMS/A (nm/mm^2)	0,1 ± 0,0	0,3 ± 1,1	0,474
Kvb (nm)	11,0 [4,0–23,0]	11,0 [0,1–23,0]	0,642
BCV post (coefficient)	0,1 [0,0–0,3]	0,0 [0,0–0,2]	<0,001
SIF anterior (дптр)	0,4 ± 0,7	0,1 ± 0,7	0,043
SIb posterior (дптр)	0,0 ± 0,1	-0,1 ± 0,1	0,002
FOZ (mm)	5,7 [4,0–7,8]	5,8 [4,0–7,7]	0,897
Spherical aberration 6 mm (nm)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,123
Coma 6 mm (nm)	0,0 ± 0,1	0,0 ± 0,1	0,029

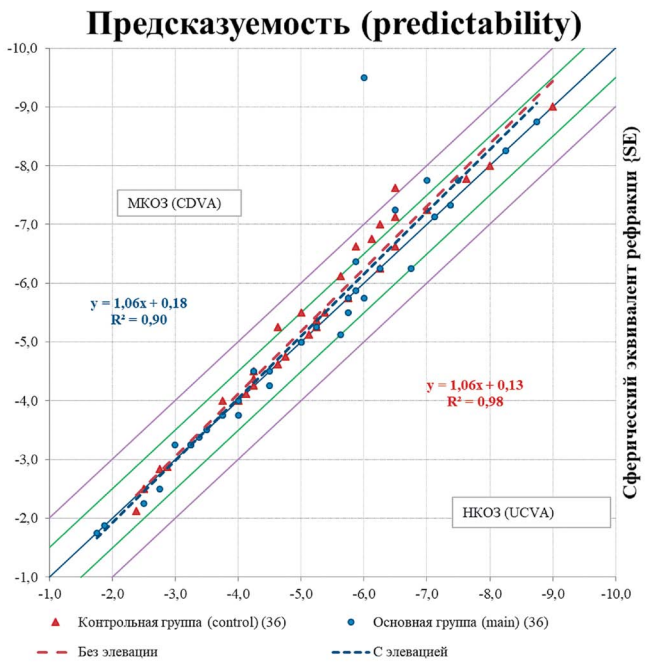


Рис. 5. Расчет сферического эквивалента рефракции, 1 год

Fig. 5. Spherical equivalent attempted vs achieved, 1 year

при коррекции миопии у пациентов с задней элевацией роговицы.

На рисунке 6 показана эффективность коррекции астигматизма у пациентов в обеих группах.

Анализ полученных результатов свидетельствует, что коррекция астигматизма значительно ниже у больных основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выбор безопасного с точки зрения биомеханики метода лазерной коррекции аметропии до сих пор вызывает дискуссию у специалистов [8, 9]. В проведенном исследовании применение метода Транс-ФРК у пациентов с задней элевацией роговой оболочки показало его результативность. Данный метод не вызвал осложнений у пациентов в раннем и отдаленном послеоперационном периоде при сроке наблюдения до одного года. Полученные данные комплексного офтальмологического исследования показали, что кератэктазия у больных с задней элевацией роговицы, но без признаков субклинического кератоконуса, которая часто сопровождается тонкой роговой оболочкой, не проявилась. Пока сроки наблюдения не позволяют достоверно оценить стабильность полученных результатов в отдаленный (более года) послеоперационный период. Поэтому в будущем необходимо проводить динамическое наблюдение за пациентами в течение нескольких лет, чтобы исключить появление кератэктазии. Учитывая результаты исследования, стоит расширить показания к проведению Транс-ФРК. К ним можно рекомендовать добавить группу пациентов с задней элевацией роговицы, но без признаков субклинического кератоконуса.

Нарушения биомеханики роговой оболочки в настоящее время стали актуальной проблемой в офтальмологии [10, 11]. Появление новых методов диагностики и визуализации позволяет подробно изучать биомеханику роговой оболочки, в то же время это создает условия



Рис. 6. Коррекция астигматизма на период 1 год

Fig. 6. Correction of astigmatism for a period of 1 year

для прогнозирования результативности многих видов лечения. Так, в нашем исследовании показано, что наличие изменений биомеханики будет способствовать отклонению в восстановительном периоде от общепринятых, стандартных сроков и привычных по ним результатов. Например, была выявлена необходимость составления отдельной номограммы, которая будет использоваться при планировании рефракционного результата и коррекции астигматизма у пациентов с задней элевацией роговицы. Без нее возможна неправильная трактовка результатов операции при тенденции значительного увеличения сроков восстановления зрительной функции. Тем не менее применение Транс-ФРК у исследуемой группы пациентов позволяет достичь хорошего рефракционного результата, но сроки его достижения будут увеличены.

Надо также отметить, что Транс-ФРК, являясь безопасным методом, обеспечивает предсказуемый рефракционный результат, который проявляется в том числе и в отсутствии регресса в течение как минимум 12 месяцев. Изложенное подтверждает эффективность применения Транс-ФРК у больных с задней элевацией роговицы.

Таким образом, коррекция зрения методом Транс-ФРК открывает хорошие перспективы для успешного лечения пациентов с аметропией и задней элевацией роговицы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило провести комплексную оценку эффективности применения метода Транс-ФРК для лечения пациентов с аметропией и задней элевацией роговицы, не сопровождающейся субклиническим кератоконусом. Получены хорошие рефракционные результаты коррекции миопии и миопического астигматизма у пациентов с задней элевацией роговой оболочки с точки зрения эффективности, предсказуемости, безопасности и стабильности, при этом полученные данные показали достоверные отличия по скорости восстановления зрения между группами. У пациентов с задней элевацией роговицы восстановление остроты зрения достоверно отличается в сроки 1 месяц после операции, однако к 1 году эти отличия нивелируются. Полученные данные показывают, что необходима разработка отдельной номограммы при коррекции миопии у пациентов с задней элевацией роговицы. Выявлена достоверно меньшая точность результатов в группе пациентов с задней элевацией роговицы. Определено, что эффективность коррекции астигматизма в группе с задней элевацией значительно ниже, чем у пациентов без элевации. Для достоверного заключения об отсутствии риска кератэктазии у пациентов после поверхностной абляции с кератоконусом, обусловленным только задней элевацией роговицы, необходимо провести дальнейшее исследование.

Полученные результаты имеют практическую значимость для здравоохранения в рамках обеспечения качественной офтальмологической помощи больным с нарушением биомеханики роговой области.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Эскина Э.Н. — подготовка статьи, существенный вклад в замысел и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных;
Паршина В.А. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных;
Мовсесян М.Х. — сбор, анализ и интерпретация данных;
Малахова А.В. — критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Корниловский И.М. Факторы катарактогенеза в лазерной рефракционной хирургии роговицы. *Офтальмология.* 2019;16(1):112–117. [Kornilovsky I.M. Factors of cataractogenesis in laser refractive surgery of the cornea. *Ophthalmology = Ophthalm*ologiya. 2019;16(1):112–117 (In Russ.)].
2. Копаенко А.И., Расин О.Г. Кросслинкинг роговичного коллагена — современные тенденции в практическом применении. *Таврический медико-биологический вестник.* 2020;23(3):98–107. [Kopaenko A.I., Racine O.G. Corneal collagen crosslinking — current trends in practical application. *Tauride medico-biological Bulletin = Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik.* 2020;23(3):98–107 (In Russ.)].
3. Spiru B., Torres-Netto E.A., Kling S., Lazaridis A., Hafezi F., Sekundo W. Biomechanical Properties of Human Cornea Tested by Two-Dimensional Extensiometry Ex Vivo in Fellow Eyes: PRK Versus SMILE. *Journal of Refractive Surgery.* 2019;35(8):501–505. DOI: 10.3928/1081597X-20190730-02
4. Fadlallah A., Fahed D., Khalil K., Dunina I., Menassa J., Rami H.E., Chiela E., Fahed S. Transepithelial photorefractive keratectomy: clinical results. *J. Cataract Refract. Surg.* 2011;37(10):1852–1857. DOI: 10.1016/j.jcrs.2011.04.029
5. Писаревская О.В., Михалевич И.М. Закономерности и механизмы изменений структурно-функционального состояния зрительной системы у пациентов с миопией высокой степени после лазерного кератомилеза и бинариметрии. *Клиническая медицина.* 2009;5(6):69–70. [Pisarevskaya O.V., Mikhalevich I.M. Regularities and mechanisms of changes in the structural and functional state of the visual system in patients with highgrade myopia after laser keratomilesis and binarimetry. *Clinical medicine = Klinicheskaya meditsina.* 2009;5(6):69–70 (In Russ.)].
6. Grentzelos M.A., Tsoulnaras K.I., Kymionis G.D. Comparison of Combined Transepithelial Phototherapeutic Keratectomy and Mechanical Debridement During Corneal Cross-linking. *Journal of refractive surgery.* 2017;33(4):283–284. DOI: 10.3928/1081597X-20170130-01
7. Bühren J., Schäffeler T., Kohnen T. Preoperative topographic characteristics of eyes that developed postoperative LASIK keratectasia. *Journal of Refractive Surgery.* 2013;29(8):540–549. DOI: 10.3928/1081597X-20130719-04
8. Busool Abu-Eta Y., Nemet A., Vainer I., Mimouni M., Sela T., Munzer G., Kaiserman I. Outcomes of photorefractive keratectomy in patients with posterior corneal steepening. *Eye.* 2021;35:2016–2023. DOI: 10.1038/s41433-020-01213-2
9. Шамсетдинова Л.Т., Мушкова И.А., Митронина М.Л., Майчук Н.В. Сравнение результатов комплексного лечения пациентов кераторефракционной хирургии с риском возникновения послеоперационного астенопического синдрома. *Практическая медицина.* 2018;16(4):50–55. [Shamsetdinova L.T., Mushkova I.A., Mitronina M.L., Maychuk N.V. Comparison of the results of complex treatment of patients with keratorefractive surgery with the risk of postoperative asthenopic syndrome. *Practical medicine = Prakticheskaya meditsina.* 2018;16(4):50–55 (In Russ.)].
10. Sorkin N., Kaiserman I., Domniz Y., Sela T., Munzer G., Varssano D. Risk assessment for corneal ectasia following photorefractive keratectomy. Journal of Ophthalmology. 2017;2:1–10. DOI: 10.1155/2017/2434830
11. Корниловский И.М. Новый взгляд на фотопротекцию и кросслинкинг в эксимерлазерной коррекции зрения. *Современные технологии в офтальмологии.* 2021;5(40):132–136. [Kornilovsky I.M. A new look at photoprotection and crosslinking in excimer laser vision correction. *Modern technologies in ophthalmology = Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii.* 2021;5(40):132–136 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Офтальмологическая клиника «Сфера»
Эскина Эрика Наумовна
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии, руководитель Офтальмологической клиники «Сфера»
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация
ул. Старокачаловская, 6, Москва, 117628, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-7714-6196

Офтальмологическая клиника «Сфера»
Паршина Виктория Анатольевна
врач рефракционного отделения
ул. Старокачаловская, 6, Москва, 117628, Российская Федерация

Офтальмологическая клиника «Сфера»
Мовсесян Марина Хажаковна
врач рефракционного отделения
ул. Старокачаловская, 6, Москва, 117628, Российская Федерация

Офтальмологическая клиника «Сфера»
Малахова Алёна Валерьевна
врач рефракционного отделения
ул. Старокачаловская, 6, Москва, 117628, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Academy of Postgraduate Education of FMBA of Russia
Ophthalmological Clinic “Sphere”
Eskina Erika N.
MD, Professor, head of the Ophthalmological Clinic “Sphere”
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation
Starokachalovskaya str., 10, Moscow, 117628, Russian Federation
orcid.org/0000-0001-7714-6196

Ophthalmological Clinic “Sphere”
Parshina Victoria A.
ophthalmologist of the Refractive department
Starokachalovskaya str., 10, Moscow, 117628, Russian Federation

Ophthalmological Clinic “Sphere”
Movsesyan Marina Kh.
ophthalmologist of the Refractive department
Starokachalovskaya str., 10, Moscow, 117628, Russian Federation

Ophthalmological Clinic “Sphere”
Malakhova Alyona V.
ophthalmologist of the Refractive department
Starokachalovskaya str., 10, Moscow, 117628, Russian Federation

сфера
Офтальмологическая клиника

26 лет работы
100 000 операций

- Лазерная коррекция зрения всеми видами эксимерных и фемтосекундных операций
- Первыми внедрили SmartPulse, PresbyMax, ReLexSmile*
- Референтный центр Schwind и Zeiss
- Точнейшая диагностика любых заболеваний глаз
- Хирургия катаракты любой сложности с имплантацией всех существующих видов ИОЛ
- Имплантация факичных линз
- Все виды лазерного лечения переднего и заднего отрезков глаза
- Витреоретинальная хирургия
- Детское отделение



*Среди частных клиник в Москве

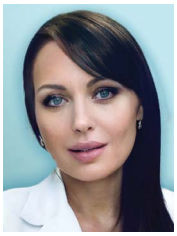
РЕКЛАМА
+7 495 139 09 81
+7 929 503 83 01
reception@sfe.ru
117628, г.Москва,
ул, Старокачаловская, д.6 и д.10
www.sfe.ru

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-532-540

поступила 08.12.20
was received 08.12.20

Дендритное ветвление ганглиозных клеток сетчатки как биомаркер глаукомной оптической нейропатии и болезни Альцгеймера и мишень нейропротекторной терапии





М.В. Зуева[1] А.Н. Журавлева[1]

А.Н. Боголепова[2,3]

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

[2] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

[3] ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства
ул. Островитянова, 1, стр. 10, Москва, 117997, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):532–540**

Необратимое повреждение структуры аксонов и гибель сомы ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) и болезни Альцгеймера (БА) развиваются на фоне уже имеющейся клинической манифестации, которой предшествует медленный период прогрессивной потери синапсов и дендритов ГКС. Недавние исследования показывают, что целостность дендритного ветвления ГКС может служить и мишенью нейропротекторной терапии, и чувствительным маркером дегенерации сетчатки при БА и глаукоме. Для разработки методов комплексной нейропротекторной терапии необходимо обосновать мишени и тактику воздействия на дендритное дерево ГКС, ремоделирование которого, по современным представлениям, может быть тесно и антагонистически связано с регенерацией аксона после его повреждения при травмах и нейродегенеративных заболеваниях. ГКС обладают высокой способностью к функциональной модификации. В настоящее время доказана перспективность применения нейропротекторных препаратов и нейротрофинов для поддержания адаптивной пластичности ГКС и восстановления их синаптических контактов на уровне сетчатки и мозга. Понимание особенностей адаптивной пластичности ГКС при БА и глаукоме позволит использовать в доклинических стадиях этих заболеваний технологии, направленные на активацию внутреннего потенциала ремоделирования нейронов, включая модификацию дендритного ветвления ГК и регенерацию их аксонов. Повышение знаний о последовательности и механизмах ранних событий во внутреннем плексиформном слое сетчатки будет способствовать разработке таргетной нейропротекторной терапии и новых технологий для раннего обнаружения ПОУГ, БА и, возможно, других системных и локальных нейродегенеративных состояний.

Ключевые слова: глаукома, болезнь Альцгеймера, сетчатка, дендриты, ганглиозные клетки сетчатки, нейропротекция

Для цитирования: Зуева М.И., Журавлева А.Н., Боголепова А.Н. Дендритное ветвление ганглиозных клеток сетчатки как биомаркер глаукомной оптической нейропатии и болезни Альцгеймера и мишень нейропротекторной терапии. *Офтальмология.* 2022;19(3):532–540. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-532-540

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Dendritic Branching of Retinal Ganglion Cells as a Biomarker of Glaucomatous Optic Neuropathy and Alzheimer's Disease and a Target of Neuroprotective Therapy

M.V. Zueva[1], A.N. Zhuravleva[1], A.N. Bogolepova[2,3]

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

[2] Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

[3] Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency
Ostrovityanova str., 1/10, Moscow, 117997, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):532–540**

Irreversible damage to the structure of axons and death of the retinal ganglion cell (RGC) soma in primary open-angle glaucoma (POAG) and Alzheimer's disease (AD) develop against the background of the already existing clinical manifestation, which is preceded by a slow period of progressive loss of synapses and dendrites of the RGCs. Recent studies have shown that the integrity of the RGC's dendritic branching can serve as both a target of neuroprotective therapy and a sensitive marker of retinal degeneration in AD and glaucoma. To develop methods of complex neuroprotective therapy, it is necessary to substantiate the targets and tactics of affecting the dendritic tree of the RGCs, the remodeling of which, according to modern concepts, can be closely and antagonistically related to the regeneration of the axon after its damage in trauma and neurodegenerative diseases. RGCs are highly capable of functional modification. Currently, it has been proven that the use of neuroprotective drugs and neurotrophins is promising for maintaining the adaptive plasticity of RGCs and restoring their synaptic contacts at the level of the retina and brain. Understanding the features of the adaptive plasticity of RGCs in AD and glaucoma will make it possible to use technologies to activate the internal potential of neuronal remodeling, including the modification of dendritic branching of RGCs and regeneration of their axons, in the preclinical stages of these diseases. Increasing knowledge about the sequence and mechanisms of early events in the retina's inner plexiform layer will contribute to the development of targeted neuroprotective therapy and new technologies to detect early POAG, AD, and, possibly, other systemic and local neurodegenerative conditions.

Keywords: glaucoma, Alzheimer's disease, retina, dendrites, retinal ganglion cells, neuroprotection

For citation: Zueva M.I., Zhuravleva A.N., Bogolepova A.N. Dendritic Branching of Retinal Ganglion Cells as a Biomarker of Glaucomatous Optic Neuropathy and Alzheimer's Disease and a Target of Neuroprotective Therapy. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3):532–540. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-532-540

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома является второй по значимости причиной слепоты [1, 2] и ведущей причиной необратимой слепоты во всем мире [3]. Отличительной чертой глаукомы является повреждение и потеря ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) [4], доказано вовлечение в заболевание высших зрительных центров [5]. Глаукому связывают с повышенным внутриглазным давлением (ВГД) [6, 7], однако даже после приема препаратов, нормализующих ВГД, ГКС продолжают погибать [8]. Понимание характера клеточных изменений, ведущих к смерти ГКС при глаукоме, должно способствовать разработке биомаркеров и технологий для раннего обнаружения и предотвращения этих изменений и сохранения зрения.

С другой стороны, болезнь Альцгеймера (БА) остается основной причиной необратимого снижения когнитивных функций, и доказано участие сетчатки в этом заболевании (цит. по [9]). Наличие некоторых общих признаков у этих нейродегенеративных состояний позволяет использовать достижения в исследованиях БА и глаукомы в разработке общих принципов ранней диагностики и лечения нейродегенерации, а также в определении чувствительных дифференциально-диагностических критериев.

Оба заболевания являются хроническими, связанными с возрастом, нейродегенеративными состояниями. Они характеризуются потерей ГКС, развитием оптической нейропатии и нарушением зрительных функций [10–12]. Отложения бета-амилоида (Аβ), являющегося отличительной чертой БА, были обнаружены также в сетчатке пациентов с БА и у животных с моделью БА [13]. Гистологические посмертные исследования сетчатки пациентов с БА показывали неоднозначные результаты: отмечалось и значительное сокращение популяций ГКС [10], и отсутствие выраженных изменений [14]. Однако использование оптической когерентной томографии (ОКТ) впоследствии подтвердило значительную потерю клеток в слое ГКС и истончение слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) у пациентов с клиническими проявлениями БА [15, 16]. Доказано участие Аβ в развитии апоптоза ГКС при экспериментальной глаукоме [17].

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) и БА имеют два варианта течения: более редкий вариант — ассоциированный с генетическим дефектом и ранним началом, и распространенный вариант — с поздним

началом и меньшей привязкой к генетике. При обоих вариантах этапы модификации нервной ткани предопределены генетически, она продолжает развиваться под воздействием полученного сенсорного опыта.

Оба заболевания диагностируют после потери большого количества нейронов, что объясняет низкую результативность терапии. Надежды на повышение эффективности лечения связаны с поиском новых мишеней для нейропротекторной терапии и разработкой системы ранней и доклинической диагностики, включающей периферические и местные биомаркеры ранних стадий, в том числе основанные на структурной и функциональной визуализации сетчатки и центральной нервной системы (ЦНС).

АСПЕКТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

Основным лечением первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) до настоящего времени остается медикаментозное снижение ВГД. Клинические исследования свидетельствуют о влиянии степени снижения ВГД на улучшение зрительных функций [18]. В связи с этим для определения дополнительных мишеней и обоснования новых подходов к терапии ГОН важно понимание влияния ВГД на ГКС, существенно различающихся по чувствительности к молекулярным механизмам глаукомы [19–21]. При повышении ВГД в моделях глаукомы у грызунов транзиентные (transient) ON-ГКС оказались наиболее чувствительными и демонстрировали более быстрое нарушение структурной организации и функциональной активности по сравнению с другими субпопуляциями ГКС [19, 22].

В недавнем исследовании у мышей в течение двух недель незначительно повышали ВГД с помощью инъекции полистирольных шариков в переднюю камеру [23], чтобы изучить начальные эффекты устойчивой офтальмогипертензии. Запись электрических ответов ГКС осуществляли с помощью мультиэлектродной матрицы. Исследование показало, что размер центра фотопического рецептивного поля (РП) и частота импульсации ГКС при освещении всего поля не зависят от подъема ВГД. Однако временные свойства фотопических ответов ГКС в центре РП изменялись под действием ВГД, и особенно значительно была ускорена импульсация в ON-клетках с устойчивым ответом (sustained). Авторы предположили, что ускорение ответов sustained ON-клеток может быть опосредовано эффектами повышенного ВГД на мультисинаптические пути, в частности амакриновых клеток, что согласуется с другими исследованиями [21].

X. Tao и соавт. [23] обращают внимание на то, что на размер центра фотопического РП может влиять изменение структуры дендритного ветвления ГКС и дисфункция синапсов, и обсуждают эту идею в свете данных фундаментальных исследований [19–21]. Однако нарушение временной настройки импульсной активности ГКС, наиболее вероятно, связано с изменениями входов в ГКС, обусловленных активностью нейронов колбочковых и палочковых путей. Причем, по мнению X. Tao и соавт. [23], ускорение активности ГКС может отражать относительную потерю в наиболее медленной цепи, например в синаптических контактах между палочковыми биполярами и амакриновыми клетками AII, которые имеют низкий функциональный порог для возрастания ВГД [21].

У нескольких подтипов ГКС была также обнаружена потеря антагонистического окружения (периферии) РП [23]. Кроме того, под влиянием повышенного ВГД изменялись частота спонтанной активации ГКС (темновой шум), дисперсия интервала между импульсами (спайками) и контрастная чувствительность. Отметим, что поскольку временная настройка фотопических ответов ГКС в центре РП и частота спонтанной импульсации клеток (темновой шум) имеют низкий порог повышения ВГД, они могут являться одним из наиболее ранних изменений сетчатки при развитии глаукомы.

Можно предположить, что ухудшение контрастной чувствительности и у человека при развитии глаукомы будет проявляться только после достижения определенного (критического) уровня повышения ВГД.

Таким образом, было документировано, что индивидуальные физиологические свойства ГКС имеют уникальные пороги функциональной сохранности, связанные с ВГД, и по-разному изменяются при повышении его уровня [23]. У некоторых подтипов ГКС даже незначительное повышение ВГД может вызвать глубокие изменения функции. Различная физиологическая чувствительность субпопуляций ГКС к повышению ВГД может лежать в основе его сложных и неоднозначных эффектов, оказываемых на структуру и функцию сетчатки. Показано также, что при экспериментальном хроническом повышении ВГД уменьшается количество олигодендроцитов и возрастает количество клеток микроглии и астроглии [24].

Поскольку контроль ВГД является необходимым, но не достаточным условием для предотвращения прогрессирующей глаукомной оптической нейропатии (ГОН), значительные усилия глаукоматологов направлены в настоящее время на поиск новых методов терапии, не связанных со снижением ВГД. В качестве нейропротекторов широко применяют модификаторы глутаматных путей, поскольку чрезмерная активация ионотропного NMDA- (N-метил-D-аспартат) рецептора глутамата и AMPA- (α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота) рецептора индуцирует апоптоз ГКС при глаукоме [25, 26] и БА [27]. В лечении БА, болезни Паркинсона (БП), деменции при других видах нейродегенерации используют также препараты, нормализующие кальциевый гомеостаз путем ингибирования тканеспецифических Ca^{++}-каналов, и ингибиторы ацетилхолинэстеразы [28].

L. Guo и соавт. первыми обратили внимание, что следует расширять мишени нейропротекторной терапии глаукомы, направляя лечение на различные другие клеточные процессы, связанные с патогенезом ГОН, а не только на механизм эксайтотоксичности [17]. В частности, ими подтверждено в исследованиях *in vivo*, что пептид Aβ

значительно индуцирует апоптоз ГКС и является вероятным медиатором их гибели, вызванной повышением ВГД. Показано также, что нейтрализующие антитела к Аβ могут значительно ослаблять апоптоз ГКС при экспериментальной глаукоме. Имеются также свидетельства, что сходные с нейродегенеративными заболеваниями ЦНС патологические механизмы с участием Аβ могут приводить к дегенерации сетчатки и потере ГКС не только при глаукоме, но и при возрастной макулярной дегенерации (ВМД) [11] и пигментном ретините [29].

Предполагается, что комбинированная таргетная терапия, направленная в том числе на блокирование эффектов Аβ, может стать эффективной стратегией лечения глаукомы и, возможно, других заболеваний [17, 30]. С другой стороны, новые нейропротекторные стратегии лечения как глаукомы, так и БА, помимо эксайтотоксичности и Аβ, в качестве мишеней для терапевтического вмешательства могут опираться на другие клеточные события, происходящие на ранних стадиях заболеваний и еще до их клинической манифестации.

Одним из таких событий является синаптический прунинг, который характеризуется потерей синапсов и обрывом дендритов ГКС, нарушающих синаптические связи между нейронами и передачу зрительной информации от ГКС в мозг. Применение препаратов и технологий, способствующих сохранению или восстановлению дендритного ветвления ГКС, представляется важным аспектом таргетной терапии [31].

ПЕРСПЕКТИВЫ РАННЕЙ И ДОКЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Магнитно-резонансная и позитронно-эмиссионная томография позволяют диагностировать БА по выявлению отложений амилоидных бляшек (Аβ) и потери ГКС [32, 33], что, однако, отражает уже развитые изменения в сетчатке, не имеющие отношения к доклинической диагностике. В то же время нейроны претерпевают медленный период прогрессивной потери синапсов и дендритов задолго до гибели сомы [34]. Визуализация этих тонких структурных изменений современными методами морфометрии в сочетании с косвенной оценкой синаптического прунинга (элиминация синапсов и обрезка, обрыв дендритов и аксонов), по нашему мнению, может явиться базой для разработки комплексных биомаркеров ранних событий, характеризующих нейродегенеративные заболевания, в частности маркеров доклинической диагностики и дифференциальной диагностики глаукомы и БА.

Важно отметить, что у больных БА *in vivo* визуализация ранних изменений отростков нейронов и синаптического прунинга в областях ЦНС, где они наиболее характерны (гиппокамп, энторинальная кора), весьма проблематична. Поэтому при изучении экспериментальных моделей и больных с БА и других нейродегенеративных заболеваний ЦНС особенно перспективно использование сетчатки как объекта неинвазивных исследований заболеваний головного мозга [13, 35, 36].

Снижение сложности ветвления дендритов ГКС развивается также при хронической дегенерации ГКС при глаукоме [37–39]. Упрощение дендритного ветвления и потеря синапсов в моделях глаукомы сходны с изменениями, характерными для БА [34, 40]. Предполагается, что нарушение синаптических контактов ГКС — наиболее ранний признак изменений в сетчатке не только в развитии БА [34], но и других нейродегенеративных состояний [41]. Потери синапсов и синаптических контактов между нейронами, по-видимому, составляют наиболее ранние события при заболеваниях сетчатки разного генеза [42].

Отметим, что ретракция дендритов ГКС и ослабление синаптических контактов происходят уже на допериметрической стадии глаукомы, то есть до того, как доступные в настоящее время методы морфометрии смогут достоверно установить их наличие. Современные технологии диагностики глаукомы, несмотря на высокие возможности, пока не обладают биомаркерами для надежной оценки ранних клеточных событий в ГОН. Без надежной ранней диагностики признаков ремоделирования в сетчатке нейропротекция может опоздать и потому оказаться недостаточно эффективной для восстановления функциональной нейронной цепи.

В публикации P.A. Williams и соавт. [9] было впервые предположено, что целостность дендритов ГКС может служить чувствительным маркером дегенерации нейронов головного мозга при БА. На модели амилоидной патологии ЦНС у мышей Tg2576 этими исследователями обнаружено, что целостность дендритов ГКС значительно снижена у мышей Tg2576 по сравнению с контрольными мышами дикого типа соответствующего возраста, причем в отсутствие значительной потери сомы ГКС и выраженных изменений дендритов в пирамидных нейронах CA1 гиппокампа. В этой модели БА у мышей атрофия дендритов ГКС предшествовала потере сомы клеток, что может быть связано с накоплением Аβ [9]. Поскольку дендриты ГКС ограничены внутренним плексиформным слоем сетчатки (ВПС), визуализация этого слоя с помощью современных технологий оптической когерентной томографии (ОКТ) может обеспечить чувствительный морфологический биомаркер для мониторинга нейронного повреждения при БА. Отметим, однако, что в одной из работ животных исследовали в возрасте 14 месяцев, когда у них уже развился значительный когнитивный дефицит [9]. Поэтому остается актуальным вопрос, насколько эффективным будет доклиническая диагностика БА по признакам нарушения дендритного ветвления ГКС у человека с отсутствием клинических признаков заболевания и выраженного ослабления когнитивных функций.

Сетчатку нередко используют в качестве объекта для изучения клинической стадии БА, но основное внимание до настоящего времени уделялось потере сомы ГКС. Гибель ГКС может происходить относительно поздно в процессе болезни [14], хотя некоторые исследователи

сообщали о потере до 47 % ГКС парафовеально у больных БА [10]. В сетчатке мышей Tg с моделью амилоидной патологии существенное отложение APP описано в слое ГКС и внутреннем ядерном слое сетчатки, но без формирования амилоидных бляшек [43]. Известно также, что Aβ может откладываться в наружных слоях сетчатки в процессе старения, что связывают с возрастной дегенерацией фоторецепторов [44]. В сетчатке пожилых людей отложения Aβ были обнаружены в друзах, что, как считается, может индуцировать начало ВМД [45].

Аксоны ГКС миелинизируются только после вхождения в зрительный нерв, а в сетчатке происходит энергоемкое несальтаторное распространение импульса [46]. Поэтому дендриты и внутриретинальные компартменты аксонов содержат большое количество митохондрий [47]. Нарушение структуры митохондрий приводит к энергетическому истощению синапсов в дендритном дереве [48]. Поэтому полагают, что нарушение структуры митохондрий может являться одним из механизмов, с помощью которых отложение Aβ приводит к обрыву дендритов [9].

ДЕНДРИТНЫЕ ВЕТВЛЕНИЯ ГАНГЛИОЗНЫХ КЛЕТОК СЕТЧАТКИ

Формирование дендритных ветвлений при созревании ЦНС

В процессе развития ЦНС формирование точных и функциональных нейронных цепей происходит через период образования множества синаптических контактов между сотнями тысяч дифференцирующихся нейронов и дальнейшего уточнения нейронных сетей. Правильный рост дендритов имеет решающее значение для функционирования нервной системы. Формирование дендритных ветвлений в развивающемся мозге управляется различными клеточными и молекулярными механизмами [49]. Нейротрофические факторы задействованы почти на всех уровнях синаптической пластичности, и роль нейротрофинов в росте аксонов и дендритов и дифференциации нейронов ЦНС связывают с тем, что они медиируют эффекты зависимой от активности нейронов синаптической пластичности [49]. Рост дендритов в процессе созревания головного мозга является очень динамичным и чувствительным к сигналам окружающей среды, включая управляющие молекулы и активность нейронов.

Известно, что во время постнатального развития происходит процесс глубокой реконструкции изначально установившейся системы синаптических соединений. Синаптическая пластичность и созревание сетчатки обеспечиваются механизмом, зависимым от активности нейронов, в частности ретинальными волнами (высококоррелированные периодические взрывы импульсации ганглиозных клеток). Согласно физиологическим механизмам, лежащим в основе кортикальной пластичности, ретинальные волны управляют перестройкой синаптических контактов через «правило обучения Хебба» (см. обзор [50]). Несмотря на то что этапы модификации нервной ткани предопределены генетически, она продолжает развиваться под воздействием полученного сенсорного опыта.

Активность нейронов оказывает влияние на формирование определенных паттернов дендритных разветвлений, и доказана интегральная роль дендритов в зависимом от активности развитии нейронных цепей в ЦНС (цит. по [51]). С другой стороны, на доклинических и ранних стадиях дегенеративных заболеваний в зрелом мозге и сетчатке также развиваются пластические анатомические и функциональные изменения, направленные на защиту и сохранение структуры и функции нервной ткани, которые характеризуют адаптивную пластичность ЦНС [52, 53]. На более развитых стадиях нейродегенеративных состояний изменения носят характер неадаптивной пластичности [54]. Учитывая эти данные, мы можем предположить, что зависимая от активности адаптивная нейропластичность является, по крайней мере, одним из факторов, управляющих синаптическим прунингом во внутренней сетчатке.

Модификация дендритных ветвлений при нейродегенеративных заболеваниях

Раннюю стадию различных нейродегенеративных заболеваний характеризуют потеря синапсов и тонкие изменения в структурной организации нейритов, которые приводят к синаптическому прунингу и потере дендритов и в итоге к дисфункции нейронных сетей и гибели клеток. Зависимая от нейронной активности адаптивная пластичность может определять потерю терминалей аксонов, дендритов ГКС [55, 56] и отростков нейронов латерального коленчатого тела при глаукоме [57]. Более того, адаптивная пластичность может лежать в основе описанного в литературе феномена начального возрастания сложности дендритного ветвления при экспериментальной глаукоме [58].

R.N. El-Danaf и A.D. Huberman обнаружили, что субпопуляция ГКС, у которых большая часть дендритных отростков формирует контакты в OFF-подслое ВПС, претерпевает наибольшие изменения в ранней стадии глаукомы, в то время как ГКС, направляющие большинство дендритов в ON-подслой, позднее изменяют структуру ветвления [20]. Кроме того, по данным этих авторов, дендритная структура светочувствительных меланопсин-содержащих ГКС (M1), которые посылают дендриты в OFF подслой ВПС, также претерпевает значительные изменения уже через 1 неделю после экспериментального повышения ВГД. Важно, что ГКС, у которых изменения структуры наиболее рано проявляется в развитии ГОН, умирают также одними из первых.

В другой работе повышение ВГД при моделировании глаукомы у грызунов уже через 2 недели индуцировало изменение структурной организации и функции ГКС, причем в неодинаковой степени для различных популяций нейронов [19]. Транзиентные (transient) ON-ГКС

оказались наиболее чувствительными и демонстрировали более быстрое нарушение организации дендритного ветвления и функциональной активности по сравнению с другими субпопуляциями ГКС.

Эти исследования указывают на то, что некоторые подтипы ГКС значительно изменяют структуру дендритного ветвления после очень кратковременной индукции повышенного ВГД. То есть существуют специфические структурные особенности у разных клеточных типов сетчатки, которые могут действовать как ключевые факторы, вовлеченные в прогрессирование глаукомы. Знание этих особенностей может помочь в разработке специфических маркеров и методов диагностики ранних структурных и функциональных изменений в сетчатке при развитии ГОН и новых методов лечения глаукомы.

Связь дендритной пластичности и регенерации аксонов

Поскольку в развитии глаукомы снижение сложности дендритного дерева предшествует необратимому повреждению структуры аксонов и гибели сомы ГКС, поддержание дендритной архитектуры считается в настоящее время важной нейропротекторной стратегией для поддержания функциональной сохранности ГКС и предотвращения их потери при глаукоме. Предполагается поэтому, что нейропротекцию следует применять в сочетании с методами, стимулирующими регенерацию дендритов и предотвращение их потери, разработке которых уделяется большое внимание. В литературе имеются сообщения о том, что ганглиозные и биполярные клетки сетчатки обладают внутренним потенциалом регенерации дендритов после повреждения [59].

Значительный интерес представляет недавняя гипотеза, согласно которой обрезка дендритов — не побочный признак последующей гибели ГКС, а важный механизм, стимулятор, необходимый для ускорения регенерации аксонов [41]. Иначе говоря, терапия, направленная на сохранение дендритов, может быть не идеальной стратегией для восстановления функциональной нейронной сети при повреждении ЦНС. Недавнее исследование на рыбках данио, обладающих высокой регенеративной способностью, обнаружило, что после повреждения зрительного нерва ретракция дендритов ГКС у них происходит перед возобновлением роста аксонов [60], а подавление обрезки дендритов при повреждении сетчатки нарушает регенерацию аксонов. В этой работе повреждение зрительного нерва вызывало первоначально быструю потерю синапсов и дегенерацию дендритов, а регенерация аксонов начиналась значительно позже, уже после документации обширной потери синапсов и ухудшения дендритной архитектуры. Отрастающие аксоны реиннервировали свои целевые нейроны в головном мозге, и только после этого в сетчатке инициировался повторный рост дендритов и восстановление функциональной нейронной цепи и, соответственно, зрения [60]. Даже у позвоночных нейроны, спонтанно регенерирующие свои аксон и дендриты, сначала втягивают свои дендриты и упрощают их ветвление после повреждения аксонов, подобно тому как это происходит у млекопитающих, и только потом регенерируют отростки. Это предполагает существование антагонистического и взаимозависимого взаимодействия аксонов и дендритов, по крайней мере у рыбок данио.

Авторы данного исследования изучали также, влияет ли сдерживание ретракции и потери дендритов на регенерацию аксонов, сосредоточив внимание на киназе mTOR — мишени иммунодепрессанта рапамицина, регулирующей клеточный рост и выживание. Эта киназа считается ключевым игроком в регенерации аксонов ГКС у рыбок данио и млекопитающих, а также участвует и в развитии, и в регенерации дендритов [60]. mTOR временно активируется в ГКС рыбок данио после повреждения зрительного нерва. Ингибирование mTOR с помощью интравитреальных инъекций рапамицина приводило к сохранению синапсов и дендритов сразу после повреждения зрительного нерва, и это являлось причиной неудачи восстановления иннервации зрительным нервом тектума. В другой работе сообщалось о сдерживающем влиянии роста дендритов на регенерацию аксонов у нематоды *C. elegans* [61].

Эти наблюдения указывают на антагонистическую реципрокность между регенерацией аксонов и дендритным ремоделированием после повреждения.

A. Beckers и L. Moons [41] обращают внимание, что во время развития и созревания сетчатки существует четкий порядок событий в процессе роста нейронных отростков. Новорожденные ГКС сначала проецируют аксоны в мозг и только после того, как они создадут контакт со своей мишенью в мозге, в ВПС появляются дендриты ГКС, создающие контакты с биполярными и амакриновыми клетками. Считается вероятным, что опосредованный этими контактами или связанный с мембранным потенциалом сигнал от амакриновых клеток вызывает переключение от аксонального к дендритному режиму роста. При повреждении зрительного нерва у взрослых рыбок данио первоначальное сокращение дендритов ГКС может способствовать переключению режима дендритного роста на аксональный режим по аналогии со сценарием в период развития, по которому регенерация аксонов имеет приоритет над ростом дендритов.

Гипотеза о механизме, лежащем в основе конкурирующего роста дендритов и аксонов

Предполагается, что и во время развития ЦНС, и при дегенерации мозга и сетчатки снижение уровня доступной энергии внутри компартментов нейрона не позволяет ему одновременно регенерировать аксон и обеспечивать структурную и функциональную сохранность дендритов. И этот феномен A. Beckers и L. Moons [41] считают наиболее вероятным механизмом антагонистического взаимодействия между ростом аксонов и дендритов, поскольку для роста и регенерации аксона требуется

огромное количество энергии в форме аденозинтрифосфата (АТФ), который продуцируется в основном митохондриями, скапливающимися в конусах активного роста аксона. Повреждение аксонов приводит к высокому локальному спросу на энергию. Однако повреждение аксона вызывает деполяризацию митохондрий, их дисфункцию и истощение энергии в аксональном компартменте нейронов. Перемещение митохондрий из других компартментов клетки к месту повреждения могло бы устранить дефицит энергии и позволить сформировать конус роста и инициировать отрастание аксона [62]. В частности, показано, что в периферической нервной системе, способной регенерировать аксоны даже у млекопитающих, митохондриальный транспорт усиливается после повреждения аксонов [63]. Однако в ЦНС млекопитающих митохондрии подвижны только в период развития, но становятся неподвижными в зрелых нейронах, что является критичным для областей клетки, имеющих высокие метаболические потребности.

Поскольку при снижении функциональной активности нейронов увеличивается подвижность митохондрий, предполагается, что митохондриальная подвижность в возбуждающих нейронах ЦНС здоровых взрослых млекопитающих блокируется потенциалами действия, возможно, из-за притока ионов кальция, и она будет усиливаться при снижении синаптической или нейрональной активности [64]. В связи с этим ретракция дендритов и потеря синапсов [60], возникающая после повреждения аксонов у рыбок данио, может приводить к снижению синаптического входа и, следовательно, к высвобождению митохондрий внутри компартмента «сома — дендриты», которые затем перемещаются в конус роста аксонов и стимулируют их регенерацию [41].

A. Beckers и L. Moons [41] предполагают, что если в дальнейших исследованиях будет подтверждено, что ремоделирование дендритов обеспечивает аксон энергией для его выживания и регенерации, будет возможен серьезный сдвиг в фокусе исследований, посвященных этой проблеме, и поиске новых стратегий терапии. В том числе эти авторы предполагают, что от тактики защиты дендритов после повреждения аксонов придется отказаться, так как она может помешать перемещению митохондрий и восстановлению аксонов, хотя они не исключают влияние на регенерацию аксона и других процессов, способствующих распределению энергетических ресурсов в клетке.

У млекопитающих сокращение дендритов после повреждения аксонов ГКС является подготовительным этапом, необходимым для индукции регенерации аксонов, которая не происходит в сетчатке взрослого из-за отсутствия необходимых факторов роста и сильно тормозящей среды [41]. Однако данные литературы говорят о потенциальной возможности использования нейротрофических факторов для индукции регенерации аксонов ГКС зрелой сетчатки. Показано, например, что интравитреальное введение цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) способствует регенерации аксонов у мышей после аксотомии [65]. Более того, она сопровождается более значительным сокращением длины дендритов и упрощением сложности их ветвления по сравнению с одной только аксотомией без введения CNTF. С другой стороны, описаны нейропротекторные свойства нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и его защитное воздействие на дендриты [66–68]. Сообщалось, что BDNF предотвращал гибель ГКС после аксотомии у лабораторных животных [69] и снижал потерю дендритов ГКС при повреждении зрительного нерва [70, 71].

Следовательно, применение BDNF может предотвращать гибель ГКС и их аксонов, при этом способствуя и сохранности дендритного ветвления, что предполагает альтернативные механизмы его нейропротекторных эффектов или влияние на другие (наиболее ранние) события в развитии нейродегенеративного процесса в сетчатке. Косвенным подтверждением такой возможности рассматривают результаты недавней работы [72], показавшей, что на культивированной сетчатке взрослых мышей добавление BDNF заметно снижает дегенерацию дендритов, даже если его применение отложено на 3 дня после пересадки сетчатки. Тот факт, что защитный эффект BDNF проявляется даже после отсроченного применения, говорит о перспективе его применения для лечения медленно протекающих нейродегенеративных расстройств, таких как глаукома [72].

Таким образом, фундаментальные исследования объективно обосновывают использование нейротрофинов и разнообразных других технологий активации адаптивной пластичности сетчатки в комплексных стратегиях нейропротекции, в том числе направленных на управление ремоделированием дендритов ГКС, для достижения успехов в восстановлении контактов нейронов и регенерации их аксонов после повреждения при травмах и дегенеративных заболеваниях.

Актуальным является расширение научных представлений о том, какие факторы роста и на каких стадиях нейродегенеративного процесса следует применять для поддержания ГКС, и следует ли для этого стремиться предотвращать ретракцию и потерю дендритов, или, наоборот, упрощение дендритного ветвления ГКС будет компенсировать потерю доступной для аксона энергии и поддерживать регенерацию аксонов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Признаки хронической нейродегенерации, ведущей к необратимому повреждению структуры аксонов и гибели сомы ГКС при глаукоме и БА, развиваются на фоне уже имеющейся клинической манифестации. Этому предшествует медленный период прогрессивной потери синапсов и дендритов ГКС, нарушающих не только синаптические связи между нейронами, но и передачу зрительной информации от ГКС в мозг. Целостность дендритного ветвления ГКС может служить и мишенью нейропротекторной терапии, и чувствительным

маркером дегенерации при БА и глаукоме. С другой стороны, при разработке методов комплексной нейропротекторной терапии необходимо обосновать мишени и тактику воздействия на дендритное дерево ГКС, ремоделирование которого, по современным представлениям, может быть тесно связано с регенерацией аксона после его повреждения при травмах и нейродегенеративных заболеваниях.

В настоящее время доказана перспективность применения нейропротекторных препаратов и нейротрофинов для поддержания адаптивной пластичности ГКС и восстановления их синаптических контактов на уровне сетчатки и латерального коленчатого тела. Однако актуальным остается расширение научных представлений о мишенях нейропротекторного воздействия и о том, какие факторы роста и на каких стадиях нейродегенеративного процесса следует применять для поддержания ГКС. Необходимо определить роль нейротрофических факторов в лечении дегенеративных заболеваний сетчатки и обосновать сроки и условия их применения.

ГКС обладают высокой способностью к функциональной модификации. Понимание особенностей адаптивной пластичности ГКС при БА и глаукоме позволит использовать в доклинических стадиях этих заболеваний технологии, направленные на активацию внутреннего потенциала ремоделирования нейронов, включая модификацию дендритного ветвления ГК и регенерацию их аксонов. Повышение знаний о последовательности и механизмах ранних событий во внутреннем плексиформном слое сетчатки будет способствовать разработке новых технологий для раннего обнаружения ПОУГ, БА и, возможно, других системных и локальных нейродегенеративных состояний.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Зуева М.В. — концепция, анализ литературы, написание текста;
Журавлева А.Н. — концепция, анализ литературы, редактирование;
Боголепова А.Н. — анализ и научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
2. Pascolini D., Mariotti S.P. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:614–618. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-300539
3. Tham Y.-Ch., Li X., Wong T.Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng Ch-Y. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2081–2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
4. Quigley H.A. Neuronal death in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 1999;18:39–57. DOI: 10.1016/s1350-9462(98)00014-7
5. Yucel Y., Gupta N. Glaucoma of the brain: a disease model for the study of transsynaptic neural degeneration. *Prog Brain Res.* 2008;173:465–478. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)01132-1
6. Sommer A. Intraocular pressure and glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1989;107:186–188. DOI: 10.1016/0002-9394(89)90221-3
7. Peters D., Bengtsson B., Heijl A. Factors associated with lifetime risk of open-angle glaucoma blindness. *Acta Ophthalmol.* 2014;92:421–425. DOI: 10.1111/aos.12203
8. Collaborative normal-tension glaucoma study group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1998;126:498–505. DOI: 10.1016/s0002-9394(98)00272-4
9. Williams P.A., Thirgood R.A., Oliphant H., Frizzati A., Littlewood E., Votruba M., Good M.A., Williams J., Morgan J.E. Retinal ganglion cell dendritic degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2013;34(7):1799–1806. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.01.006
10. Blanks J.C., Schmidt S.Y., Torigoe Y., Porrello K.V., Hinton D.R., Blanks R.H. Retinal pathology in Alzheimer's disease. II. Regional neuron loss and glial changes in GCL. *Neurobiol. Aging.* 1996;17:385–395. DOI: 10.1016/0197-4580(96)00009-7
11. Johnson L.V., Leitner W.P., Rivest A.J., Staples M.K., Radeke M.J., Anderson D.H. The Alzheimer's A beta-peptide is deposited at sites of complement activation in pathologic deposits associated with aging and age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99:11830–11835. DOI: 10.1073/pnas.192203399
12. Wostyn P., Audenaert K., De Deyn P.P. Alzheimer's disease: cerebral glaucoma? *Medical Hypotheses.* 2010;74(6):973–977. DOI: 10.1016/j.mehy.2009.12.019
13. Koronyo-Hamaoui M., Koronyo Y., Ljubimov A.V., Miller C.A., Ko M.K., Black K.L., Schwartz M., Farkas D.L. Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive in vivo optical imaging of retinal plaques in a mouse model. *Neuroimage.* 2011;54,204–217. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.06.020
14. Curcio C.A., Drucker D.N. Retinal ganglion cells in Alzheimer's disease and aging. *Ann. Neurol.* 1993;33:248–257. DOI: 10.1002/ana.410330305
15. Paquet C., Boissonnot M., Roger F., Dighiero P., Gil R., Hugon J. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 2007;420:97–99. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.02.090
16. Боголепова А.Н., Махнович Е.В., Журавлева А.Н. Коморбидность болезни Альцгеймера и геронтоофтальмологических заболеваний. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2019;119(9):17–22. [Bogolepova A.N., Makhnovich E.V., Zhuravleva A.N. Comorbidity of Alzheimer's disease and gerontophtalmic pathology. S.S. *Journal of Neurology and Psychiatry. C.C. Korsakov = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2019;119(9):17–22 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro201911909117
17. Guo L., Salt T.E., Luong V., Wood N., Cheung W., Maass A., Ferrari G., Russo-Marie F., Sillito A.M., Cheetham M.E., Moss S.E., Fitzke F.W., Cordeiro M.F. Targeting amyloid-beta in glaucoma treatment. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007;104:13444–13449. DOI: 10.1073/pnas.0703707104
18. No authors listed. The advanced glaucoma intervention study (AGIS): 7. the relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am. J. Ophthalmol.* 2000;130:429–440. DOI: 10.1016/s0002-9394(00)00538-9
19. Della Santina L., Inman D.M., Lupien C.B., Horner P.J., Wong R.O. Differential progression of structural and functional alterations in distinct retinal ganglion cell types in a mouse model of glaucoma. *J. Neurosci.* 2013;33:17444–17457. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5461-12.2013
20. El-Danaf R.N., Huberman A.D. Characteristic patterns of dendritic remodeling in early-stage glaucoma: evidence from genetically identified retinal ganglion cell types. *J Neurosci.* 2015;35(6):2329–2343. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1419-14.2015
21. Sabharwal J., Seilheimer R.L., Tao X., Cowan C.S., Frankfort B.J., Wu S.M. Elevated IOP alters the space–time profiles in the center and surround of both ON and OFF RGCs in mouse. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2017;114:8859–8864. DOI: 10.1073/pnas.1706994114
22. Della Santina L., Ou Y. Who's lost first? Susceptibility of retinal ganglion cell types in experimental glaucoma. *Exp. Eye Res.* 2017;158:43–50. DOI: 10.1016/j.exer.2016.06.006
23. Tao X., Sabharwal J., Seilheimer R.L., Wu S.M., Frankfort B.J. Mild Intraocular Pressure Elevation in Mice Reveals Distinct Retinal Ganglion Cell Functional Thresholds and Pressure-Dependent Properties. *J. Neurosci.* 2019;39(10):1881–1891. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2085-18.2019
24. Son J.L., Soto I., Oglesby E., Lopez-Roca T., Pease M. E., Quigley H.A., March-Armstrong N. Glaucomatous optic nerve injury involves early astrocyte reactivity and late oligodendrocyte loss. *Glia.* 2010;58(7):780–789. DOI: 10.1002/glia.20962
25. Guo L., Salt T.E., Maass A., Luong V., Moss S.E., Fitzke F.W., Cordeiro M.F. Assessment of neuroprotective effects of glutamate modulation on glaucoma-related retinal ganglion cell apoptosis in vivo. Invest. *Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006;47:626–633. DOI: 10.1167/iovs.05-0754
26. Sladek A.L., Nawy S. Ocular Hypertension Drives Remodeling of AMPA Receptors in Select Populations of Retinal Ganglion Cells. Front. *Synaptic Neurosci.* 2020;12:30. Published 2020 Jul 24. DOI: 10.3389/fnsyn.2020.00030
27. Farlow M.R. NMDA receptor antagonists: a new therapeutic approach for Alzheimer's disease. *Geriatrics.* 2004;59:22–27.
28. Prati F., Cavalli A., Bolognesi M.L. Navigating the chemical space of multitarget-directed ligands: from hybrids tofragments in Alzheimer's disease. *Molecules.* 2016;21(4): Article 466. 12 p. DOI: 10.3390/molecules21040466
29. Loffler K.U., Edward D.P., Tso M.O. Immunoreactivity against tau, amyloid precursor protein, and beta-amyloid in the human retina. *Invest. Ophthalmol. Visual. Sci.* 1995;36:24–31.
30. Salt T.E., Nizari S., Cordeiro M.F., Russ H., Danysz W. Effect of the Ab Aggregation Modulator MRZ-99030 on Retinal Damage in an Animal Model of Glaucoma. *Neurotox Res.* 2014;26:440–446. DOI: 10.1007/s12640-014-9488-6
31. Morquette J.B., Di Polo A. Dendritic and synaptic protection: is it enough to save the retinal ganglion cell body and axon? *J. Neuroophthalmol.* 2008;28:144–154. DOI: 10.1097/wno.0b013e318177edf0
32. Klunk W.E., Engler H., Nordberg A., Wang Y., Blomqvist G., Holt D.P., Bergstrom M., Savitcheva I., Huang G.F., Estrada S., Ausen B., Debnath M.L., Barletta J., Price J.C., Sandell J., Lopresti B.J., Wall A., Koivisto P., Antoni G., Mathis C.A., Langstrom B. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.* 2004;55:306–319. DOI: 10.1002/ana.20009
33. McEvoy L.K., Brewer J.B. Quantitative structural MRI for early detection of Alzheimer's disease. *Expert Rev. Neurother.* 2010;10:1675–1688. DOI: 10.1586/ern.10.162
34. Selkoe D.J. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science.* 2002;298:789–791. DOI: 10.1126/science.1074069
35. Cordeiro M.F., Guo L., Coxon K.M., Duggan J., Nizari S., Normando E.M., Sensi S.L., Sillito A.M., Fitzke F.W., Salt T.E., Moss S.E. Imaging multiple phases of neurodegeneration: a novel approach to assessing cell. *Cell Death Dis.* 2010;1:3. DOI: 10.1038/cddis.2009.3

36. Koronyo Y., Salumbides B.C., Black K.L., Koronyo-Hamaoui M. Alzheimer's disease in the retina: imaging retinal aß plaques for early diagnosis and therapy assessment. *Neurodegener. Dis.* 2012;10:285–293. DOI: 10.1159/000335154. Epub 2012 Feb 10.
37. Morgan J.E., Datta A.V., Erichsen J.T., Albon J., Boulton M.E. Retinal ganglion cell remodelling in experimental glaucoma. *Adv Exp Med Biol.* 2006;572:397–402. DOI: 10.1007/0-387-32442-9_56
38. Weber A.J., Kaufman P.L., Hubbard W.C. Morphology of single ganglion cells in the glaucomatous primate retina. Invest. *Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998;39:2304–2320.
39. Williams P.A., Piechota M., von Ruhland C., Taylor E., Morgan J.E., Votruba M. Opa1 is essential for retinal ganglion cell synaptic architecture and connectivity. *Brain.* 2012;135:493–505. DOI: 10.1093/brain/awr330
40. Scheff S.W., Price D.A., Schmitt F.A., Mufson E.J. Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol. Aging.* 2006;27:1372–1384. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.012. Epub 2005 Nov 9.
41. Beckers A., Moons L. Dendritic shrinkage after injury: a cellular killer or a necessity for axonal regeneration? *Neural Regen Res.* 2019;14(8):1313–1316. DOI: 10.4103/1673-5374.253505
42. O'Brien J., Bloomfield S.A. Plasticity of Retinal Gap Junctions: Roles in Synaptic Physiology and Disease. *Ann. Rev. Vis. Sci.* 2018;4:79–100. DOI: 10.1146/annurev-vision-091517-034133
43. Dutescu R.M., Li Q.X., Crowston J., Masters C.L., Baird P.N., Culvenor J.G. Amyloid precursor protein processing and retinal pathology in mouse models of Alzheimer's disease. Graefes. *Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2009;247:1213–1221. DOI: 10.1007/s00417-009-1060-3
44. Lee V., Rekhi E., Hoh Kam J., Jeffery G. Vitamin D rejuvenates aging eyes by reducing inflammation, clearing amyloid beta. *Neurobiol. Aging.* 2012;33:2382–2389. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.002
45. Ohno-Matsui K. Parallel findings in age-related macular degeneration and Alzheimer's disease. *Prog. Retin. Eye Res.* 2011;30:217–238. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2011.02.004
46. Osborne N.N. Pathogenesis of ganglion "cell death" in glaucoma and neuroprotection: focus on ganglion cell axonal mitochondria. Prog. Brain Res. 2008;173:339–352. DOI: 10.1016/S0079-6123(08)01124-2
47. Wang L., Dong J., Cull G., Fortune B., Cioffi G.A. Varicosities of intraretinal ganglion cell axons in human and nonhuman primates. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003;44:2–9. DOI: 10.1167/iovs.02-0333
48. Calkins M.J., Manczak M., Mao P., Shirendeb U., Reddy P.H. Impaired mitochondrial biogenesis, defective axonal transport of mitochondria. *Hum. Mol. Genet.* 2011;20:4515–4529. DOI: 10.1093/hmg/ddr381. Epub 2011 Aug 25.
49. McAllister A.K. Neurotrophins and neuronal differentiation in the central nervous system. *Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS).* 2001;58(8):1054–1060. DOI: 10.1007/PL00000920
50. Зуева М.В. Созревание и пластичность зрительной системы: нейрогенез, синаптогенез и миелиногенез. I. Сетчатка и ретино-геникулятные проекции. *Вестник офтальмологии.* 2012;128(3):37–41. [Zueva M.V. Maturation and plasticity of visual system: neurogenesis, synaptogenesis, and myelogenesis. Report 1. Retina and retinogeniculate projections. The Russian Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2012;128(3):37–41 (In Russ.)].
51. McAllister A.K. Cellular and Molecular Mechanisms of Dendrite Growth. *Cerebral Cortex.* 2020; Nov. 10(10):963–973. DOI: 10.1093/cercor/10.10.963
52. Francardo V., Schmitz Y., Sulzer D., Cenci M.A. Neuroprotection and neurorestoration as experimental therapeutics for Parkinson's disease. Exp. Neurol. 2017;298:137–147. DOI: 10.1016/j.expneurol.2017.10.001
53. Gidday J.M. Adaptive Plasticity in the Retina: Protection against acute injury and neurodegenerative disease by conditioning stimuli. *Conditioning Medicine.* 2018;1(2):85–97.
54. Franceschi C., Garagnani P., Morsiani C., Conte M., Santoro A., Grignolio A., Monti D., Capri M., Salvioli S. The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates. *Front. Med.,* 12 March 2018, DOI: 10.3389/fmed.2018.00061
55. Jakobs T.C., Libby R.T., Ben Y., John S.W., Masland R.H. Retinal ganglion cell degeneration is topological but not cell type specific in DBA/2J mice. *J. Cell Biol.* 2005;171:313–325. http://www.jcb.org/cgi/doi/10.1083/jcb.200506099
56. Morgan J.E. Retina ganglion cell degeneration in glaucoma: an opportunity missed? A review. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2012;40:364–368. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2012.02789.x
57. Ly T., Gupta N., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Yucel Y.H. Dendrite plasticity in the lateral geniculate nucleus in primate glaucoma. *Vis. Res.* 2011;51(2):243–250. DOI: 10.1016/j.visres.2010.08.003
58. Kalesnykas G., Oglesby E.N., Zack D.J., Cone F.E., Steinhart M.R., Tian J., Pease M.E., Quigley H.A. Retinal ganglion cell morphology after optic nerve crush and experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(7):3847–3857. Published 2012 Jun 22. DOI: 10.1167/iovs.12-9712
59. Agostinone J., Alarcon-Martinez L., Gamlin C., Yu W.Q., Wong R.O.L., Di Polo A. Insulin signalling promotes dendrite and synapse regeneration and restores circuit function after axonal injury. *Brain.* 2018;141:1963–1980. DOI: 10.1093/brain/awy142
60. Beckers A., Van Dyck A., Bollaerts I., Van Houcke J., Lefevere E., Andries L., Agostinone J., Van Hove I., Di Polo A., Lemmens K., Moons L. An antagonistic axon-dendrite interplay enables efficient neuronal repair in the adult Zebrafish central nervous system. *Mol Neurobiol.* 2018 56(5):3175–3192. DOI: 10.1007/s12035-018-1292-5
61. Chung S.H., Awal M.R., Shay J., McLoed M.M., Mazur E., Gabel C.V. Novel DLK-independent neuronal regeneration in Caenorhabditis elegans shares links with activity-dependent ectopic outgrowth. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2016;113:E2852–2860. DOI: 10.1093/brain/awy142
62. Han S.M., Baig H.S., Hammarlund M. Mitochondria localize to injured axons to support regeneration. *Neuron.* 2016;92:1308–1323. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.11.025
63. Mar F.M., Simoes A.R., Leite S., Morgado M.M., Santos T.E., Rodrigo I.S., Teixeira C.A., Misgeld T., Sousa M.M. CNS axons globally increase axonal transport after peripheral conditioning. *J Neurosci.* 2014;34:5965–5970. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4680-13.2014
64. Cai Q., Sheng Z.H. Mitochondrial transport and docking in axons. *Exp Neurol.* 2009;218:257–267. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.03.024
65. Drummond E.S., Rodger J., Penrose M., Robertson D., Hu Y., Harvey A.R. Effects of intravitreal injection of a Rho-GTPase inhibitor (BA-210), or CNTF combined with an analogue of cAMP, on the dendritic morphology of regenerating retinal ganglion cells. *Restor Neurol Neurosci.* 2014;32:391–402. DOI: 10.3233/RNN-130360
66. McAllister A.K., Katz L.C., Lo D.C. Neurotrophin regulation of cortical dendritic growth requires activity. *Neuron.* 1996;17:1057–1064. DOI: 10.1016/s0896-6273(00)80239-1
67. Lom B., Cohen-Cory S. Brain-derived neurotrophic factor differentially regulates retinal ganglion cell dendritic and axonal arborization in vivo. *J. Neurosci.* 1999;19:9928–9938. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-22-09928
68. Rauskolb S., Zagrebelsky M., Dreznjak A., Deogracias R., Matsumoto T., Wiese S., Erne B., Sendtner M., Schaeren-Wiemers N., Korte M., Barde Y-A. Global deprivation of brain-derived neurotrophic factor in the CNS reveals an area-specific requirement for dendritic growth. *J. Neurosci.* 2010;30:1739–1749. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5100-09.2010
69. Di Polo A., Aigner L.J., Dunn R.J., Bray G.M., Aguayo A.J. Prolonged delivery of brain-derived neurotrophic factor by adenovirus-infected Muller cells temporarily rescues injured retinal ganglion cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998;95:3978–3983. DOI: 10.1073/pnas.95.7.3978
70. Weber A.J., Harman C.D. BDNF preserves the dendritic morphology of alpha and beta ganglion cells in the cat retina after optic nerve injury. Invest. *Ophth. Vis. Sci.* 2008;49:2456–2463. DOI: 10.1167/iovs.07-1325
71. Rodger J., Drummond E.S., Hellstrom M., Robertson D., Harvey A.R. Long-term gene therapy causes transgene-specific changes in the morphology of regenenerating retinal ganglion cells. *PLoS One.* 2012;7:e31061. DOI: 10.1371/journal.pone.0031061
72. Binley K.E., Ng W.S., Barde Y.-A., Song B., Morgan J.E. Brain-derived neurotrophic factor prevents dendritic retraction of adult mouse retinal ganglion cells. *Eur. J. Neurosci.* 2016;44:2028–2039. DOI: 10.1111/ejn.13295

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства
Боголепова Анна Николаевна
доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, руководитель отдела когнитивных нарушений
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-6327-3546

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Zueva Marina V.
PhD in Biology, Professor, head of the Department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-0161-5010

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

Pirogov Russian National Research Medical University
Federal Center of Brain Research and Neurotechnologies of the Federal Medical Biological Agency
Bogolepova Anna N.
MD, Professor of the Department of neurology, neurosurgery and medical genetics; head of the Department of cognitive impairment
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation
Ostrovityanova str., 1/10, Moscow, 117997, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-6327-3546

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-541-548

поступила 30.03.21
was received 30.03.21

Возможности современного ультразвукового сканирования в выявлении экстрабульбарного роста увеальной меланомы






А.Г. Амирян[1] С.В. Саакян[1,2] Г.П. Захарова[1] А.Ю. Цыганков[1,2]

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

[2] ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):541–548**

Цель: определение возможностей современных ультразвуковых методов исследования в выявлении экстрабульбарного роста (ЭР) увеальной меланомы (УМ). **Пациенты и методы.** Работа основана на результатах обследования и лечения 170 пациентов с УМ, которым была проведена энуклеация, из них 106 (62,5 %) женщин и 64 (37,5 %) мужчины в возрасте от 15 до 81 года (средний возраст — 52,9 ± 12,5 года). Во всех случаях проведено как стандартное, так и специальное офтальмологическое обследование, включая серошкальную эхографию и цветовое допплеровское картирование с применением ультразвуковой системы Voluson® 730Pro. У всех больных проведено патогистологическое, а у 30 — молекулярно-генетическое исследование. **Результаты.** ЭР УМ подтвержден гистологически у 33 больных — 19,4 % из 170 удаленных глаз. ЭР показан при всех клеточных типах УМ, чаще при эпителиодноклеточном и смешанноклеточном вариантах (χ^2 = 6,236, p = 0,044). Показаны статистически значимые ассоциации ЭР с локализацией УМ в хориоидее (r = 0,150, p = 0,048), морфологическим вариантом (r = 0,151, p = 0,05). У больных с ЭР чаще выявляли куполообразную и неправильную формы опухоли. По данным денситометрического анализа выявлены бóльшие показатели акустической плотности у пациентов с ЭР при ее оценке в основании и центральной части опухоли. У 16 (48,5 %) пациентов ЭР выявлен на дооперационном периоде при проведении эхографии, а у остальных 17 (51,5 %) — во время операции или по данным морфологического исследования. Чувствительность методики высокоразрешающего УЗИ при определении ЭР составила 48,5 %, специфичность — 97,9 %, точность — 87,5 %, эффективность — 71,7 %, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата — 83,4 и 97,9 % соответственно. ROC-анализ показал клиническую значимость метода исследования, равную 0,890 (95 % ДИ). Специфической чертой пациентов с ЭР в режиме ЦДК была визуальная оценка совместного сосудистого рисунка как внутриглазного, так и экстрабульбарного узла. Из 30 пациентов, которым было проведено молекулярно-генетическое исследование, ЭБР выявлен в 5 случаях. У всех пяти пациентов отмечены делеции короткого плеча хромосомы 3. **Заключение.** В работе приведены характерные эхографические (В-сканирование и цветовое допплеровское картирование) признаки экстрабульбарного роста опухоли, позволяющие скорректировать тактику хирургического лечения. Представлены данные о полной или частичной моносомии хромосомы 3 в исследуемых образцах опухоли при наличии ее экстрабульбарного роста.

Ключевые слова: увеальная меланома, экстрабульбарный рост, эхография, цветовое допплеровское картирование, молекулярно-генетическое исследование

Для цитирования: Амирян А.Г., Саакян С.В., Захарова Г.П., Цыганков А.Ю. Возможности современного ультразвукового сканирования в выявлении экстрабульбарного роста увеальной меланомы. *Офтальмология.* 2022;19(3):541–548. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-541-548

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

The Possibilities of Modern Ultrasound Scanning in Uveal Melanoma Extrascleral Growth Detection

A.G. Amiryan[1], S.V. Saakyan[1,2], G.P. Zakharova[1], A.Iu. Tsygankov[1,2]

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

[2] A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):541–548

Purpose. To determine the possibilities of modern ultrasound methods in the detection of uveal melanoma (UM) extrascleral growth (EG). **Patients and methods.** The work is based on the results of the examination and treatment of 170 patients with UM who underwent enucleation, including 106 (62.5 %) women and 64 (37.5 %) men aged 15 to 81 years (average — 52.9 ± 12.5). All patients underwent standard and special ophthalmological examinations, including grey scale echography and color Doppler Imaging on ultrasound system Voluson ® 730Pro device using a linear format probe with a central scanning frequency of 10–16 MHz. In all cases, a morphological study was carried out, and in 30 — a molecular genetic study. **Results.** UM EG was confirmed histologically in 33 patients — 19.4 % of 170 removed eyes. EG was recorded in all morphological types of UM, but more often in its more aggressive types-epithelioid cell and mixed cell types (χ^2 = 6.236, p = 0.044). Significant correlations of EG presence with choroidal localization of UM (r = 0.150, p = 0.048), histological type (r = 0.151, p = 0.05) were revealed. In patients with EG, domed and irregular tumors were more often detected. The results of densitometric analysis of the tumor in patients with and without EG showed significantly higher acoustic density in patients with EG in the area of the base (A1) and central part (A2) of the tumor. In 16 (48.5 %) patients with EG, the growth was detected preoperatively — during ultrasound examination, in other cases-in 17 (51.5 %) patients, EG was established only intraoperatively or after pathohistological examination. The sensitivity of the high-resolution ultrasound technique for detecting EG was 48.5 %, specificity — 97.8 %, accuracy — 87.6 %, efficiency — 71.6 %, prognostic value of positive and negative results — 83.3 % and 97.8 %, respectively. The ROC analysis showed a clinical significance of 0.890 (95 % CI). A characteristic feature of patients with EG in the CDC mode was the visual determination of the total vascularization of the intraocular and extrascleral foci. Of the 30 patients who underwent molecular genetic testing, ERA was detected in 5 cases. All five patients had monosomy of chromosome 3. **Conclusions.** The paper presents the characteristic echographic (B-scan and color Doppler mapping) signs of extrascleral tumor growth, which allow us to adjust the tactics of surgical treatment. Data on the full or partial monosomy of chromosome 3 in the studied tumor samples in the presence of its extrascleral growth are presented.

Keywords: uveal melanoma, extrascleral growth, echography, color Doppler imaging, molecular genetic study

For citation: Amiryan A.G., Saakyan S.V., Zakharova G.P., Tsygankov A.Yu. The Possibilities of Modern Ultrasound Scanning in Uveal Melanoma Extrascleral Growth Detection. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(3):541–548. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-541-548

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

К одному из наиболее серьезных прогностических факторов течения увеальной меланомы (УМ) относится ее экстрабульбарный рост (ЭР). Его частота по данным различных авторов колеблется от 7 до 41 % [1–7], при этом более высокая частота ЭР отмечается при больших (существенно реже при малых) размерах опухоли [5, 6]. Наиболее часто ЭР встречается при диффузной форме УМ (39–53 %), реже — при узловых формах УМ (8,2–14 %) [8–11].

К возможным путям выхода УМ за пределы глаза относят сосуды и нервы, принимающие участие в кровоснабжении и иннервации глазного яблока, а также оболочки зрительного нерва [12]. Рядом исследователей показано, что ЭР УМ ассоциирован с увеличением частоты гематогенного метастазирования опухоли и генерализации процесса [2, 5]. Помимо вышеуказанного, доказана взаимосвязь ЭР УМ с вероятностью рецидива опухоли в орбитальной полости после удаления глаза [13, 14], что приводит к резкому ухудшению витального прогноза пациента. Показано также, что ЭР УМ имеет ряд патоморфологических и молекулярно-генетических особенностей [2, 15, 16].

Необходимость изучения структурно-гемодинамических и патоморфологических характеристик опухоли с ЭР обусловливает актуальность данной работы.

Цель — определение возможностей современных ультразвуковых методов исследования в выявлении экстрабульбарного роста увеальной меланомы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на результатах обследования 170 больных УМ, которым была проведена энуклеация, из них 106 (62,5 %) женщин и 64 (37,5 %) мужчины в возрасте от 15 до 81 года (средний возраст — 52,9 ± 12,5 года). Опухоль локализовалась в левом глазу у 84 (49,4 %) и в правом — у 86 (50,6 %) пациентов.

Во всех случаях было выполнено стандартное офтальмологическое обследование по общепринятой методике. При проведении высокоразрешающего ультразвукового исследования пациента укладывали на спину, датчик располагали транспальпебрально с применением гелевой подушки. Первым этапом проводили измерение

размеров опухоли, включая толщину и диаметр основания, расположение опухоли на глазном дне, эхографическую конфигурацию и наличие возможных осложнений (отслойка сетчатки, экстрасклеральный рост УМ). Далее, базируясь на денситометрических характеристиках опухоли на основе анализа двумерных серошкальных гистограмм в основании опухоли, ее центре и верхушке (A_1, A_2 и A_3, соответственно + средние значения Аср), проводили оценку эхоструктуры УМ. Для исследования применяли ультразвуковую систему Voluson® 730Pro (GE Healthcare, Германия), использовали датчик линейного формата с центральной частотой сканирования 10–16 МГц.

Во всех исследуемых случаях в дооперационном периоде проведено обследование больных у онколога для исключения диссеминации опухолевого процесса. В исследование включены только больные со стадиями $T_{1-4}N_0M_0$. Патогистологическое исследование в отделе патологической анатомии и гистологии с верификацией увеальной меланомы проведено во всех случаях (n = 170).

В 17,6 % случаев (n = 30) выполнено молекулярно-генетическое исследование ткани опухоли, включавшее определение полной и частичной моносомии хромосомы 3, делеции всего короткого плеча хромосом 1 и 8, метилирования генов *RASSF1A* и *SEMA3B,* в лаборатории молекулярной диагностики и геномной дактилоскопии НИИ генетики и селекции промышленных микроорганизмов (зав. лабораторией — д.б.н., проф. В.В. Носиков).

Статистический анализ проведен с применением программы в пакетах программы Microsoft Excel и SPSS Statistics 23.0. Проводили расчет минимальных, максимальных и средних значений, стандартного отклонения от среднего, коэффициента корреляции Пирсона, *t*-критерия Стьюдента. Дополнительно осуществляли анализ чувствительности, специфичности и точности исследуемого метода, после этого строили ROC-кривую (**R**eceiver **O**perating **C**haracteristic).

РЕЗУЛЬТАТЫ

ЭР УМ выявлен морфологически в 19,4 % (n = 33) случаев. В 33,3 % (n = 11) определена эпителиоидноклеточная, в 39,4 % (n = 13) — смешанноклеточная и в 27,3 % (n = 9) — веретеноклеточная УМ. Наиболее часто ЭР определяли при неблагоприятных клеточных типах УМ (χ^2 = 6,236, p = 0,044).

Характеристика пациентов с ЭР УМ и его отсутствием приведены в таблице 1. Значимых различий при сравнении среднего возраста и пола пациентов не выявлено (p > 0,05). При сравнении проминенции опухоли у пациентов с ЭР средние ее значения были выше, чем у пациентов без ЭР (p < 0,05), в отличие от диаметра основания опухоли (p > 0,05). Показано отсутствие значимых

Таблица 1. Характеристика опухолей у больных с и без ЭР УМ

Table 1. Tumor features in uveal melanoma patients with and without extrascleral growth

Признак/параметр / Feature	Больные без ЭР УМ / Patients without extrascleral growth (n = 137)	Больные с ЭР УМ / Patients with extrascleral growth (n = 33)	Значимость признака (p) / p-value
	n — число больных (%) / n — number of patients (%); Mср ± σ (min — max)		
Возраст, годы / Age, years	543,2 ± 12,8 (15–77)	56,12 ± 9,9 (32–81)	p > 0,05
Пол / Sex Жен / Female Муж / Male	 86 (62,8 %) 51 (37,2 %)	 20 (60,6 %) 13 (39,4 %)	p > 0,05
Толщина УМ, мм* / Tumor height, mm	8,7 ± 2,4 (2,3–14,8)	6,5 ± 3,6 (2,2–18,7)	t = 4,594, p = 0,0002
Диаметр основания УМ, мм* / Tumor basal diameter, mm	15,1 ± 3,9 (7,0–26,7)	14,9 ± 4,4 (5,9–23,5)	p > 0,05
Форма опухоли / Tumorshape Куполообразная / Dome-shaped Грибовидная / Mushroom-shaped Шарообразная / Ball-shaped Неправильная / Irregular	 41 (30,0 %) 60 (43,8 %) 18 (13,1 %) 18 (13,1 %)	 16 (48,5 %) 11 (33,3 %) 0 (0,0 %) 6 (18,2 %)	χ^2 = 8,243, p = 0,041
Пигментация / Pigmentation Беспигментные / Non-pigmented Умеренно пигментированные / Moderately pigmented Густопигментированные / Pigmented	 20 (14,6 %) 109 (79,6 %) 8 (5,8 %)	 3 (9,1 %) 27 (81,8 %) 3 (9,1 %)	p > 0,05
Локализация УМ / Tumor localization Юкстапапиллярная / Juxtapapillary Неюкстапапиллярная / Non-juxtapapillary	 40 (29,2 %) 97 (70,8 %)	 15 (45,5 %) 18 (54,5 %)	p > 0,05
Вовлечение ЦТ / Ciliary body involvement Нет / No Есть / Yes	 98 (71,5 %) 39 (28,5 %)	 29 (87,9 %) 4 (12,1 %)	χ^2 = 3,760 p = 0,05
Отслойка сетчатки / Retinal detachment: Нет / No Плоская / Flat Высокая / High	 5 (3,6 %) 74 (54,1 %) 58 (42,3 %)	 4 (12,1 %) 18 (54,5 %) 11 (33,3 %)	p > 0,05
Гемофтальм / Haemophthalmos Нет / No Есть / Yes	 103 (75,2 %) 34 (24,8 %)	 26 (78,8 %) 7 (21,2 %)	p > 0,05

Таблица 2. Денситометрические показатели УМ у пациентов в зависимости от ЭР опухоли

Table 2. Densitometric uveal melanoma features in patients with and without extrascleral growth

Экстрабульбарный рост (*n* — количество пациентов) / Presence of extrascleral growth (*n* — number of patients)	A_1 (усл. ед.) основание	A_2 (усл. ед.) центр	A_3 (усл. ед.) верхушка	$A_{ср}$ (усл. ед.)
	M ± *SD* Мин-макс			
Пациенты без ЭР (*n* = 137) / Patients without extrascleral growth (*n* = 137)	60,04 ± 26,8 (8–152)	69,17 ± 29,82 (16–169)	96,18 ± 36,34 (18–191)	75,02 ± 26,9 (16,9–158,4)
Пациенты с ЭР (*n* = 33) / Patients with extrascleral growth (*n* = 33)	71,94 ± 22,8 (35–119)	89,12 ± 28,8 (42–130)	100,21 ± 33,06 (40–172)	87,14 ± 26,1 (44,2–132,9)
Критерий Стьюдента *t*, значимость *t*, *p* *t*-test, *p*-value	***t* = 2,341** ***p* = 0,0258**	***t* = 2,980** ***p* = 0,004**	*t* = 0,523 *p* = 0,612	*t* = 1,071 *p* = 0,059

различий при сравнении по таким характеристикам опухоли, как наличие кровоизлияний, выраженность отслойки сетчатки и степень пигментации УМ. Значимые различия получены для локализации опухоли в цилиарном теле (r = 0,150, p = 0,048) и для морфологического варианта УМ (r = 0,151, p = 0,05).

Усредненные значения проминенции опухоли у больных с ЭР УМ оказались значимо ниже, чем таковые у больных без ЭР, при этом различий по величине диаметра основания выявить не удалось (p > 0,05), как и статистически значимых корреляций между степенью пигментации, наличием кровоизлияний, степенью выраженности отслойки сетчатки у больных с и без ЭР УМ. Определены значимые взаимосвязи наличия ЭР с хориоидальной локализацией УМ (r = 0,151, p = 0,049), гистологическим типом (r = 0,150, p = 0,05). Отмечено, что у пациентов с ЭР достоверно чаще имеются неправильная и куполообразная формы опухоли.

Нами проведен денситометрический анализ УМ в зависимости от наличия или отсутствия ЭР опухоли. Показано, что в области основания (A_1) и центральной части (A_2) показатели акустической плотности были более высокими (табл. 2). Вместе с тем при проведении последовательного сравнения денситометрических характеристик у пациентов в одной метрической группе значимых различий не выявлено (p > 0,05). Данные различия могут быть обусловлены разницей в проминенции опухоли, при этом они независимы от наличия ЭР УМ.

При исследовании размеров экстрасклеральных узлов отмечали разброс от плоского (при их визуальной или морфологической оценке) до 9,4 мм (рис. 1).

При проведении эхографии в дооперационном период ЭР УМ удалось определить у 16 (48,5 %) пациентов, а у остальных 17 (51,5 %) ЭР УМ выявляли интраоперационно и или по данным патоморфологического анализа. Отмечали и ложноположительные результаты — у 3 пациентов ЭР УМ диагноз не был подтвержден при патоморфологическом исследовании, несмотря на его визуализацию по данным эхографии (табл. 3). В связи с этим нами проведена оценка информативности современной ультразвуковой диагностики в выявлении ЭР УМ.

Информативность метода высокоразрешающего В-сканирования оценивали на основании расчета основных параметров: чувствительности при определении ЭР УМ (48,5 %), специфичности (97,9 %), эффективности (71,7 %), точности (87,5 %). При оценке прогностической ценности положительного и отрицательного результатов она составила 83,4 и 97,9 % соответственно. Включение в анализ больных с «не измеряемыми» эхографически очагами обусловливает полученную относительно невысокую чувствительность методики в определении ЭР

а



б



Рис. 1. ЭР УМ: а — глаз после энуклеации; б — В-сканирование. ЭР УМ отмечен стрелкой

Fig. 1. Uveal melanoma extrascleral growth: a — enucleated eye; б — echography (B-scan). Extrascleral growth is marked with an arrow

Таблица 3. Выявление ЭР УМ по данным высокоразрешающего ультразвукового сканирования

Table 3. Frequency of extrascleral growth detection in uveal melanoma patients according to high-resolution echography

ЭР / Extrascleral growth	Не выявлено / Non-detected	Выявлено / Detected	Итого / Total
Нет / No	ИО = 134 / FN = 134	ЛП = 3 / FP = 3	137
Есть / Yes	ЛО = 18 / FN = 18	ИП = 15 / TP = 15	33
Итого / Total	152	18	170 больных / 170 patients

Примечание: * ИО и ЛО — истинно отрицательные и ложноотрицательные данные, ИП и ЛП — истинно положительные и ложноположительные данные.
Note: * TP and FP — true-positive and false-positive data; TN and FN — true-negative and false-negative data.

УМ. Минимальная проминенция экстрасклерального узла УМ, определяемая эхографически, составила 1,0 мм.

После оценки информативности метода нами выполнен ROC-анализ (Receiver Operating Characteristics), результатом которого стало построение ROC-кривой. Данная кривая демонстрирует зависимость числа правильно классифицированных положительных результатов (*чувствительность* алгоритма классификации, *true positive rate,* TPR) от числа неправильно классифицированных отрицательных результатов (специфичность алгоритма классификации, *false positive rate*, FPR). Клиническую значимость метода исследования определяли по показателю AUC (**A**rea**U**nder**C**urve) (рис. 2). В нашей работе он составил 0,889 (95 % ДИ), что соответствовало высокой степени надежности высокоразрешающей эхографии в определении ЭР УМ.

У 6/170 пациентов (3,5 %) выявили рост опухоли по зрительному нерву и межоболочечному пространству. Среди данных 6 больных диапазон высоты опухоли составил от 2,2 до 9,8 мм, диаметр основания — от 6,0 до 13,5 мм, при этом опухоль имела юкстапапиллярную и папиллярную локализации. Дооперационно по данным высокоразрешающего ультразвукового сканирования признаки роста опухоли в зрительный нерв выявлены у 3 больных, по данным патогистологического исследования — также у 3 больных. Типичным признаком роста УМ в зрительный нерв было изменение его эхоструктуры (рис. 3). По данным эхографического исследования отмечали появление зон с повышенной акустической плотностью.

В режиме ЦДК выявлена общая сосудистая сеть внутриглазного и экстрабульбарного узлов, что явилось характерной особенностью данной категории пациентов в связи с общей природой узлов (рис. 4а, б). Данный факт можно расценивать как дополнительный критерий дифференциации ЭР УМ.

Различий в индексах периферического сопротивления и характеристиках линейного кровотока при анализе гемодинамических параметров кровотока в сосудах УМ в зависимости от наличия или отсутствия ЭР не выявлено ($p > 0,05$).

Несмотря на значимо более высокую частоту определения ЭР УМ при больших опухолях, в нашей работе в 4/33 (12,1 % случаев) ЭР выявлен и при небольших

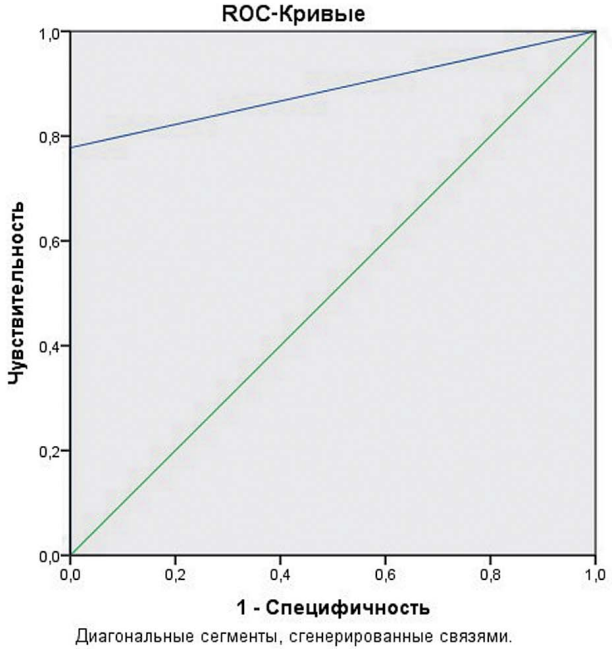


Рис. 2. ROC-кривая для определения ЭР УМ по результатам эхографии

Fig. 2. ROC-curve for extrascleral growth detection according to echography data



Рис. 3. Эхографическое исследование увеальной меланомы папиллярной локализации (В-режим) (рост меланомы в зрительный нерв, подтвержденный патогистологически, отмечен стрелкой)

Fig. 3. Ultrasound scanning of choroidal melanoma with papillar localization (B-scan) (tumor growth into the optic nerve is marked with an arrow). Tumor growth into the optic nerve is proved morphologically

а б

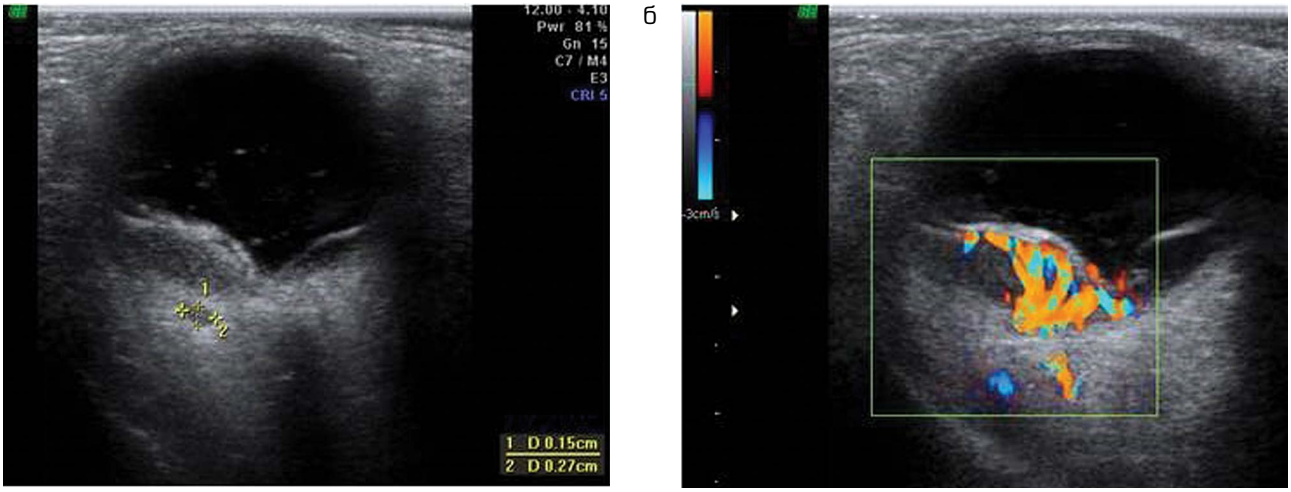


Рис. 4. Ультразвуковая картина юкстапапиллярной увеальной меланомы с ЭР: а — В-режим; б — режим цветового допплеровского картирования с выявлением общей сосудистой сети внутриглазного и экстрасклерального узлов

Fig. 4. Juxtapapillary choroidal melanoma with extrascleral growth echography: a — B-scan; б — color Doppler imaging. The common vascularization of the extrascleral and intraocular foci is determined

(толщина опухоли до 3,0 мм) размерах опухолевого узла [11].

Из 30 пациентов, которым было проведено молекулярно-генетическое исследование, ЭР выявлен в 5 случаях. У всех пяти пациентов определены делеции короткого плеча хромосомы 3, из них у 1 — полная моносомия хромосомы 3 и у 4 — частичная моносомия хромосомы 3, что составило 20 % от общего количества пациентов с моносомией хромосомы 3. Делеция короткого плеча хромосомы 8 определена у одного больного, а делеция короткого плеча хромосомы 1 — у двух больных. Примечательно, что у пациентов без указанных хромосомных аберраций ЭР выявлен не был.

Метилирование промоторных районов гена *RASSF1A* и *SEMA3B* у пациентов с ЭР не показано. При проведении анализа ассоциаций частоты выявления ЭР и мутаций в генах *GNAQ/GNA11* и различных генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* значимых различий не найдено ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что УМ развивается в наружных слоях хориоидеи и растет преимущественно в сторону полости глаза. При росте опухоли в направлении склеры с формированием экстрасклерального узла после выхода за пределы склероувеального кольца отмечается осложненное течение УМ. Учитывая чрезвычайную важность данного признака, раннему ее выявлению придается особое значение.

По данным COMS (Collaborative Ocular Melanoma Study), минимальный размер выявляемого при эхографическом исследовании ЭР составил ≥1,5 мм [1]. В нашей работе минимальная проминенция ЭР была несколько меньше и составила 1,0 мм, что может быть связано с использованием высокоразрешающего ультразвукового исследования (10–16 МГц). Данный факт ассоциирован с высоким уровнем визуализации, а применение ультразвуковых систем экспертного класса позволяет дифференцировать аналогичные по эхогенности структуры глаза. Традиционно наиболее информативными методами исследования в выявлении ЭР УМ считали КТ и МРТ [17, 18]. В нашем исследовании показана сопоставимая эффективность современной ультразвуковой диагностики, что в сочетании с отсутствием лучевой нагрузки и более низкой стоимостью исследования позволяет рекомендовать данный метод для проведения дифференциальной диагностики в сложных случаях [17, 18].

Несмотря на описанные преимущества, определенные сложности при проведении и интерпретации данных ультразвукового исследования связаны с ростом УМ в ствол зрительного нерва (реже) или межоболочечное пространство (чаще) при опухолях, локализованных у диска зрительного нерва и реже в цилиарном теле [19]. По данным литературы, частота данных находок редка и составляет от 0,5 до 3,8 % от общего числа увеальной меланомы [20]. Одной из гипотез, объясняющих данный феномен, является факт «притормаживания» роста опухоли у края диска зрительного нерва [20]. В нашей работе рост опухоли в зрительный нерв и межоболочечное пространство отмечен в 3,5 % ($n = 6$) из всех случаев удаления глазного яблока, при этом в трех случаях ЭР выявлен дооперационно, а в трех — по данным патогистологического исследования.

Определенные сложности возникают при выявлении «плоскостного» ЭР УМ. В данных случаях, независимо от площади экстрабульбарного очага, ее выявление инструментальными методами исследования (в том числе и по УЗИ) остается за рамками разрешающих возможностей. При этом подтверждение ЭР может быть

интраоперационным и/или после проведения морфологического исследования.

Важным эхографическим признаком при подозрении на ЭР УМ является наличие единой васкуляризации интра- и экстрабульбарного очага, определяемой в режиме ЦДК. Однако необходимо отметить, что и данный признак имеет ограничения. В нашей работе ложноположительные результаты получены у 3 пациентов, что связано с наличием расширенных сосудов, примыкающих к эписклере и схожих с ЭР УМ. При интраоперационной ревизии глазного яблока у данных больных подтверждено отсутствие ЭР. Аналогичные результаты приведены в статье M.L. Murphy и соавт. [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экстрабульбарный рост увеальной меланомы остается значимой проблемой офтальмоонкологии в связи со сложностью его дооперационного выявления и резким ухудшением витального прогноза пациентов. В работе приведены характерные эхографические (В-сканирование и цветовое допплеровское картирование) признаки экстрабульбарного роста опухоли, позволяющие скорректировать тактику хирургического лечения больных при раннем выявлении прорастания опухоли за пределы глазного яблока. Показаны значимые ассоциации экстрабульбарного роста увеальной меланомы с локализацией опухоли в хориоидее и ее гистологическим типом. Представлены данные о полной или частичной моносомии хромосомы 3 в исследуемых образцах опухоли при наличии ее экстрабульбарного роста.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Амирян А.Г. — набор материала, написание текста, статистический анализ, научное редактирование;
Саакян С.В. — набор материала, научное редактирование;
Захарова Г.П. — описание гистологических препаратов;
Цыганков А.Ю. — набор материала, написание текста, техническое редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Collaborative Ocular Melanoma Study Group, Boldt H.C., Byrne S.F., Gilson M.M., Finger P.T., Green R.L., Straatsma B.R., Simpson E.R., Hawkins B.S. Baseline echographic characteristics of tumors in eyes of patients enrolled in the Collaborative Ocular Melanoma Study: COMS report no. 29. *Ophthalmology*. 2008;115(8):1390–1397, 1397.e1-2. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.12.015
2. Burris C.K.H., Papastefanou V.P., Thaung C., Restori M., Arora A.K., Sagoo M.S., Cohen V.M.L. Detection of extrascleral extension in uveal melanoma with histopathological correlation. *Orbit*. 2018;37(4):287–292. DOI: 10.1080/01676830.2017.1423083
3. Coupland S.E., Campbell I., Damato B. Routes of extraocular extension of uveal melanoma: risk factors and influence on survival probability. *Ophthalmology*. 2008;115(10):1778–1785. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.04.025
4. Isager P., Ehlers N., Overgaard J. Prognostic factors for survival after enucleation for choroidal and ciliary body melanomas. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82(5):517–525. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2004.00330.x
5. Bellmann C., Lumbroso-Le Rouic L., Levy C., Plancher C., Dendale R., Sastre-Garau X., Asselain B., Desjardins L. Uveal melanoma: management and outcome of patients with extraocular spread. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(5):569–574. DOI: 10.1136/bjo.2009.165423
6. Greenberg E.L., Cox K.F., Margo C.E., Leyngold I.M. Massive Extraocular Extension of Uveal Melanoma. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2016;32(6):e166. DOI: 10.1097/IOP.0000000000000691
7. Romanowska-Dixon B., Jakubowska B. Analiza dróg naciekania zewnatrzgałkowego czerniaka błony naczyniowej [Choroidal melanoma-routes of extraocular extension]. *Klin Oczna*. 2013;115(2):107–110.
8. Sioufi K., Say E.A., Gray H.M., Shields C.L. Optic nerve meningocele simulating extraocular extension of choroidal melanoma. *Retin Cases Brief Rep.* 2017;11 Suppl 1:S174–S177. DOI: 10.1097/ICB.0000000000000417
9. Lemaître S., Zmuda M., Jacomet P.V., Lévy-Gabriel C., Dendale R., Berges O., Fréneaux P., Mariani P., Desjardins L., Galatoire O., Cassoux N. Small Choroidal Melanoma Revealed by a Large Extrascleral Extension. *Ocul Oncol Pathol.* 2017;3(3):240–246. DOI: 10.1159/000455870
10. Kaliki S., Shields C.L., Shields J.A. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol.*2015;63(2):93–102. DOI: 10.4103/0301-4738.154367
11. Амирян А.Г., Пантелеева О.Г., Майбогин А.М., Цыганков А.Ю., Саакян С.В. Меланома хориоидеи, симулирующая опухоль зрительного нерва: клинический случай. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(4):384–389. [Amiryan A.G., Panteleeva O.G., Maybogin A.M., TsygankovA.Yu., SaakyanS.V. Choroidalmelanoma, simulating an optic nerve tumor: a clinical case. Almanac of Clinical Medicine = *Al'manah klinicheskoy mediciny.* 2018;46(4):384–389 (In Russ.]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-384-389
12. Komanski C., Hooten C., Greven C. Extrascleral Extension of Uveal Melanoma. *Ophthalmol Retina*. 2017;1(1):91. DOI: 10.1016/j.oret.2016.09.012
13. Нероев В.В., Саакян С.В., Амирян А.Г., Вальский В.В. Факторы риска экстрабульбарного роста после локального лечения увеальной меланомы. *Вестник офтальмологии.* 2011;127(5):21–25. [Neroev V.V., Saakyan S.V., Amiryan A.G., Valsky V.V. Risk factors of extraocular spread after local treatment of uveal melanoma. The Russian Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 2011;127(5):21–25 (In Russ.)].
14. Саакян С.В., Амирян А.Г., Вальский В.В., Миронова И.С., Цыганков А.Ю. Причины энуклеации после брахитерапии увеальных меланом. *Российский офтальмологический журнал.* 2016;9(4):46–51. [Saakyan S.V., Amiryan A.G., Valskiy V.V., Mironova I.S., Tsygankov A.Yu. Indications for enucleation after uveal melanoma brachytherapy. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2016;9(4):46–51 (In Russ.]. DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-4-46-51
15. van Beek J.G.M., van den Bosch Q.C.C., Naus N., Paridaens D., de Klein A., Kiliç E., Verdijk R.M. Absence of Intraocular Lymphatic Vessels in Uveal Melanomas with Extrascleral Growth. *Cancers (Basel).* 2019 Feb 15;11(2):228. DOI: 10.3390/cancers11020228
16. Цыганков А.Ю., Амирян А.Г., Саакян С.В. Роль патоморфологических и молекулярно-генетических факторов в развитии экстрабульбарного роста увеальной меланомы. *Современные технологии в медицине.* 2016;8(2):76–83. [Tsygankov A.Yu., Amiryan A.G., Saakyan S.V. The Role of Pathologic and Molecular Genetic Factors in Development of Uveal Melanoma Extrabulbar Growth. Modern technologies in medicine = *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2016;8(2):76–83 (In Russ.)]. DOI: 10.17691/stm2016.8.2.11
17. Récsán Z., Karlinger K., Fodor M., Zalatnai A., Papp M., Salacz G. MRI for the evaluation of scleral invasion and extrascleral extension of uveal melanomas. *Clin Radiol.* 2002;57(5):371–376. DOI: 10.1053/crad.2001.0859
18. Jacobsen B.H., Ricks C., Harrie R.P. Ocular ultrasound versus MRI in the detection of extrascleral extension in a patient with choroidal melanoma. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):320. DOI: 10.1186/s12886-018-0990-0
19. Noble J., Qazi F.A., Lakosha H.K., Simpson E.R., Yucel Y., McGowan H., Pavlin C., Altomare F. Extrascleral extension in association with ciliochoroidal melanoma: ultrasound biomicroscopy with histopathological correlation. *Can J Ophthalmol.* 2005;40(5):616–518. DOI: 10.1016/S0008-4182(05)80056-0
20. Rohrbach J.M., Steuhl K.P., Kreissig I., Thiel H.J. Epidemiologie, Invasion und Wachstum nicht-iridaler Aderhautmelanome und assoziierte intraokulare Veränderungen: Histologische Untersuchung von 223 Augen [Epidemiology, invasion and growth of non-iridic choroid melanomas and associated intraocular changes: histologic study of 223 eyes]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1990;197(6):455–465. German. DOI: 10.1055/s-2008-1046312
21. Shields C.L., Kaliki S., Furuta M., Shields J.A. Diffuse versus nondiffuse small (≤3 MM thickness) choroidal melanoma: comparative analysis in 1,751 cases. The 2012 F. Phinizy Calhoun lecture. *Retina*. 2013;33(9):1763–1776. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318285cd52
22. Murphy M.L., Mieler W.F., Williams D.F., Lewandowski M.F. Echographic pseudoextension of uveal melanomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1995;233(7):399–406. DOI: 10.1007/BF00180942

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБОУ ВО «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Амирян Ануш Гамлетовна
доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ГБОУ ВО «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Саакян Светлана Владимировна
доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии, зав. учебной частью кафедры глазных болезней ФДПО
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация

ГБОУ ВО «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Захарова Галина Петровна
кандидат медицинских наук, зав. клиникой отдела патологической анатомии и гистологии
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ГБОУ ВО «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Цыганков Александр Юрьевич
кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии, ассистент кафедры глазных болезней ФДПО
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Amiryan Anush G.
MD, senior researcher at Ocular oncology and radiology department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Saakyan Svetlana V.
MD, Professor, head of Ocular oncology and radiology department, deputy director of education, ophthalmology faculty
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Zakharova Galina P.
PhD, ocular pathologist of Ophthalmic pathology department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Tsygankov Alexander Yu.
PhD, researcher at Ocular oncology and radiology department, assistant at ophthalmology faculty
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-549-556

поступила 15.05.22
was received 15.05.22

Методы машинного обучения в сравнительной оценке различных подходов к хирургическому лечению первичного закрытия угла передней камеры глаза





Н.И. Курышева[1,2] А.Л. Померанцев[3] О.Е. Родионова[3]

Г.А. Шарова[4]

[1] Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ул. Живописная, д. 46, корп. 8, Москва, 123098, Российская Федерация

[2] Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

[3] ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова» Российской академии наук
пр. Косыгина, 4, Москва, 119991, Российская Федерация

[4] ООО «Глазная клиника доктора Беликовой»
пр. Буденного, 26, корп. 2, Москва, 105118, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):549–556**

Цель: оценить применение метода главных компонент (МГК) и DD-SIMCA в сравнительном анализе хирургического лечения первичного закрытия угла передней камеры глаза. **Пациенты и методы**. Проспективное исследование включало 90 пациентов. Группа 1 — 30 пациентов с первичным закрытием угла (ПЗУ) с запланированной периферической лазерной иридотомией (ПЛИТ). Группа 2 — 30 пациентов с ПЗУ с запланированной факоэмульсификацией и имплантацией интраокулярной линзы (ФЭ + ИОЛ). Группа 3 — 30 глаз без офтальмопатологии. Всем обследуемым проведена SS-ОСТ. Проанализировано 37 показателей, включая внутриглазное давление, толщину хориоидеи в макуле, глубину передней камеры, высоту свода хрусталика, кривизну и толщину радужки, дистанцию открытия угла и иридотрабекулярное пространство в 500 и 750 мкм от склеральной шпоры. Поскольку все указанные параметры коррелируют между собой, то были использованы методы машинного обучения: МГК и метод одноклассовой классификации DD-SIMCA. Для этого были построены графики счетов и нагрузок в модели МГК для групп 1 и 2. При этом на графике счетов определены пациенты с ПЗУ со среднестатистическими и экстремальными параметрами глаза, а на графике нагрузок построены взаимосвязи параметров пациентов с ПЗУ между собой для анализа корреляций в будущем. В методе DD-SIMCA в качестве представителей целевого класса взята группа 1. **Результаты.** Модель классификации на основе двух главных компонент с заданным уровнем ошибки 1-го рода $\alpha = 0{,}01$ продемонстрировала чувствительность 100 % для пациентов своей группы и чувствительность 93 % для пациентов группы 2. Эти результаты подтверждают сходство групп 1 и 2. Специфичность для группы контроля, расположенной далеко от целевой группы, составила 100 %. **Заключение.** Методы многомерного анализа дают возможность сравнивать группы с большим набором взаимосвязанных показателей. МГК позволяет выявлять пациентов с экстремальными параметрами и оценивать корреляции между множественными параметрами. DD-SIMCA подтверждает правомерность сравнения результатов лечения методом ПЛИТ и ФЭ + ИОЛ.

Ключевые слова: метод главных компонент (МГК), метод DD-SIMCA, методы машинного обучения, первичный закрытый угол, SS-ОСТ, оптическая когерентная томография переднего отрезка (AS-ОСТ)

Для цитирования: Курышева Н.И., Померанцев А.Л., Родионова О.Е., Шарова Г.А. Методы машинного обучения в сравнительной оценке различных подходов к хирургическому лечению первичного закрытия угла передней камеры глаза. *Офтальмология.* 2022;19(3):549–556. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-549-556

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Machine Learning Methods in the Comparative Evaluation of Various Approaches to the Surgical Treatment of Primary Angle Closure

N.I. Kurysheva[1,2], A.L. Pomerantsev[3], O.Ye. Rodionova[3], G.A. Sharova[4]

[1] Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan
Zhivopisnaya str., 46, bld. 8, Moscow, 123098, Russian Federation

[2] Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of Federal Medical-Biological Agency
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

[3] Federal Research Center for Chemical Physics of RAS
Kosygin ave., 4, Moscow, 119991, Russian Federation

[4] Ophthalmology Clinic of Dr. Belikova
Budenny ave., 26/2, Moscow, 105118, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):549–556

Purpose. To evaluate the application of the principal component analysis (PCA) and DD-SIMCA in a comparative analysis of the surgical treatment of primary angle closure. **Material and methods.** The prospective study included 90 patients. Group 1 — 30 patients with primary angle closure (PAC) with planned laser peripheral iridotomy (LPI). Group 2 — 30 patients with PAC, with planned phacoemulsification with intraocular lens implantation (PE+IOL). Group 3 — 30 eyes without ophthalmic pathology. All subjects underwent SS-OCT. Thirty-seven parameters were analyzed, including intraocular pressure, choroidal thickness in the macula, anterior chamber depth, lens vault, iris curvature and thickness, angle opening distance, and iridotrabecular space at 500 μm and 750 μm from the scleral spur. Since all these parameters correlate with each other, machine learning methods were used: PCA and the DD-SIMCA one-class classification method. For this purpose graphs of scores and loads in the PCA model for groups 1 and 2 were plotted. In the score plot, patients with PAC with average and extreme eye parameters were identified, and in the loading plot, relationships between the parameters of patients with PM were used to analyze correlations in the future. In the DD-SIMCA method, group 1 is taken as representatives of the target class. **Results.** A classification model based on 2 principal components with a given type I error $\alpha = 0.01$ demonstrated a sensitivity of 100 % for patients in its own group and a sensitivity of 93 % for patients in group 2. These results confirm similarity of group 1 and group 2. The specificity for the control group was 100 %, and this group located far from the target group. **Conclusion.** Machine learning methods make it possible to compare groups with multivariate and correlated parameters. PCA allows the identification of patients with extreme parameters and the evaluation of correlations between multiple parameters. DD-SIMCA confirms the validity of comparing the results of treatment with LPI and FE + IOL.

Keywords: Principal Component Analysis (PCA), Data Driven Soft Independent Modelling of Class Analogies (DD-SIMCA), machine learning, primary angle closure, SS-OCT, optical coherence tomography of the anterior segment (AS-OCT)

For citation: Kurysheva N.I., Pomerantsev A.L., Rodionova O.Ye., Sharova G.A. Machine Learning Methods in the Comparative Evaluation of Various Approaches to the Surgical Treatment of Primary Angle Closure. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3):549–556. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-549-556

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Лечение первичного закрытия угла (ПЗУ) передней камеры как старта возможного развития глаукомной оптической нейропатии (ГОН) имеет большое значение в профилактике первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ). Общеизвестно, что периферическая лазерная иридотомия (ПЛИТ) является основным методом лечения ПЗУ и начальной ПЗУГ [1], но ряд исследователей не отмечают снижения флюктуаций внутриглазного давления (ВГД) после ПЛИТ [2]. Известен также способ комбинированного лечения ПЗУ и начальной ПЗУГ с применением селективной лазерной трабекулопластики (СЛТ) в глазах с ранее выполненной ПЛИТ [3], но условия достаточной визуализации трабекулярной сети не всегда достижимы. Известно, что увеличение размеров хрусталика в глазах с заболеванием первичного закрытия угла (ЗПЗУ) может приводить к снижению плотности капиллярной сети во внутренних слоях макулы [4]. К тому же при выполнении факоэмульсификации с имплантацией интраокулярной линзы (ФЭ + ИОЛ) на стадии ПЗУГ ГОН прогрессирует [5–7]. Исследование EAGLE (Effectiveness in Angle-closure Glaucoma of Lens Extraction Study Group), проведенное в 5 странах, рекомендует раннее удаление прозрачного хрусталика при ПЗУ и начальной ПЗУГ [8]. Однако в указанное исследование были включены только пациенты пожилого возраста с ВГД выше 30 мм рт. ст. Кроме того, исследование не затрагивало изучение совокупности анатомо-топографических показателей переднего отрезка глаза и хориоидеи. Мы решили провести проспективное исследование эффективности ПЛИТ и ФЭ + ИОЛ при ПЗУ у больных более широкого возрастного диапазона и при офтальмотонусе, в том числе ниже 30 мм рт. ст. В настоящем исследовании

планировалось применить наиболее современные методы анализа данных на основе машинного обучения: метод главных компонент [9] и одноклассового классификатора DD-SIMCA [10]. Указанные методы специально предназначены для анализа сложных многопараметрических данных, характеризующих состояние пациентов до и после лечения. Использование такого подхода обусловлено необходимостью одновременного учета всех параметров и сложных корреляций между ними.

Методы машинного обучения находят все большее применение в медицине [11–14], в том числе и для диагностики и лечения глаукомы [15–19]. В нашей работе мы используем метод машинного обучения DD-SIMCA, разработанный двумя соавторами настоящей работы. Несмотря на его новизну, он активно используется в разных областях знаний [20–22], в том числе и в медицине [23, 24].

Цель — оценить применение метода главных компонент (МГК) и DD-SIMCA в сравнительном анализе хирургического лечения первичного закрытия угла передней камеры глаза.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 90 пациентов. Первую группу составили 30 пациентов с ПЗУ, которым планировалась ПЛИТ. Вторую группу — 30 пациентов с ПЗУ, которым планировалась ФЭ + ИОЛ, а третью —30 пациентов без офтальмопатологии (контроль).

Критерии включения: пациенты с ПЗУ с ВГД до 30 мм рт. ст., здоровые лица со сфероэквивалентом <6,0 дптр, астигматизмом <2,0 дптр, отсутствием сопутствующей патологии органа зрения. Диагноз ПЗУ констатировали в случае закрытого угла передней камеры (УПК) глаза (если при гониоскопии задняя пигментированная часть трабекулярной сети не просматривалась более 180° при взгляде пациента прямо) без ГОН, но в сочетании с повышенным ВГД и/или периферическими передними гониосинехиями [25]. В исследование включали пациентов с прозрачным хрусталиком либо с начальными помутнениями согласно классификации LOCS III (Lens Opacities Classification System) в ядре до NC2 (Nuclear Color / Opalescence), и/или в кортексе до C2 (Cortical), и/или вдоль задней капсулы до P2 (Posterior Subcapsular) на основании данных биомикроскопии [26].

Критерии исключения: отсутствие устойчивой фиксации, медикаментозный миоз, хирургические операции на органе зрения в анамнезе, включая лазерные, наличие хронических системных аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и деменции.

Всем пациентам выполнены: авторефрактометрия (авторефрактометр RT-5100, NIDEK, Япония), визометрия (проектор знаков CP-770, NIDEK, Япония), тонометрия (Ocular Response Analyzer, ORA, Reichert, США), гониоскопия (гониолинза VG4LNF, VOLK, США), оптическая биометрия (AL-Scan, NIDEK, Япония), статическая автоматическая периметрия (САП) (Humphrey Field Analyzer HFA-II 750i, CarlZeiss, Германия, программа SITA Standard 24-2), биомикроскопия (щелевая лампа SL 1800 NIDEK, Япония), офтальмоскопия (бесконтактная линза 90 D Volk Optical, США), оптическая когерентная томография с технологией Swept Source (SS-OCT) заднего и переднего отрезка (Revo NX130 Optopol, Польша). Сроки планирования исследования пациентов с ПЗУ — до и через 4 недели после операции.

Измерение роговично-компенсированного ВГД проводилось в период с 10.00 до 12.00. Гониоскопию выполняли в темной комнате при взгляде пациента прямо, во всех квадрантах оценивали степень открытия УПК по Шафферу. Для определения периферических передних гониосинехий использовали гониоскопию с компрессией. Определение наличия/отсутствия ГОН осуществляли на основе данных САП и SS-OCT и офтальмоскопии.

Измерение параметров УПК, освещенных нами ранее [27], проводили с помощью SS-OCT с модулем для переднего сегмента глаза (AS-OCT). Для аналитики использовались изображения с индексом уровня сигнала (QI) выше 8. Ширина поперечного горизонтального сканирования передней камеры в 16 мм обеспечивала расчет следующих параметров: глубины передней камеры (Anterior Chamber Depth, ACD), высоты свода хрусталика (Lens Vault, LV), кривизны радужной оболочки в назальном (Iris Curvature, ICurv_N) и темпоральном (ICurv_T) секторе, толщины радужки в 750 мкм от склеральной шпоры в назальном (Iris Thickness, IT750_N) и темпоральном (IT750_T) секторе. В режиме одиночного вертикального скана длиной 4 мм измерялись параметры верхнего и нижнего УПК: дистанция открытия УПК в 500 мкм от склеральной шпоры (AOD500), дистанция открытия УПК в 750 мкм от склеральной шпоры (AOD750), иридотрабекулярное пространство (TISA500 и TISA750).

Исследование толщины хориоидеи (Choroidal Thickness, CT) в макуле выполняли в режиме одиночного вертикального и горизонтального сканов шириной 12 мм с центрированием в фовеа. Толщину хориоидеи измеряли в 13 точках в зоне 6×6 мм по описанной нами ранее методике [28]. Пациентам, получавшим гипотензивное лечение в группе ПЗУ, перед проведением SS-OCT было рекомендовано за неделю до планируемого обследования отказаться от закапывания гипотензивных капель (эффект «вымывания»).

ПЛИТ планируется выполнить с помощью YAG-лазера Optimis II (Quantel Medical, Франция) по стандартной методике с использованием линзы Абрахама (Ocular Instruments, Bellevue, США) [29].

Факоэмульсификация с имплантацией однофокальной либо мультифокальной интраокулярной линзы планируется в соответствии с рефракцией цели для достижения оптимального анатомо-реконструктивного эффекта.

Методы машинного обучения

Каждый пациент в трех исследуемых группах характеризовался 37 показателями: возраст (Age), пол (Gender), наличие/отсутствие начальной катаракты (Cataract), сфероэквивалент (SE), острота зрения с коррекцией (BCVA, Best Corrected Visual Acuity) и без (VAWC, Visual Acuity Without Correction), ВГД (Intraocular pressure, IOP), аксиальная длина глаза (Axial Length, AL), ACD, LV, ICurv_N, ICurv_T, IT750_N, IT750_T, углы по Шафферу, AOD500, AOD750, TISA500, TISA750 на 90° и 270°, субфовеолярная толщина хориоидеи (Subfoveal Choroidal Thickness, SFCT) в верхнем секторе на расстоянии 1 мм (S1, superior), 2 мм (S2), 3 мм (S3) от фовеолы, в нижнем секторе на расстоянии 1 мм (I1, inferior), 2 мм (I2), 3 мм (I3) от фовеолы, в назальном секторе на расстоянии 1 мм (N1, nasal), 2 мм (N2), 3 мм (N3) от фовеолы, темпоральном секторе на расстоянии 1 мм (T1, temporal), 2 мм (T2), 3 мм (T3) от фовеолы.

Для того чтобы сравнивать группы пациентов одновременно, учитывая все имеющиеся показатели и корреляции между ними, необходимо применять методы многомерного анализа данных.

Исследуемые группы пациентов можно рассматривать как набор данных, представленных таблицами/матрицами, где каждой строке соответствует один пациент (в общем случае образец), а каждая колонка — соответствующий показатель, т.е. переменная. Два метода анализа многомерных данных будут использованы, это метод главных компонент (МГК) и метод DD-SIMCA.

Метод главных компонент (МГК)

МГК позволяет проанализировать структуру конкретного набора, выявить связи между образцами и переменными и существенно понизить размерность исходной задачи [9].

Рассмотрим набор данных, матрицу X ($I'J$), где I — это число исследуемых образцов/пациентов; J — число переменных/показателей, характеризующих образец. МГК модель принимает вид

$$X = TP^t + E, \quad (1)$$

где T = $\{t_{ia}\}$ — матрица счетов размерности ($I'A$); P = $\{p_{ja}\}$ — матрица нагрузок размерности ($J'A$); E = $\{e_{ij}\}$ — матрица остатков, параметр A называется числом главных компонент (ГК). При этом, матрица $T^tT = \Lambda = \mathrm{diag}(\lambda_{1,...}, \lambda_A)$ — диагональная матрица, элементы которой $\lambda_a = \sum_{i=1}^{I} t_{ia}^2$ являются собственными значениями исходной ковариационной матрицы X^tX, расположенными в порядке убывания.

В результате такого преобразования, матрица T — это проекции образцов в пространстве ГК, а матрица P — матрица переменных, задающая правило перехода из исходного пространства в пространство главных компонент (ГК).

Если образец x_n не участвовал в построении МГК модели, то его можно спроецировать на пространство ГК, используя вектор нагрузок p:

$$t_n = x_n p. \quad (2)$$

Метод одноклассовой классификации DD-SIMCA

Метод DD-SIMCA [10, 30] — это современный вариант известного метода машинного обучения, который называется SIMCA (Soft Independent Modeling of Class Analogy), или формальное независимое моделирование аналогий классов [9]. Особенность DD-SIMCA — вычисление оценок параметров на основе конкретного набора — т.е. Data Driven. Метод позволяет описать совокупность данных как целевой класс, построить границу вокруг этого класса, установить величину ошибки первого рода, т.е. задать уровень значимости, а также, при наличии альтернативных классов, оценить величину ошибки 2-го рода (ложноположительное решение). DD-SIMCA — метод классификации с обучением. Модель с использованием МГК строится с оптимальным числом ГК = A. Каждый образец из выборки характеризуется двумя расстояниями: расстояние внутри модели, обозначаемое как h_i, и расстояние от образца до пространства ГК, обозначаемое как q_i

$$h_i = \mathbf{t}_i^{\mathrm{t}}(\mathbf{T}^{\mathrm{t}}\mathbf{T})^{-1}\mathbf{t}_i = \sum_{a=1}^{A} \frac{t_{ia}^2}{\lambda_a},\ q_i = \sum_{j=1}^{J} e_{ij}^2. \quad (3)$$

Эти расстояния используются для вычисления правила принятия решения, которое можно изобразить областью на графике в координатах (h_i,q_i). Полное расстояние для каждого образца, обозначаемое как, f , вычисляется по формуле

$$f = N_h \frac{h}{h_0} + N_q \frac{q}{q_0} \propto \chi^2(N_f), \quad (4)$$

где $N_f = N_h + N_q$. Параметры q_0 и h_0 — это коэффициенты нормирования, а N_h и N_q, — число степеней свободы для h и q соответственно. Эти параметры априори неизвестны и вычисляются непосредственно для каждого целевого набора и МГК-модели.

Область принятия решения строится в соответствии с заранее заданным уровнем значимости α. Если образец принадлежит области принятия решений, то он относится к целевому классу.

$$f_{\mathrm{crit}} = \chi^{-2}(1 - \alpha, N_h + N_q). \quad (5)$$

Риск ошибочного отклонения образца равен α. После построения модель характеризуется апостериорным значением чувствительности, которая в идеальном случае должна равняться 100 % × (1 – α).

Риск ошибочного принятия постороннего образца за образец целевого класса определяется ошибкой 2-го рода β:

$$\beta = \Pr\left\{\chi'^2(N_h + N_q, s) < \frac{f_{\text{crit}}}{f_0'}\right\}, \quad (7)$$

где f_{crit} определяется из (4), а параметры s и f'_0 оцениваются по выборке посторонних образцов. Величина β определяется отдельно для каждой нецелевой выборки и сравнивается с апостериорным значением специфичности. Подробности вычислений представлены в источниках [30, 31].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мы применили МГК к группе 1 и спроецировали группу 2 на полученное подпространство (рис. 1а).

На графике счетов представлены пациенты из группы 1 (красные кружки) и группы 2 (синие квадраты). Номера около маркеров соответствуют номеру пациента в своей группе. Используя этот график, можно сделать определенные выводы относительно образцов из двух групп.

1. Красные и синие маркеры хорошо перемешаны, т.е. эти две группы пациентов похожи.

2. Если маркеры, соответствующие пациентам, находятся вблизи начала координат, то таких пациентов можно считать наиболее представительными, т.е. средними, для своей группы. Например, пациенты 1_13, 1_17, 1_20 из группы 1 и 2_08, 2_10 и 2_13 из группы 2.

3. Если маркеры расположены далеко от начала координат, это означает, что у этих пациентов есть показатели, которые сильно отличаются от показателей остальных пациентов из группы. Кроме того, если маркеры из группы 1 и группы 2 расположены близко друг к другу, то эти пациенты похожи по своим показателям. В этом отношении интересны пациенты 1_02 и 1_12 из группы 1 и пациенты 2_02 и 2_17 из группы 2. Кроме того, выделяется особая группа пациентов, это 1_07, 1_14, 1_28 из группы 1 и 2_12, 2_28 из группы 2.

4. Этот же график показывает отдельно расположенные маркеры, например 2_30 из группы 2. На этого пациента стоит отдельно обратить внимание, так как некоторые показатели этого пациента существенно отличаются от остальной группы. Окончательное решение о том, является ли пациент чем-то особо экстремальным, можно принять после изучения всех его показателей (например, в данном случае отличие проявляется в максимальной ACD = 2,73 мм относительно средней величины ACD = 2,33 мм).

Понять, какие именно показатели влияют на схожесть или различие пациентов, т.е. на расположение маркеров на графике счетов, помогает график нагрузок (рис. 1б), на котором представлены все показатели, характеризующие пациентов. Этот график демонстрирует взаимную связь между показателями. Те показатели, которые скоррелированы, образуют группы, (например, IOP, ICurv_T, ICurv_N, LV, Cataract) — это положительные корреляции; или расположены на одной оси, проходящей через начало координат, но лежащие по разные стороны от начала координат (например, IT750_T, IT750_N, BCVA) — это отрицательные корреляции с первой группой показателей. То же можно сказать и о показателях AL и SE. Кроме того, показатели, которые находятся далеко от начала координат, сильно влияют на положение маркеров на графике счетов.

Графики счетов и нагрузок полезно рассматривать параллельно, так как за особое положение маркеров счетов отвечают соответствующие показатели на графике нагрузок. Например, за экстремальное положение пациента 2_30 отвечает показатель AL и скоррелированный с ним

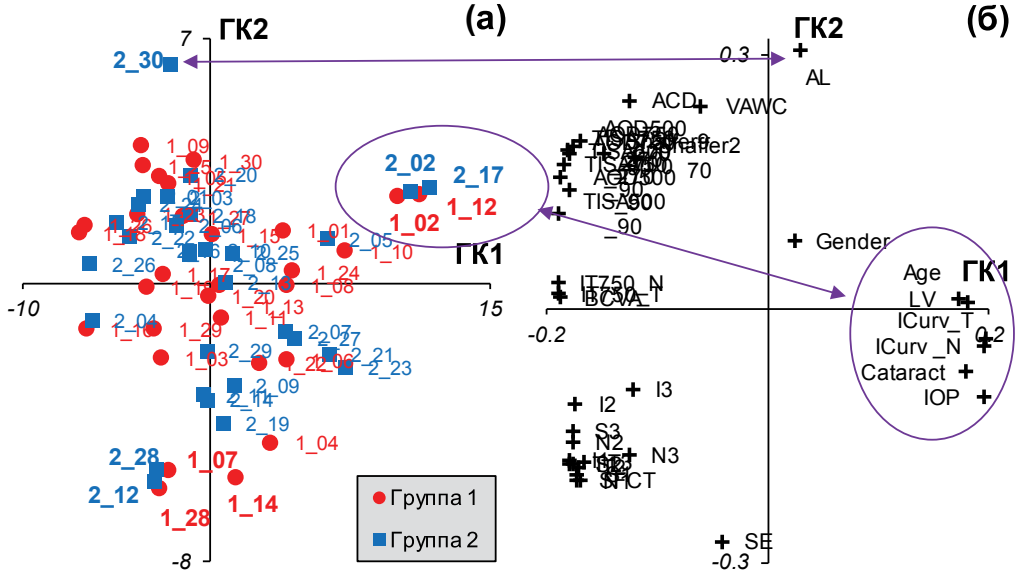


Рис. 1. Модель МГК, построенная на основе группы 1 для первых двух главных компонент: а — график счетов, маркеры представляют пациентов из группы 1 и группы 2; б — график нагрузок. Маркеры представляют показатели, характеризующие состояние пациентов

Fig. 1. The PCA model based on group 1, two principal components: a — score plot, markers represent patients from group 1 and group 2; б — loading plot. Markers represent indicators that characterize the condition of patients

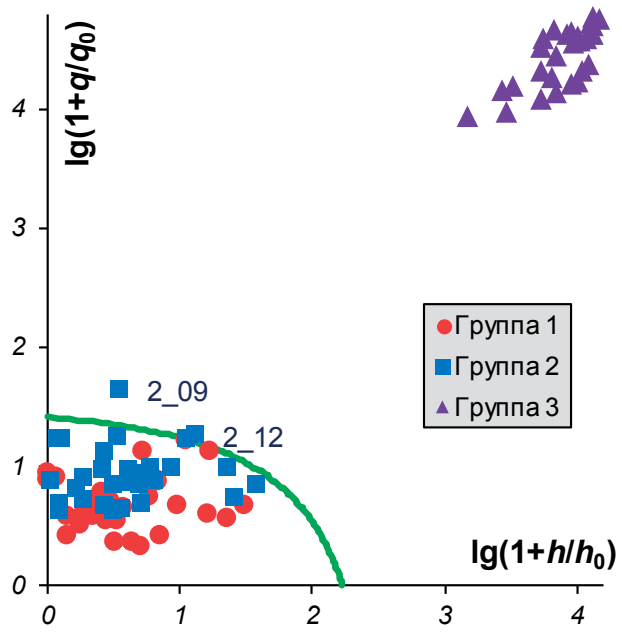


Рис. 2. DD-SIMCA классификация. Группа 1 — целевая, группы 2 и 3 — альтернативные

Fig. 2. DD-SIMCA classification. Group 1 — target, groups 2 and 3 — alternative

SE. А отдельный кластер, пациенты 1_02, 1_12 из группы 1 и 2_02, 2_17 из группы 2, обязаны своим положением показателям IOP, ICurv_T, ICurv_N, LV и Cataracta.

Для сравнения групп 1 и 2 можно использовать метод одноклассовой классификации DD-SIMCA. Если в качестве представителей целевого класса взять группу 1, тогда модель классификации на основе 2 ГК и с заданным уровнем ошибки 1-го рода α = 0,01 обладает чувствительностью 100 % для пациентов своей группы и чувствительностью 93 % для пациентов группы 2. На рисунке 2 представлен результат классификации.

Оси координат — это расстояния, вычисленные по формуле (3), которые дополнительно логарифмически преобразованы для наглядности. Зеленая кривая — это граница целевого класса (5) для заданного значения α = 0,01. Все маркеры, лежащие внутри области, ограниченной осями координат и границей класса, классифицируются как пациенты, принадлежащие к целевому классу. Таким образом, все пациенты группы 1, а также 28 пациентов группы 2 причислены к целевому классу. Пациенты 2_09 и 2_12 из группы 2 лежат за границей целевого класса, хотя и очень близко к ней. Пациент 2_12 (рис. 3) отличался от всех самой короткой AL (20,12 мм), самой мелкой ACD (2,01 мм), минимальными ICurv_N (0,199 мкм), ICurv_T (0,192 мкм), LV (0,601 мкм), максимальными IT750_N (0,485 мкм), IT750_T (0,489 мкм), ТХф (452 мкм) и самым молодым возрастом из группы ФЭ + ИОЛ (47 лет).

А пациент 2_09 отличался от остальных низкой остротой зрения без коррекции (0,1), наличием миопической рефракции (SE = -1,5D) и низкой остротой зрения с коррекцией (0,5) в связи с начальной катарактой, увеличенной SFCT (0,403 мкм), несмотря на возраст (73 года). Кроме того, контрольная группа 3 располагается очень далеко от целевого класса, т.е. специфичность для этой группы равна 100 %.

Таким образом, группы 1 и 2 являются статистически эквивалентными (принадлежащими к одной популяции), и, следовательно, будет правомерно сравнивать результаты, полученные после лечения методами ФЭ + ИОЛ и ПЛИТ, для пациентов этих групп.

Метод DD-SIMCA позволяет описать совокупность данных как целевой класс и построить границу вокруг этого класса, чтобы далее провести сравнение с альтернативными группами. Следует отметить, что похожий подход к анализу результатов привлекал внимание исследователей ранее. Так, А.Г. Щуко и соавт. применили 11-мерную пространственную структуру, включающую в себя клинико-анатомические параметры глаза для дифференциации 4-х групп: больных с функциональным ангулярным блоком (ФАБ), ПЗУГ с интермиттирующим течением, ПЗУГ с хроническим течением и здоровых лиц (контрольная группа). С помощью графа — изображения

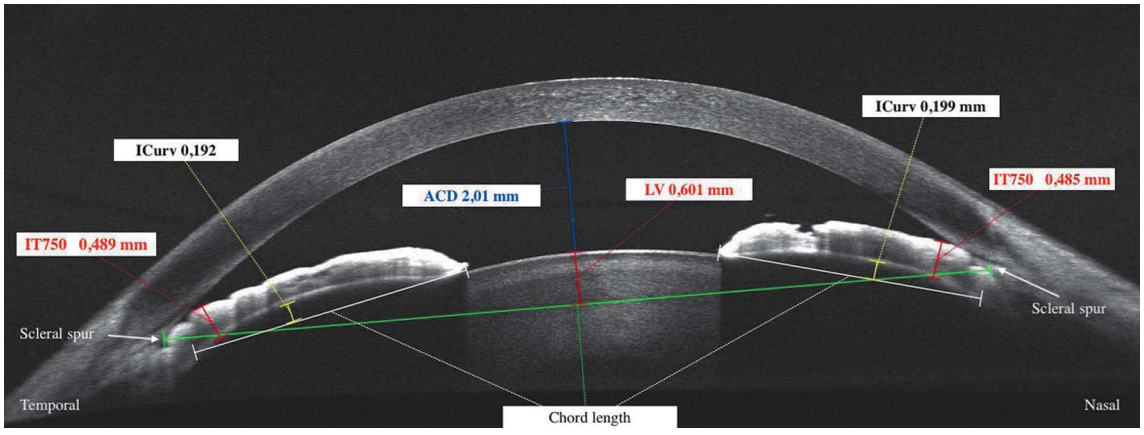


Рис. 3. Визуализация передней камеры пациента 2_12 на SS-OCT Revo NX130, Optopol

Fig. 3. Visualization of the patient's anterior chamber 2_12 on SS-OCT Revo NX130, "Optopol"

на плоскости центров тяжести групп (среднее значение признаков по группам) исследователи рассчитали относительное расположение групп по квадрату расстояния Махаланобиса в признаковом пространстве, т.е. выявили наиболее удаленные и близко расположенные группы. Это позволило авторам обосновать ФАБ как «самостоятельную нозологическую форму» и охарактеризовать ее как латентную стадию ПЗУГ [32]. Эти же авторы исследовали корреляционные связи в группе ФАБ и в контроле [33]. Увеличение количества корреляционных связей в группе пациентов с ФАБ по сравнению с контролем ученые объяснили «проявлением адаптивно-компенсаторных процессов, направленных на попытку стабилизации системы, в которой имеются еще непостоянные, но уже патологические функции». Исследователи внесли значительный вклад в изучение «доклинической стадии глаукомы», выявив до 30 корреляционных связей при ФАБ. В международной классификации понятию ФАБ ближе всего соответствуют термины «ПЗУ и подозрение на ПЗУ (ППЗУ)», введенные в 2002 P.J. Foster, что отличает данные состояния от ПЗУГ, когда еще отсутствуют признаки ГОН [25]. Подробное описание ППЗУ и ПЗУ освещено нами ранее ввиду широкого внедрения в клиническую практику оптической когерентной томографии для диагностики и мониторинга ЗПЗУ [27].

Мы предполагаем, что на современном этапе методы машинного обучения могли бы обеспечить анализ всего многообразия анатомо-топографических параметров при ПЗУ, а также более объективно определить предикторы эффективности его лечения. В каких случаях методом выбора должна быть ПЛИТ, а в каких — ФЭ + ИОЛ [34]? В научной литературе за успех лечения для поиска его предикторов исследователи принимают различные постоперационные параметры УПК: AOD500, AOD750, TISA500, площадь УПК (angle recess area, ARA500), снижение ВГД и т. д. [35–40]. Но в действительности каждый из них отражает лишь один критерий из множества, принятый исследователем за успех. Кроме того, параметры находятся в сложных взаимосвязях между собой. Поэтому методы машинного обучения могут более объективно определить метод выбора лечения с точки зрения оценки его эффективности в виде приближения всей совокупности параметров к норме и с учетом множественных корреляций. Решению этой задачи будут посвящены наши будущие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение методов многомерного анализа позволяет сравнивать группы пациентов, которые характеризуются большим набором показателей, не вычленяя отдельные показатели, а учитывать все сложные связи, которые объективно существуют между этими показателями. Метод главных компонент позволяет наглядно выделять отдельных пациентов с экстремальными показателями, определять, какие из показателей скоррелированы, а какие нет. Метод одноклассовой классификации позволил подтвердить, что группа 1 и группа 2 сопоставимы между собой и могут рассматриваться как один класс.

Представленные методы многомерного анализа планируется использовать для объективного сравнения результатов лечения в дальнейшем.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Курышева Н.И. — концепция и дизайн исследования, написание статьи, редактирование;
Померанцев А.Л. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание статьи;
Родионова О.Е. — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка, написание статьи, редактирование;
Шарова Г.А. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание статьи, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Quigley H.A. Long-term follow-up of laser iridotomy. *Ophthalmology*. 1981;88(3):218–224. DOI: 10.1016/s0161-6420(81)35038-6
2. Sihota R., Rishi K., Srinivasan G., Gupta V., Dada T., Singh K. Functional evaluation of an iridotomy in primary angle closure eyes. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2016;254(6):1141–1149. DOI: 10.1007/s00417-016-3298-x
3. Курышева Н.И., Шарова Г.А. Роль селективной лазерной трабекулопластики в лечении заболевания первичного закрытия угла передней камеры. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(11):22–28. [Kurysheva N.I., Sharova G.A. Role of Selective Laser Trabeculoplasty in the Treatment of Primary Angle Closure of the Anterior Chamber. Effective Pharmacotherapy = *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2022;18(11):22–28 (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-11-22-28
4. Курышева Н.И., Шарова Г.А. Сравнительное исследование ретинальной микроциркуляции при заболевании первичного закрытого угла и начальной первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(1):44–51. [Kurysheva N.I., Sharova G.A. Comparative study of retinal microcirculation in primary angle closure disease and early primary open-angle glaucoma. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(1):44–51 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma202213801144
5. Курышева Н.И., Шарова Г.А. Эффективность лазерной иридотомии при подозрении на первичное закрытие угла и при первичной закрытоугольной глаукоме. *ГЛАЗ*. 2022;24(1):20–33. [Kurysheva N.I., Sharova G.A. Efficacy of laser iridotomy in primary angle closure suspects and primary angle closure glaucoma. Eye = *Glaz* 2022;24(1):20–33 (In Russ.)]. DOI: 10.33791/2222-4408-2022-1-20-33
6. Song M.K., Sung K.R., Shin J.W., Jo Y.H., Won H.J. Glaucomatous Progression After Lens Extraction in Primary Angle Closure Disease Spectrum. *J Glaucoma*. 2020;29(8):711–717. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001537
7. Song,M.K., Shin J.W., Sung, K.R. Factors Associated with Deterioration of Primary Angle Closure after Lens Extraction. *J.Clin. Med*. 2022;11:2557. DOI: 10.3390/jcm11092557
8. Azuara-Blanco A., Burr J., Ramsay C., Cooper D. Effectiveness of early lens extraction for the treatment of primary angle-closure glaucoma (EAGLE): a andomized controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10052):1389–1397. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30956-4
9. Родионова О.Е., Померанцев А.Л. Хемометрика: достижения и перспективы. Успехи химии. 2006;75(4):302–317. [Rodionova O.Ye, Pomerantsev A.L. *Chemometrics: achievements and prospects*. Russian Chemical Reviews = Uspehi himii. 2006;75(4):302–317 (In Russ.)]. DOI: 10.1070/RC2006v075n04ABEH003599
10. Pomerantsev A.L. Acceptance areas for multivariate classification derived by projection methods. *J. Chemometrics*. 2008;22:601–609. DOI: 10.1002/cem.1147
11. Shehab M., Abualigah L., Shambour Q. Machine learning in medical applications: A review of state-of-the-art methods [published online ahead of print, 2022 Mar 28]. *Comput Biol Med*. 2022;145:105458. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2022.10
12. Busnatu Ș., Niculescu A.G., Bolocan A. Clinical Applications of Artificial Intelligence-An Updated Overview. *J Clin Med*. 2022;11(8):2265. DOI: 10.3390/jcm11082265
13. Shah S.M., Khan R.A., Arif S., Sajid U. Artificial intelligence for breast cancer analysis: Trends & directions. *Comput Biol Med*. 2022;142:105221. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2022.105221
14. Nuzzi R., Boscia G., Marolo P., Ricardi F. The Impact of Artificial Intelligence and Deep Learning in Eye Diseases: A Review. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:710329. DOI: 10.3389/fmed.2021.710329
15. Asaoka R., Murata H., Hirasawa K. Using Deep Learning and Transfer Learning to Accurately Diagnose Early-Onset Glaucoma From Macular Optical Coherence Tomography Images. *Am J Ophthalmol*. 2019;198:136–145. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.10.007
16. Shibata N., Tanito M., Mitsuhashi K. Development of a deep residual learning algorithm to screen for glaucoma from fundus photography. *Sci Rep*. 2018;8(1):14665. DOI: 10.1038/s41598-018-33013-w
17. Hood D.C., De Moraes C.G. Efficacy of a Deep Learning System for Detecting Glaucomatous Optic Neuropathy Based on Color Fundus Photographs. *Ophthalmology*. 2018;125(8):1207–1208. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.04.020

18. Asaoka R., Murata H., Iwase A., Araie M. Detecting Preperimetric Glaucoma with Standard Automated Perimetry Using a Deep Learning Classifier. *Ophthalmology.* 2016;123(9):1974–1980. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.05.029
19. Wang Y., Cun Q., Li J. Prevalence, ethnic differences and risk factors of primary angle-closure glaucoma in a multiethnic Chinese adult population: the Yunnan Minority Eye Study [published online ahead of print, 2021 Dec 21]. *Br J Ophthalmol.* 2021;bjophthalmol-2021-320241. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-320241
20. Quinn B., McCarron P., Hong Y. Elementomics combined with dd-SIMCA and K-NN to identify the geographical origin of rice samples from China, India, and Vietnam. *Food Chem*. 2022;386:132738. DOI: 10.1016/j.foodchem.2022.132738
21. Pinto F.G., Mahmud I., Rubio V.Y. Data-Driven Soft Independent Modeling of Class Analogy in Paper Spray Ionization Mass Spectrometry-Based Metabolomics for Rapid Detection of Prostate Cancer. *Anal Chem.* 2022;94(4):1925–1931. DOI: 10.1021/acs.analchem.1c04004
22. Ferreira R., Marcos A.S., Anjos M., Maia C., Pinto A.R.G., de Azevedo A., de Brito J. Long-term analysis of the physical properties of the mixed recycled aggregate and their effect on the properties of mortars. *Construction and Building Materials.* 2021;274:121796. DOI: 10.1016/j.conbuildmat.2020.121796
23. Nazarenko R.V., Irzhak A.V., Pomerantsev A.L., Rodionova O.Y. Confocal Raman spectroscopy and multivariate data analysis for evaluation of spermatozoa with normal and abnormal morphology. A feasibility study. Chemom. *Intell. Lab. Syst.* 2018;182(October):172–179. DOI: 10.1016/j.chemolab.2018.10.002
24. Belyaev I., Marolda A., Praetorius J.-P., Sarkar A., Medyukhina A., Hünniger K., Kurzai O., Thilo Figge M. Automated Characterisation of Neutrophil Activation Phenotypes in Ex Vivo Human Candida Blood Infections. *Computational and Structural Biotechnology Journal.* 2022;10;20:2297-2308. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.05.007
25. Foster P.J., Buhrmann R., Quigley H.A., Johnson G.J. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(2):238–242. DOI: 10.1136/bjo.86.2.238
25. Chylack L.T. Jr, Wolfe J.K., Singer D.M. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(6):831–836. DOI: 10.1001/archopht.1993.01090060119035
27. Курышева Н.И., Шарова Г.А. Роль оптической когерентной томографии в диагностике заболеваний закрытого угла передней камеры. Часть 1: Визуализация переднего сегмента глаза. *Офтальмология.* 2021;18(2):208–215. [Kurysheva N.I., Sharova G.A. The Role of Optical Coherence Tomography in the Diagnosis of Angle Closed Diseases of the Anterior Chamber. Part 1: Visualization of the Anterior Segment of the Eye. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya*. 2021;18(2):208–215 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2021-2-208-215
28. Курышева Н.И., Бояринцева М.А., Фомин А.В. Хориоидея при первичной закрытоугольной глаукоме: результаты исследования методом оптической когерентной томографии. *Офтальмология.* 2013;10(4):26–31. [Kurysheva N.I., Boyarinceva M.A., Fomin A.V. Choroidal thickness in primary angle-closure glaucoma: the results of Measurement by Means of Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya.*. 2013;10(4):26–31]. DOI: 10.18008/1816-5095-2013-4-26-31
29. He M., Jiang Y., Huang S., Chang D.S., Munoz B., Aung T., Foster P.J., Friedman D.S. Laser peripheral iridotomy for the prevention of angle closure: a single-centre, Randomized controlled trial. *Lancet.* 2019 Apr 20;393(10181):1609–1618. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32607-2
30. Pomerantsev A.L., Rodionova O.Ye. Concept and role of extreme objects in PCA/SIMCA. *J. Chemometrics.* 2014;28:429–438. DOI: 10.1002/cem.2506
31. Pomerantsev A.L., Rodionova O.Ye. On the type II error in SIMCA method. *J. Chemometrics.* 2014;28:518-522. DOI: 10.1002/cem.2610
32. Щуко А.Г., Чешейко Е.Ю., Юрьева Т.Н. Критерии дифференциальной диагностики функционального ангулярного блока — латентной стадии закрытоугольной глаукомы. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2012;148(12):239–243. [Shchuko A.G., Chesheyko Ye.Yu., Yuryeva T.N. Criteria for differential diagnostics of functional angular block — latent stage of closed — angle glaucoma. *Annals of Orenburg State University = Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2012;148(12):239–243 (In Russ.)].
33. Щуко А.Г., Чешейко Е.Ю., Юрьева Т.Н., Малышев В.В. Структурно-функциональные изменения зрительной системы у пациентов с функциональным ангулярным блоком. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология.* 2007;8(4);137. [Schuko A.G., Chesheiko E.Yu., Yur'eva T.N., Malyshev V.V. Structural and functional changes of visual system in patients with functional angular block. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2007;8(4);137 (In Russ.)].
34. Bo J., Changulani T., Cheng M.L., Tatham A.J. Outcome Following Laser Peripheral Iridotomy and Predictors of Future Lens Extraction. *J Glaucoma.* 2018;27(3):275–280. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000863
35. Huang G., Gonzalez E., Peng P.H. Anterior chamber depth, iridocorneal angle width, and intraocular pressure changes after phacoemulsification: narrow vs open iridocorneal angles [published correction appears in Arch Ophthalmol. 2011 Nov;129(11):1497]. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(10):1283-1290. DOI: 10.1001/archophthalmol.2011.272
36. Zebardast N., Kavitha S., Krishnamurthy P. Changes in Anterior Segment Morphology and Predictors of Angle Widening after Laser Iridotomy in South Indian Eyes. *Ophthalmology.* 2016;123(12):2519–2526. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.08.020
37. Moghimi S., Chen R., Johari M., Bijani F., Mohammadi M., Khodabandeh A., He M.G., Lin S.C. Changes in anterior segment morphology after laser peripheral iridotomy in acute primary angle closure. *Am J Ophthalmol.* 2016;166:133–140. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.03.032
38. Huang G., Gonzalez E., Lee R., Osmonavic S., Leeungurasatien T., He M., Lin S.C. Anatomic predictors for anterior chamber angle opening after laser peripheral iridotomy in narrow angle eyes. *Curr Eye Res.* 2012;37(7):575–582. DOI: 10.3109/02713683.2012.655396
39. Chen X., Wang X., Tang Y., Sun X., Chen Y. Optical coherence tomography analysis of anterior segment parameters before and after laser peripheral iridotomy in primary angle-closure suspects by using CASIA2. *BMC Ophthalmol.* 2022;22(1):144. DOI: 10.1186/s12886-022-02366-2
40. Shams P.N., Foster P.J. Clinical outcomes after lens extraction for visually significant cataract in eyes with primary angle closure. *J Glaucoma.* 2012;21(8):545–550. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31821db1db

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Курышева Наталия Ивановна
доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой глазных болезней; руководитель консультативно-диагностического отдела
ул. Живописная, 46, корп. 8, Москва, 123098, Российская Федерация
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-2265-6671

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова» Российской академии наук
Померанцев Алексей Леонидович
доктор физико-математических наук, главный научный сотрудник
пр. Косыгина, 4, Москва, 119991, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-7402-4011

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова» Российской академии наук
Родионова Оксана Евгеньевна
доктор физико-математических наук, главный научный сотрудник
пр. Косыгина, 4, Москва, 119991, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-0146-8284

ООО «Глазная клиника доктора Беликовой»
Шарова Галина Аркадьевна
заведующая диагностическим офтальмологическим отделением, лазерный хирург
пр. Буденного, 26, корп. 2, Москва, 105118, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-7163-4858

ABOUT THE AUTHORS

Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan
Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of Federal Medical-Biological Agency
Kurysheva Natalia I.
MD, Professor, head of the Ophthalmology department; head of the Consultative and diagnostic department
Zhivopisnaya str., 46, bld. 8, Moscow, 123098, Russian Federation
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-2265-6671

Federal Research Center for Chemical Physics of RAS
Pomerantsev Alexey L.
Dr. of Phys. and Math., principal researcher
Kosygin ave., 4, Moscow, 119991, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-7402-4011

Federal Research Center for Chemical Physics of RAS
Rodionova Oxana Ye.
Dr. of Phys. and Math., principal researcher
Kosygin ave., 4, Moscow, 119991, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-0146-8284

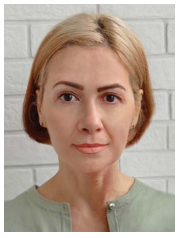
Ophthalmology Clinic of Dr. Belikova
Sharova Galina A.
head of the Diagnostic ophthalmology department, laser surgeon
Budenny ave., 26/2, Moscow, 105118, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-7163-4858

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-557-564

поступила 29.03.21
was received 29.03.21

Маркеры пролиферативной диабетической ретинопатии





В.А. Билецкая[1] Д.В. Липатов[1,2] И.Ю. Саяпина[3]

М.А. Фролов[1], В.К. Сургуч[2]

[1] ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация

[2] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Дмитрия Ульянова, 11, Москва, 117036, Российская Федерация

[3] ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Горького, 95, Благовещенск, 675006, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):557–564**

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) неуклонно растет, и в настоящее время Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) характеризует эту ситуацию как эпидемию. Диабетическая ретинопатия (ДР) — одно из частых осложнений СД, а также одна из основных причин приобретенной необратимой потери зрения. Патогенез пролиферативной ДР на данный момент остается до конца не изученным, однако многие авторы задумываются о важной роли биологически значимых медиаторов этого процесса — цитокинов и факторов роста. Цитокины и факторы роста — белковые медиаторы, которые регулируют различные функции, как локально, так и системно. Они осуществляют жизненный цикл клеток, процесс пролиферации, участвуют в регуляции защитной воспалительной реакции организма, контролируют ангиогенез и другие механизмы. Доказано, что основными звеньями патогенеза ДР являются окислительный стресс, утолщение эндотелиальной базальной мембраны в капиллярах, потеря перицитов, конечные продукты гликирования и воспаление. В формировании новообразованных сосудов основную роль играет хориоретинальная гипоксия и ишемия. Новообразованные сосуды являются неполноценными (с тонкой стенкой, лишенной перицитов), их наличие часто приводит к геморрагиям, гипоксии, что, в свою очередь, замыкает патологический круг и вызывает выработку цитокинов и вазопролиферативных факторов. Частыми осложнениями ДР являются внутриглазные кровоизлияния, фиброз сетчатки и патологическое изменение задней гиалоидной мембраны, тракционная отслойка сетчатки и др. В представленном обзоре рассмотрены некоторые виды цитокинов и факторы роста и их роль в свете патогенеза пролиферативной ДР. Современные технологии позволяют проводить эффективные исследования интраокулярных жидкостей, исследовать содержимое биологически активных веществ как во влаге передней камеры глаза, так и в стекловидном теле. Для сужения круга обзора по затрагиваемой теме внимание сосредоточено на работах, в которых рассматривались различные локальные маркеры во внутриглазных жидкостях у пациентов с СД. Стоит отметить, что таких исследований немного, а результаты их зачастую существенно отличаются между собой. Этот факт является предметом для обсуждения и побуждает к дальнейшему изучению этой темы.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая ретинопатия, маркер, цитокины, вазопролиферативный фактор, воспаление

Для цитирования: Билецкая В.А., Липатов Д.В., Саяпина И.Ю., Фролов М.А., Сургуч В.К. Маркеры пролиферативной диабетической ретинопатии. *Офтальмология.* 2022;19(3):557–564. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-557-564

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Markers of Proliferative Diabetic Retinopathy

V.A. Biletskaya[1], D.V. Lipatov[1,2], I.Yu. Sayapina[3], M.A. Frolov[1], V.K. Surguch[2]

[1] RUDN University
Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation

[2] National Medical Research Center for Endocrinology
Dm. Ulyanova str., 11, Moscow, 117036, Russian Federation

[3] Amur State Medical Academy
Gorky str., 95, Blagoveshchensk, 675006, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):557–564**

The incidence of diabetes mellitus (DM) is steadily growing and today the World Health Organization (WHO) describes this situation as an epidemic. Diabetic retinopathy (DR) is one of the most common complications of DM, as well as one of the main causes of acquired irreversible vision loss. Nowadays the pathogenesis of proliferative DR remains completely unexplored, but many authors think about the important role of biologically significant mediators of this process cytokines and growth factors. Cytokines and growth factors are protein mediators that regulate various functions, both locally and systemically. They carry out the cells' life cycle, the processes of proliferation, participate in the regulation of the protective inflammatory response of the body, control angiogenesis and other mechanisms. It is proved that the main links in the pathogenesis of DR are oxidative stress, thickening of the endothelial basement membrane in capillaries, loss of pericytes, end products of glycation and inflammation. Chorioretinal hypoxia and ischemia play a major role in the formation of newly formed vessels. Newly formed vessels are defective (with a thin wall devoid of pericytes), often lead to hemorrhages, hypoxia, which in turn closes the pathological circle and causes the production of cytokines and vasoproliferative factors. Frequent complications of DR are intraocular hemorrhages, retinal fibrosis and pathological changes in the posterior hyaloid membrane, traction retinal detachment, etc. This review examines some types of cytokines and growth factors and their role in the light in the pathogenesis of proliferative DR. Modern technologies make it possible to conduct effective studies of intraocular fluids to study the content of biologically active substances both in the moisture of the anterior chamber of the eye and in the vitreous body. To narrow the scope of the review on the subject attention is focused on the works that examined various markers locally in the intraocular fluids in patients with DM. It is worth noting that there are few such studies and their results often differ significantly from each other. This fact is a subject for discussion and encourages further study of this topic.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic retinopathy, marker, cytokines, vasoproliferative factor, inflammation

For citation: Biletskaya V.A., Lipatov D.V., Sayapina I.Yu., Frolov M.A., Surguch V.K. Markers of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3):557–564. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-557-564

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

По данным Международной федерации диабета (IDF), за 2019 год 463 миллиона человек в мире живут с сахарным диабетом (СД), из них превалирующее большинство — пациенты трудоспособного возраста [1]. Одним из тяжелых поражений органа зрения при СД является развитие диабетической ретинопатии (ДР), прогрессирующее течение которой приводит к необратимым нарушениям зрения и развитию слепоты, что делает ДР серьезной медико-социальной проблемой [2]. Эволюция патологического процесса завершается формированием пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР), осложнениями которой являются рецидивирующие внутриглазные кровоизлияния, фиброз в задних отделах глазного яблока с образованием витреоретинальных сращений, тракционная отслойка сетчатки и вторичная неоваскулярная глаукома, являющиеся наиболее частыми причинами частичной или полной потери зрения при СД [3].

Установленная в последнее время роль иммунного воспаления в развитии ПДР послужила стимулом для исследования локальной и системной продукции различных классов цитокинов у пациентов с данной патологией для выявления наиболее значимых маркеров этого патологического процесса. Стоит отметить, что количество проведенных клинических исследований в этом направлении ограничено, а полученные результаты в ряде случаев имеют противоречивый характер.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что патологические процессы, составляющие основу развития ПДР — неоангиогенез и соединительнотканная пролиферация, — регулируются на молекулярном уровне посредством различных цитокинов и факторов роста. В то же время вклад определенных цитокинов в патогенез ПДР, а также некоторые аспекты их взаимодействия с факторами роста и другими биологическими регуляторами являются предметом дискуссии и побуждают к дальнейшему изучению содержания цитокинов в различных внутриглазных средах для более полного понимания патологического процесса и создания единой концепции иммунопатогенеза ПДР.

В представленном обзоре литературы рассматривается патогенетическая роль ряда провоспалительных цитокинов и факторов роста, являющихся маркерами ПДР. Анализ имеющихся в литературе данных показал отсутствие корреляции между содержанием цитокинов в интраокулярных средах и плазме крови, а сывороточные концентрации этих веществ не отражают в полной мере

тяжесть пролиферативного и воспалительного процесса у пациентов с ПДР. Исходя из вышеизложенного, основное внимание было уделено клиническим исследованиям, в которых оценивалась локальная продукция медиаторов воспаления и факторов роста в стекловидном теле (СТ) и внутриглазной жидкости пациентов с СД.

ФАКТОР РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ (VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR)

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF-A, -B, -C, -D, -E, -F) является ростовым фактором, роль которого в неоваскуляризации сетчатки при ПДР считается доказанной и достаточно хорошо изученной [4]. Еще в 1948 году Исаак Майклсон выдвинул гипотезу о существовании диффузного ангиогенного фактора, названного Х-фактором, продуцируемого сетчаткой и ответственного за неоваскуляризацию сетчатки и радужки при ПДР. Специфическая митогенная активность VEGF в отношении эндотелиальных клеток была установлена намного позже, когда Ferrara и соавт. в 1989 году удалось впервые выделить и описать структуру данного белка, продемонстрировав его роль в ангиогенезе [5]. У человека семейство VEGF включает несколько членов, выполняющих различные функции: VEGF-A, представленный несколькими изоформами, и плацентарный фактор роста (PlGF) [6]. Известно, что в норме VEGF-A обладает значимыми нейротрофическими и нейропротекторными свойствами в отношении фоторецепторных нейронов [7], в экспериментальных и клинических исследованиях была доказана ключевая роль VEGF-A в патологической ретинальной неоваскуляризации при ПДР [8].

Синтез VEGF-A и его рецепторов индуцируется гипоксией [4]. VEGF-A способен индуцировать некоторые факторы роста: эпидермальный фактор роста (EGF), трансформирующие факторы роста альфа и бета (TGF-α, TGF-β), инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор роста фибробластов (FGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и другие; а усиленной экспрессии VEGF-A при воспалении способствуют провоспалительные цитокины IL-1 и IL-6 [9, 10].

В сетчатке продуцентами VEGF-A являются перициты, эндотелиоциты, клетки пигментного эпителия, клетки Мюллера, периваскулярные глиоциты и ганглионарные клетки [10]. При ДР в условиях нарушения проницаемости гематоретинального барьера (ГРБ) в продукции VEGF-A могут участвовать активированные моноциты и макрофаги и Т-клетки. После избирательного взаимодействия VEGF-A с рецепторными белками на мембране эндотелиоцитов активируется каскад из нескольких сигнальных путей, вызывающий пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, повышение проницаемости сосудистой стенки и вазодилатацию, запускается процесс ретинальной неоваскуляризации.

Определение ключевой роли VEGF-A в патогенезе ПДР послужило обоснованием для создания препаратов таргетной терапии, большинство из которых представлено моноклональными антителами. Механизм действия анти-VEGF-препаратов направлен на связывание фактора роста, подавление экспрессии гена VEGF или его рецептора. Многочисленные клинические испытания показали эффективность применения анти-VEGF-препаратов у пациентов с ПДР.

Имеется очень мало информации об участии VEGF-B в патогенезе диабетических поражений сетчатки. Возможно, оно также реализуется за счет связывания с рецептором VEGFR-1, что может приводить к более эффективному связыванию VEGF-A с VEGFR-2. В исследованиях на мышах было показано, что он способен стимулировать развитие хориоидальной и ретинальной неоваскуляризации, при этом в других исследованиях при наличии пролиферативной ДР повышенного уровня VEGF-B в стекловидном теле обнаружено не было [11, 12].

ФАКТОР РОСТА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (CONNECTIVE TISSUE GROWTH FACTOR)

Фактор роста соединительной ткани (CTGF) — индуцибельный матриксный белок, экспрессируемый клетками стенки сосудов [13]. CTGF регулирует различные функции клеток, включая клеточную адгезию, миграцию, пролиферацию, синтез белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Модулируя действие многих факторов роста и белков ЭЦМ, CTGF принимает участие в ангиогенезе, заживлении ран и фиброзировании. Продукция CTGF индуцируется механическим стрессом, рядом цитокинов и факторов роста, включая TGF-β.

CTGF участвует в реализации сразу двух процессов, составляющих основу патогенеза ПДР — ретинальной неоваскуляризации и фибропластическом ответе — как на доклинической стадии ретинопатии, так и на стадии ПДР [14]. На доклинической стадии ДР экспрессия CTGF индуцируется конечными продуктами гликирования и факторами роста, такими как VEGF и TGF-β [14, 15]. На этой стадии CTGF способствует утолщению базальных мембран эндотелия капилляров сетчатки, структурной реорганизации ЭЦМ и апоптозу перицитов [14]. Роль CTGF в индукции апоптоза перицитов подтверждается данными Kuiper и соавт. об имеющихся различиях в экспрессии данного белка у здоровых лиц и больных СД [16]. Используя иммуногистохимический метод, авторы показали, что в сетчатке здоровых людей CTGF экспрессируют преимущественно периваскулярные глиоциты, тогда как в сетчатке больных СД иммунопозитивными являются перициты.

На стадии ПДР возрастает роль CTGF в фибропластических реакциях [14], когда в условиях критического баланса CTGF и VEGF происходит переключение процесса неоваскуляризации на процесс фиброзирования — так называемое ангиофиброзное переключение. Сведения о роли CTGF в патогенезе ПДР, накопленные исследователями в настоящее время, являются поводом для дискуссии о роли данного профибротического

цитокина в качестве потенциально новой мишени для терапии как ранних, так поздних стадий ДР.

ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА β (TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA)

Трансформирующий фактор роста β (TGF-β) относится к подсемейству иммунорегуляторных цитокинов, представленных в организме человека тремя изоформами (TGF-β1, TGF-β2 и TGF-β3). TGF-β синтезируется различными типами клеток, включая тромбоциты, макрофаги, лимфоциты, фибробласты и ряд других [17]. Среди многообразных эффектов TGF-β с общебиологической точки зрения наиболее важным является его участие в репаративных процессах. Установлено, что TGF-β активирует хемотаксис моноцитов в очаг воспаления через повышение экспрессии моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP-1) и стимулирует пролиферацию. Его действие в отношении клеток фибробластов, а также влияние на экспрессию генов и синтез компонентов ЭЦМ делают TGF-β вовлеченным в патогенез фиброзирующих заболеваний (ревматические заболевания, цирроз, гломерулонефрит) [17, 18]. Иммунорегуляторные свойства TGF-β заключаются в его способности подавлять пролиферацию Т- и В-клеток, активацию макрофагов и синтез провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, могут контролировать воспаление [17].

Таким образом, TGF-β принимает участие в процессах неоваскуляризации и фиброзной пролиферации, составляющих основу патогенеза ПДР. Дальнейшее изучение вовлеченности TGF-β в патологические процессы является перспективным направлением для поиска модуляторов активности TGF-β, а сам TGF-β считается вероятной терапевтической мишенью ПДР.

ФАКТОР РОСТА ГЕПАТОЦИТОВ (HEPATOCYTE GROWTH FACTOR)

Фактор роста гепатоцитов (HGF) — полифункциональный цитокин, синтезируемый клетками мезенхимального происхождения. HGF стимулирует пролиферацию некоторых типов эпителиальных клеток, клеток сосудистого эндотелия и меланоцитов [19, 20]. Вклад HGF в патогенез ПДР до настоящего времени остается предметом дискуссии. Способность HGF стимулировать пролиферацию, миграционную активность клеток эндотелия и инвазию ЭЦМ, предполагает вовлеченность данного цитокина в процессы неоваскуляризации [20].

ИНТЕРЛЕЙКИН-6 (INTERLEUKIN-6)

Интерлейкин-6 (IL-6) впервые был идентифицирован в 1986 году в качестве В-клеточного стимулирующего фактора-2 в силу своей способности стимулировать В-клетки к выработке иммуноглобулинов [21, 22]. В последующем было установлено, что IL-6 обладает плейотропными свойствами и регулирует не только антителозависимый иммунный ответ, но и другие физиологические процессы, такие как острое (доиммунное) и иммунное воспаление, воздействуя на широкий спектр клеток, включая лейкоциты, эндотелиальные клетки, гепатоциты и фибробласты [23].

В настоящее время IL-6 рассматривается как провоспалительный цитокин, являющийся значимым фактором хронизации воспалительного процесса. Цитокин синтезируется активированными макрофагами и Т-лимфоцитами, стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов, синтез белков острой фазы гепатоцитами, активирует предшественники цитотоксических лимфоцитов, макрофагов и других клеток [23, 24]. Воздействуя на эндотелиальные клетки, IL-6 участвует в увеличении сосудистой проницаемости, стимулируя ангиогенез напрямую и косвенно через усиление экспрессии VEGF клетками-продуцентами [23].

Сигнальный путь, опосредуемый IL-6, вовлечен в патогенез ряда воспалительных заболеваний органа зрения, включая ДР, и эта взаимосвязь к настоящему времени хорошо документирована [24]. Концентрация IL-6 в СТ, ассоциированная с развитием ДР, коррелирует с тяжестью заболевания — развитием диабетического макулярного отека и переходом непролиферативной ДР в пролиферативную стадию [25, 26]. Таким образом, IL-6 является одним из основных специфических интерлейкинов, способных играть роль индикатора локального воспаления при ПДР. Высокие интраокулярные уровни провоспалительного цитокина IL-6 отражают его участие в воспалительном компоненте иммунопатогенеза ПДР, а положительная корреляционная связь с VEGF указывает на его вовлеченность в неоангиогенез.

ИНТЕРЛЕЙКИН-8 (INTERLEUKIN-8)

Интерлейкин-8 (IL-8), или CXCL8, — провоспалительный хемокин, который действует как активатор и стимулятор хемотаксиса нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов и одновременно является мощным промотором неоангиогенеза. Ангиогенная активность IL-8 реализуется посредством привлечения клеток, участвующих в воспалении, большинство из которых являются продуцентами ангиогенных факторов. Локальное увеличение концентрации ангиогенных факторов, опосредуемое IL-8 и его синергистом MCP-1, играет решающую роль в патогенезе ДР [27].

Хроническое лейкоцитарное воспаление в сосудистой стенке, индуцированное и поддерживаемое IL-8, в итоге приводит к окклюзии капилляров и ишемии сетчатки [24]. В ответ на гипоксию IL-8 начинает вырабатываться эндотелиальными клетками сосудов сетчатки и глиальными клетками [28]. Считается также, что синтез IL-8 и VEGF глиоцитами может быть связан непосредственно с неоваскуляризацией сетчатки [29].

ИНТЕРЛЕЙКИН-17 (INTERLEUKIN-17)

Интерлейкин-17 (IL-17), также называемый IL-17A, провоспалительный цитокин, продуцируемый Th17-клетками [30, 31]. IL-17 играет решающую роль

в активации иммунокомпетентных клеток и индукции выработки провоспалительных цитокинов не иммунными клетками, такими как фибробласты, эндотелиальные и эпителиальные клетки, являющиеся мишенями для данного цитокина [32, 33]. IL-17 индуцирует массивную воспалительную реакцию и посредством экспрессии клетками-мишенями хемокинов и молекул адгезии, что приводит к накоплению в очаге воспаления нейтрофилов и ряда других клеток с последующей активацией воспалительного каскада [34, 35]. Благодаря вышеперечисленным свойствам IL-17 участвует в различных патологических процессах, основу которых составляет иммунное воспаление, в том числе при аутоиммунной патологии [33, 34].

С другой стороны, IL-17 также известен как ангиогенный фактор. Фибробласты и моноциты, стимулированные IL-17 *in vitro*, продуцируют VEGF-A, а экспрессия IL-17 клетками опухолевого микроокружения, делает опухоль резистентной к анти-VEGF-терапии [33]. Кроме того, IL-17 способствует образованию новых микрососудов при ревматоидном артрите и опухолевом росте через усиление выработки VEGF [33].

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОКИНОВ В СТЕКЛОВИДНОМ ТЕЛЕ И ВНУТРИГЛАЗНОЙ ЖИДКОСТИ

Параллельно с иммунологическими исследованиями роли вышеуказанных маркеров в патогенезе пролиферативного процесса при СД идут и офтальмологические. Так, А.А. Путиенко и соавт. исследовали количественные показатели содержания VEGF в СТ пациентов с ПДР и установили, что они значительно превышают их концентрацию в сыворотке крови, что указывает на локальную гиперпродукцию данного цитокина при ПДР [36]. Для проведения иммунологического анализа во время операции на СТ путем аспирации проводили забор интраокулярной жидкости. Материал проходил обязательную процедуру центрифугирования и последующей заморозки. Для определения уровня маркеров использовали иммуноферментный анализ (ИФА) тест-системы «Цитокины», «Вектор-Бест» (Россия), а также часто используемые зарубежные (ELISA). В настоящее время наибольшее распространение получила тест-система ELISA, поскольку при ее использовании есть возможность проводить скрининг сразу нескольких аналитов в небольшом объеме биологической жидкости. В настоящее время самый современный иммуноанализ сэндвич-типа — электрохемилюминесцентная панель (ECL) и метод «сухой капли» (РЕА) [37]. Эти методы обладают высокой чувствительностью и позволяют проводить исследование материала в объеме 25 мкл, что особенно важно для анализа внутриглазной жидкости, так как объем материала относительно мал.

Д.В. Черных, В.В. Черных и соавт. наблюдали более высокий уровень концентрации VEGF-A, TGF-β2, IL-8, IL-17 в СТ пациентов с ПДР в сравнении с показателями пациентов без диабета, а также пациентов без ДР или на стадии непролиферативной ДР [38, 39]. Была установлена взаимосвязь, подтвержденная корреляционным анализом, между внутриглазными показателями VEGF-A и тяжестью течения ПДР. На основании этих результатов авторы рассматривают высокий уровень VEGF-A как неблагоприятный прогностический критерий, отражающий тяжесть патологического процесса, и считают его предиктором развития интраоперационных осложнений при витреальных вмешательствах. Авторы отмечают, что концентрация IL-6 в 1,9 раза превышала показатели контрольной группы, что, в совокупности с повышением ряда других провоспалительных цитокинов, указывает на высокую активность местного воспалительного процесса.

В исследовании В.В. Нероева и соавт. были продемонстрированы достоверно положительные корреляционные связи между VEGF-A и провоспалительными цитокинами, хемокинами и факторами роста (в особенности HGF), подтверждающие гипотезу мультифакторной модели патологического процесса при ПДР [40]. Было отмечено, что в сыворотке крови пациентов с осложненной ПДР IL-6 не выявлялся. В то же время он обнаруживался в большинстве проб СТ и водянистой влаги передней камеры глаза в достаточно высоких концентрациях, что говорит о преимущественно локальной продукции IL-6 и IL-8 при ПДР. Была обнаружена прямая корреляционная связь между IL-6 и VEGF-A, подтверждающая параллельное развитие ангиогенеза и локального воспалительного процесса. Исследование роли хемокина в развитии геморрагической активности позволило сделать вывод об ассоциации IL-8 с таким осложнением ПДР, как гемофтальм.

А.Г. Кузьмин, Д.В. Липатов и соавт. изучали роль VEGF-A во влаге передней камеры глаза в прогрессировании ДР у пациентов СД и вторичной некомпенсированной неоваскулярной глаукомой, у которых была выполнена дренажная операция [41]. Было показано, что уровень VEGF-A ассоциирован с тяжестью ДР. Однако не было выявлено корреляций между содержанием VEGF-A в жидкости передней камеры глаза и наличием осложнений СД — диабетической нефропатии, хронической почечной недостаточности и соматической патологии (артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, снижения скорости клубочковой фильтрации и уровня гликированного гемоглобина).

В работах E.J. Kuiper, R.J. Van Geest и соавт. было показано, что уровень концентрации CTGF в СТ достоверно коррелирует со степенью фиброза, а отношение CTGF/VEGF является предиктором прогрессирования пролиферации, рубцевания и потери зрения при ПДР [42, 43].

Van Geest и A. McAuleya проводили оценку уровня TGF-β в интраокулярных средах пациентов с ПДР [43, 44]. Повышенный уровень TGF-β2 позволил авторам сделать вывод, что данный фактор роста может участвовать в процессе неоваскуляризации сетчатки и образовании

интравитреальных преретинальных мембран, являясь предиктором прогрессирования ДР.

Повышенная концентрация TGF-β2 у пациентов с ПДР во влаге передней камеры глаза также была отмечена и в работах других исследователей. Так, в работе Д.В. Черных и соавт. была продемонстрирована достоверная положительная корреляционная связь между TGF-β2 и VEGF-A [38]. Это позволило авторам выдвинуть гипотезу о синергетическом действии этих факторов роста в механизмах развития патологического процесса.

В исследовании китайских коллег Y. Dai и соавт. у пациентов с ПДР при СД было выявлено повышенное содержание TGF-β1, а также впервые обнаружено повышенное содержание TGF-β3 [45]. В работе Y. Matsumoto и соавт. отмечена прямая корреляционная зависимость между уровнем содержания TGF-β2 и MCP-1, что позволило сделать вывод о значительной роли повышенных концентраций TGF-β2 и MCP-1 в патогенезе ДР [46]. Эти данные были подтверждены в работе И.А. Башиной и соавт. При изучении внутриглазной жидкости была доказала важность количественного соотношения MCP-1/VEGF в клиническом течении ДР при формировании кистозного макулярного отека у пациентов с непролиферативной ДР после хирургии катаракты [47].

Испанскими учеными Simó, Hernandez и соавт. были обнаружены высокие интравитреальные концентрации HGF в СТ у пациентов с ПДР [19, 48]. Существенные различия между концентрацией HGF в сыворотке крови и СТ указывают на локальную продукцию данного ростового фактора интравитреально и его непосредственное участие в развитии патологического процесса [49]. В СТ пациентов с ПДР отмечаются повышенные уровни содержания VEGF и HGF, но отсутствие корреляции между уровнями данных цитокинов показывает, что повышение одного (VEGF) не связано с высоким уровнем другого (HGF). В соответствии с этим был сделан вывод о том, что, в отличие от интравитреального уровня VEGF, высокий уровень HGF не связан с активностью ПДР [49]. Предположительно он может быть ассоциирован с патологическим процессом, основу которого составляет фибропролиферативный ответ, а не неоваскуляризация сетчатки.

Другими исследователями были обнаружены повышенные уровни IL-8 в образцах водянистой влаги передней камеры глаза и СТ у пациентов с ДР [50–53] и была выявлена достоверная прямая корреляция между уровнем IL-6 и IL-8 в СТ [54]. M.C. Petrovic и соавт. подтвердили зависимость уровня IL-8 в образцах СТ у пациентов с ПДР со степенью ишемии сетчатки и глиотической облитерацией крупных сосудов [29].

В серии недавно проведенных экспериментов были установлены положительные корреляционные связи между концентрациями IL-6 в сыворотке, степенью тяжести макулярного отека и стадией ДР, на основании этого авторы рассматривают повышенные сывороточные концентрации IL-6 в качестве предиктора развития ПДР [23, 26, 55].

В исследованиях Takeuchi и соавт. сообщалось, что уровень IL-17A в СТ у пациентов с ПДР был выше, чем его уровень в сыворотке, а уровень IL-17A в СТ при ПДР был выше, чем при идиопатической эпиретинальной мембране или при увеите, связанном с саркоидозом [30]. В более поздних работах Takeuchi и соавт. продемонстрировали, что средние значения уровня IL-17A в водянистой влаге у пациентов с ПДР были значительно ниже, чем в СТ. Авторы также отметили наличие корреляционных связей между уровнем IL-17A и уровнями IL-10, IL-22 и TNF-α в СТ, чего не удалось обнаружить в жидкости передней камеры глаза [31]. На основании этих данных авторы пришли к заключению, что IL-17A в водянистой влаге передней камеры глаза не является суррогатом IL-17A в СТ и поэтому не должен использоваться в качестве биомаркера для мониторинга прогрессирования ДР.

В ряде работ российских исследователей А.Н. Трунова, Д.В. Черных, В.В. Орловой и соавт. также отмечено наличие повышенного уровня IL-17 в СТ у пациентов с пролиферативной ДР и указано на значимую роль данного маркера в патогенезе ПДР [38, 56, 57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы идут активные исследования предикторов (маркеров) развития пролиферации при ретинопатии у пациентов с диабетом. Уже доказана роль некоторых цитокинов и факторов роста в патогенезе развития патологической неоваскуляризации и фиброзной пролиферации при ДР. Очевидно, что патогенез этого состояния представляет собой каскад сложных процессов, ведущих к прогрессирующему патологическому воспалению и развитию ишемии тканей. В настоящее время ведется активный поиск возможных маркеров развития этого процесса, основными из которых являются VEGF, CTGF, TGF, HGF, IL-6, IL-8 и IL-17.

Таким образом, дальнейшее изучение роли этих маркеров может открыть новые перспективы в лечении глазных осложнений диабета и расширить горизонты для прерывания патологической цепочки неоваскуляризации в сетчатке. Это тем более необходимо, что осложнения ПДР являются наиболее распространенной причиной потери зрения при диабете у пациентов трудоспособного возраста.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Билецкая В.А. — концепция обзора, сбор и анализ материала, написание текста рукописи;
Саяпина И.Ю. — написание и редактирование текста рукописи;
Липатов Д.В. — написание и редактирование текста рукописи;
Фролов М.А. — окончательное одобрение варианта статьи для опубликования;
Сургуч В.К. — окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edition, p.4. Brussels, Belgium, 2019. [обновлено 19 октября 2020; процитировано 26 марта 2021]. Доступно: https://diabetesatlas.org/en/resources/
2. Tang J., Kern T.S. Inflammation in diabetic retinopathy. Progress in Retinal and Eye Research. 2011;30(5):343–358. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2011.05.002
3. Липатов Д.В. *Диабетическая глаукома*. Практическое руководство для врачей / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2019. [Lipatov D.V., Dedov I.I., Shestakova M.V. editors. Diabeticheskaya glaucoma. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agenstvo; 2019 (In Russ.)].
4. Simó R., Sundstrom J.M., Antonetti D.A. Ocular Anti-VEGF Therapy for Diabetic Retinopathy: The Role of VEGF in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. Diabetes Care. 2014;37(4):893–899. DOI: 10.2337/dc13-2002
5. Ferrara N. From the discovery of vascular endothelial growth factor to the introduction of Avastin in clinical trials — an interview with Napoleone Ferrara by Domenico Ribatti. The International Journal of Developmental Biology. 2011;55(4-5):383–388. DOI: 10.1387/ijdb.103216dr
6. Yamazaki Y., Morita T. Molecular and functional diversity of vascular endothelial growth factors. Molecular Diversity. 2006 Nov;10(4):515–527. DOI: 10.1007/s11030-006-9027-3
7. Saint-Geniez M., Maharaj A.S., Walshe T.E. Endogenous VEGF is required for visual function: evidence for a survival role on müller cells and photoreceptors. PLoS One. 2008;3(11):e3554. DOI: 10.1371/journal.pone.0003554
8. Duffy A.M., Bouchier-Hayes D.J., Harmey J.H. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its role in non-endothelial cells: autocrine signalling by VEGF. In: Madame Curie Bioscience Database. Landes Bioscience, Austin (TX), USA, 2000–2013.
9. Iyer S., Acharya K.R. Tying the knot: the cystine signature and molecular-recognition processes of the vascular endothelial growth factor family of angiogenic cytokines. FEBS Journal. 2011 Nov;278(22):4304–4322. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08350.x
10. Hoeben A., Landuyt B., Highley M.S., Wildiers H., Van Oosterom A.T., De Bruijn E.A. Vascular endothelial growth factor and angio-genesis. Pharmacological Reviews. 2004 Dec;56(4):549–580. DOI: 10.1124/pr.56.4.3
11. Kinoshita S., Noda K., Saito W. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor-B in proliferative diabetic retinopathy. Acta Ophthalmol. 2016;94(6):521–523. DOI: 10.1111/aos.12969
12. Zhong X., Huang H., Shen J. Vascular endothelial growth factor-B gene transfer exacerbates retinal and choroidal neovascularization and vasopermeability without promoting inflammation. Mol. Vis. 2011;1:492–507.
13. Ungvari Z., Valcarcel-Ares M.N., Tarantini S., Yabluchanskiy A., Fülöp G.A., Kiss T., Csiszar A. Connective tissue growth factor (CTGF) in age-related vascular pathologies. *GeroScience*. 2017;39(5–6):491–498. DOI: 10.1007/s11357-017-9995-5
14. Klaassen I., van Geest R.J., Kuiper E.J., van Noorden C.J.F., Schlingemann R.O. The role of CTGF in diabetic retinopathy. *Experimental Eye Research*. 2015;133:37–48. DOI: 10.1016/j.exer.2014.10.016
15. Lee M.S., Ghim J., Kim S.J., Yun Y.S., Yoo S.A., Suh P.G., Kim W.U., Ryu S.H. Functional interaction between CTGF and FPRL1 regulates VEGF-A-induced angiogenesis. *Cell Signal*. 2015;27(7):1439–1448. DOI: 10.1016/j.cellsig.2015.04.001
16. Kuiper E.J., Witmer A.N., Klaassen I., Oliver N., Goldschmeding R., Schlingemann R.O. Differential expression of connective tissue growth factor in microglia and pericytes in the human diabetic retina. *Br. J. Ophthalmol*. 2004;88(8):1082–1087. DOI: 10.1136/bjo.2003.032045
17. Никитин Н. А., Кузбеков Ш.Р. Роль TGFβ в офтальмологии. Цитокины и воспаление. 2009;8(1):3-9 [Nikitin N. A., Kuzbekov Sh. R. The role of TGFß in ophthalmology. Cytokines and inflammation. 2009;8(1):3–9 (In Russ.)].
18. Еричев В.П., Петров С.Ю., Суббот А.М., Волжанин А.В., Германова В.Н., Карлова Е.В. Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(1):87–101. [Erichev V.P., Petrov S.Yu., Subbot A.M., Volzhanin A.V., Germanova V.N., Karlova E.V. Role of cytokines in the pathogenesis of eye diseases. *National Journal glaucoma = Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2017;16(1):87–101 (In Russ.)].
19. Simó R., Vidal M. T., García-Arumí J., Carrasco E., García-Ramírez M., Segura R. M., Hernández C. Intravitreous hepatocyte growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy: A case-control study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2006;71(1):36–44. DOI: 10.1016/j.diabres.2005.05.017
20. Grierson I., Heathcote L., Hiscott P. Hepatocyte growth fac-tor/scatter factor in the eye. *Prog Retin Eye Res*. 2000;19(6):779–802. DOI: 10.1016/s1350-9462(00)00015-x
21. Bozkurt E., Çakır B., Çelik E., Doğan E., Uçak T., Alagöz G. Correlation of the aqueous humor total antioxidant capacity, total oxidant status, and levels of IL-6 and VEGF with diabetic retinopathy status. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. 2019;82(2):136-140. DOI: 10.5935/0004-2749.20190021
22. Hui Chen, Xiongze Zhang, Nanying Liao, Feng Wen. Increased levels of IL-6, sIL-6R, and sgp130 in the aqueous humor and serum of patients with diabetic retinopathy. Mol Vis. 2016;22:1005–1014.
23. López-Contreras A.K., Martínez-Ruiz M.G., Olvera-Montaño C., Robles-Rivera R.R., Arévalo-Simental D.E., Castellanos-González J.A., Hernández-Chávez A., Huerta-Olvera S., Cardona-Muñoz E., Rodríguez-Carrizalez A.D. Importance of the Use of Oxidative Stress Biomarkers and Inflammatory Profile in Aqueous and Vitreous Humor in Diabetic Retinopathy. Antioxidants. 2020;9(9):891. DOI: 10.3390/antiox9090891
24. Funatsu H., Yamashita H., Noma H., Mimura T., Nakamura S., Sakata K., Hori S. Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2004;243(1):3–8. DOI: 10.1007/s00417-004-0950-7
25. Hernandez C., Segura R.M., Fonollosa A., Carrasco E., Francisco G., Simo, R. Interleukin-8, monocyte chemoattractant protein-1 and IL-10 in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. Diabetic Medicine. 2005;22(6):719–722. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01538.x
26. Simó-Servat O., Hernández C., Simó R. Usefulness of the Vitreous Fluid Analysis in the Translational Research of Diabetic Retinopathy. Mediators of Inflammation. 2012;1–11. DOI: 10.1155/2012/872978
27. Spraque A.H., Khalil R.A. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease. *Biochem Pharmacol*. 2009 Sep 15;78(6):539–552. DOI: 10.1016/j.bcp.2009.04.029.
28. Karakurum M., Shreeniwas R., Chen J., Pinsky D., Yan S.D., Anderson M., Sunochi K., Major J., Hamilton T., Kuwabara K. Hypoxic in-duction of interleukin-8 gene expression in endothelial cells. J Clin Invest. 1994;93(4):1564–1570. DOI: 10.1172/JCI117135.
29. Petrovic˙M.G., Koros˙ec P., Kos˙nik M., Hawlina M. Vitreous levels of interleukin-8 in patients with proliferativediabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(1):175–176. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.07.032
30. Takeuchi M., Sato T., Tanaka A., Muraoka T., Taguchi M., Sakurai Y., Ito M. Elevated Levels of Cytokines Associated with Th2 and Th17 Cells in Vitreous Fluid of Proliferative Diabetic Retinopathy Patients. *PLoS One*. 20159;10(9):e0137358. DOI: 10.1371/journal.pone.0137358
31. Takeuchi M., Sato T., Sakurai Y., Taguchi M., Harimoto K., Karasawa Y., Ito M. Association between aqueous humor and vitreous fluid levels of Th17 cell-related cytokines in patients with proliferative diabetic retinopathy. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178230. DOI: 10.1371/journal.pone.0178230
32. Iyer S., Acharya K.R. Tying the knot: the cystine signature and molecular-recognition processes of the vascular endothelial growth factor family of angiogenic cytokines. FEBS J. 2011 Nov;278(22):4304–4322. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2011.08350.x
33. Honorati M.C., Neri, S., Cattini, L., Facchini, A. Inter-leukin-17, a regulator of angiogenic factor release by synovial fibroblasts. Osteoarthritis Cartilage. 2006;14(4):345–352. DOI: 10.1016/j.joca.2005.10.004.
34. Yang B., Kang H., Fung A., Zhao H., Wang T., Ma D. The role of interleukin 17 in tumor proliferation, angiogenesis, and metastasis. Mediators Inflamm. 2014:623759. DOI: 10.1155/2014/623759.
35. Park Y.G., Jee, D., Kwon J. Aqueous Humor Cytokine Levels in Diabetic Macular Edema Patients with Cotton-Wool Spots. *Journal of Diabetes Research*. 2019 Dec 21;2019:8137417. DOI: 10.1155/2019/8137417
36. Путиенко А.А., Погорелый Д.Н. Цитокиновый профиль крови и внутриглазной жидкости у больных пролиферативной диабетической ретинопатией с гемофтальмом после витрэктомии. *Казанский медицинский журнал*, 2013;94(1). [Putienko A.A., Pogorelyi D.N. Cytokine profile of blood and intraocular fluid in patients with proliferative diabetic retinopathy with hemophthalmos after vitrectomy. Kazan Medical Journal= *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2013;94(1): 26-30 (In Russ.)].
37. Lamy R., Farber-Katz S., Vives F., Ayanoglu G., Zhao T., Chen Y., Laotaweerungsawat S., Ma D., Phone A., Psaras C., Xiaoyan Li N., Sutradhar S., Carrington P., Stewart J. M. Comparative Analysis of Multiplex Platforms for Detecting Vitreous Biomarkers in Diabetic Retinopathy. *Translational Vision Science & Technology*. 2020;9(10):3. DOI: 10.1167/tvst.9.10.3
38. Черных Д.В., Смирнов Е.В., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Обухова О.О., Трунова Л.А., Черных В.В., Трунов А.Н. Нарушения цитокиновой регуляции в патогенезе пролиферативной диабетической ретинопатии. *Офтальмохирургия*. 2015;2:50–54. [Chernykh D.V., Smirnov E.V., Gorbenko O.M., Shvayuk A.P., Obuhova O.O., Trunova L.A., Chernykh V.V., Trunov A.N. Violations of cytokine regulation in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = *Oftal'mokhirurgiya*. 2015;2:50–54 (In Russ.)].
39. Черных В.В., Трунов А.Н., Варваринский Е. В., Смирнов Е.В., Черных Д.В., Обухова О.О., Горбенко О.М., Шваюк А.П. Дисбаланс цитокинов и факторов роста в стекловидном теле пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*, 2014;34(3):61–65. [Chernykh V.V., Trunov A.N., Varvarinsky E.V., Smirnov E.V., Chernykh D.V., Obukhova O.O., Gorbenko O.M., Shvayuk A.P. Imbalance of cytokines and growth factors in the vitreous body of patients with proliferative diabetic retinopathy. Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences = *Bjulleten' Sibirskogo otdelenija RAMN*. 2014;34(3):61–65 (In Russ.)].
40. Нероев В.В., Зайцева О.В., Балацкая Н.В., Лазутова А.А. Локальная и системная продукция 45 цитокинов при осложненной пролиферативной диабетической ретинопатии. *Медицинская иммунология*. 2020;22(2):301–310. [Neroev V.V., Zaytseva O.V., Balatskaya N.V., Lazutova A.A. Local and systemic production of 45 cytokines in complicated proliferative diabetic retinopaty. Medical Immunology = *Medicinskaja immunologija*. 2020;22(2):301–310 (In Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-LAS-1802
41. Кузьмин А.Г., Липатов Д.В., Чистяков Т.А., Смирнова О.М., Арбузова М.И., Ильин А.В., Шестакова М.В. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в жидкости передней камеры глаза у больных диабетической ретинопатией, катарактой и неоваскулярной глаукомой. *Сахарный диабет*. 2010;13(3):32–36. [Kuz'min A.G., Lipatov D.V., Chistyakov T.A., Smirnova O.M., Arbuzova M.I., Il'in A.V., Shestakova M.V. Vascular endothelial growth factor in the fluid of the anterior chamber of the eye in patients with diabetic retinopathy, cataract andneovascular

glaucoma. Diabetes mellitus = *Sakharnii Diabet.* 2010;13(3):32–36 (In Russ.)]. DOI: 10.14341/2072-0351-5485
42. Kuiper E.J., de Smet M.D., van Meurs J.C., Tan H.S., Tanck M.W., Oliver N., van Nieuwenhoven F.A., Goldschmeding R., Schlingemann R.O. Association of connective tissue growth factor with fibrosis in vitreoretinal disorders in the human eye. *Arch. Ophthalmol*. 2006;124(10):1457–1462. DOI: 10.1001/archopht.124.10.1457
43. Van Geest R.J., Klaassen I., Lesnik-Oberstein S.Y., Tan H.S., Mura M., Goldschmeding R., Van Noorden C.J., Schlingemann R.O. Vitreous TIMP-1 levels associate with neovascularization and TGF-b2 levels but not with fibrosis in the clinical course of proliferative diabetic retinopathy. *J. Cell Com-mun. Signal*. 2013;7(1):1–9. DOI: 10.1007/s12079-012-0178-y
44. McAuleya A.K., Sanfilippoa P.G., Hewitta A.W., Lianga H., Lamoureuxa E., Wanga J., Paul P. Vitreous biomarkers in diabetic retinopathy: A systematic reviewand meta-analysis Connella, da Centre for Eye Research Australia, The Univers. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2014;28(3):419–25. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2013.09.010
45. Dai Y., Wu Z., Wang F., Zhang Z., Yu M. Identification of Chemokines and Growth Factors in Proliferative Diabetic Retinopathy Vitreous. *BioMed Research International*. 2014:1–9. DOI: 10.1155/2014/486386
46. Matsumoto Y. Relationship between Glycoxidation and Cytokines in the Vitreous of Eyes with Diabetic Retinopathy. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2002;46(4):406–412. DOI: 10.1016/s0021-5155(02)00508-7
47. Башина И.А., Фролов М.А., Липатов Д.В. Профилактика макулярного отека после хирургии катаракты у больных сахарным диабетом. *Сахарный диабет*. 2017;20(5):350–355. [Bashina I.A., Frolov M.A., Lipatov D.V. Prevention of macular oedema after cataract surgery in patients with diabetes mellitus. Diabetes mellitus = *Sakharnii Diabet.* 2017;20(5):350–355 (In Russ.)]. DOI: 10.14341/DM8729
48. Hernandez C., Carrasco E., Garcia-Arumi J., Segura M., Simó R. Intravitreous levels of hepatocyte growth factor/scatter factor and vascular adhesion molecule-1 in the vitreous fluid of diabetic patients with proliferative retinopathy. *Diabetes Metab.* 2004;30(4):341–346. DOI: 10.1016/s1262-3636(07)70126-x
49. Cantón R., Burgos C., Hernandez C., Mateo R.M., Segura, Mesa J., Simó R. Hepatocyte growth factor in vitreous and serum from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Br. J.Ophthalmol*. 2000;84(7):732–735. DOI: 10.1136/bjo.84.7.732
50. Yenihayat F., Özkan B., Kasap M., Karabaş V. L., Güzel N., Akpınar G., Pirhan D. Vitreous IL-8 and VEGF levels in diabetic macular edema with or without subretinal fluid. *International Ophthalmology.* 2019;39(4):821–828. DOI: 10.1007/s10792-018-0874-6
51. Koskela U.E., Kuusisto S.M., Nissinen A.E., Savolainen M.J., Liinamaa M.J. High Vitreous Concentration of IL-6 and IL-8, but Not of Adhesion Molecules in Relation to Plasma Concentrations in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Research.* 2013;49(2):108–114. DOI: 10.1159/000342977
52. Chen H., Zhang X., Liao N., Wen F. Assessment of biomarkers using multiplex assays in aqueous humor of patients with diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmology*. 2017;17(1):176. DOI: 10.1186/s12886-017-0572-6
53. Kim M., Kim Y., Lee S.J. Comparison of aqueousconcentrations of angiogenic and inflammatory cytokinesbased on optical coherence tomography patterns of diabeticmacular edema. *Indian J Ophthalmol.* 2015;63(4):312–7. DOI: 10.4103/0301-4738.158069
54. Yuuki T., Kanda T., Kimura Y., Kotajima N., Tamura J., Kobayashi I., Kishi S. Inflammatory cytokines in vitreous fluid and serum of patients with diabetic vitreoretinopathy. *J Diabetes Complications.* 2001;15(5):257–259. DOI: 10.1016/s1056-8727(01)00155-6
55. Kaštelan S., Orešković I., Bišćan F., Kaštelan H., Gverović Antunica A. Inflammatory and angiogenic biomarkers in diabetic retinopathy. *Biochemia Medica*. 2020;30(3):385–399. DOI: 10.11613/bm.2020.030502
56. Trunov A., Varvarinsky E., Chernykh V., Smirnov E., Chernykh D. Proliferative and inflammatory factors in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Indian Journal of Ophthalmology.* 2015;63(1):33. DOI: 10.4103/0301-4738.151464
57. Orlova V.V., Liu Z., Goumans M., Dijke P.T. Controlling angiogenesis by two unique TGF-β type I receptor signaling pathways. *Histology and Histopathology*. 2011;26(9):1219–1230. DOI: 10.14670/HH-26.1219

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Билецкая Валерия Александровна
аспирант
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-5636-2380

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Липатов Дмитрий Валентинович
доктор медицинских наук, профессор
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация
ул. Дмитрия Ульянова, 11, Москва, 117036, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-2998-3392

ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Саяпина Ирина Юрьевна
доктор медицинских наук, профессор
ул. Горького, 95, Благовещенск, 675006, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-4557-7447

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Фролов Михаил Александрович
доктор медицинских наук, профессор
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-9833-6236

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сургуч Владимир Константинович
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог
ул. Дмитрия Ульянова, 11, Москва, 117036, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-2828-874X

ABOUT THE AUTHORS

RUDN University
Biletskaya Valeriya A.
postgraduate
Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-5636-2380

RUDN University
National Medical Research Center for Endocrinology
Lipatov Dmitriy V.
MD, Professor
Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation
Dm. Ulyanova str., 11, Moscow, 117036, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-2998-3392

Amur State Medical Academy
Sayapina Irina Yu.
MD, Professor
Gorky str., 95, Blagoveshchensk, 675006, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-4557-7447

RUDN University
Frolov Mikhail A.
MD, Professor
Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-9833-6236

National Medical Research Center for Endocrinology
Surguch Vladimir K.
PhD, ophthalmologist
Dm. Ulyanova str., 11, Moscow, 117036, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-2828-874X

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-565-570

поступила 28.04.21
was received 28.04.21

Анализ значимости кератотопографии, кератопахиметрии и оптической когерентной томографии роговицы в дифференциальной диагностике пеллюцидной маргинальной дегенерации роговицы и кератоконуса





И.В. Васильева[1] С.В. Костенев[2] А.В. Васильев[1]

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

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2022;19(3):565–570

Цель: провести анализ значимости кератотопографии (КТГ), кератопахиметрии (КПМ) и оптической когерентной томографии (ОКТ) роговицы в дифференциальной диагностике пеллюцидной маргинальной дегенерации роговицы (ПМДР) и кератоконуса. **Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных амбулаторных медицинских карт 62 пациентов (62 глаза) с кератэктазиями и наличием кератотопограммы «клешни краба». Во всех глазах проводили оптическую когерентную томографию роговицы и с помощью Pentacam изучали параметры кератопахиметрии и элевацию роговицы. **Результаты.** Оптическая когерентная томография позволила во всех случаях определить локализацию зоны истончения роговицы. Только 5 из 13 показателей кератопахиметрии имели статистически значимые межгрупповые различия и могут быть использованы в дифференциальной диагностике кератэктазий. **Заключение.** Проведенный анализ показал, что, в отличие от кератотопографии, кератопахиметрия и оптическая когерентная томография роговицы позволяют дифференцировать вид первичной кератэктазии, в отличие от КТГ, КПМ и ОКТ роговицы, которые позволяют дифференцировать вид ПКЭ. Наибольшую ценность в комплексной диагностике ПМДР представляют определение КТГ-паттерна, ОКТ и ΔКПМ. Применение Шеймпфлюг-камеры в обследовании глаз с ПКЭ (первичная кератэктазия) наиболее оправданно, поскольку на основании полученных данных можно не только установить вид ПКЭ, но и оценить роговичный статус в динамике и определить тактику лечения.

Ключевые слова: первичные кератэктазии, пеллюцидная маргинальная дегенерация роговицы, кератоконус, кератотопография, кератопахиметрия, оптическая когерентная томография

Для цитирования: Васильева И.В., Костенев С.В., Васильев А.В. Анализ значимости кератотопографии, кератопахиметрии и оптической когерентной томографии роговицы в дифференциальной диагностике пеллюцидной маргинальной дегенерации роговицы с кератоконусом. *Офтальмология.* 2022;19(3):565–570. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-565-570

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Analysis of the Significance of Keratotopography, Keratopachymetry and Optical Coherence Tomography of the Cornea in the Differential Diagnosis of Pellucid Marginal Corneal Degeneration and Keratoconus

I.V. Vasilieva[1], S.V. Kostenev[2], A.V. Vasiliev[1]

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

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

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):565–570**

Purpose. To analyze the significance of keratotopography, keratopachymetry and optical coherence tomography of the cornea in the differential diagnosis of pellucid marginal corneal degeneration with keratoconus. **Patients and methods.** A retrospective analysis of data from outpatient medical records of 62 patients (62 eyes) with keratectasias and the presence of a crab claw keratotopogram was carried out. Optical coherence tomography of the cornea was performed in all eyes and the parameters of keratopachymetry and corneal elevation were studied on the Pentacam. **Results.** Optical coherence tomography allowed in all cases to determine the localization of the corneal thinning zone. Only 5 out of 13 indicators of keratopachymetry had statistically significant intergroup differences and can be used in the differential diagnosis of keratectasias. **Conclusion.** The analysis showed that, in contrast to keratotopography, keratopachymetry and optical coherence tomography of the cornea make it possible to differentiate the type of primary keratectasia.

Keywords: primary keratectasias, pellucid marginal corneal degeneration, keratoconus, keratotopography, keratopachymetry, optical coherence tomography

For citation: Vasilieva I.V., Kostenev S.V., Vasiliev A.V. Analysis of the Significance of Keratotopography, Keratopachymetry and Optical Coherence Tomography of the Cornea in the Differential Diagnosis of Pellucid Marginal Corneal Degeneration and Keratoconus. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3):565–570. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-565-570

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 выдающиеся успехи в разработке и внедрении в широкую практику разнообразных методов исследования анатомо-оптического состояния роговицы, дифференциальная диагностика вида первичной кератэктазии (ПКЭ) до настоящего времени сопряжена с определенными трудностями [1–9]. Эта проблема в первую очередь связана с тем, что большинство исследований, изучающих эффективность различных методов диагностики и лечения пеллюцидной маргинальной дегенерации роговицы (ПМДР) и кератоконуса (КК) для установления диагноза, основываются, главным образом, на данных кератотопографии (КТГ) передней поверхности роговицы [1, 3, 8, 10–13]. Широко распространено мнение, что КТГ-паттерн в виде «клешней краба» является характерным признаком ПМДР, однако при этом ряд других авторов считают эту патологию одним из проявлений КК и не признают этот признак специфичным для определения вида ПКЭ [3, 8, 10, 12–14]. Так, например, B.W. Lee и соавт. обследовали 40 глаз 26 пациентов с классическим «когтистым рисунком» передней поверхности роговицы и пришли к выводу, что эта топографическая картина не отражает точно деформацию роговицы при этой патологии, поскольку только 9 глаз 6 пациентов (23 %) соответствовали критериям истинной ПМДР [10]. Наряду с этим представленные в литературе результаты лечения пациентов с ПМДР и последующий анализ этих данных в более поздних работах свидетельствуют о серьезных разногласиях относительно диагноза исследованных глаз [11].

Группой ведущих мировых офтальмологов, занимающихся изучением различных вопросов диагностики и лечения ПКЭ, в 2015 году было достигнуто глобальное соглашение (Global consensus on keratoconus and ectatic diseases cornea), в рамках которого было признано, что ПМДР и КК являются клиническими проявлениями одного и того же заболевания [15]. Отличия видов ПКЭ были определены как «расположение и рисунок истончения», а для дифференциальной диагностики вида ПКЭ рекомендовано исследование полной томографической карты толщины роговицы, карты передней кривизны роговицы и передней томографической карты высот [15]. Совершенно ясно, что без исследования состояния не только передней, но и задней поверхности роговицы, а также без кератопахиметрии (КПМ) и оптической когерентной томографии (ОКТ) для комплексного представления о структурных и оптических изменениях роговицы клиническая дифференцировка вида ПКЭ невозможна [3, 6, 8, 11, 14]. Очевидно и то, что даже наличие у офтальмолога всего пакета исследований не гарантирует четкую интерпретацию выявленных эктатических изменений ПМДР или КК из-за отсутствия

четких диагностических критериев каждого вида ПКЭ, поэтому решение этой проблемы актуально и целесообразно.

Цель исследования: провести анализ значимости КТГ, КПМ и ОКТ роговицы в дифференциальной диагностике ПМДР и КК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ данных амбулаторных медицинских карт 62 пациентов (62 глаза) с ПКЭ, обследованных в Хабаровском филиале ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России. В исследовании участвовали 41 мужчина и 21 женщина в возрасте от 24 до 67 лет (в среднем 42,2 ± 6,5 года).

Критерием отбора в изучаемую группу являлось наличие у всех обследуемых КТГ-паттерна в виде «клешней краба», для выявления которого первым этапом выполняли исследование на приборе Pentacam (Oculus, Германия) (рис. 1).

Во всех исследуемых глазах первым этапом проводили ОКТ роговицы на приборе RtVue xR Avanti (Optovue, США) в режимах Cornea Cross Line и Pachymetry Wide, с помощью которого выявляли наличие истончения на крайней периферии в нижнем квадранте в виде дугообразной «полоски», определяемой визуально, или при сравнении 3 измерений периферической КПМ (рис. 2). Это состояние квалифицировали как ПМДР, а все другие изменения роговицы — как КК.

По виду ПКЭ все глаза были разделены на 2 группы.

В первую группу вошли 30 пациентов (30 глаз) с ПМДР, в состав второй группы были включены 32 пациента (32 глаза) с КК.

Во всех глазах, по данным исследования на Pentacam в режиме «4 карты на выбор», изучали высоту элевации передней (ЭПП) и задней поверхности (ЭЗП), КПМ в центре зрачка (КПМ-1) и в оптическом центре роговицы (КПМ-2). Кроме того, исследовали толщину роговицы в 9-миллиметровой зоне в верхнем (КПМ-3) и нижнем секторе (КПМ-4) и высчитывали разницу между ними (ΔКПМ). Изучали также величину и локализацию по осям X–Y минимальной КПМ (КПМмин) и максимальной кератометрии (Kmax).

В исследование не включали больных с рубцами и помутнениями роговицы.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы IBM SPSS Statistics 20. Проверка нормальности распределений осуществлялась с использованием критерия

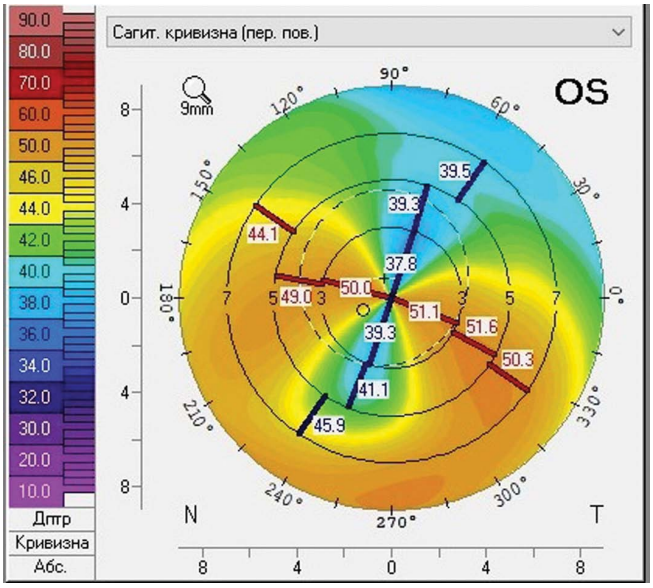


Рис. 1. КТГ-паттерн «клешни краба»

Fig. 1. KTG-pattern “crab claws”

Шапиро — Уилка. Данные представлены в виде Me (Q25; Q75), где Me — медиана, Q25, Q75 — 25-й и 75-й квартили. Количественные показатели сравнивали с использованием критерия *U* Манна — Уитни. Отличия считались значимыми на уровне 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе проведения ОКТ было выявлено, что в 1-й группе визуально определяемое периферическое истончение роговицы имело место в 17 глазах (56,7 %), в остальных потребовалось сравнение периферических значений КПМ.

Показатели КПМ и элевации роговицы глаз с ПКЭ, определенных с помощью Pentacam, представлены в таблице.

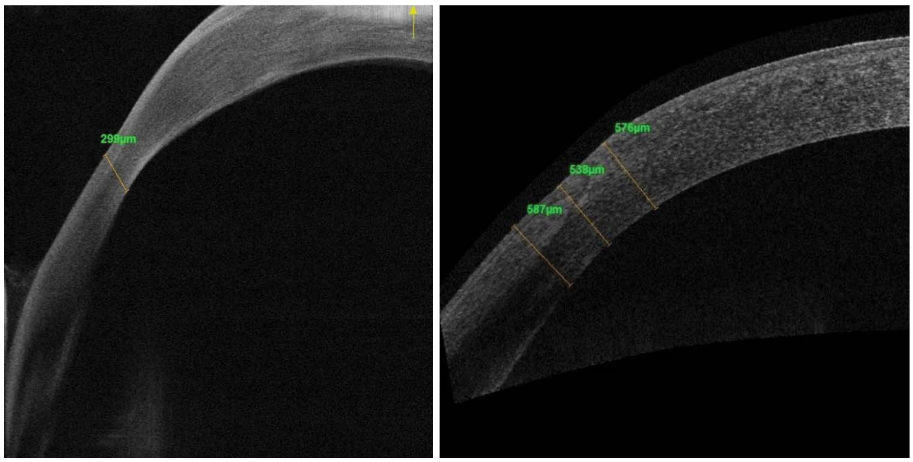


Рис. 2. ОКТ роговицы пациента с ПМДР. Истончение в виде дугообразной «полоски» на крайней периферии в нижнем квадранте

Fig. 2. OCT of the cornea of a patient with PMCD. Thinning in the form of an arcuate “strip” at the extreme periphery in the lower quadrant

Таблица. Показатели КПМ и элевации роговицы глаз с ПКЭ, Me (Q25; Q75)

Table. Indicators of KPM and corneal elevation of eyes with PKE, Me (Q25; Q75)

Показатель / Indicator	1-я группа (*n* = 30 глаз) / 1st group (*n* = 30 eyes)	2-я группа (*n* = 32 глаза) / 2nd group (*n* = 32 eyes)	*p*
КПМ-1, мкм / KPM-1, μm	543 (520; 563)	507 (490; 548)	0,005
КПМ-2, мкм / KPM-2, μm	539 (516; 564)	499 (481; 534)	0,001
КПМ-3, мкм / KPM-3, μm	704 (664; 720)	662 (640; 717)	0,082
КПМ-4, мкм / KPM-4, μm	594 (569; 625)	690 (637; 726)	0,001
ΔКПМ, мкм / ΔKPM, μm	92 (68; 123)	-1 (-46; 27)	0,001
КПМмин, мкм / KPMmin, μm	528 (460; 553)	487 (470; 512)	0,134
Координаты КПМмин (X), мм / Coordinates KPMmin (X), mm	-0,40 (-1,03; 0,57)	0,07 (-0,67; 0,41)	0,176
Координаты КПМмин (Y), мм / Coordinates KPMmin (Y), mm	-1,62; (-4,01; -0,85)	-0,66 (-1,02; -0,48)	0,001
Kmax, дптр / Kmax, D	50,5 (49,1; 55,0)	49,0 (48,3; 51,9)	0,083
Координаты Kmax (X), мм / Coordinates Kmax (X), mm	-0,23 (-0,70; 0,49)	-0,4 (-1,42; 0,92)	0,053
Координаты Kmax (Y), мм / Coordinates Kmax (Y), mm	-1,8 (-2,68; -1,255)	-2,26 (-3,61; -1,71)	0,081
ЭПП, мкм / EAS, μm	86 (55; 124)	65 (46; 91)	0,087
ЭЗП, мкм / EPS, μm	109 (82; 139)	92 (71; 120)	0,155

Примечание: КПМ-1 — толщина роговицы в центре зрачка; КПМ-2 — толщина роговицы в оптическом центре роговицы; КПМ-3 — толщина роговицы в 9-миллиметровой зоне в верхнем секторе; КПМ-4 — толщина роговицы в 9-миллиметровой зоне в нижнем секторе; ΔКПМ — разница между толщиной роговицы в 9-миллиметровой зоне в верхнем и нижнем секторе; КПМмин — величина минимальной толщины роговицы; КПМмакс — величина максимальной толщины роговицы; координаты КПМмин (X) — локализация минимальной толщины роговицы по оси X; координаты КПМмин (Y) — локализация минимальной толщины роговицы по оси Y; координаты Kmax (X) — локализация максимальной толщины роговицы по оси X; координаты Kmax (Y) — локализация максимальной толщины роговицы по оси Y; ЭПП — элевации передней поверхности; ЭЗП — элевации задней поверхности.
Note: KPM-1 — thickness of the cornea in the center of the pupil; KPM-2 — thickness of the cornea in the optical center of the cornea; KPM-3 — thickness of the cornea in the 9-mm zone in the upper sector; KPM-4 — thickness of the cornea in the 9-mm zone in the lower sector; ΔKPM — the difference between the thickness of the cornea in the 9-mm zone in the upper and lower sectors; KPMmin — the value of the minimum corneal thickness; KPMmax — the maximum corneal thickness; coordinates KPMmin (X) — localization of the minimum thickness of the cornea along the X axis; coordinates KPMmin (Y) — localization of the minimum thickness of the cornea along the Y axis; coordinates Kmax (X) — localization of the maximum thickness of the cornea along the X axis; coordinates Kmax (Y) — localization of the maximum thickness of the cornea along the Y axis; EAS — elevation of the anterior surface; EPS — elevation of the posterior surface.

Анализ данных, представленных в таблице, показал, что только 5 показателей из 13 имели статистически значимые межгрупповые различия — КПМ-1, КПМ-2, КПМ-4, ΔКПМ и локализация КПМмин на оси ординат (Y).

Рассматривая состояние центральных отделов роговицы, можно отметить, что вследствие меньшей вовлекаемости в патологический процесс центральной зоны при ПМДР показатели КПМ-1 и КПМ-2 оказались закономерно выше, чем при КК.

Больший интерес вызывали параметры КПМ периферических отделов, особенно ΔКПМ. Так, во всех глазах с ПМДР отчетливо прослеживалось наличие выраженной разницы между КПМ-3 и КПМ-4 при отсутствии таковой в глазах с КК. Более того, ΔКПМ во 2-й группе имела отрицательное значение вследствие того, что в 14 глазах (43,8 %) с КК КПМ-3 оказалась меньше КПМ-4. Особенностью КПМ-карты при ПМДР также было различное по протяженности распространения зоны истончения роговицы к нижней границе измерения Pentacam в 17 глазах (56,7 %), в то время как во всех глазах с КК на периферии всегда присутствовал участок нормальной толщины (рис. 3, 4).

Обращало на себя внимание и то, что в 17 глазах 1-й группы (56,7 %), в которой при анализе данных ОКТ роговицы зона истончения была достаточно выражена и определялась визуально, выявлялись максимальные значения Kmax (более 50 дптр), и на границе зоны измерений Pentacam имели место различные по площади участки с КПМ менее 450 мкм (рис. 5).

Еще одним показателем, имевшим статистически значимые межгрупповые различия, являлось положение КПМмин по оси ординат. В обеих группах КПМмин располагалась ниже оптического центра, и при этом в 1-й группе это смещение было в 2,5 раза больше, чем в глазах с КК.

Изучение карт высот в обеих группах выявило большие средние значения ЭПП и ЭЗП в глазах с ПМДР, однако межгрупповые различия были недостоверны.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного исследования показали, что наиболее информативным методом диагностики вида ПКЭ следует признать ОКТ, которая позволила определить ее вид во всех случаях. В то же время, принимая во внимание то, что только в 56,7 % глаз имело место визуально определяемое истончение роговицы, необходимо проводить КПМ периферических отделов роговицы в сомнительных случаях. Кроме того, несмотря на то что в этом исследовании у всех пациентов роговичный дефект находился в нижнем «типичном» роговичном квадранте, в работе А.Ю. Слонимского и соавт. показано, что патологический процесс может располагаться и в верхнем или боковых отделах роговицы, поэтому для определения зоны его поиска с помощью ОКТ необходимо учитывать расположение «клешней краба» на КТГ-карте [3]. Однако, принимая во внимание высокую эффективность этого метода в выявлении

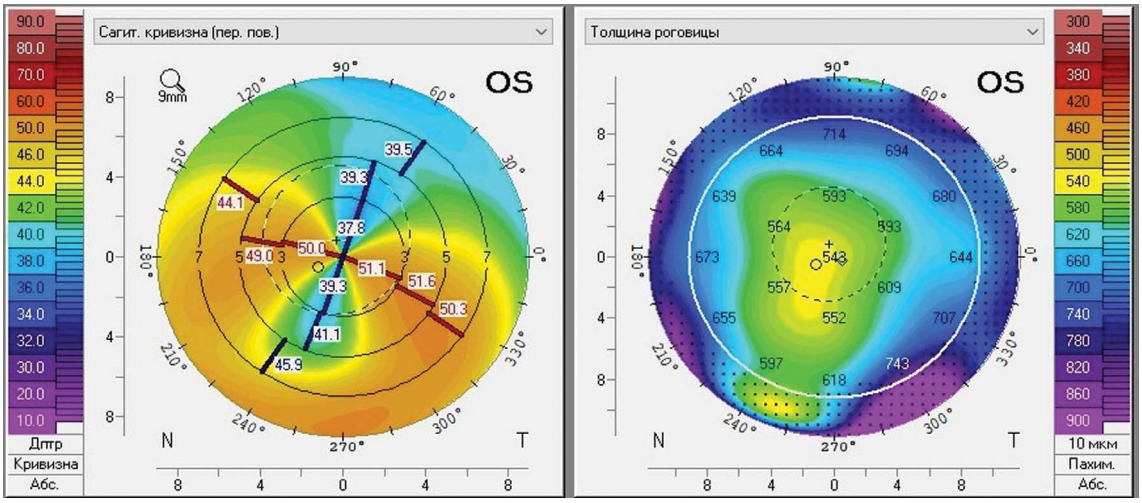


Рис 3. КТГ- и КПМ-карты глаза пациента с ПМДР. Распространение зоны истончения роговицы к нижней границе

Fig 3. KTG- and KPM-maps of the eye of a patient with PMCD. Spreading of the corneal thinning zone to the lower border

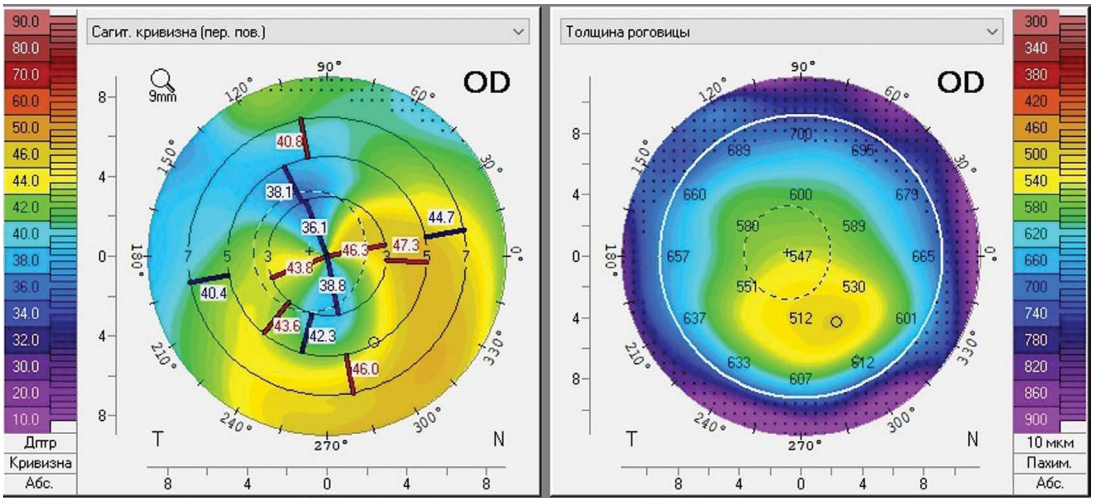


Рис 4. КТГ- и КПМ-карты глаза с КК. Участок нормальной толщины роговицы на периферии

Fig 4. KTG- and KPM-maps of the eye of a patient with KC. Area of normal corneal thickness at the periphery

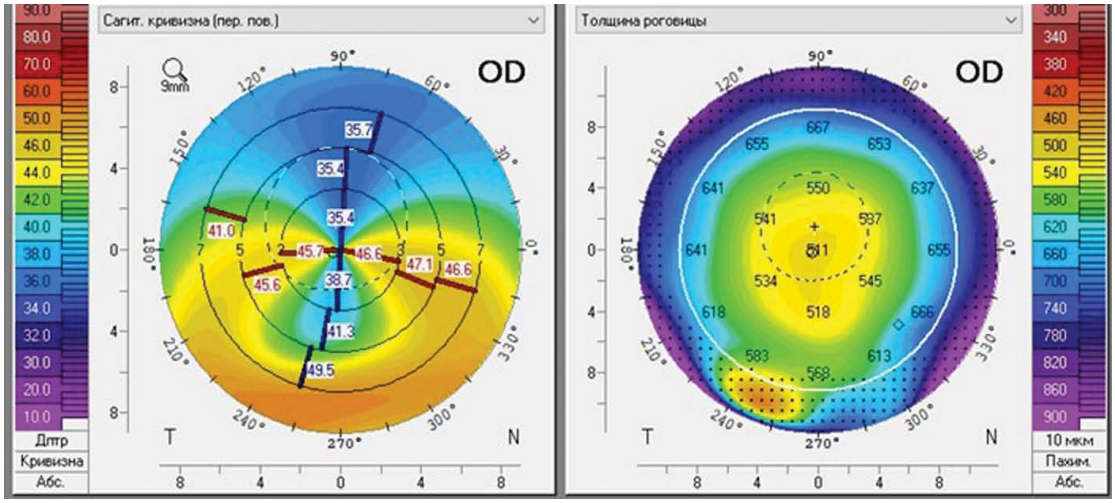


Рис. 5. Периферическая зона истончения роговицы при ПМДР

Fig. 5. Peripheral corneal thinning zone in PMCD

ПКЭ и, возможно, его способность сравнивать в динамике патологические изменения роговицы, следует признать его достаточно низкую информативность в плане дифференциальной диагностики ПМДР и КК. Оценка результатов исследования КПМ свидетельствует о том, что, несмотря на статистически значимые межгрупповые различия 4 из 5 показателей, только показатель ΔКПМ может быть использован в дифференциальной диагностике вида ПКЭ. При наличии КТГ-паттерна «клешни краба» разницы между КПМ-3 и КПМ-4 и распространении истончения роговицы на ее крайнюю периферию диагноз ПМДР не вызывает сомнений. Результаты работы M.W. Belin и R. Ambrosio и проведенные нами исследования показали, что очень характерным КПМ-признаком ПМДР является присутствие зоны выраженного паралимбального истончения роговицы, однако это состояние имело место не во всех глазах 1-й группы [11].

Полученные данные о достоверно более нижнем, в отличие от КК, расположении КПМмин в глазах с ПМДР согласуются с результатами исследования M. Fuchihata и соавт., но так же, как и КПМ-1, КПМ-2, этот признак не может быть признан определяющим вид ПКЭ вследствие наличия одинаковых числовых значений при обоих видах кератэктазии [12].

ВЫВОДЫ

1. Проведенный анализ показал, что, в отличие от КТГ, КПМ и ОКТ роговицы позволяют дифференцировать вид ПКЭ.

2. Наибольшую ценность в комплексной диагностике ПМДР представляют определение КТГ-паттерна, ОКТ и ΔКПМ.

3. Применение Шеймпфлюг-камеры в обследовании глаз с ПКЭ наиболее оправданно, поскольку на основании полученных данных можно не только установить вид ПКЭ, но и оценить роговичный статус в динамике и определить тактику лечения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Васильева И.В. — сбор и обработка материала, анализ результатов, написание текста;
Костенев С.В. — разработка концепции и дизайна статьи, утверждение версии для печати;
Васильев А.В. — сбор и обработка материала, анализ результатов, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. *Эктазии роговицы (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение)*. М.: Офтальмология, 2011. 164 с. [Bikbov M.M., Bikbova G.M. Corneal ectasia (pathogenesis, pathomorphology, clinical picture, diagnosis, treatment). Moscow: Oftal'mologiya, 2011. 164 p. (In Russ.)].
2. Крачмер Д., Пэлэй Д. *Роговица: Атлас* / Под ред. Н.И. Курышевой. М.: Логосфера; 2007. 370 с. [Krachmer D., Peley D. Cornea. Atlas / ed. N.I. Kurysheva. Moscow: Logosfera; 2007. 370 p. (In Russ.)].
3. Слонимский А.Ю. Ситник Г.В. Слонимский Ю.Б. Мягков А.В. Милаш С.В. Пеллюцидная маргинальная дегенерация роговицы и кератоконус: дифференциальный диагноз и тактика ведения больных. *Офтальмология*. 2019;16(4):433–441. [Slonimskiy A.Yu., Slonimskiy Yu.B., Sitnik H.V., Myagkov A.V., Milash S.V. Pellucid marginal corneal degeneration and keratoconus: differential diagnosis and management of patients. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya*. 2019;16(4):433–442 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2019-4-433-441
4. Мягков А.В., Абугова Т.Д. Диагностика редких заболеваний роговицы в условиях оптического салона: кератоторус. *Оправы и линзы*. 2012;2(68):36–38. [Myagkov A.V., Abugova T.D. Diagnosis of rare corneal diseases in the conditions of the optical salon: keratotorus. *Frames and lenses = Opravy i linzy*. 2012;2(68):36–38 (In Russ.)].
5. Рапуано К.Дж., Хенг В. Роговица. Атлас по офтальмологии / Под ред. А.А. Каспарова. М.: Гэотар-Медиа, 2010. 320 с. [Rapuano K.Dzh., Kheng V. Rogovitsa. Cornea. Ophthalmology Atlas. ed. A.A. Kasparov. Moscow: Geotar-Media, 2010. 320 p. (In Russ.)].
6. Mohr N., Shajari M., Krause D., Kassumeh S., Siedlecki J., Priglinger S.G. Mayer W.J., Luft N. Pellucid marginal degeneration versus keratoconus: distinction with wide-field SD-OCT corneal sublayer pachymetry. *British Journal of Ophthalmology* Published Online First. 2020. [Процитировано 22 апреля 2021]. Доступно: https://bjo.bmj.com/content/early/2020/10/13/bjophthalmol-2020-316496 DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-316496
7. Shimazaki J., Maeda N., Hieda O., Ohashi Y., Murakami A., Nishida K., Tsubota K. National survey of pellucid marginal corneal degeneration in Japan. *Jpn J Ophthalmol*. 2016;60(5):341–348. DOI: 10.1007/s10384-016-0462-0
8. Martínez-Abad A., Piñero D.P. Pellucid marginal degeneration: Detection, discrimination from other corneal ectatic disorders and progression. *Cont Lens Anterior Eye*. 2019;42(4):341–349. DOI: 10.1016/j.clae.2018.11.010
9. Sridhar M.S., Mahesh S., Bansal A.K., Nutheti R., Rao G.N. Pellucid marginal corneal degeneration. *Ophthalmology*. 2004;111(6):1102–1107. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.09.035
10. Lee B.W., Jurkunas U.V., Harissi-Dagher M., Poothullil A.M., Tobaigy F.M., Azar D.T. Ectatic disorders associated with a claw-shaped pattern on corneal topography. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(1):154–156. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.02.032
11. Belin M.W., Ambrosio R. Scheimpflug imaging for keratoconus and ectatic disease. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(8):401–406. DOI: 10.4103/0301-4738.116059
12. Fuchihata M., Maeda N., Toda R., Koh S., Fujikado T., Nishida K. Characteristics of corneal topographic and pachymetric patterns in patients with pellucid marginal corneal degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2014;58(2):131–138. DOI: 10.1007/s10384-013-0291-3
13. Koc M., Tekin K., Kosekahya M Inanc P., Yilmazbas P. Crab claw pattern on corneal topography: pellucid marginal degeneration or inferior keratoconus? *Eye (Lond)*. 2018;32(1):11–18. DOI: 10.1038/eye.2017.198
14. Koçluk Y., Yalniz-Akkaya Z., Burcu A., Örnek F. Comparison of Scheimpflug imaging analysis of pellucid marginal corneal degeneration and keratoconus. *Ophthalmic Res*. 2015;53(1):21–27. DOI: 10.1159/000365518
15. Gomes J.A., Tan D., Rapuano C.J., Belin M.W., Ambrosio R. Jr., Jose L., Malecaze F., Nishida K., Sangwan V.S. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases *Cornea*. 2015;34(4):359–369. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000408

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хабаровский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Васильева Ирина Витальевна
врач-офтальмолог отделения рефракционной хирургии
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-8226-1292

ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Костенев Сергей Владимирович
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела лазерной рефракционной хирургии
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-7387-7669

Хабаровский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика. С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Васильев Алексей Владимирович
кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургии катаракты, врач-офтальмолог
ул. Тихоокеанская, 211, Хабаровск, 680033, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-9712-0276

ABOUT THE AUTHORS

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, the Khabarovsk Branch
Vasilieva Irina V.
ophthalmologist of Refractive surgery department
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federarion
https://orcid.org/0000-0002-8226-1292

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Kostenev Sergey V.
MD, senior researcher of Laser refractive surgery department
Beskudnikovsky blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federarion
https://orcid.org/0000-0002-7387-7669

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, the Khabarovsk Branch
Vasiliev Alexey V.
PhD, chief of Cataract surgery department, ophthalmologist
Tikhookeanskaya str., 211, Khabarovsk, 680033, Russian Federarion
https://orcid.org/0000-0001-9712-0276

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-571-577

поступила 13.05.21
was received 13.05.21

Клинико-функциональные результаты применения суспензии аутологичных мононуклеарных лейкоцитов крови в хирургическом лечении эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы





М.С. Денисko[1,2] О.И. Кривошеина[1,2] Е.В. Иванова[1,2]

[1] ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Московский тракт, 2, Томск, 634050, Российская Федерация

[2] ООО «Гранд Ретина»
ул. Мокрушина, 9, стр. 16, Томск, 634045, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):571–577**

Цель — провести оценку эффективности хирургического лечения эндотелиально-эпителиальной дистрофии (ЭЭД) роговицы с использованием клеточных технологий в сравнении с курсом консервативного лечения. **Пациенты и методы.** В исследование были включены 58 пациентов с диагнозом ЭЭД роговицы, разделенных на 2 группы: основную, получившую хирургическое лечение представленным методом, и группу сравнения, получившую курс консервативной терапии. **Результаты.** Через 10 дней в основной группе эпителий роговой оболочки имел нормальное строение, отмечались легкий отек стромы, тонкие складки десцеметовой оболочки и умеренный отек эндотелия; в группе сравнения схожие результаты были достигнуты через 1 мес. и отражали наилучшее состояние роговицы, далее отмечалось нарастание отека роговицы. Через 3 месяца в основной группе эпителий роговицы имел нормальное строение, обнаруживались единичные тонкие складки десцеметовой оболочки, незначительный отек задней трети стромы лишь в оптической зоне и незначительный отек эндотелия. Достигнутые результаты сохранялись в течение 12 месяцев. Наилучшая максимально корригированная острота зрения (МКОЗ) в основной группе была достигнута к 6-му месяцу — увеличение в 10,0 раза от исходного, а толщина роговицы максимально уменьшилась на 27 % от первоначального к 9-му месяцу. В группе сравнения наилучшая МКОЗ была достигнута через 1 месяц — увеличение в 2,7 раза от исходного; максимальное уменьшение показателя пахиметрии — через 3 месяца, на 6,7 % от первоначального, в дальнейшем отмечалось увеличение данных показателей. **Вывод.** Применение хирургического, основанного на клеточных технологиях метода лечения ЭЭД роговицы путем введения суспензии аутологичных МНЛ крови в заднюю треть стромы роговой оболочки способствует купированию роговичного синдрома и уменьшению отека всех ее слоев с повышением прозрачности и восстановлением нормальной толщины роговицы. Это приводит к значительному и стабильному улучшению зрительных функций больного глаза по сравнению с курсом консервативного лечения ЭЭД роговицы.

Ключевые слова: эндотелиально-эпителиальная дистрофия роговицы, аутологичные мононуклеарные лейкоциты крови, цитокины, репаративная регенерация

Для цитирования: Денисko М.С., Кривошеина О.И., Иванова Е.В. Клинико-функциональные результаты применения суспензии аутологичных мононуклеарных лейкоцитов крови в хирургическом лечении эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы. *Офтальмология.* 2022;19(3):571–577. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-571-577

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Clinical and Functional Results of the Use of Suspension of Autologous Mononuclear Leucocytes in the Surgical Treatment of Bullous Keratopathy

M.S. Denisko[1,2], O.I. Krivosheina[1,2], E.V. Ivanova[1,2]

[1] Siberian State Medical University
Moskovsky trakt, 2, Tomsk, 634050, Russian Federation

[2] LTD Grand Retina
Mokrushina str., 9, bld. 16, Tomsk, 634045, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):571–577

The purpose: to explore the clinical effectiveness of a new cell-based surgical method for the treatment of bullous keratopathy that includes intrastromal injection of autologous mononuclear leukocytes into the posterior third of the cornea stroma. **Material and methods.** The study included 58 patients with diagnosis of bullous kerathopathy. They were divided into 2 groups — the main group received surgical treatment by the presented method; and the comparison group received a course of conservative therapy. **Results.** In 10 days the patients in the main group had a normal structure of the cornea epithelium, slight edema of the stroma, thin folds of the Descemet's membrane and moderate edema of the endothelium. Similar results in the comparison group were achieved in 1 month, and it was the best condition of the cornea. Later corneal edema increased. In 3 months the patients of the main group had a normal structure of corneal epithelium, single thin folds of the Descemet's membrane, slight edema of the posterior third of the stroma only in the optical zone, and slight edema of the endothelium. The achieved results were preserved for 12 months. The best correct visual acuity (BCVA) in the main group was achieved by the 6th month. It increased 10 times from the initial level, and the corneal thickness decreased by 27 % from the initial level by the 9th month. In the comparison group, the BCVA was achieved by the 1st month. It increased 2.7 times from the initial level; the maximum decrease in the index of pachymetry by 6.7 % was achieved by the 3rd month from the initial level, and then these parameters increased. **Conclusion.** The using of a surgical method for the treatment of bullous keratopathy, including intrastromal injection of suspension of autologous mononuclear leukocytes, contributes to the relief of corneal syndrome, increases the transparency of the cornea and restores its normal thickness. These changes are accompanied by increase of BCVA in the postoperative period compared to the course of conservative therapy.

Keywords: bullous kerathopathy, autologous blood mononuclear leucocytes, cytokines, reparative regeneration

For citation: Denisko M.S., Krivosheina O.I., Ivanova E.V. Clinical and Functional Results of the Use of Suspension of Autologous Mononuclear Leucocytes in the Surgical Treatment of Bullous Keratopathy. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3):571–577. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-571-577

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Клеточная трансплантология, или клеточная терапия, является одним из перспективных направлений современной медицины, цель которой заключается в улучшении и/или восстановлении функций поврежденного органа на основе применения клеток различных популяций, преимущественно аутологичного происхождения. В последние десятилетия клеточная терапия активно применяется и в офтальмологии для лечения воспалительных и дистрофических заболеваний глаз различной этиологии. Наиболее востребованной в этом плане является популяция лейкоцитов крови, обладающая гетерогенностью по морфологическим, биохимическим и функциональным критериям. Согласно литературным данным, применение клеток данной популяции на местном уровне способствует развитию защитных и регенераторных реакций, а также обеспечивает поддержание гомеостаза в различных тканях, в том числе в тканях глазного яблока [1, 2]. Так, например, на большом клиническом материале показана эффективность местного применения аутологичных лейкоцитов сыворотки крови, предварительно активированных путем инкубации *in vitro* с Полуданом при лечении воспалительных и дистрофических заболеваний роговой оболочки [3, 4]. Однако в популяции лейкоцитов крови пристального внимания, по нашему мнению, заслуживают мононуклеарные лейкоциты (МНЛ), отличительной чертой которых является функциональная гетерогенность, включающая фагоцитарные, регуляторные, эффекторные свойства, способность секретировать более 72 видов биологически активных веществ (цитокинов) [5, 6].

Цель исследования — провести оценку эффективности хирургического лечения эндотелиально-эпителиальной дистрофии (ЭЭД) роговицы с использованием клеточных технологий в сравнении с курсом консервативного лечения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В офтальмологической клинике ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России и ООО «Гранд Ретина» (г. Томск) проведено проспективное исследование среди 58 пациентов (58 глаз).

Критериями включения в исследование являлись: установленный диагноз буллезной стадии ЭЭД роговицы (по классификации В.В. Волкова, М.М. Дронова, 1978 г.), возраст пациентов от 18 до 85 лет. Критерии

исключения: пациенты с общесоматическими заболеваниями в стадии декомпенсации; страдающие психическими заболеваниями; злоупотребляющие наркотическими и психоактивными веществами; пациенты моложе 18 лет; беременные и женщины в период лактации; пациенты с монофтальмом. Представленное исследование получило одобрение на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России от 06.11.2017 г., протокол № 5598. Всеми пациентами перед включением в исследование подписано добровольное информированное согласие.

Пациенты были разделены на 2 группы — основную и группу сравнения. Средний возраст пациентов в основной группе составил 79,4 [77,3; 82,0] года, в группе сравнения — 77,7 [74,0; 82,0] года ($p > 0,05$). В основную группы вошли 30 человек, среди них 28 женщин и 2 мужчин, в группу сравнения — 28 человек, среди которых 27 женщин и 1 мужчина ($p > 0,05$).

В основной группе (30 человек, 30 глаз) оперативное лечение ЭЭД роговицы больного глаза выполнено с помощью разработанного метода хирургического вмешательства. Перед проведением операции у пациентов основной группы проводили забор 4 мл крови из локтевой вены для выделения путем центрифугирования фракции МНЛ. В условиях операционной после стандартной обработки операционного поля больного глаза выполняли местную анестезию в виде 3-кратной инстилляции 0,4 % раствора оксибупрокаина и субтенонового введения 2,0 мл 2 % раствора лидокаина. Далее в глубокие слои стромы роговицы больного глаза на 12 часах вблизи лимба вводили иглу калибра 25G и путем введения 0,7–0,8 мл стерильного воздуха индуцировали частичную отслойку десцеметовой оболочки. В зону полученной отслойки десцеметовой мембраны вводили 0,5 мл свежевыделенной суспензии аутологичных МНЛ крови [7]. После окончания хирургического вмешательства выполняли субконъюнктивальную инъекцию 0,3 мл 4 % раствора гентамицина и накладывали монокулярную повязку на 1 сутки. В раннем послеоперационном периоде в течение 7 дней выполняли инстилляции 0,3 % раствора тобрамицина 4 раза в день.

Пациенты из группы сравнения (28 человек, 28 глаз) получили курс местной фармакотерапии, который включал инстилляции 0,01 % водного раствора витамина B_2 и 5 % геля декспантенола 4 раза в день, субконъюнктивальные инъекции 0,01 % раствора рибофлавина 1 раз в день через день в течение 14 дней.

Перед лечением и на 1, 3, 7, 10-е сутки от начала лечения, а также через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев после лечения всем пациентам проводилось офтальмологическое обследование: визометрия, транспальпебральное измерение внутриглазного давления (ВГД) (ИГД 02 «ПРА», Россия), биомикроскопия переднего отрезка, обратная бинокулярная офтальмоскопия, оптическая когерентная томография (ОКТ) переднего отрезка больного глаза (оптический когерентный томограф 3D OCT-2000, Topcon Corporation, Япония), пахиметрия (оптический когерентный томограф 3D OCT-2000, Topcon Corporation, Япония), ультразвуковое В-сканирование больного глаза (Eye Cubed, Ellex, Австралия). Общий срок наблюдения составил 12 месяцев.

Статистическую обработку результатов проводили с применением программы Statistica 13.3. После проверки на нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова — Смирнова выполняли оценку различий зависимых переменных внутри группы с помощью *T*-критерия Вилкоксона, различия между группами — с использованием *U*-критерия Манна — Уитни. Результаты настоящей работы представлены в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей [Q1: Q3]. Различия показателей считались значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ данных медицинской документации и анамнеза пациентов, включенных в клиническое исследование, показал, что развитие ЭЭД роговицы во всех случаях (100 %) произошло в среднем через 1–1,5 месяца после факоэмульсификации катаракты с имплантацией заднекамерной интраокулярной линзы (ИОЛ). Лечение всех пациентов в рамках настоящего исследования проводилось через 9–12 месяцев после развития дистрофического заболевания роговой оболочки.

На момент госпитализации в офтальмологический стационар все пациенты (58 человек, 58 глаз) предъявляли жалобы на низкую остроту зрения и наличие «пелены» перед больным глазом, покраснение и слезотечение, периодические резкие болезненные ощущения и постоянное чувство «инородного тела» в больном глазу.

Максимально корригированная острота зрения (МКОЗ) больного глаза у пациентов обеих групп составляла в среднем 0,03 (табл. 1).

Уровень ВГД больного глаза у всех пациентов находился в пределах референсных значений, составляя в среднем 20 мм рт. ст., и оставался таковым на протяжении всего периода наблюдения (12 мес.). Осмотр переднего отрезка больного глаза позволил выявить следующие изменения у пациентов обеих групп: со стороны бульбарной конъюнктивы отмечалась умеренная инъекция, при осмотре роговой оболочки был выявлен диффузный отек эпителия с мелкими и средними буллами, единичные эрозии, выраженный отек стромы роговицы, крупные складки десцеметовой мембраны, диффузный отек эндотелия (рис. 1а, 2а). Оптический срез роговицы больного глаза был значительно утолщен, что соответствовало результатам пахиметрии (табл. 2, рис. 1б, 2б).

Передняя камера у всех пациентов была средней глубины, влага прозрачная, рисунок радужки рельефный, ИОЛ располагалась в капсульном мешке хрусталика, была центрирована, офтальмоскопия больного глаза затруднена из-за диффузного отека роговицы. По данным В-сканирования больного глаза патологии заднего отрезка не выявлено.

Таблица 1. Динамика остроты зрения у пациентов с ЭЭД роговицы в зависимости от метода лечения, Me [Q1: Q3]

Table 1. Dynamics of visual acuity in patients with bullous keratopathy depending on the treatment method, Me [Q1: Q3]

Группа пациентов / Group of patients	Сроки наблюдения / Observation period						
	До лечения / Before treatment	10-е сутки / 10th day	1 мес. / 1st month	3 мес. / 3rd month	6 мес. / 6th month	9 мес. / 9th month	12 мес. / 12th month
Основная / Main group	0,03 [0,02; 0,04]	0,09 [0,08; 0,10]*	0,10 [0,10; 0,20]*	0,20 [0,20; 0,27]*	0,30 [0,20; 0,30]*	0,30 [0,30; 0,37]*	0,30 [0,30; 0,37]*
Сравнения / Control group	0,03 [0,02; 0,04]	0,06 [0,05; 0,07]	0,08 [0,06; 0,09]*	0,07 [0,06; 0,08]*	0,04 [0,03; 0,05]*	0,04 [0,03; 0,0]*	0,03 [0,02; 0,03]*
p	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Примечание: * — уровень статистической значимости различий по сравнению с исходными данными, $p < 0,05$; Me — медиана, Q1 — нижний квартиль, Q2 — верхний квартиль.
Note: * — the level of statistical significance of differences compared to the original data, $p < 0.05$; Me — median, Q1 — lower quartile, Q2 — upper quartile.

Таблица 2. Динамика толщины роговицы по данным пахиметрии у пациентов с ЭЭД роговицы в зависимости от метода лечения, Me [Q1: Q3]

Table 2. Dynamics of corneal thickness by pachymetry data in patients with bullous keratopathy depending on the treatment method, Me [Q1: Q3]

Группа пациентов / Group of patients	Сроки наблюдения / Observation period						
	До лечения / Before treatment	10-е сутки / 10th day	1 мес. / 1st month	3 мес. / 3d month	6 мес. / 6th month	9 мес. / 9th month	12 мес. / 12th month
Основная / Main group	840 [815; 865]	757 [724; 788]*	686 [653; 746]*	662 [635; 712]*	634 [602; 693]*	593 [572; 650]*	592 [571; 642]*
Сравнения / Control group	846 [814; 859]	814 [785; 834]*	783 [770; 808]*	773 [757; 793]*	782 [760; 800]*	802 [782; 814]*	845 [809; 857]*
p	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Примечание: * — уровень статистической значимости различий по сравнению с исходными данными, $p < 0.05$; Me — медиана, Q1 — нижний квартиль, Q2 — верхний квартиль.
Note:* — the level of statistical significance of differences compared to the original data $p < 0.05$; Me — median, Q1 — lower quartile, Q2 — upper quartile.

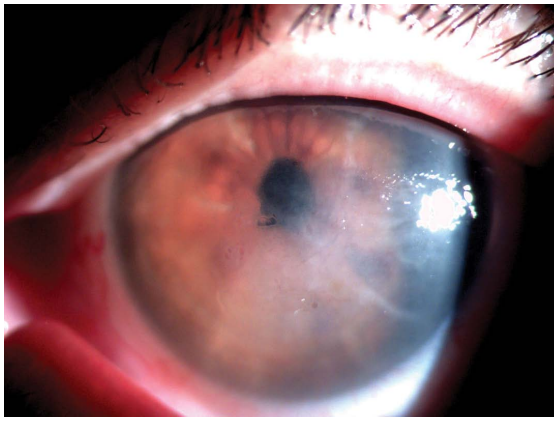


Рис. 1а. Биомикроскопическая картина роговицы пациента с ЭЭД роговой оболочки основной группы до начала лечения

Fig. 1a. Slit lamp biomicroscopy of the cornea in patient with bullous keratopathy of main group before treatment

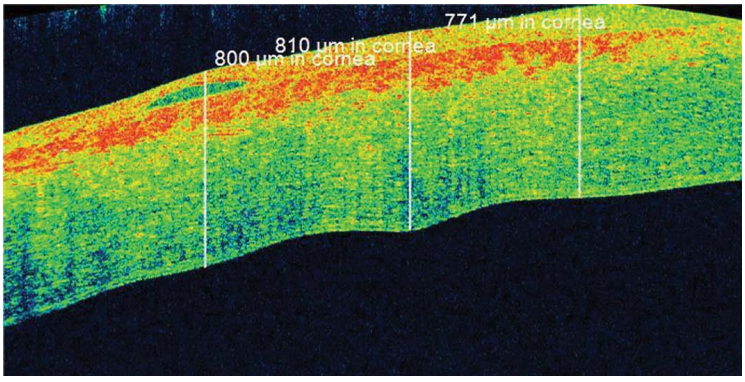


Рис. 1б. ОКТ-томограмма роговицы пациента с ЭЭД роговой оболочки основной группы до начала лечения

Fig. 1b. OCT-tomogramma of the cornea in patient with bullous keratopathy of main group before treatment

На 1-е сутки после операции у пациентов основной группы после интрастромального введения МНЛ крови при биомикроскопии роговицы больного глаза отмечались умеренные отек и гиперемия бульбарной конъюнктивы, умеренный отек эпителия и стромы роговой оболочки, диффузный отек эндотелия. В оптической зоне роговицы обнаруживалась округлой формы четко очерченная зона отслоенной десцеметовой оболочки. Со стороны глубже лежащих отделов оперированного глаза изменений не выявлено. В ходе динамического наблюдения площадь индуцированной отслойки десцеметовой оболочки постепенно уменьшалась, и на 3-и сутки после операции анатомо-топографическое положение десцеметовой мембраны соответствовало норме. На 10-е сутки после операции при биомикроскопии переднего отрезка глаза у всех пациентов основной группы (100 %) отмечалась следующая картина: остаточная конъюнктивальная инъекция вблизи лимба, эпителий роговой оболочки имел нормальное строение, сохранялся незначительный отек стромы, тонкие складки десцеметовой оболочки и умеренный отек эндотелия.

У пациентов группы сравнения на 10-е сутки от начала курса консервативного лечения при биомикроскопии роговицы больного глаза обнаруживался умеренный отек эпителия, незначительное уменьшение отека стромы и постепенное расправление складок десцеметовой оболочки, однако сохранялся диффузный отек эндотелия.

Через 1 мес. после операции пациенты основной группы (100 %) отмечали значительное уменьшение жалоб со стороны больного глаза и улучшение остроты зрения (табл. 1).

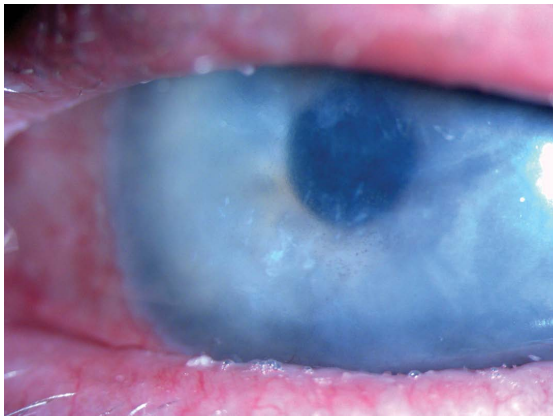


Рис. 2а. Биомикроскопическая картина роговицы пациента с ЭЭД роговой оболочки группы сравнения до начала лечения

Fig. 2a. Slit lamp biomicroscopy of the cornea in patient with bullous kerathopathy of the control group before treatment

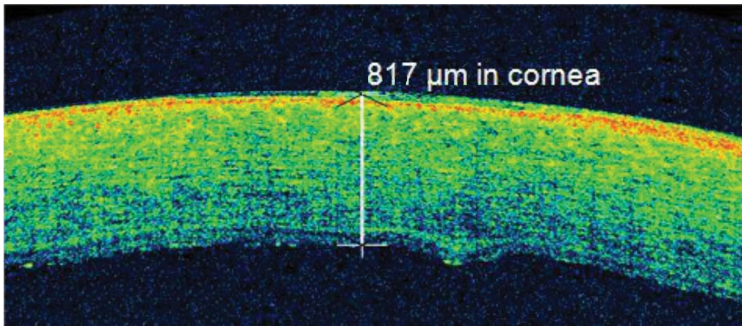


Рис. 2б. ОКТ-томограмма роговицы пациента с ЭЭД роговой оболочки группы сравнения до начала лечения

Fig. 2b. OCT-tomogramma of the cornea in patient with bullous kerathopathy of of the control group before treatment

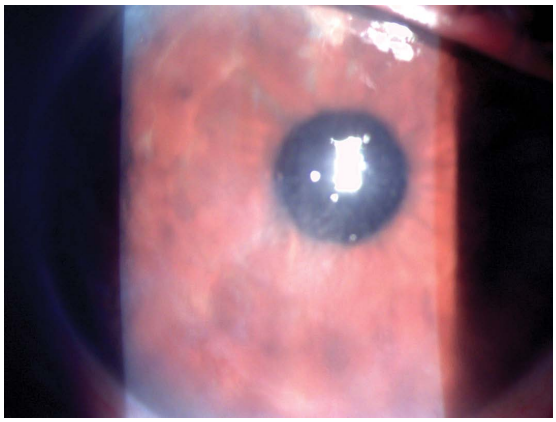


Рис. 3а. Биомикроскопическая картина роговицы пациента с ЭЭД роговой оболочки основной группы через 1 месяц после операции

Fig. 3a. Slit lamp biomicroscopy of the cornea in patient with bullous kerathopathy of the control group 1 month after surgery

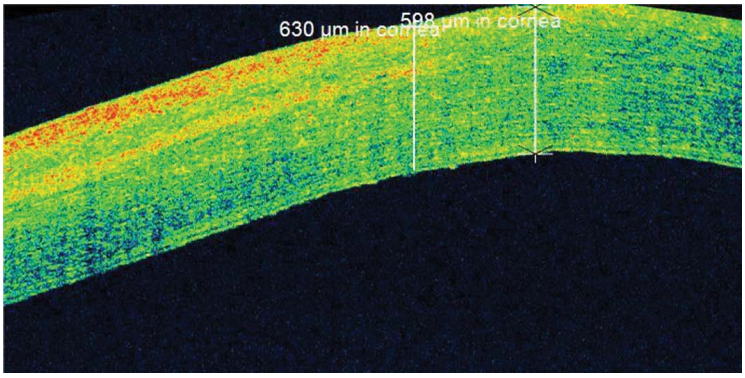


Рис. 3б. ОКТ-томограмма роговицы пациента с ЭЭД роговой оболочки основной группы через 1 месяц после операции

Fig. 3b. OCT-tomogramma of the cornea in patient with bullous kerathopathy of main group 1 month after surgery

Биомикроскопический осмотр переднего отрезка больного глаза показал наличие спокойной конъюнктивы век и глазного яблока, нормальное строение переднего эпителия роговицы, передние 2/3 стромы были прозрачны, однако отмечался остаточный отек задней трети стромы, со стороны десцеметовой мембраны визуализировались единичные тонкие складки, незначительный отек эндотелия (рис. 3а).

Пациенты группы сравнения (100 %) через 1 мес. после курса консервативного лечения также указывали на уменьшение жалоб со стороны больного глаза и улучшение остроты зрения (табл. 1). Осмотр переднего отрезка больного глаза показал, что передний эпителий роговицы имел нормальное строение, однако сохранялись крупные складки десцеметовой мембраны, умеренный отек стромы и эндотелия роговой оболочки (рис. 4а).

Через 3 мес. после хирургического лечения у всех пациентов основной группы (100 %) отсутствовали субъективные и объективные признаки роговичного синдрома со стороны больного глаза, и пациенты свидетельствовали об удовлетворенности достигнутым уровнем остроты зрения (табл. 1). При биомикроскопии больного глаза эпителий роговицы имел нормальное строение, обнаруживались единичные тонкие складки десцеметовой оболочки. При этом периферические отделы стромы роговицы были прозрачны, лишь в оптической зоне имел место незначительный отек задней трети стромы и эндотелия. Подобная биомикроскопическая картина роговицы больного глаза сохранялась у пациентов основной группы в течение всего срока наблюдения (12 мес.).

У пациентов группы сравнения через 3 мес. после курса консервативного лечения также отсутствовали субъективные признаки роговичного синдрома со стороны больного глаза, острота зрения практически оставалась на достигнутом уровне (табл. 1). По данным биомикроскопии эпителий роговицы имел нормальное строение, однако сохранялись тонкие складки десцеметовой

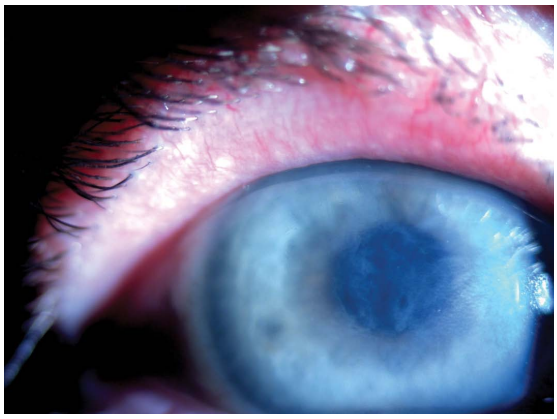


Рис. 4а. Биомикроскопическая картина роговицы пациента с ЭЭД роговой оболочки группы сравнения через 1 месяц после лечения

Fig. 4a. Slit lamp biomicroscopy of the cornea in patient with bullous kerathopathy of the control group 1 month after treatment

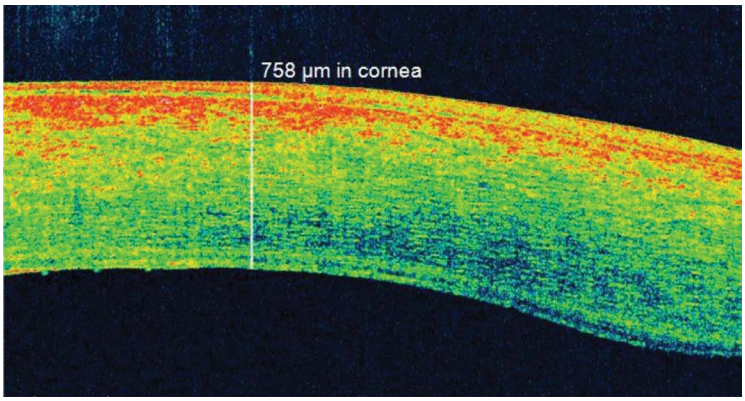


Рис. 4б. ОКТ-томограмма роговицы пациента с ЭЭД роговой оболочки основной группы через 1 месяц после лечения

Fig. 4b. OCT-tomogramma of the cornea in patient with bullous kerathopathy of of the control group 1 month after treatment

оболочки, умеренный отек 2/3 стромы и эндотелия. В ходе дальнейшего наблюдения у пациентов группы сравнения отмечалось постепенное, однако неуклонно прогрессирующие усиление жалоб относительно больного глаза, нарастание отека всех слоев роговицы, что закономерно сопровождалось снижением остроты зрения (табл. 1). Через 9 мес. после курса консервативного лечения состояние роговицы больного глаза, по данным биомикроскопии, соответствовало исходному.

Необходимо отметить, что применение представленного метода хирургического лечения ЭЭД роговицы привело к повышению зрительных функций пациентов основной группы. По данным визометрии, уже на 10-е сутки после операции в основной группе отмечалось повышение МКОЗ в 3,0 раза по сравнению с первоначальным уровнем ($p < 0,05$), в то время как в группе сравнения данный показатель увеличился лишь в 2,0 раза ($p < 0,05$) (табл. 1). Через 1 мес. после проведенного лечения показатель МКОЗ в основной группе увеличился в 3,3 раза ($p < 0,05$) от исходного уровня, в группе сравнения — в 2,3 раза ($p < 0,05$) (табл. 1). Через 3 мес. после лечения в основной группе данный показатель статистически значимо увеличился в 6,7 раза ($p < 0,05$) от первоначального уровня, в то время как в группе сравнения оставался на достигнутом к 1-му месяцу уровне. Спустя 6 мес. после хирургического лечения показатель МКОЗ в основной группе увеличился в 10,0 раза ($p < 0,05$) по сравнению с исходным значением и сохранялся на достигнутом уровне в течение всего периода наблюдения (12 мес.) (табл. 1). В группе сравнения через 6 мес. после курса фармакотерапии показатель МКОЗ, напротив, уменьшился в 1,75 раза ($p < 0,05$) от достигнутого к 3-му месяцу уровня и к 9 мес. наблюдения соответствовал значению до начала лечения (табл. 1).

Показатели ОКТ роговицы больного глаза у пациентов обеих групп коррелировали с данными биомикроскопической картины и визометрии. До лечения у всех пациентов (100 %) имело место увеличение толщины роговой оболочки больного глаза на 280 ± 6 мкм от средних нормальных значений ($p < 0,05$) (табл. 2). На 10-е сутки после операции в основной группе показатель пахиметрии уменьшился на 9,9 % ($p < 0,05$) от исходного уровня, в то время как в группе сравнения лишь на 3,4 % ($p < 0,05$) (табл. 2). Через 1 мес. после лечения данный показатель в основной группе уменьшился на 17,1 % ($p < 0,05$) (рис. 3б), а в группе сравнения лишь на 5,4 % ($p < 0,05$) (табл. 2, рис. 4б) от первоначального уровня. Через 9 мес. после хирургического лечения в основной группе показатель пахиметрии уменьшился на 27 % ($p < 0,05$) от исходного значения и оставался стабильным на протяжении 12 мес. наблюдения (табл. 2). В группе сравнения через 9 мес. после курса консервативного лечения данный показатель увеличился на 1,6 % ($p > 0,05$) от достигнутого к 6 месяцам значения, в дальнейшем его рост продолжился, и к 12 месяцам толщина роговицы больного глаза в группе сравнения достигла исходного уровня (табл. 2).

Необходимо отметить, что ни в одном случае у пациентов основной группы не отмечено развития интра- или послеоперационных осложнений со стороны оперированного глаза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из важнейших свойств МНЛ крови является синтез и секреция большого числа цитокинов, регулирующих амплитуду и продолжительность воспалительного и иммунного ответа на местном уровне [8, 9].

Можно предположить, что введение суспензии аутологичных МНЛ крови в заднюю треть стромы роговицы, т.е. максимально близко к патологически измененному эндотелию, обеспечивает локально высокую концентрацию клеток данной популяции. Под влиянием факторов микроокружения происходит активация МНЛ с последующим синтезом и секрецией цитокинов, что позволяет воздействовать на течение патологического процесса

в роговой оболочке [10, 11]. Так, например, вероятно, именно благодаря комплексу естественных цитокинов, обладающих плейотропностью и способностью формировать каскадные цепи, запускается процесс репаративной регенерации дистрофически измененной роговицы [5, 6, 10, 11]. Результатом является значительное уменьшение отека всех слоев роговой оболочки с восстановлением ее толщины, повышением прозрачности и стабильным улучшением зрительных функций больного глаза, что подтверждается данными настоящего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение хирургического, основанного на клеточных технологиях, метода лечения ЭЭД роговицы путем введения суспензии аутологичных МНЛ крови в заднюю треть стромы роговой оболочки способствует купированию роговичного синдрома и уменьшению отека всех ее слоев с повышением прозрачности и восстановлением нормальной толщины роговицы. Это приводит к значительному и стабильному улучшению зрительных функций больного глаза по сравнению с результатами консервативного лечения ЭЭД роговицы.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Дениско М. С. — концепция, дизайн исследования, получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов, написание статьи;
Кривошеина О. И. — концепция, дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов, утверждение рукописи для публикации;
Иванова Е. В. — получение и обработка данных, анализ и интерпретация результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Xian B., Zhang Y., Peng Y., Huang J., Li W., Wang W., Zhang M., Li K., Zhang H., Zhao M., Liu X., Huang B. Adult Human Peripheral Blood Mononuclear Cells Are Capable of Producing Neurocyte or Photoreceptor-Like Cells That Survive in Mouse Eyes After Preinduction With Neonatal Retina. *Stem cells translational medicine.* 2016;5(11):1515–1524. DOI: 10.5966/sctm.2015-0395
2. Hu J., Wang Y., Jiao J., Liu Z., Zhao C., Zhou Z., Zhang Z., Forde K., Wang L., Wang J., Baylink D.J., Zhang X.B., Gao S., Yang B., Chen Y.E., Ma P.X. Patient-specific cardiovascular progenitor cells derived from integration-free induced pluripotent stem cells for vascular tissue regeneration. *Biomaterials.* 2015;73:51–59. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2015.09.008
3. Аветисов С.Э., Каспарова Е.А, Каспаров А.А., Суббот А.М., Антохин А.И., Павлюк А.С., Фадеева Л.Л., Феофанов С.А. Персонализированная клеточная терапия. III. Клиническая эффективность при лечении заболеваний, вызванных поражением заднего эпителия роговицы. *Гены и клетки.* 2018;XII(4):69–74. [Avetisov S.Eh., Kasparova E.A, Kasparov A.A., Subbot A.M., Antokhin A.I., Pavlyuk A.S., Fadeeva L.L., Feofanov S.A. Personalized cell-based therapy in ophthalmology. III. Clinical efficacy in the treatment of corneal endothelial diseases. *Geny i kletki = Genes and Cells.* 2018;XII(4):69–74 (In Russ.)]. DOI: 10.23868/201812049
4. Астахов С.Ю., Рикс И.А., Папанян С.С., Каспаров А.А., Каспарова Евг.А., Павлюк А.С., Федотова К. Опыт клинического применения персонализированной клеточной терапии для лечения больных с первичной эндотелиальной дистрофией после факоэмульсификации. *Офтальмологические ведомости.* 2017;10(4):6–12. [Astakhov S.Yu., Riks I.A., Papanyan S.S., Kasparov A.A., Kasparova Evg.A., Pavlyuk A.S., Fedotova K. Experience in personalized cell therapy clinical implementation for treatment of patients with primary endothelial dystrophy after phacoemulsification. *Oftal'mologicheskie vedomosti = Ophthalmology Journal.* 2017;10(4):6–12 (In Russ.)] DOI: 10.17816/OV1046-12
5. Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б. Цитокины в офтальмологии. Уфа: Уфимский полиграфкомбинат; 2008. [Bikbov M.M., Shevchuk N.E., Mal'khanov V.B. Cytokines in ophthalmology. Ufa: Ufimskiy poligrafkombinat; 2008 (In Russ.)].
6. Запускалов И.В., Кривошеина О.И. Современная фармакотерапия язвенных поражений роговицы: применение аутологичных мононуклеаров крови. Саабрюкен, Lambert Academic Publishing; 2013. [Zapuskalov I.V., Krivosheina O.I. Modern pharmacotherapy . Saabryuken, Lambert Academic Publishing; 2013. (In Russ.)].
7. Патент на изобретение RU 2674237, 05.12.2018. Бюл. № 34. Кривошеина О.И., Дениско М.С., Филиппова Е.О. Способ хирургического лечения эндотелиально-эпителиальной дистрофии роговицы. Доступно по: https://www.fips.ru/ (Ссылка активна на 19.02.2021). [Patent RU 2674237, 05.12.2018. Bul. № 34. Krivosheina O.I., Denisko M.S., Filippova E.O. Method of endothelial-epithelial corneal dystrophy surgical treatment Available from: https://www.fips.ru/ (Accessed 19th February 2021) (In Russ.)]
8. Kado M., Tanaka R., Arita K., Okada K., Ito-Hirano R., Fujimura S., Mizuno H. Human peripheral blood mononuclear cells enriched in endothelial progenitor cells via quality and quantity controlled culture accelerate vascularization and wound healing in a porcine wound model. *Cell Transplant.* 2018 Jul;27(7):1068–1079. DOI: 10.1177/0963689718780307
9. Italiani P., Boraschi D. Development and Functional Differentiation of Tissue-Resident Versus Monocyte-Derived Macrophages in Inflammatory Reactions. *Results Probl Cell Differ.* 2017;62:23–43. DOI: 10.1007/978-3-319-54090-0_2
10. Yamaguchi T., Higa K., Suzuki T., Nakayama N., Yagi-Yaguchi Y., Dogru M., Satake Y., Shimazaki J. Elevated Cytokine Levels in the Aqueous Humor of Eyes With Bullous Keratopathy and Low Endothelial Cell Density. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;Nov 1;57(14):5954–5962. DOI: 10.1167/iovs.16-20187
11. Bhandari V., Reddy J.K., Siddharthan K.S., Singhania N. Simultaneous Descemet's membrane endothelial keratoplasty and posterior iris-claw-fixated intra ocular lens implantation (IOL) in management of aphakic bullous keratopathy. *Int. Ophthalmol.* 2016;6(3):305–311. DOI: 10.1007/s10792-015-0117-z

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ООО «Гранд Ретина»
Дениско Марьяна Сергеевна
врач-офтальмолог
Московский тракт, 2, Томск, 634050, Российская Федерация
ул. Мокрушина, 9, стр. 16, Томск, 634045, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-2696-7183

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ООО «Гранд Ретина»
Кривошеина Ольга Ивановна
доктор медицинских наук, профессор
Московский тракт, 2, Томск, 634050, Российская Федерация
ул. Мокрушина, 9, стр. 16, Томск, 634045, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-7509-5858

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ООО «Гранд Ретина»
Иванова Екатерина Владимировна
врач-офтальмолог
Московский тракт, 2, Томск, 634050, Российская Федерация
ул. Мокрушина, 9, стр. 16, Томск, 634045, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-0125-6449

ABOUT THE AUTHORS

Siberian State Medical University
LTD Grand Retina
Denisko Maryana S.
ophthalmologist
Moskovsky trakt, 2, Tomsk, 634050, Russian Federation
Mokrushina str., 9, bld. 16, Tomsk, 634045, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-2696-7183

Siberian State Medical University
LTD Grand Retina
Krivosheina Olga I.
MD, Professor
Moskovsky trakt, 2, Tomsk, 634050, Russian Federation
Mokrushina str., 9, bld. 16, Tomsk, 634045, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-7509-5858

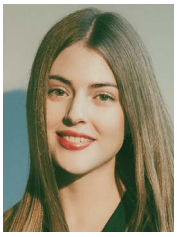
Siberian State Medical University
LTD Grand Retina
Ivanova Ekaterina V.
ophthalmologist
Moskovsky trakt, 2, Tomsk, 634050, Russian Federation
Mokrushina str., 9, bld. 16, Tomsk, 634045, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-0125-6449

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-578-583

поступила 05.11.20
was received 05.11.20

Влияние лактоферрина на скорость эпителизации дефекта и рост патогенной микрофлоры при эрозиях роговицы в эксперименте






А.В. Колесников[1,2] И.В. Кирсанова[1,2] Н.С. Туманова[1] М.М. Аверина[1]

[1] ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Высоковольтная, 9, Рязань, 390026, Российская Федерация

[2] ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница имени Н.А. Семашко»
ул. Семашко, 3, Рязань, 390005, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):578–583**

Поражения роговицы составляют не менее 1/4 всей глазной патологии. Такая частота обусловлена тем, что наружная оболочка глаза постоянно подвергается воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды и быстро вовлекается в патологический процесс. Наиболее распространена эрозия роговицы, основным направлением лечения которой является профилактика инфекционных осложнений. Широкая распространенность эрозий роговицы и антибиотикорезистентность привели к поиску альтернативных средств терапии, одним из которых является лактоферрин. **Целью** исследования является изучение влияния раствора лактоферрина на скорость эпителизации эрозии роговицы в эксперименте, оценка влияния раствора лактоферрина на рост патогенной микрофлоры на фоне деэпителизации роговицы в эксперименте. **Материалы и методы.** Воспроизводили экспериментальную модель эрозии роговицы на 12 кроликах-самцах породы шиншилла, разделенных на 2 группы (группа, получавшая лактоферрин, и группа плацебо). Тотальную скарификацию роговицы проводили глазным скальпелем после предварительной эпибульбарной анестезии 0,4 % раствором оксибупрокаина. Посевы с конъюнктивы глаз кроликов на сывороточный бульон проводили на 0, 3 и 7-е сутки эксперимента с использованием стеклянных стерильных палочек. **Результаты.** Полная эпителизация роговицы наступала в 1-й группе с 3-х по 5-е сутки, во второй группе — с 4-х по 7-е сутки. Средний срок эпителизации в 1-й группе составил 3,75 ± 0,62 дня. Во второй группе — 5,42 ± 0,79 дня. Применение раствора лактоферрина в концентрации 0,5 мг/мл 3 раза в день приводило к ускорению эпителизации роговицы. В обеих группах, независимо от терапии, к 7-м суткам происходила полная эпителизация роговицы. В результате эксперимента не было выявлено роста микрофлоры на фоне деэпителизации роговицы. **Выводы.** Полученные данные свидетельствуют, что применение раствора лактоферрина привело к подавлению роста патогенной микрофлоры, в то время как плацебо не оказало влияния на рост патогенных микроорганизмов.

Ключевые слова: роговица, эрозия роговицы, лактоферрин, флуоресцеин, *Staphylococcus aureus*

Для цитирования: Колесников А.В., Кирсанова И.В., Туманова Н.С., Аверина М.М. Влияние лактоферрина на скорость эпителизации дефекта и рост патогенной микрофлоры при эрозиях роговицы в эксперименте. *Офтальмология.* 2022;19(3):578–583. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-578-583

Прозрачность финансовой деятельности: Работа была осуществлена на средства в рамках внутривузовского гранта ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Effect of Lactoferin on the Rate of Defect Epithelization and Growth of Pathogenic Microflora in Corneal Erosions in the Experiment

A.V. Kolesnikov[1,2], I.V. Kirsanova[1,2], N.S. Tumanova[1], M.M. Averina[1]

[1] Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov
Vysokovoltnaya str., 9, Ryazan, 390026, Russian Federation

[2] N.A. Semashko Regional Clinical Hospital
Semashko str., 3, Ryazan, 390005, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):578–583**

Corneal lesions account for at least 1/4 of all ocular pathologies. This frequency is due to the fact that the outer eye' shell is constantly exposed to adverse environmental factors and is quickly involved in the pathological process. The most spread disease is corneal erosion, the main treatment of which is the prevention of infectious complications. The widespread prevalence of corneal erosion and antibiotic resistance, which develops with the use of antibacterial drugs, led to the search for alternative therapies, one of which is lactoferrin. **The purpose** of our work was to study the effect of lactoferrin solution on the rate of corneal erosion epithelization in the experiment, to assess the effect of lactoferrin solution on the growth of pathogenic microflora against the background of corneal deepithelization in the experiment. An experimental model of corneal erosion was reproduced on 12 male chinchilla rabbits, divided into 2 groups (lactoferrin group and placebo group). Total scarification of the cornea was performed with an eye scalpel after preliminary epibulbar anesthesia with 0.4 % oxybuprocaine solution. Inoculations from the conjunctiva of the rabbits' eyes to whey broth were carried out on the 0th, 3rd and 7th days of the experiment using sterile glass rods in the clinical diagnostic center of the city of Ryazan. Complete epithelialization of the cornea occurred in group 1 from 3 to 5 days, in group 2 — from 4 to 7 days. The average period of epithelialization in group 1 was 3.75 ± 0.62 days. In the second group — 5.42 ± 0.79 days. The use of a lactoferrin solution at a concentration of 0.5 mg/ml 3 time per day led to an acceleration of corneal epithelialization. In both groups, regardless of therapy, complete epithelialization of the cornea occurred by the 7th day. As a result of the experiment, there was no growth of microflora against the background of corneal de-epithelialization. Our data indicate that the use of a lactoferrin solution led to the suppression of the growth of pathogenic microflora, while placebo did not affect the growth of pathogenic microorganisms.

Keywords: cornea, corneal erosion, lactoferrin, fluorescein, *Staphylococcus aureus*

For citation: Kolesnikov A.V., Kirsanova I. V., Tumanova N.S., Averina M.M. Effect of Lactoferin on the Rate of Defect Epithelization and Growth of Pathogenic Microflora in Corneal Erosions in the Experiment. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(3):578–583. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-578-583

Financial Disclosure: The work was carried out with funds within the framework of an intra-university grant of Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov.

There is no conflict of interests

Поражения роговицы составляют не менее 1/4 от всех видов глазной патологии. Такая частота обусловлена тем, что наружная оболочка глаза постоянно подвергается воздействию всех неблагоприятных факторов окружающей среды и быстро вовлекается в патологический процесс в связи с отсутствием сосудов и замедленными обменными процессами. Даже минимальная травма роговицы может способствовать нарушению ее оптической функции и развитию воспалительных реакций всех структур глаза [1, 2].

Инфекционные осложнения возникают при нарушении микрофлоры глаза. В норме роговица стерильна и только в конъюнктивальной полости высевается небольшое количество *Staphylococcus epidermidis, Corynebacterium xerosis, Corynebacterium pseudodiphteriticum* и непатогенные микроорганизмы семейства *Neisseriaceae, Sarcina*[1].

Роговица — передняя часть фиброзной оболочки, в норме прозрачная, гладкая, зеркально-блестящая. Основной ее функцией является преломление световых лучей и их проведение. По данным Д.Ю. Майчука, наиболее распространены эрозии роговицы, при которых поражается ее передний слой, представленный многослойным плоским неороговевающим эпителием, который является продолжением эпителия конъюнктивы и обладает высокой способностью к регенерации [2, 3]. При поражении более глубоких слоев возникает язвенный дефект, который, в отличие от эрозии, оставляет после себя необратимые изменения оптической функции роговицы — от незначительного помутнения до тотального бельма [4].

По течению эрозия бывает острой и рецидивирующей. В зависимости от расположения дефекта эрозии могут быть центральными, парацентральными и периферическими. Эрозия в большинстве случаев эпителизируется в течение первых суток после травмы, на ее месте, как правило, не остается помутнения, острота зрения полностью восстанавливается до исходной [2, 5]. Наиболее часто встречаются травматические эрозии после попадания инородных тел. При своевременном его

[1] Приказ МЗ СССР от 22 апреля 1985 г. № 535 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

удалении и правильном лечении данные эрозии заживают практически без последствий, за исключением попадания инородных тел в глубокие слои роговицы [6, 7].

Эрозия роговицы проявляется сильными болевыми ощущениями, чувством инородного тела и роговичным синдромом, включающим триаду симптомов: слезотечение, блефароспазм, светобоязнь [2, 8].

Для диагностики эрозии роговицы применяют различные витальные красители, такие как флуоресцеин, бенгальский розовый и лиссаминовый зеленый. После инстилляции 0,1 % раствора флуоресцеина зона дефекта эпителия ярко окрашивается в зеленый цвет [9].

Терапия эрозий, независимо от этиологии, должна быть направлена на лечение и профилактику инфекционных осложнений, уменьшение воспалительных реакций, репарацию тканей роговицы и восстановление дефекта слезной пленки [7, 10, 11].

В связи с развитием антибиотикорезистентности для подавления роста патогенных и условно-патогенных микроорганизмов используются альтернативные препараты: антиоксиданты, иммуномодуляторы, пробиотики и другие. Среди многочисленных средств в настоящее время большое внимание уделяется лактоферрину.

Лактоферрин (ЛФ) — железосвязывающий гликопротеин, входящий в семейство белков-трансферринов. Это ключевой белок естественного иммунитета, который участвует в защите организма от инфекционных агентов. Широкий спектр его антимикробной активности определяется рядом молекулярных механизмов. Высокая аффинность ЛФ к железу, а также то, что он синтезируется и секретируется преимущественно в свободной от металла форме (апоформе), определяют активное связывание этим белком свободных ионов железа из окружающей среды, что замедляет рост микроорганизмов (бактериостатический эффект). Было доказано также, что ЛФ способен связываться с внешней мембраной грамотрицательных бактерий, что ведет к быстрому высвобождению бактериального липополисахарида и последующему разрушению мембраны, что приводит к гибели микроорганизма (бактерицидный эффект).

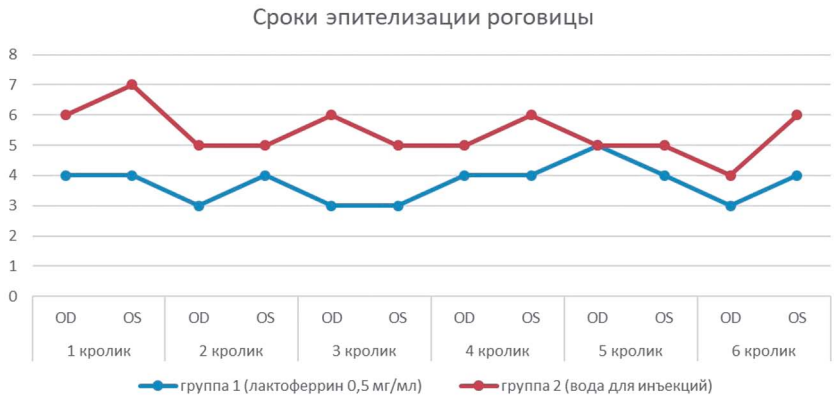


Рис. 1. Сроки эпителизации роговицы после тотальной скарификации эпителия

Fig. 1. Timing of corneal epithelialization after epithelium total scarification

Многочисленные эксперименты подтверждают, что ЛФ может влиять на патогенез инфекционной патологии не только при непосредственном взаимодействии с бактериальной клеткой или клеткой-мишенью, но и через стимуляцию иммунной системы организма. Например, модуляция ЛФ иммунного ответа через Т-хелперные клетки 1 типа приводит к защите организма от инфекции, вызванной *Staphylococcus aureus* [12].

Целью исследования явилось изучение влияния раствора лактоферрина на скорость эпителизации эрозии роговицы в эксперименте, оценка влияния раствора лактоферрина на рост патогенной микрофлоры на фоне деэпителизации роговицы в эксперименте.

Была воспроизведена экспериментальная модель эрозии роговицы на 12 кроликах-самцах породы шиншилла массой 2,5–3,0 кг [13, 14]. Манипуляции с лабораторными животными выполнены в соответствии с Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных, изложенными в Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей (Страсбург, 2006 г.), требованиями Хельсинкской декларации (Эдинбург, 2000 г.) и Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.), Руководством по уходу и использованию лабораторных животных (Москва, 2016 г.).

Животные были разделены на 2 группы: 6 кроликов (12 глаз) с лечением с помощью лактоферрина 0,5 мг/мл 3 раза в день, 6 кроликов (12 глаз) — группа плацебо (вода для инъекций 1 капля 3 раза в день). Тотальную скарификацию роговицы проводили глазным скальпелем после предварительной эпибульбарной анестезии 0,4 % раствором оксибупрокаина под контролем биомикроскопии (налобный бинокулярный офтальмоскоп Neitz IO-α) с окраской флуоресцеином. Фотофиксацию результатов осуществляли через 12 часов, на 3, 5, 7-е сутки эксперимента с помощью фотоаппарата Canon Power Shot G5. Посевы с конъюнктивы глаз кроликов на сывороточный бульон проводили на 0, 3 и 7-е сутки эксперимента с использованием стеклянных стерильных палочек в ГБУ РО «Консультативно-диагностический центр» г. Рязани.

В обеих группах к 12 часам эксперимента наблюдался рост эпителия у лимба (более выраженный в исследуемой группе). Полная эпителизация роговицы наступала в 1-й группе с 3-х по 5-е сутки, во второй группе — с 4-х по 7-е сутки (рис. 1). Средний срок эпителизации в 1-й группе составил 3,75 ± 0,62 дня, во второй группе — 5,42 ± 0,79 дня. В обеих группах к концу эксперимента роговица полностью восстанавливала свои свойства.

Биомикроскопия — группа 1 (лактоферрин 0,5 мг/мл). 0, 1, 3, 5-й день после

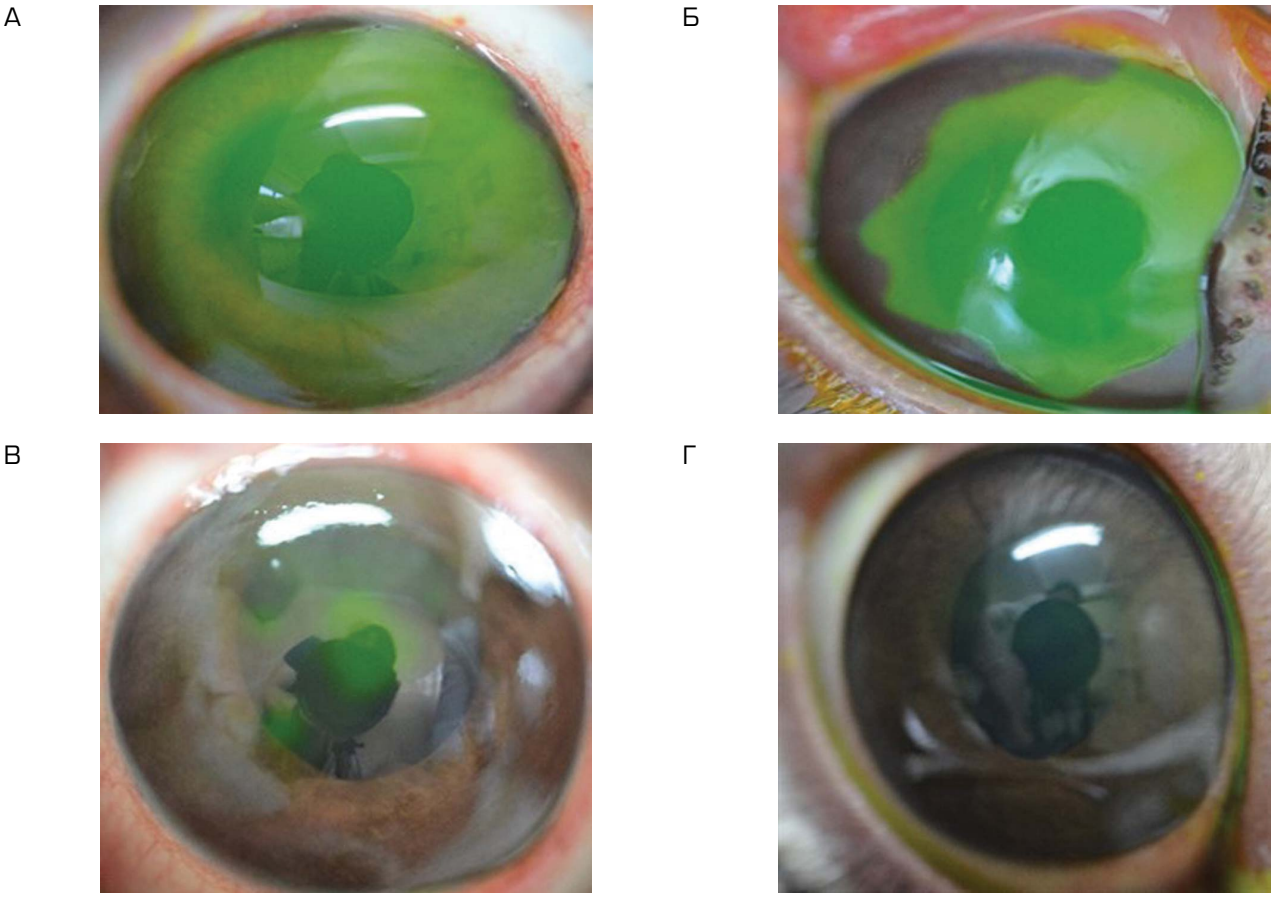


Рис. 2. Эпителизация роговицы после тотальной скарификации эпителия у кроликов при использовании раствора лактоферрина. А — через 12 часов; Б — 1-й день; В — 3-й день; Г — 5-й день

Fig. 2. Epithelialization of the cornea after total scarification of the epithelium in rabbits using lactoferrin solution. А — In 12 hours; Б — 1-st day; В — 3-rd day; Г — 5-th day

скарификации эпителия роговицы — рисунок 2, группа 2 — рисунок 3.

Были осуществлены посевы с конъюнктивы глаз кроликов на 0, 3 и 7-е сутки эксперимента.

До моделирования тотальной деэпителизации роговицы *Staphylococcus aureus* в 10^6 КОЕ/мл был высеян на 6 глазах. У тех животных, которым проводилась терапия препаратом лактоферрином, на 3-и и 7-е сутки патогенная и условно-патогенная микрофлора не высеивалась. У контрольной группы *Staphylococcus aureus* сохранялся в том же количестве на 3-и и 7-е сутки эксперимента.

Несмотря на то что эрозии роговицы заживают бесследно в течение не более чем 7 дней, они сопровождаются выраженным роговичным синдромом, что вызывает выраженный дискомфорт у пациентов. Кроме того, при инфицировании деэпителизированного участка роговицы могут возникать осложнения, в частности кератит. Поэтому поиск препаратов, ускоряющих восстановление эпителия, предотвращающих присоединение вторичной инфекции, остается актуальным. Экспериментальная модель повреждения роговицы была воспроизведена в работах В.Н. Канюкова, А.Н. Куликова. В настоящем исследовании, как и в исследовании А.Н. Куликова, роговица без лечения полностью эпителизировалась за 7 дней [5, 15].

Из данных литературы известно, что при применении лактоферрина ускоряется процесс эпителизации ран кожи. Применение раствора лактоферрина в данном исследовании приводило к ускорению эпителизации роговицы [16]. Колесников А.В. и соавт. изучали применение лактоферрина при язве роговицы. Ими также была отмечена способность лактоферрина стимулировать эпителизацию дефекта[2]. Антибактериальные и антиоксидантные свойства лактоферрина были изучены во многих работах [17–20]. В проведенном нами исследовании лактоферрин также продемонстрировал свои антибактериальные свойства в отношении золотистого стафилококка.

ВЫВОДЫ

Лактоферрин может стать препаратом выбора в терапии заболеваний роговицы за счет сочетания таких свойств, как ускорение регенерации роговицы и подавление роста патогенной и условно-патогенной микрофлоры. Применение раствора лактоферрина в виде

[2] Колесников А.В., Щулькин А.В., Баренина О.И., Якубовская Р.И., Немцова Е.Р., Панкратов А.А., Шмаров М.М., Атауллаханов Р.Р. Способ лечения гнойной язвы роговицы. Патент RU 2602362, 2015.

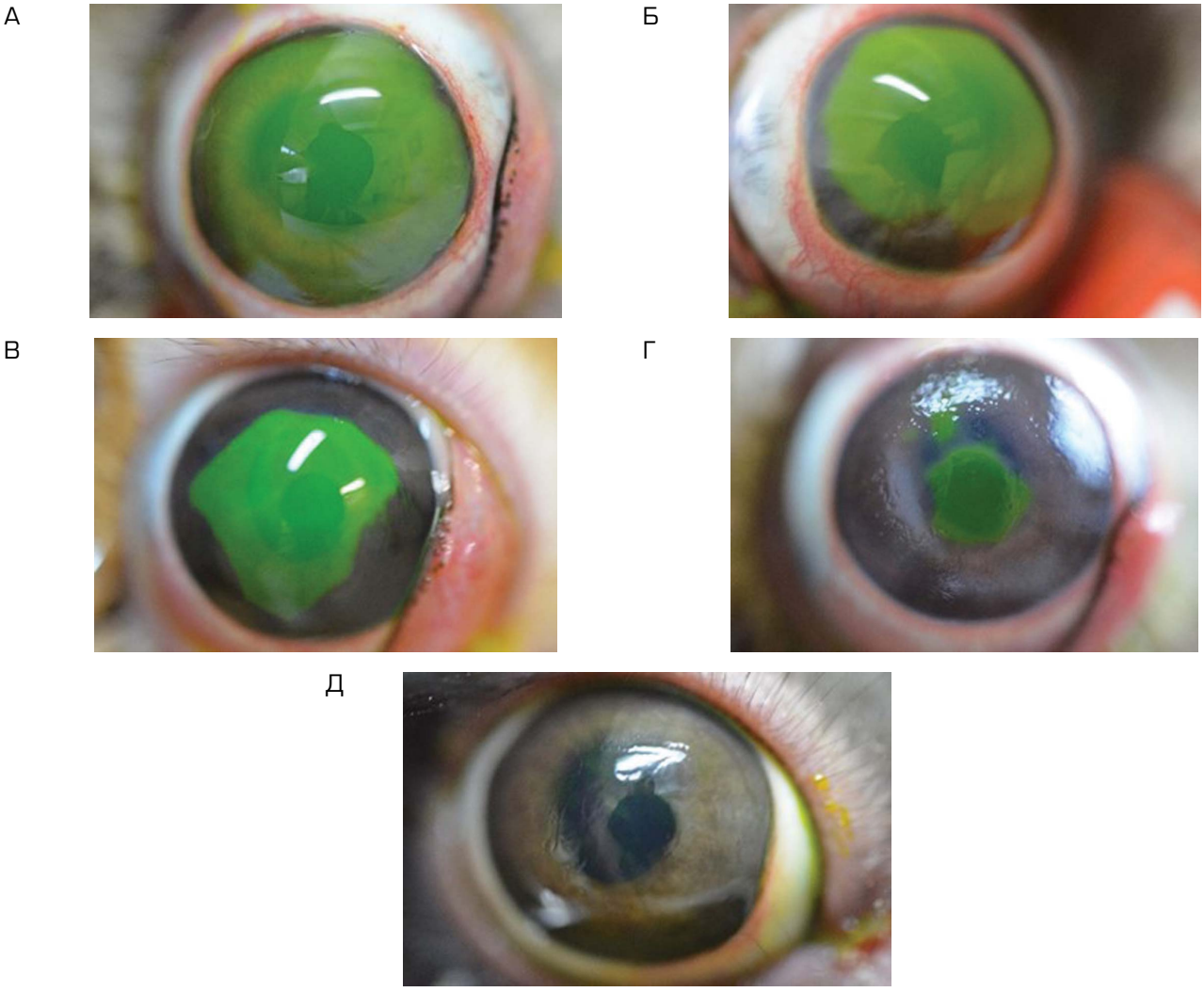


Рис. 3. Эпителизация роговицы после тотальной скарификации эпителия у кроликов без лечения. А — через 12 часов; Б — 1-й день; В — 3-й день; Г — 5-й день; Д — 7-й день

Fig. 3. Epithelialization of the cornea after epithelium total scarification in rabbits without treatment. А — in 12 hours; Б — 1-st day; В — 3-rd day; Г — 5-th day; Д — 7-th day

капель в концентрации 0,5 мг/мл 3 раза в день приводило к ускорению эпителизации роговицы. В обеих группах, независимо от терапии, к 7-м суткам происходила полная эпителизация роговицы. В результате эксперимента не было выявлено роста микрофлоры на фоне деэпителизации роговицы. Полученные нами данные свидетельствуют, что применение раствора лактоферрина в указанной концентрации привело к подавлению роста патогенной микрофлоры, в то время как плацебо не оказало влияния на рост патогенных микроорганизмов. Однако полученных микробиологических данных недостаточно, требуются дальнейшие исследования.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Колесников А.В. — концепция и дизайн исследования, анализ литературы, окончательное одобрение варианта статьи для публикации;
Кирсанова И.В. — концепция и дизайн исследования, проведение экспериментальной части исследования, анализ литературы, написание текста, редактирование;
Туманова Н.С. — дизайн, анализ литературы, написание текста;
Аверина М.М. — дизайн, анализ литературы, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бикбов М.М., Суркова В.К. Роговица и ее изменение при сахарном диабете. *Сахарный диабет.* 2016;19(6):479–485. [Bikbov M.M., Surkova V.K. Cornea and its change in diabetes. *Diabetes Mellitus = Sakharny`j diabet.* 2016;19(6):479–485 (In Russ.)]. DOI: 10.14341/DM7972
2. Клинические рекомендации «Офтальмология». Под редакцией Л.К. Мошетовой, А.П. Нестерова, Е.А. Егорова. М.: 2006;45–52. [Clinical recommendations "Ophthalmology". Edited by L.K. Moshetova, A.P. Nesterov, E.A. Egorova. Moscow: 2006;45–52 (In Russ.)].
3. Майчук Ю.Ф. Эрозии роговицы: клинические формы, новые методы лечения. *Клиническая офтальмология.* 2004;1:17–21. [Maichuk Yu.F. Corneal Erosions: clinical forms, new methods of treatment. *Clinical ophthalmology = Klinicheskaya oftal`mologiya.* 2004;1:17–21 (In Russ.)].
4. Хазамова А.И., Вериго Е.Н., Ченцова Е.В. Роль микротравмы роговицы в развитии бактериальных язв. *Офтальмология.* 2017;14(2):136–140. [Khazamova A.I., Verigo E.N., Chentsova E.V. The role of corneal microtrauma in the development of bacterial ulcers. *Ophthalmology = Oftal`mologiya.* 2017;14(2):136–140 (In Russ.)]. DOI:10.18008/1816-5095-2017-2-136-140
5. Канюков В.М., Стадников А.А., Трубина О.М., Яхина О.М. Экспериментальное моделирование травматических повреждений роговицы. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2014;12(173):156–159. [Kanyu-

kov V.M., Stadnikov A.A., Trubina O.M., Yakhina O.M. Experimental modeling of traumatic corneal injuries. Annals of Orenburg State University = *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2014;12(173):156–159 (In Russ.)].
6. Боровкова Н.В., Филатова И.А., Ченцова Е.В., Федосеева Е.В., Павленко Ю.А., Шеметов С.А., Петрова А.О., Пономарев И.Н. Эффективность применения лизата богатой тромбоцитами плазмы (БоТП) у пациентов с эрозией роговицы или посттравматическим рубцеванием тканей век. *Российский офтальмологический журнал.* 2020;13(3):8–14. [Borovkova N.V., Filatova I.A., Chentsova E.V., Fedoseeva E.V., Pavlenko Yu.A., Shemetov S.A., Petrova A.O., Ponomarev I.N. The efficacy of a lysate of platelet rich plasma (PRP) in patients with corneal erosion or posttraumatic scarring of the tissues of the eyelids. *Russian ophthalmological journal = Rossiyskiy oftal`mologicheskiy zhurnal.* 2020;13(3):8–14 (In Russ.)]. DOI:10.21516/2072-0076-2020-13-3-8-14
7. Chan E., Jhanji V., Constantinou M., Amiel H., Snibson G.R., Vajpayee R.B. A randomised controlled trial of alcohol delamination and phototherapeutic keratectomy for the treatment of recurrent corneal erosion syndrome. *The British Journal of Ophthalmology.* 2014;98(2):166–171. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303276
8. Пронкин И.А., Майчук Д.Ю. Рецидивирующая эрозия роговицы: этиология, патогенез, методы диагностики и лечения. *Офтальмохирургия.* 2015;1:62–67. [Pronkin I.A., Maichuk D.Yu. Recurrent corneal erosion: etiology, pathogenesis, methods of diagnosis and treatment. *Ophthalmosurgery = Oftal`moxirurgiya.* 2015;1:62–67 (In Russ.)].
9. Мягков А.В., Соголовская Е.Г. Современные аспекты применения красителей при диагностике повреждений переднего отрезка глаза. *Современная оптометрия.* 2008;9(19):30–32. [Myagkov A.V., Sokolovskaya E.G. Modern aspects of the use of dyes in the diagnosis of injuries of the anterior segment of the eye. *Modern optometry = Sovremennaya optometriya.* 2008;9(19):30–32 (In Russ.)].
10. Jeng B. Treating the Nonhealing Epithelial Defect: an overview of standard and investigational therapies for persistent corneal epithelial defects. *Cataract Refract. Surg. Today Europe.* 2011;9:25–28.
11. Ling J., Gire A., Pflugfelder S. Prose therapy used to minimise corneal trauma in patients with corneal epithelial defects. *American Journal of Ophthalmology.* 2013;155:615–619. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.09.033
12. Бродский И.Б., Бондаренко В.М., Томашевская Н.Н., Садчикова Е.Р., Гольдман И.Л. Антимикробные, иммуномодулирующие и пребиотические свойства лактоферрина. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН.* 2013;4:1–12. [Brodsky I.B., Bondarenko V.M., Tomashevskaya N.N., Sadchikova E.R., Goldman I.L. Antimicrobial, immunomodulatory and prebiotic properties of lactoferrin. *Bulletin of the Orenburg scientific center of the Ural branch of the Russian Academy of Sciences = Byulleten` Orenburgskogo nauchnogo centra UrO RAN.* 2013;4:1–12 (In Russ.)].
13. Гацанога М.В., Черных И.В., Щулькин А.В., Якушева Е.Н., Попова Н.М. Можно ли оценивать принадлежность лекарственных веществ к субстратам гликопротеина-Р на самках кроликов породы шиншилла. *Наука молодых.* 2016;3:5–10. [Gatsanoga M.V., Chernykh I.V., Shchulkin A.V., Yakusheva E.N., Popova N.M. Is it possible to assess the identity of drug substances to the substrates of the glycoprotein-P in female rabbits of the chinchilla breed. *Science of the young = Nauka molody`x.* 2016;3:5–10 (In Russ.)].
14. Липатов В.А., Северинов Д.А., Крюков А.А., Саакян А.Р. Этические и правовые аспекты проведения экспериментальных биомедицинских исследований *in vivo*. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2019;27(1):80–92. [Lipatov V.A., Severinov D.A., Kryukov A.A., Sahakyan A.R. Ethical and legal aspects of the conduct of experimental biomedical research in vivo. *Russian medical-biological Bulletin named after academician I.P. Pavlov = Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova.* 2019;27(1):80–92 (In Russ.)]. DOI: 10.23888/PAVLOVJ2019272245-257
15. Куликов А.Н., Чурашов С.В., Гаврилюк И.О., Тарабрина В.А., Платонов Н.И., Муравьева О.А., Трояновский Р.Л. Экспериментальная модель рецидивирующей эрозии роговицы. *Офтальмология.* 2019;16(2):230–235. [Kulikov A.N., Churashov S.V., Gavrilyuk I.O., Tarabrina V.A., Platonov N.I., Muravyova O.A., Troyanovskiy R.L. Experimental model of recurrent corneal erosion. Ophthalmology in Russia = *Oftal`mologiya.* 2019;16(2):230–235 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2019-2-230-235
16. Takayama Y., Aoki R. Roles of lactoferrin on skin wound healing. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology.* 2012;90(3):497–503. DOI: 10.1139/o11-054
17. Борзенкова Н.В., Балабушевич Н.Г., Ларионова Н.И. Лактоферрин: физико-химические свойства, биологические функции, системы доставки, лекарственные препараты и биологически активные добавки (обзор). *Биофармацевтический журнал.* 2010;2(3):3–19. [Borzenkova N.V., Balabushevich N.G., Larionova N.I. Lactoferrin: physico-chemical properties, biological function, delivery system, drugs and biologically active additives (a review). Journal of biopharmaceutical = *Biofarmacevticheskij zhurnal.* 2010;2(3):3–19 (In Russ.)].
18. Грамматикова Н.Э., Резван С.П., Немцова Е.Р., Безбородова О.А., Тутыхина И.Л., Народицкий Б.С., Якубовская Р.И. Изучение антибактериальных свойств лактоферрина из различных источников в системе in vitro. *Антибиотики и химиотерапия.* 2010;55:7–8. [Grammatikova N.E., Rezvan S.P., Nemtsova E.R., Bezborodova O.A., Tutykhina I.L., Naroditsky B.S., Yakubovskaya R.I. Study of the antibacterial properties of lactoferrin from various sources in the in vitro system. *Antibiotics and chemotherapy = Antibiotiki i ximioterapiya.* 2010;55:7–8 (In Russ.)].
19. Кузнецов И.А., Потиевская В.И., Качанов И.В., Куралева О.О. Роль лактоферрина в биологических средах человека. *Современные проблемы науки и образования.* 2017;3. [Kuznetsov I.A., Potievskaya V.I., Kachanov I.V., Kuraleva O.O.The role of lactoferrin in human biological environments. Modern problems of science and education = *Sovremenny`e problemy` nauki i obrazovaniya.* 2017;3 (In Russ.)].
20. Farnaud S., Evans R.W. Lactoferrin-a multifunctional protein with antimicrobial properties. *Molecular Immunology.* 2003;40(7):395–405. DOI: 10.1016/s0161-5890(03)00152-4

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница имени Н.А. Семашко»
Колесников Александр Вячеславович
кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой глазных болезней, заведующий 2-м офтальмологическим отделением
ул. Высоковольтная, 9, Рязань, 390026, Российская Федерация
ул. Семашко, 3, Рязань, 390005, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-9025-5258

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница имени Н.А. Семашко»
Кирсанова Ирина Владимировна
ассистент кафедры глазных болезней, врач-офтальмолог 2-го офтальмологического отделения
ул. Высоковольтная, 9, Рязань, 390026, Российская Федерация
ул. Семашко, 3, Рязань, 390005, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-2851-0972

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Туманова Надежда Сергеевна
ординатор кафедры глазных болезней
ул. Высоковольтная, 9, Рязань, 390026, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-1883-5343

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Аверина Мария Михайловна
студентка 6-го курса лечебного факультета
ул. Высоковольтная, 9, Рязань, 390026, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-3975-067X

ABOUT THE AUTHORS

Ryazan State Medical University
Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko
Kolesnikov Alexander V.
PhD, head of the 2nd Ophthalmology department
Vysokovoltnaya str., 9, Ryazan, 390026, Russian Federation
Semashko str., 3, Ryazan, 390005, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-9025-5258

Ryazan State Medical University
Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko
Kirsanova Irina V.
assistant of the Ophthalmolgy department
Vysokovoltnaya str., 9, Ryazan, 390026, Russian Federation
Semashko str., 3, Ryazan, 390005, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-2851-0972

Ryazan State Medical University
Tumanova Nadezhda S.
resident
Vysokovoltnaya str., 9, Ryazan, 390026, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-1883-5343

Ryazan State Medical University
Averina Maria M.
6th year student of the medical faculty
Vysokovoltnaya str., 9, Ryazan, 390026, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-3975-067X

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-584-593

поступила 30.12.20
was received 30.12.20

Особенности зрительных дисфункций у пациентов с первичным гипотиреозом и тиреотоксикозом





В.Г. Лихванцева[1,2] В.Н. Трубилин[1,2] Е.В. Коростелёва[3]

С.Г. Капкова[1,2], В.А. Выгодин[4]

[1] ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ул. Маршала Новикова, 23, Москва, 123182, Российская Федерация

[2] ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

[3] ООО «Офтальмологическая клиника»
ул. Татарская, 33, Рязань, 390044, Российская Федерация

[4] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Петроверигский пер., 10, Москва, 101990, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2022;19(3):584–593

Цель: изучить распространенность и характер зрительных дисфункций у больных первичным гипотиреозом и тиреотоксикозом. **Пациенты и методы.** Материалом для настоящего исследования стали результаты обследования 54 пациентов (108 глаз) с тиреоидной дисфункцией: 32 человека (64 глаза) с первичным нелеченым гипотиреозом и 22 человека (44 глаза) с первичным нелеченым тиреотоксикозом. Выполнены статическая автоматизированная периметрия и специализированная коротковолновая инфракрасная (сине-желтая) периметрия. Проанализировано среднесуммарное значение светочувствительности каждой (n = 74) тестируемой точки поля зрения, изучена топография расположения фокальных дефектов, оценена степень тяжести нарушений светочувствительности по совокупным признакам. **Результаты.** Выявлена достоверно высокая чувствительность (92,6 %) и специфичность (50,0 %) коротковолновой инфракрасной периметрии относительно статической автоматизированной периметрии. При тиреоидных дисфункциях распространенность оптической нейропатии достигает 93 % по данным коротковолновой инфракрасной периметрии против 7 % статической автоматизированной периметрии. Она проявляется диффузным снижением светочувствительности на синий стимул с нарастанием глубины депрессии от центра к периферии при обоих типах тиреоидных дисфункций. На этом фоне при первичном гипотиреозе появлялись фокальные дефекты в виде скотом 1-го порядка, а при первичном тиреотоксикозе — скотомы 2-го порядка. Скотомы располагались на периферии центрального поля зрения в 20–30° от точки фиксации. В анализируемых группах установлены высокие среднегрупповые показатели максимально корригируемой остроты зрения, что позволяет говорить о сохранности фотопического (колбочкового) компонента зрительного анализатора. **Заключение.** Паттерн нарушений светочувствительности, топография расположения локусов локальных дефектов, выявленных коротковолновой инфракрасной периметрией, свидетельствует о том, что наиболее ранние признаки оптической нейропатии проявляются на уровне фоторецепторов — селективно в колбочках-S. Снижение чувствительности на синий стимул (440 нм) относится к приобретенной цветоаномалии, именуемой тританопией, которая может присутствовать при высоких зрительных функциях, чаще всего ассоциируется со снижением количества колбочек-S и дефицитом ретинола (источник синтеза цианолаба).

Ключевые слова: коротковолновая инфракрасная периметрия, первичный нелеченый гипотиреоз, первичный нелеченый тиреотоксикоз

Для цитирования: Лихванцева В.Г., Трубилин В.Н., Коростелёва Е.В., Капкова С.Г., Выгодин В.А. Особенности зрительных дисфункций у пациентов с первичным гипотиреозом и тиреотоксикозом. *Офтальмология.* 2022;19(3):584–593. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-584-593

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Features of Visual Dysfunctions in Patients with Primary Hypothyroidism and Thyrotoxicosis

V.G. Likhvantseva[1,2], V.N. Trubilin[1,2], E.V. Korosteleva[3], S.G. Kapkova[1,2], V.A. Vygodin[4]

[1] Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Federal Medical-Biological Agency
Marshal Novikov str., 23, Moscow, 123098, Russian Federation

[2] Institute for Advanced Training of Federal Medical-Biological Agency
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

[3] LTD Ophthalmology Clinic
Tatarskaya str., 33, Ryazan, 390044, Russian Federation

[4] National Health and Research Center of Preventive Healthcare
Petroverigskii lane, 10, Moscow, 101990, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):584–593

Purpose: to study the prevalence and nature of visual dysfunctions in patients with primary hypothyroidism and thyrotoxicosis. **Material and methods**. The material for this study was the results of a survey of 54 patients (108 eyes) with thyroid dysfunctions: 32 people (64 eyes) with primary untreated hypothyroidism and 22 people (44 eyes) with primary untreated thyrotoxicosis. Static automated perimetry and dedicated shortwave infrared (blue-yellow) perimetry were performed. The average total value of the photosensitivity of each (n = 74) tested point of the field of view was analyzed, the topography of the location of focal defects was studied, and the severity of impairments to photosensitivity was assessed by aggregate signs. **Results.** Reliably high sensitivity (92.6 %) and specificity (50.0 %) of short-wave infrared perimetry in relation to static automated perimetry were revealed. In thyroid dysfunctions, the prevalence of optic neuropathy reaches 93 % according to the data of short-wave infrared perimetry versus 7 % of static automated perimetry. It is manifested by a diffuse decrease in light sensitivity to blue stimulus with an increase in the depth of depression from the center to the periphery in both types of thyroid dysfunction. Against this background, with primary hypothyroidism, focal defects appeared in the form of first-order scotomas, and with primary thyrotoxicosis, second-order scotomas. Scotomas were located at the periphery of the central visual field, 20–30° from the fixation point. In the analyzed groups, high average group indices of the maximum corrected visual acuity were established, which allows us to speak about the safety of the photopic (cone) component of the visual analyzer. **Conclusion.** The pattern of photosensitivity disorders, the topography of the location of the loci of local defects revealed by the short-wave infrared perimetry, indicate that the earliest signs of optical neuropathy are manifested at the level of photoreceptors — selectively in the S-cones. Decreased sensitivity to blue stimulus (440 nm) refers to an acquired color anomaly called tritanopia; which can be present with high visual function, is most often associated with a decrease in the number of S-cones and a deficiency of retinol (the source of cyanolab synthesis).

Keywords: shortwave infrared perimetry, primary untreated hypothyroidism, primary untreated thyrotoxicosis

For citation: Likhvantseva V.G., Trubilin V.N., Korosteleva E.V., Kapkova S.G., Vygodin V.A. Features of Visual Dysfunctions in Patients with Primary Hypothyroidism and Thyrotoxicosis. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(3):584–593. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-584-593

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Оптическая нейропатия (ОН) — собирательное понятие, объединяющее различные заболевания, сопровождающиеся зрительными дисфункциями, вызванными нарушением работы зрительного анализатора. Список причинных факторов, запускающих механизмы развития ОН, включает нарушение аксонального транспорта, интоксикацию, гиперактивацию перекисных процессов в нейронах, эксайтотоксические, нейротоксические и иммунные реакции, ишемические и метаболические нарушения в сетчатке. ОН развивается при глаукоме, передней и задней ишемической нейропатии, токсических невритах, компрессии или травме зрительного нерва в орбите.

Вероятность развития ОН при тиреоидных дисфункциях дискутируется в литературе на протяжении нескольких десятков лет. И если дистиреоидная оптическая нейропатия (ДОН), развивающаяся как следствие компрессионного апикального синдрома при эндокринной офтальмопатии (ЭОП), сегодня не вызывает сомнения, то манифестация дистиреоидной оптической нейропатии без ЭОП (аутоиммунное воспаление орбиты отсутствует) на фоне тиреоидных дисфункций для многих экспертов не очевидна. Есть факты как подтверждающие, так и опровергающие эту связь [1–8].

Цель: изучить распространенность и характер зрительных дисфункций у больных первичным гипотиреозом и тиреотоксикозом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 54 пациента (108 глаз) с тиреоидными дисфункциями. Пациенты были разделены на 2 группы. В I группу вошли 32 человека (64 глаза) с первичным нелеченым гипотиреозом (ПГТ) в возрасте от 23 до 60 лет, из них: 8 мужчин (25 %), 24 женщины (75 %) (табл. 1), средний возраст — 37,1 ± 11,6 года. Группа II была представлена 22 пациентами (44 глаза)

Таблица 1. Характеристика больных

Table 1. Patients characteristics

Анализируемый показатель / Analyzed indicator (*Mср.* = *M* ± *m*)	ПГТ (64 глаза) / PHT (64 eyes)		ПТТ (44 глаза) / PTT(44 eyes)	
Возраст / Age	37,1 ± 11,6		46 ± 11,1	
Возрастной коридор / Age range	23–64 года		26–62 года	
Соотношение мужчин : женщин / The ratio of men : women	25 % : 75 %	1:3	18 % : 82 %	1:4,5
Соотношение миопы — гиперметропы — эмметропы / Correlation: myopia-hyperopia-emmetropia	8 — 6 — 86 %		12 — 9 — 79 %	
Среднегрупповой ТТГ (мЕд/л) / Medium group TSH(m/l)	14,47 ± 2,46		0,10 ± 0,04	
Среднегрупповой св.Т4 (пмоль/л) / Medium group T4 (pmol/l)	7,38 ± 0,76		51,73 ± 9,02	
Среднегрупповой св.Т3 (пмоль/л) / Medium group T3 (pmol/l)	5,41 ± 0,21		5,79 ± 0,42	

с первичным нелеченым тиреотоксикозом (ПТТ) в возрасте от 26 до 62 лет, из них: 4 мужчин (18 %), 18 женщин (82 %), средний возраст — 46,0 ± 11,1 года.

Эндокринное заболевание диагностировали эндокринологи на основании анамнеза, осмотра, лабораторного уровня тиреоидных (св.Т4, св.Т3) и тиреотропного гормонов (ТТГ/TSH), показателей антител (АТ) к рецепторам тиреотропного гормона (рТТГ), тиреопероксидазе (ТПО), тиреоглобулину (ТГ), данных ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы (ЩЖ). Уровни ТТГ, св.Т4, св.Т3 определяли методом усиленной люминесценции с помощью автоматического анализатора Vitros (“Johnson and Johnson”). Границы нормы составляли для: ТТГ 0,25–3,5 мЕд/л, св.Т4 — 9,0–20,0 пмоль/л, св.Т3 — 4,26–8,1 пмоль/л. АТ к рТТГ определяли радиорецепторным методом (ТРАК) на наборах Brahms (Германия). Уровни АТ к рТТГ до 1 (мЕд/л) принимали за отрицательный результат, 1–1,5 (мЕд/л) — как серую зону, более 1,5 (мЕд/л) — за положительный результат.

В исследование вошли пациенты со стажем эндокринного заболевания не более 1 года (в соответствии с анамнезом).

Исключали эндокринную офтальмопатию — аутоиммунное воспаление орбиты, способное вызвать ОН, при объемно-динамической мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) орбиты на аппарате Siemens Emotion 16 как одну из возможных причин ДОН. Каждую орбиту оценивали в трех проекциях: аксиальной, корональной, сагиттальной, толщина среза — 0,25 мм.

Кроме того, исключали глаукомную оптическую нейропатию методами оптической когерентной томографии сетчатки, периметрии, тонометрии и тонографии.

Исключали иную глазную патологию, приводящую к зрительным дисфункциям, включая макулопатию и помутнения оптических сред, способных повлиять на результаты.

Фотопический (суммарный колбочковый) компонент зрительных функций анализировали по максимально корригируемой остроте зрения.

Поле зрения анализировали, используя двухуровневую стратегию исследования. На 1-м уровне в качестве скрининговой методики применяли статическую автоматизированную периметрию (САП, Octopus 900, Interzeag AG, Швейцария) с программой 32, позволявшей проанализировать центральное поле зрения от 0 до 30° от точки фиксации [9].

На 2-м уровне выполняли специализированную коротковолновую инфракрасную периметрию (SWAP) с крупным стимулом синего цвета (440 нм) размером V по Гольдману на ярко-желтом фоне освещенностью 315 апостиль (100 кд/м^2). САП и SWAP проводили последовательно друг за другом в течение дня с интервалом в 1 час. Для исключения ложноположительного результата, в случае выявления нарушений SWAP периметрией, исследование повторяли на следующий день.

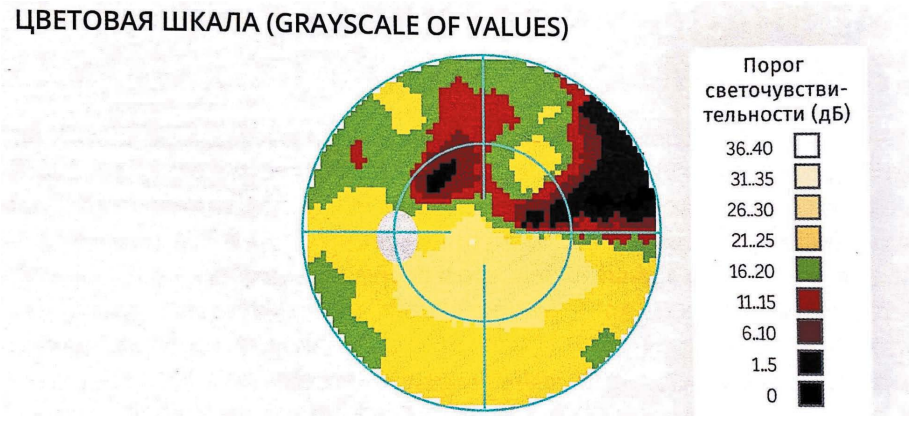


Рис. 1. Цветовая шкала и пороги светочувствительности в дБ [9]

Fig. 1. Color scale and sensitivity thresholds in dB [9]

Использовали цветовую шкалу нарушений, отображавшую абсолютные значения порогов светочувствительности для интуитивной оценки величины, формы и глубины дефекта. Каждый цвет символизировал диапазон светочувствительности с шагом в 5 дБ, белый цвет отражал наиболее высокую светочувствительность, черный — полное ее отсутствие (абсолютные дефекты, рис. 1). Шкала позволяла выразить потерю чувствительности

Таблица 2. Характеристика больных

Table 2. Patients characteristics

Анализируемый показатель / Analyzed indicator (*Mср.* = *M* ± *m*)	ПГТ (64 глаза) / PHT (64 eyes)	ПТТ (44 глаза) / PTT (44 eyes)	Достоверность различий / Credibility differences
Острота зрения / Visual acuity	0,98 ± 0,01	0,86 ± 0,04	p<0,001

в цвете и в процентах от нормы. Кроме того, такой подход обеспечивал визуализацию топографической карты паттерна периметрических дефектов. Нарушения светочувствительности градуировали следующим образом: статус «диффузное снижение светочувствительности» присваивали при показателях более 30 дБ, скотому 1-го порядка диагностировали при показателях от 30 до 21 дБ, скотому 2-го порядка — от 20 до 16 дБ, скотому 3-го порядка — менее или равно 15 дБ [9].

Помимо этого, оценивали индексы периметрии: MS — средний показатель световой чувствительности (Mean sensitivity), MD — средний дефект световой чувствительности (Mean defect), sLV — показатель, отражающий глубину скотом (Loss variance).

Наряду с частотой обнаружения ДОН в группах изучали общие закономерности зрительных дисфункций. Анализировали все пошагово: сначала высчитывали среднесуммарное значение светочувствительности каждой (n = 74) тестируемой точки поля зрения в дБ в обеих группах, окрашивая эту точку на схеме согласно цветовой шкале (см. выше). Затем изучали топографию расположения одноцветных кластеров с относительной потерей светочувствительности и форму фокальных дефектов. Далее оценивали степень тяжести нарушений светочувствительности по совокупным признакам: среднесуммарному значению светочувствительности каждой тестируемой точки, MS, MD, sLV.

МЕТОДЫ СТАТИСТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Результаты анализировали с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США), применяя стандартные алгоритмы вариационной статистики, включая корреляционный анализ и анализ сопряженности, а также различные типы межгруппового сравнения характера распределения изучаемых показателей. Межгрупповые различия показателей, измеренных по интервальной шкале, рассчитывали методом t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Корреляционную связь между показателями, измеренными по номинальной или ранговой шкале, оценивали с помощью таблиц сопряженности с расчетом нескольких модификаций критерия хи-квадрат, коэффициентов сопряженности Крамера, Спирмана, Пирсона и tau-B Кендалла.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируемые группы имели высокие среднегрупповые показатели максимально корригируемой остроты зрения, что позволило говорить о сохранности фотопического (колбочкового) компонента зрительного анализатора (табл. 2). Вместе с тем имела место статистически значимая межгрупповая разница (p < 0,001) с более высокими зрительными функциями при ПГТ.

При обследовании больных методом САП признаки ОН в обеих группах обнаруживались редко — в 7 % случаев, чего нельзя было сказать о SWAP периметрии. Инфракрасная коротковолновая периметрия позволяла диагностировать нарушения в 93 % случаев (p < 0,001). Расчет специфичности и чувствительности по формуле Байеса (С = ИО/ИО + ЛП × 100 %, где С — специфичность, ИО — истинно отрицательный результат, ЛП — ложноположительный результат) показал высокие диагностические возможности SWAP периметрии: 50 и 92,6 % соответственно. На SWAP периметрии признаки ДОН в обеих группах проявлялись диффузным снижением светочувствительности и фокальными дефектами различной глубины (рис. 2, 3), в основном скотомами 1–2-го порядка.

При ПГТ глубина депрессии диффузного снижения светочувствительности нарастала от центра к периферии, соответственно среднесуммарный показатель светочувствительности в дБ уменьшался от 29 до 20. На схеме суммарного поля зрения дефекты, окрашенные по цветовой шкале, обретали концентрическую форму (рис. 2). Аналогичная закономерность просматривалась у больных ПТТ, но с большей глубиной депрессии (в дБ). Это проявлялось уменьшением количества точек со среднесуммарными значениями в диапазоне 26–30 дБ с 30 до 3–6 за счет увеличения количества точек со среднесуммарными значениями 20–25 дБ в центре поля зрения. Визуально площадь бледно-желтого кластера с относительной потерей светочувствительности 1-й степени при тиреотоксикозе была намного уже аналогичного кластера в группе гипотиреоза (рис. 2). Наличие на периферии суммарного поля зрения при ПТТ кластеров зеленого (скотомы 2-го порядка) и коричневого цвета (скотомы 3-го порядка) и их отсутствие при ПГТ говорили о том, что дисфункции при ПТТ протекают тяжелее. Порог чувствительности во многих тестируемых точках опускался ниже 16 дБ, что практически не встречалось при ПГТ. Заметим, в обеих группах мы не выявили тотальной депрессии (абсолютная потеря светочувствительности до 0 дБ) ни в одной из тестируемых точек в пределах 30° от центра фиксации. В целом, представленные результаты позволили говорить о том, что при ПТТ развившиеся фокальные дефекты были глубже, а площадь поражения — шире. Это подтверждал также показатель MD (средний арифметический дефект светочувствительности во всех тестируемых точках поля зрения) ПТТ, достоверно превышающий аналогичный показатель ПГТ:

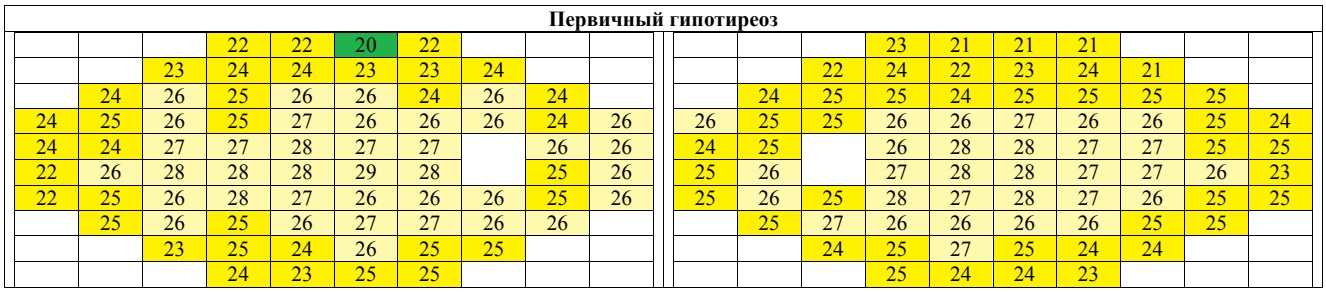


Рис. 2. Средние показатели дБ в каждой точке у больных ПГТ, правый и левый глаз

Fig. 2. Average dB values at each point in patients PHT with right and left eyes



Рис. 3. Средние показатели дБ в каждой точке у больных ПТТ, правый и левый глаз

Fig. 3. Average dB values at each point in patients PTT with right and left eyes

3,38 ± 0,48 против 1,54 ± 0,20 (p < 0,001, табл. 3), а также MS (средний показатель порога светочувствительности), для сравнения: 19,90 ± 0,447 против 22,04 ± 0,41 дБ при гипотиреозе (p < 0,001). Выраженность очаговых изменений по данным sLV при ПТТ также достоверно превышала показатели гипотиреоза: 3,34 ± 0,18 против 1,96 ± 0,15 (p = 0,00005, p < 0,001).

Выявляемые дефекты поля зрения (по среднесуммарным показателям в тестируемых точках) демонстрировали высокую конгруэнтность на парных глазах (рис. 2, 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы посвятили наши исследования изучению распространенности и характера зрительных дисфункций у пациентов с ПГТ и ПТТ. Зрительные дисфункции анализировали по максимально корригированной остроте зрения и данным периметрии. Поле зрения изучали двумя видами периметрии с различными световыми стимулами и фоновой освещенностью: САП и SWAP. Такой подход позволял определить тип нейронов, вовлеченных в патологический процесс при ДОН.

Выбранный нами тестовый паттерн (Программа 32) позволял провести дифференциальную диагностику с охватом наиболее широкого спектра заболеваний, сопровождающихся изменениями поля зрения: глаукомы, нейроофтальмологической и макулярной патологии. Мы полагали, что наиболее ранние изменения ДОН могли быть выявлены в пределах 30° от точки фиксации, где, как известно, расположена бóльшая часть нервных волокон и максимальный спектр типов нейронов сетчатки [9]. Кроме того, форма и топография дефектов, расположенных в центре, в случае их обнаружения позволила бы уточнить уровень поражения и специфические особенности ДОН.

По данным зарубежных коллег [2] и собственным наблюдениям [10], рекомендации по выявлению ДОН с помощью таких популярных тестов, как тест Ишихара, не всегда срабатывают. К тому же они не дают количественную оценку выявленных нарушений и их динамику на фоне лечения. Так, McKeag и соавт. выявили снижение остроты зрения у 71 % пациентов с определенной ДОН, еще у 71 % пациентов с возможной ДОН и только у 13 % пациентов с отсутствием ДОН [3]. При этом

Таблица 3. Периметрические показатели

Table 3. Perimetric indicators

Анализируемый показатель / Analyzed indicator (*Mcp.* = *M* ± *m*)	ПГТ (64 глаза) / PHT (64 eyes)	ПТТ (44 глаза) / PTT (44 eyes)	Достоверность различий / Credibility differences
MD	1,54 ± 0,20	3,38 ± 0,48	p < 0,001
MS	22,04 ± 0,41	19,90 ± 0,44	p < 0,001
SLV	1,96 ± 0,15	3,34 ± 0,18	p < 0,001

цветовое зрение нарушалось у 80 % пациентов с определенной ДОН, 56 % — с возможной ДОН и 7 % — в отсутствие ДОН. Заметим, среди экспертов до сих пор нет единого мнения относительно того, на какие же цвета следует ориентироваться в диагностике ранней ДОН. Одни уверяют, что раньше всего происходит сатурация красно-зеленого цвета, другие считают, что сине-желтого [2, 3]. Большинство исследователей склонны считать, что красно-зеленый дефицит является результатом поражения ганглиозных клеток сетчатки, зрительного нерва и/или зрительного пути. Сине-желтый дефицит, напротив, ассоциируется с поражением фоторецепторов и наружного плексиформного слоя [11, 12]. Этот вывод вполне согласуется с правилом Köllner, согласно которому пациенты с заболеваниями сетчатки, особенно макулы, как правило, испытывают трудности в дискриминации оттенков сине-желтой шкалы, а пациенты с расстройством зрительного нерва сталкиваются с проблемами в дискриминации красно-зеленых цветов [11]. Это правило начиная с 1912 года продемонстрировало свою правоту.

Вместе с тем накопились факты исключений. Одним из них стали случаи оптического неврита. Согласно данным экспертов группы Optic Neuritis Treatment Trial, большинство больных с оптическим невритом в острой фазе заболевания имели смешанные дисхромазии красно-зеленого и сине-желтого цвета [12]. Другим исключением стали хронический отек сосочка зрительного нерва и передняя ишемическая ОН, вызывающие нарушения в селективном сине-желтом цветовом зрении [12]. В связи с этим в ранней диагностике ОН любой этиологии предпочтительны диагностические технологии, дающие комплексную оценку с указанием характера дисфункции и их количественного эквивалента, типа цветоаномалии, если таковая присутствует. Такая информация позволила бы уточнить уровень поражения зрительного анализатора, его предполагаемые патогенные механизмы и наметить подходы к лечению [3].

В своих предыдущих исследованиях мы использовали SWAP и убедились в высокой специфичности и чувствительности метода в ранней диагностике ДОН при эндокринной офтальмопатии (ЭОП), вызванной компрессией зрительного нерва [10, 13]. Заметим, в большинстве случаев диагноз ДОН при ЭОП удавалось установить как по снижению остроты зрения, так и по периметрическим дефектам на САП. У пациентов с ПГТ и ПТТ с высокой остротой зрения рассчитывать на выявление ранней ДОН в отсутствие компрессии и аутоиммунного воспаления орбиты не представлялось возможным.

Возрастной коридор и изложенный выше принцип отбора пациентов с тиреоидными дисфункциями позволял исключить ранние изменения глаукомного характера и ложнопозитивные результаты SWAP, обусловленные катарактальными изменениями. Данные МСКТ исключали ЭОП.

Результаты коротковолновой периметрии разные авторы интерпретируют по-разному. Одни исследователи полагают, что, поскольку яркая желтая подсветка «выключает» чувствительные к красной и зеленой части спектра колбочки, не влияя на «голубые», то SWAP тестирует изолированно «функциональное состояние колбочек, наиболее чувствительных к синей части спектра, и соответствующих ганглиозных клеток, избирательно чувствительных к синей части спектра» [14]. Другие эксперты считают, что SWAP предполагает «оценку отдельных зрительных функций, находящихся в компетенции определенной субпопуляции ганглиозных клеток — S-ганглиоцитов. Аксоны этих клеток принимают участие в образовании нижне- и верхнетемпорального сектора головки зрительного нерва» [15].

В своей интерпретации мы опирались на современные представления о работе зрительного анализатора (см. ниже) и последние открытия в области биологии фотосенсорных систем. Полагаем, что некоторые из них уместно изложить для понимания логики наших умозаключений. За последнее время информация о специализированных фоторецепторах и S-ганглиозных клетках, чувствительных к синему свету, значительно расширилась. S-ганглиозная клетка была открыта и изучена сравнительно недавно. Ей был присвоен статус третьего фоторецептора, располагающегося в ганглиозном слое сетчатки (ipRGC, intrinsically photosensitive retinal ganglion cells), синаптически связанного с колбочками, палочками и мозгом (кониоцеллюлярными клетками наружного коленчатого тела) [16–20]. ipRGC — не что иное, как своеобразный визуальный датчик яркости, расположенный во внутренней поверхности сетчатки, активизирующийся при освещении [17]. К настоящему дню доказаны три функции ipRGC.

1. Клетка ipRGC вносит свой вклад в работу зрительного каскада, не формируя зрительные образы, а регулируя работу колбочек по восприятию спектра коротковолновых лучей (сине-фиолетовых). Пропуская нормальные лучи спектра с длиной волны более 498 нм, ipRGC перенаправляет их в зону восприятия синих лучей колбочек-S, блокируя при этом лучи с длинами волн менее 498 нм. Ранее полагали, что пик спектральной чувствительности рецептора (ipRGC) находится между 460 и 484 нм, другие авторы указывали на длину волны ≤420 нм. F. Zaidi и S.W. Lockley и соавт. уточнили длину волны — 481 нм. Таким образом, в отличие от других нейронов сетчатки — ганглиозных клеток и биполяров, ipRGC являются светочувствительными, а в отличие от других фоторецепторов сетчатки, ipRGC постоянно пребывают в возбужденном состоянии, даже на фоне блокирования «классических» палочек и колбочек фармакологическими агентами. Следует подчеркнуть, что основная функциональная роль ipRGC — не создание оптических изображений; эта функция эволюционно закреплена за палочками

и колбочками, расположенными на фокальной поверхности сетчатки. В отличие от них, ipRGC обеспечивают устойчивое представление об окружающем потоке световой и цветовой информации, величине его интенсивности и спектре [17, 18].

2. Обеспечивая оценку потока световой и цветовой информации в мозге, ipRGC играют главную роль в синхронизации циркадных биоритмов в течение суточного цикла. Информацию об освещенности они посылают через ретиногипоталамический тракт в главный отдел циркадных ритмов мозга — супрахиазматическое ядро гипоталамуса (suprachiasmatic nucleus SCN) [19]. Физиологические свойства этих нервных клеток обусловлены их специфической чувствительностью к синему свету и являются механизмом, регулирующим циркадные ритмы [19]. Известно, что при уменьшении освещенности кривая относительной спектральной чувствительности глаза сдвигается в голубую область, и в сумерках максимум спектральной чувствительности глаза приходится на λ = 515 нм. Это явление называется эффектом Пуркинье. На этом природном светооптическом феномене и светочувствительности ipRGC к голубому свету и построен механизм контроля регуляции циркадных ритмов. Содержащийся в ipRGC фотопигмент меланопсин возбуждается синей частью видимого спектра (~481нм), на который ipRGC отвечают импульсом.

3. Третьей функцией ipRGC является передача возбуждения, вызванного голубым светом, по отдельному нервному пути в мозг, что обеспечивает реакцию сужения зрачка и контроль потока света в глаз. ipRGC участвуют в процессе подавления «засветок» от внезапного, слишком интенсивного освещения (взгляд на солнце, электросварку, луч прожектора и т.д.) благодаря регуляции выделения гормона мелатонина шишковидной железой [18].

При полной утрате фоторецепторов — колбочек и палочек — клетки ipRGC могут функционировать как независимые и изолированные фоторецепторы, выполняя при этом частично зрительные функции [17, 18]. Таким образом, установлено, что в работе зрительного каскада у человека принимают участие три вида фоторецепторов: экстерорецепторы колбочки, экстерорецепторы палочки, фоторецепторы сетчатки ipRGC.

Распознавание цветов и их оттенков совершается в зрительных рецепторах с участием оптических пигментов и трех видов колбочек, соответствующих трем «основным» цветам: L, M и S. Три типа «колбочек» (L, M и S) проявляют чувствительность к трем основным цветам видимого спектра: красно-оранжевому (600–700 нм); зеленому (500–600 нм); синему (400–500 нм) (рис. 4) [19, 20].

Кривые спектральной чувствительности колбочек L, M и S частично перекрываются. Благодаря этому развивается эффект метамерии, проявляющийся в том, что очень сильный свет возбуждает все 3 типа рецепторов и воспринимается как излучение слепяще-белого цвета [21, 22]. Монохроматический свет с разной длиной волны по-разному стимулирует эти типы колбочек. Например, желто-зеленый свет в равной степени стимулирует колбочки L- и M-типов, слабее стимулирует колбочки S-типа. Красный свет стимулирует колбочки L-типа, слабее — колбочки M-типа, почти не стимулирует колбочки S-типа; зелено-голубой свет отлично стимулирует палочки и рецепторы S-типа, слабее — рецепторы M-типа и L-типа. Комбинации возбуждений этих «приемников разных цветов» дают ощущения всей гаммы цветовых оттенков (рис. 4).

Установлено, что белый стимул САП активирует все типы нейронных клеток сетчатки [14], в то время как SWAP — только синие колбочки. Низкая чувствительность САП (7 %) и высокая чувствительность SWAP периметрии (93 %) в ранней диагностике ДОН позволяет говорить о том, что, в отличие от глаукомной ОН, мишенью патогенных механизмов ДОН является не ГКС, а фоторецепторы, в частности колбочки-S. Именно их

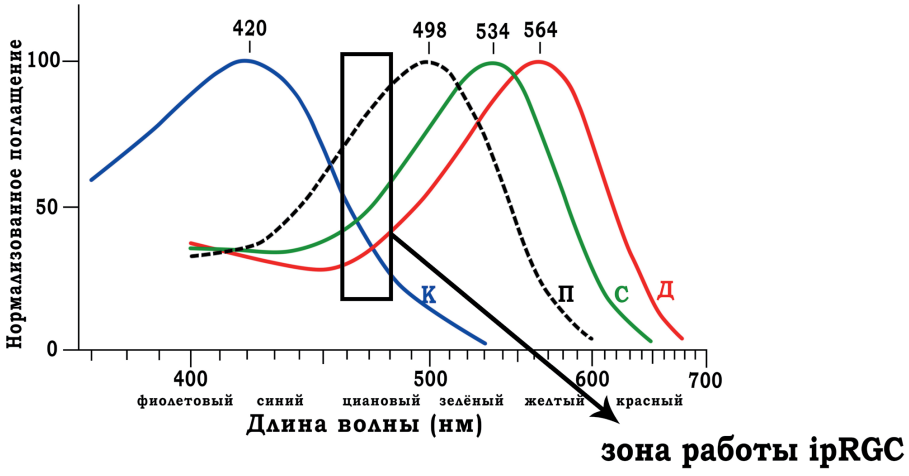


Рис. 4. Кривые спектральной чувствительности колбочек L, M, S [21]

Fig. 4. The spectral sensitivity curves of the cones L, M, S [21]

активация происходит при SWAP. Это вполне согласуется с упомянутым правилом Köllner. Иными словами, полученные нами данные свидетельствуют о том, что наиболее ранние зрительно-функциональные нарушения, ассоциированные с тиреоидными дисфункциями, проявляются на уровне фоторецепторов. Более того, диффузное снижение светочувствительности с углублением депрессии от центра к периферии и снижением среднесуммарного показателя светочувствительности в тестируемых точках с 29 до 20 дБ, выявляемое SWAP-периметрией и не выявляемое САП, указывает на избирательное поражение S-колбочек и возможное вовлечение в патологический процесс ipRGC.

Заметим, если принять нашу интерпретацию за истину, то можно объяснить и топографию выявленных нами нарушений светочувствительности (рис. 2, 3). Колориметрическая карта зрительных нарушений (рис. 2, 3) демонстрирует отсутствие или слабую депрессию суммарных показателей светочувствительности в тестируемых точках фовеа по сравнению с центральной периферией в радиусе 25–30° от точки фиксации. Известно, что в радиусе 0,2 мм от центра ямки присутствуют только колбочки M/L; далее — в 0,13 мм от центра к периферийной зоне фовеа расположены колбочки и палочки. Синие колбочки-S, расположенные здесь, составляют ≈ 12 % от числа колбочек M/L. Синяя колбочка-S окружена 8 палочками. С уменьшением их плотности идут колбочки в окружении 6 палочек [23]. Остальные колбочки-S расположены на периферии центральной ямки, они вариабельны по размерам, их плотность по мере удаления от центра к периферии меняется от «0» в фовеа до 20 000 на периферии макулы и 200 000 клеток на мм2 на периферии сетчатки, что и определяет их участие в ночном и периферическом зрении. Таким образом, топография распределения плотности колбочек-S в макуле согласуется с паттерном выявленных периметрических дефектов — снижением светочувствительности, усиливающемся от центра к периферии с формированием широкой, сливающейся, практически кольцевидной зоны относительных локальных дефектов разной степени интенсивности (скотомы 1-го порядка при ПГТ и скотомы 2-го порядка при ПТТ) на границе 30° от точки фиксации.

Следует отметить, что ослабленное восприятие оттенков синего цвета именуется тританопией. Как известно, клинически тританопия проявляется ухудшением зрения в сумерках («куриная слепота»). Причиной приобретенной тританопии чаще всего является снижение количества (доли) колбочек-S в общей массе фоторецепторов и/или дефицит ретинола, который служит субстратом для синтеза всех оптических пигментов, включая цианолаб колбочек-S. Есть сведения, подтверждающие участие тиреоидных гормонов в контроле регуляции пропорции колбочек L, M и S. Вместе с тем мы не исключаем, что гиповитаминоз A, часто присутствующий при тиреоидной патологии, может самостоятельно привести к недостатку цианолаба [24]. По сути, в работе мы столкнулись с субклиническими проявлениями приобретенной тританопии у больных ПГТ и ПТТ. К аналогичным выводам пришли зарубежные коллеги, получившие сходные результаты при ДОН, ассоциированной с ЭОП [24]. Заметим, приобретенная тританопия может присутствовать у пациентов с высокими зрительными функциями [24].

Корреляционный анализ периметрических показателей с максимально корригированной остротой зрения выявил вполне достоверную, хотя и слабую связь между средним отклонением дефекта (MD) от возрастной нормы >6 дБ (r = -0,18121, p < 0,05) и остротой зрения. Мы объясняем это тем, что глубина цветоаномалии должна достичь критических значений, прежде чем это начнет отражаться на остроте зрения. Выявленный факт находит отражение в ранних работах С.В. Кравкова [25]. Полученные нами данные не позволили прийти к какому-либо выводу относительно поражения или вовлечения третьего фоторецептора ipRGC. Хотя основания для рассмотрения этой версии имелись. В частности, установлено, что меланопсин — оптический пигмент ipRGC так же чувствителен к синим лучам (S) света, как и цианолаб колбочки-S. Меланопсин структурно отличается от родопсина палочек и йодопсина колбочек. Вместе с тем, подобно другим фотопигментам, в качестве свет поглощающего хромофора меланопсин также использует 11-цис-ретиналь и его изомеризацию в трансретиналь, индуцированную светом [19, 20]. Проще говоря, функции всех фоторецепторов находятся в прямой зависимости от наличия в организме ретинола. Однако ракурс проведенного исследования не позволил проанализировать функции ipRGC. Для этого требуются тесты на мезопическое зрение и выполнение исследований совсем иного рода. Косвенно вовлечение ipRGC могла бы отразить корреляционная связь с одной стороны, между шириной зрачка, контроль регуляции которого возложен также и на ipRGC, и остротой зрения — с другой стороны. Однако такая взаимосвязь не была подтверждена статистически нашим исследованием.

Таким образом, представленные данные позволяют прийти к следующим выводам.

1. По данным SWAP периметрии распространенность дистиреоидной оптической нейропатии (ДОН) достигает 93 % при тиреоидных дисфункциях. Она проявляется диффузным снижением светочувствительности на синий стимул с нарастанием глубины депрессии от центра к периферии и появлением фокальных дефектов в виде скотом 1-го (ПГТ) и скотом 2-го (ПТТ) порядка на периферии центрального поля зрения в 20–30° от точки фиксации.

2. Высокодостоверная разница между методом SWAP (93 % на синий стимул) и САП (7 % на белый стимул) в выявлении зрительных дисфункций позволяет говорить о высокой чувствительности (92,6 %) и специфичности SWAP (50,0 %) в ранней диагностике ДОН.

3. Паттерн нарушений светочувствительности, топография расположения локусов локальных дефектов, выявленных SWAP-периметрией, свидетельствует о том, что наиболее ранние признаки оптической нейропатии проявляются на уровне фоторецепторов — селективно в колбочках-S.

4. Снижение чувствительности на синий стимул относится к цветоаномалии, именуемой тританопией; приобретенная тританопия чаще всего ассоциируется со снижением количества колбочек-S и гиповитаминозом А (ретинола), что нуждается в дополнительной проверке и отдельных исследованиях.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Лихванцева В.Г. — научное редактирование, написание текста;
Трубилин В.Н. — научное редактирование, написание текста;
Коростелёва Е.В. — написание текста, техническое редактирование, оформление библиографии;
Капкова С.Г. — научное редактирование, написание текста;
Выгодин В.А. — статистический анализ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Smith K.D., Tevaarwerk G.J, Allen L.H. An ocular dynamic study supporting the hypothesis that hypothyroidism is a treatable cause of secondary open-angle glaucoma. *Can. J. Ophthalmol.* 1992;27(7):341–344.
2. Wiersinga W.M., G.J. Kahaly. *Graves' Orbitopathy*. Basel: Karger; 2007.
3. McKeag D. Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). *Br. J. Ophthalmol.* 2007;91:455–458. DOI: 10.1136/bjo.2006.094607
4. He J. Clinical analysis of 106 cases with elevated intraocular pressure in thyroid-associated ophthalmopathy. *Yan Ke Xue Bao.* 2004;20(1):10–14. DOI: 10.2147/opth.s97666
5. Бровкина А.Ф. *Эндокринная офтальмопатия*. М.: Гэотар-Мед; 2008. [Brovkina A.F. *Endocrine ophthalmopathy.* Moscow: Geotar-Med; 2008 (In Russ.)].
6. Duncan K.G. Human trabecular meshwork cells as a thyroid hormone target tissue: presence of functional thyroid hormone receptors. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1999;237(3):231–240. DOI: 10.1007/s004170050224
7. Пантелеева О.Г. Современная концепция механизма развития нарушений зрительных функций при эндокринной офтальмопатии. *Международный эндокринологический журнал.* 2010;27(3):14–16. [Panteleeva O.G. The modern concept of the mechanism of development of visual dysfunctions in endocrine ophthalmopathy. International Endocrinological Journal = *Mezhdunarodnyj endokrinologicheskij zhurnal*. 2010;27(3):14–16 (In Russ.)]
8. Ohtsuka K., Nakamura Y. Open-angle glaucoma associated with Graves disease. *Am J Ophthalmol.* 2000;129:613–617. DOI: 10.1016/s0002-9394(99)00473-0
9. Racette L., Fischer M., Bebie H., Hollo H., Johnson C.A., Matsumoto C. Дайджест поля зрения. Обзор методов периметрии на примере периметра Octopus. М.: Апрель; 2018. [Racette L., Fischer M., Bebie H., Hollo H., Johnson C. A., Matsumoto C. Visual field digest. Review of perimetry methods on the example of Octopus perimeter. Moscow: April; 2018 (In Russ.)]
10. Лихванцева В.Г., Харлап С.И., Коростелёва Е.В., Соломатина М.В. Гемодинамические нарушения в магистральных сосудах глаза и орбиты при эндокринной офтальмопатии как фактор риска развития оптической нейропатии. *Национальный журнал Глаукома.* 2014;3:14–27. [Likhvantseva V.G., Harlap S.I., Korosteleva E.V., Solomatina M.V. Hemodynamic Disturbances in Magistral Eye Vessels and Orbit in Endocrine Ophthalmopathy as a Risk Factor in the Development of Optic Neuropathy. National Journal of Glaucoma = *Natsional´nyi zhurnal glaucoma.* 2014;3:14–27 (In Russ.).] DOI: 10.17116/oftalma2015131432-37
11. Huna-Baron R., Glovinsky Y., Habot-Wilner Z. Comparison between Hardy-Rand-Rittler 4th edition and Ishihara color plate tests for detection of dyschromatopsia in optic neuropathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013;251:585–589. DOI: 10.1007/s00417-012-2073-x
12. Schneck M.E., Haegerstrom-Portnoy G. Color vision defect type and spatial vision in the Optic Neuritis Treatment Trial. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sc.* 1997;38:2278–2289.
13. Лихванцева В.Г., Коростелёва Е.В. Нарушение кровоснабжения глаза на фоне первичного гипотиреоза и первичного тиреотоксикоза. *Офтальмология.* 2019;3:329–335. [Likhvantseva V.G., Korosteleva E.V. Ischemia of the eye on the background of primary hypothyroidism and primary thyrotoxicosis. Ophthalmology = *Oftal'mologiya.* 2019;3:329–335 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2019-3-329-334
14. Щуко А.Г., Пятова Ю.С., Юрьева Т.Н., Грищук А.С. Диагностические критерии формирования глаукомной оптической нейропатии на различных стадиях заболевания. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(6):143–147. [Shchuko A.G., Pyatova Yu.S., Iureva T.N., Grishchuk A.S. Diagnostic criteria for the formation of glaucomatous optic neuropathy at the various stages of the disease. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(6):143–147 (In Russ.)]. DOI: 10.12737/23796
15. Еричев В.П., Антонов А.А. *Клиническая периметрия в диагностике и мониторинге глаукомы.* М.: Апрель; 2016. [Erichev V.P., Antonov A.A. Clinical perimetry in the diagnosis and monitoring of glaucoma. Moscow: April; 2016 (In Russ.)].
16. Curcio C.A., Sloan K.R. Human photoreceptor topography. *The Journal of Comparative Neurology.* 1990;292(4):497–523. DOI: 10.1002/cne.902920402
17. Wong K.Y., Dunn F.A., Berson D.M. Photoreceptor Adaptation in Intrinsically Photosensitive Retinal Ganglion Cells. *Neuron.* 2005;48(6):1001–1010 DOI: 10.1016/j.neuron.2005.11.016
18. Farhan H.Z., Joseph T.H., Stuart N.P., Katharina W., Daniel A., Joshua J.G., George C.B., Gregory-Evans K., Rizzo J.F., Charles A.C., Russell G.F., Merrick J M., Steven W.L. Short-wavelength light sensitivity of circadian, pupillary, and visual awareness in humans lacking an outer retina. *Curr Biol.* 2007;17(24):2122–2128. DOI: 10.1016/j.cub.2007.11.034
19. Gooley J.J, Lu J., Chou T.C., Scammell T.E., Saper C.B. Melanopsin in cells of origin of the retinohypothalamic tract. *Nat. Neurosci.* 2009;4(12):1165. DOI: 10.1038/nn768
20. A. Hendrickson,,D. Troilo, H. Djajadi, A. Springer. 1990; 292(4): 497—523 Expression of synaptic and phototransduction markers during photoreceptor development in the marmoset monkey Callithrix jacchus. The Journal of Comparative Neurology. 2009:512:218-231. DOI: 10.1002/cne.21893
21. Иванова Т.В. *Введение в прикладную и компьютерную оптику. Конспект лекций.* СПб: СПб ГИТМО (ТУ); 2002. [Ivanova T.V. Introduction to Applied and Computer Optics. Lecture notes. SPb: SPb GITMO (TU); 2002 (In Russ.)]. https://books.ifmo.ru/book/818/vvedenie_v_prikladnuyu_i_kompyuternuyu_optiku._konspekt_lekciy.htm
22. Ременко С.Д. *Цвет и зрение*. Кишинев: Карте Молдовеняскэ; 1982. [Remenko S.D. Color and vision. Chisinau: Map Moldoveneaske; 1982 (In Russ.)].
23. Кошиц И.Н., Светлова О.В., Эгембердиев М.Б., Гусева М.Г., Макаров Ф.Н. Морфофизиологические особенности строения макулярной зоны глаза человека и возможный функциональный механизм наведения глаза на резкость. *Российская детская офтальмология.* 2019;2:112–120. [Koshits I.N., Svetlova O.V., Egemberdiev M.B., Guseva M.G., Makarov F.N. Morphophysiological features of the structure of the macular zone of the human eye and the possible functional mechanism of focusing the eye. Russian pediatric ophthalmology = *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya.* 2019;2:112–120 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/2307-6658-2019-2-39-51
24. Garip-Kuebler A., Halfter K., Reznicek L., Klingenstein A., Priglinger S., Hintschich C. Subclinical dysthyroid optic neuropathy: tritan deficiency as an early sign of dysthyroid optic neuropathy. *Br J Ophthalmol.* 2021 Jul;105(7):1019-1023. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-316433
25. Кравков С.В. *Глаз и его работа*. М.: АН СССР; 1950. [Kravkov S.V. The eye and its work. Moscow: USSR Academy of Sciences; 1950 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Лихванцева Вера Геннадьевна
доктор медицинских наук, профессор
ул. Маршала Новикова, 23, Москва, 123182, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Federal Medical-Biological Agency
Institute for Advanced Training of Federal Medical-Biological Agency
Likhvantseva Vera G.
MD, Professor
Marshal Novikov str., 23, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Трубилин Владимир Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой
ул. Маршала Новикова, 23, Москва, 123182, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Federal Medical-Biological Agency
Institute for Advanced Training of Federal Medical-Biological Agency
Trubilin Vladimir N.
MD, Professor, head of Ophthalmology department
Marshal Novikov str., 23, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

ООО «Офтальмологическая клиника»
Коростелёва Екатерина Викторовна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог
ул. Татарская, 33, Рязань, 390044, Российская Федерация

LTD “Ophthalmology Clinic”
Korosteleva Ekaterina V.
PhD, ophthalmologist
Tatarskaya str., 33, Ryazan, 390044, Russian Federation

ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Капкова Светлана Георгиевна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог
ул. Маршала Новикова, 23, Москва, 123182, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Federal Medical-Biological Agency
Institute for Advanced Training of Federal Medical-Biological Agency
Kapkova Svetlana G.
PhD, ophthalmologist
Marshal Novikov str., 23, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Выгодин Владимир Анатольевич
старший научный сотрудник
Петроверигский пер., 10, Москва, 101990, Российская Федерация

National Health and Research Center of Preventive Healthcare
Vygodin Vladimir A.
senior researcher
Petroverigskii lane, 10, Moscow, 101990, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-594-602

поступила 17.02.22
was received 17.02.22

Жидкостная биопсия при увеальной меланоме. Есть ли смысл?





В.Э. Ованесян[1] В.Г. Лихванцева[1,2]

С.И. Рычкова[3], С.А. Сельков[4]

[1] ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

[2] ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

[3] Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

[4] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»
Менделеевская линия, 3, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):594–602**

Цель работы: изучить информативность и целесообразность жидкостной биопсии при увеальной меланоме (УМ). **Материалы и методы.** Выполняли жидкостную биопсию (синоним: биопсия стекловидной жидкости, СТЖ) энуклеированных глаз с УМ. Пробы СТЖ использовали для количественной оценки концентрации про-(IL-8, angiogenin, TNF-α, VEGF, bFGF) и антиангиогенных (IFN-α, TGF-β, IFN-γ) факторов роста методом мультиплексной проточной цитометрии, сравнивали с показателями пациентов с сенильной катарактой. **Результаты.** Жидкостная биопсия предоставила ценную и достоверную информацию о спектре цитокинов и их количественных показателях в СТЖ глаз с УМ. По сравнению с сенильной катарактой в СТЖ глаз с УМ имело место достоверное повышение частоты обнаружения уровня проангиогенных цитокинов TNF-α (80,0 % против 47,5 %, $p < 0,05$; *M*ср ± *m*: 4,3 ± 1,1 пг/мл против 1,4 ± 0,3 пг/мл, $p < 0,05$), ИЛ-8 (100 % против 75 %, $p < 0,01$; 323,2 ± 227,9 пг/мл против 8,5 ± 1,5 пг/мл, $p < 0,001$), ангиогенина (11704,9 ± 1767,7 пг/мл против 2820,15 ± 1404,90 пг/мл, $p < 0,01$), VEGF (100,0 % против 68,2 %; $p < 0,05$; 471,49 ± 154,60 пг/мл против 18,4 ± 3,2 пг/мл, $p < 0,05$) и bFGF (60,0 % против 26,7 %, $p < 0,05$; *M*ср: 44,6 ± 16,2 против 2,7 ± 1,0, $p < 0,001$). В обеих группах больных не выявляли антиангиогенный фактор TGF-β, но концентрация ИФН-γ была обнаружена в пяти из девяти проб на уровне 14,9 ± 12,2 пг/мл, а уровни ИФН-α при УМ были в 4 раза выше: 17,6 ± 3,9 пг/мл против 4,4 ± 0,4 пг/мл ($p < 0,05$). **Заключение.** Жидкостная биопсия глаз с УМ при использовании мультиплексной проточной цитометрии может стать ценным и высокоинформативным инструментом для изучения фенотипов УМ, при разработке и выборе молекулярных мишеней антиангиогенной, иммунной или иной таргетной терапии. Повышенные уровни проангиогенных факторов роста (IL-8, ангиогенина, TNF-α, VEGF и bFGF), выявленные в СТЖ глаз с УМ, свидетельствуют о присутствии одновременно трех механизмов стимуляции ангиогенеза, два из которых не зависят от VEGF, действуют самостоятельно и независимо и могут проявлять синергизм. Недостаточно высокие уровни интерферонов (ИФН-γ и ИФН-α) на фоне отсутствия TGF-β в стекловидной жидкости позволяют думать о том, что подавлен контроль регуляции природного ангиостатического звена ангиогенеза на глазах с УМ. Высокие уровни цитокинов с плюрипотентными (проангиогенными и провоспалительными) свойствами свидетельствуют о том, что при опухолях хориоидеи воспаление может играть роль промотора ангиогенеза.

Ключевые слова: жидкостная биопсия, увеальная меланома, факторы роста, стекловидная жидкость, ангиогенез

Для цитирования: Ованесян В.Э., Лихванцева В.Г., Рычкова С.И., Сельков С.А. Жидкостная биопсия при увеальной меланоме. Есть ли смысл? *Офтальмология.* 2022;19(3):594–602. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-594-602

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Liquid Biopsy for Uveal Melanoma. Does It Make Sense?

V.E. Ovanesyan[1], V.G. Likhvantseva[1,2], S.I. Rychkova[3], S.A. Selkov[4]

[1] Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

[2] A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of FMBA of Russia
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

[3] Burnazyan Medical-Biological University of Innovation and Continuing Education, Federal Medical-Biological Agency
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

[4] Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction named after D.O. Ott
Mendeleevskaya Line, 3, St. Petersburg, 199034, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):594–602**

Purpose: to study the informativeness and appropriateness of liquid biopsy in uveal melanoma (UM). **Material and methods.** Performed a liquid biopsy (synonym: vitreous fluid biopsy, CST) of enucleated eyes with UM. CST samples were used to quantify the concentration of pro-(IL-8, angiogenin, TNF-α, VEGF, bFGF) and antiangiogenic (IFN-α, TGF-β, IFN-γ) growth factors by multiplex flow cytometry. Compared with the indicators of patients with senile cataracts. **Results.** Liquid biopsy provided valuable and reliable information about the spectrum of cytokines and their quantitative indicators in the CTZ of the eyes with UM. Compared with senile cataracts in the vitreous fluid of the eyes with UM, there was a significant increase in the frequency of detection and level of proangiogenic cytokines TNF-α (80.0 % vs. 47.5 %, $p < 0.05$; *M*sr ± *m*: 4.3 ± 1.1 pg/ml against 1.4 ± 0.3 pg/ml, $p < 0.05$), IL-8 (100 % vs. 75 %, $p < 0.01$; 323.2 ± 227.9 pg/ml versus 8.5 ± 1.5 pg/ml, $r < 0.001$), angiogenin (11704.9 ± 1767.7 pg/ml versus 2820.15 ± 1404.90 pg/ml, $r < 0.01$), VEGF (100.0 % vs. 68.2 %; $p < 0.05$; 471.49 ± 154.60 pg/ml vs. 18.4 ± 3.2 pg/ml, $p < 0.05$; 471.49 ± 154.60 pg/ml vs. 18.4 ± 3.2 pg/ml, $p < 0.05$) and bFGF (60.0 % vs. 26.7 %, $p < 0.05$; Msr: 44.6 ± 16.2 vs. 2.7 ± 1.0, $p < 0.001$). In both groups of patients, the antiangiogenic factor TGF-β was not detected, but the concentration of IFN-γ was found in five of the eight samples at the level of 14.9 ± 12.2 pg/ml, and the levels of IFN were 4 times higher: 17.6 ± 3.9 pg/ml against 4.4 ± 0.4 pg/ml ($p < 0.05$). **Conclusions.** Liquid eye biopsy with UM using multiplex flow cytometry can be a valuable and highly informative tool for studying UM phenotypes, in the development and selection of molecular targets for antiangiogenic or other targeted therapies. Elevated levels of proangiogenic growth factors (IL-8, angiogenin, TNF-α, VEGF and bFGF) in vitreous fluid in UM indicate the presence simultaneously of three mechanisms for stimulating angiogenesis, two of which are independent of VEGF, act independently, and may show synergism. Insufficiently high levels of interferons (IFN-γ and IFN-α) against the background of the absence of TGF-β in the vitreous fluid allow us to think that the secretion and control of the regulation of the natural angiostatic link of angiogenesis in the eyes with choroidal melanoma is suppressed. High levels of cytokines with pluripotent (proangiogenic and pro-inflammatory) properties indicate that in choroidal tumors, inflammation may play the role of a promoter of angiogenesis.

Keywords: liquid eye biopsy, uveal melanoma, growth factors, vitreous fluid, angiogenesis

For citation: Ovanesyan V.E., Likhvantseva V.G., Rychkova S.I., Selkov S.A. Liquid Biopsy for Uveal Melanoma. Does It Make Sense? *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3):594–602. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-594-602

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Увеальная меланома — одна из самых злокачественных опухолей человека. Избирательная органотропность в выборе органов инвазии и исключительно гематогенный путь метастазирования этой опухоли в комплексе с чрезвычайно высокой скоростью метастазирования заставляют искать все новые мишени и пути для таргетной терапии [1–4]. Высокая зависимость прогноза с развитием собственной сосудистой сети опухоли обосновывает необходимость изучения особенностей молекулярного ангиогенеза, который, как известно, контролируется и регулируется широким спектром про- и антиангиогенных факторов [5, 6]. В этом аспекте стекловидная жидкость (СТЖ) — один из ценных информативных объектов для изучения опухолевого ангиогенеза и поиска подходов к будущим фармацевтическим стратегиям [7–10]. До недавнего времени было невозможно определить в небольшом количестве стекловидной жидкости (50 мкл) одновременно несколько факторов роста. Однако эта проблема разрешилась с изобретением мультиплексной проточной цитометрии.

Цель: изучить информативность и целесообразность жидкостной биопсии при увеальной меланоме (УМ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования служили 9 глаз с увеальной меланомой (УМ, стадия $T_4N_0M_0$), энуклеированные по причине невозможности выполнения органосохранного лечения. Ни на одном из глаз с УМ не было проведено лечение до энуклеации. Диагноз верифицировали методами визометрии, периметрии, биомикроскопии, офтальмоскопии, УЗИ. На этапе первичной диагностики все больные УМ обследовались у онколога (УЗИ/КТ/МРТ/ПЭТ-КТ) для исключения генерализации опухолевого процесса. Стадию опухоли определяли согласно классификации AJCC (8th Edition, 2017) [11].

Группой сопоставления служили глаза с сенильной катарактой ($n = 38$).

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБУ ГНЦ Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна. У всех пациентов получено информированное согласие на проведение операции и биопсию стекловидного тела, а также использование данных исследования в научных целях.

Стекловидную жидкость забирали до проведения факоэмульсификации катаракты во избежание ятрогенных эффектов, влияющих на состав СТЖ.

В образцах СТЖ больных определяли концентрацию 8 ключевых цитокинов и ростовых факторов, потенциально участвующих в опухолевом ангиогенезе. Использовали тест-систему BD Cytometric Bead Array (BD, США) и восьмицветный проточный цитофлуориметр FACS Canto II (Beckton Dickinson, США). Технология BD Cytometric Bead Array (CBA) позволяет точно и быстро обнаружить большой спектр активных веществ в одном образце биологической жидкости малого объема — 50 мкл. Концентрацию цитокинов определяли методом мультиплексной проточной цитометрии с помощью бус, покрытых антителами к цитокинам IL-8, angiogenin, TNF-α, IFN-α, IFN-γ, VEGF, bFGF, TGF-β в соответствии с инструкцией производителя (BD, США).

Для оценки положения бус использовали флуоресцентные красители APC и APC-Cy7, концентрацию антигена оценивали по интенсивности флуоресценции по каналу красителя PE. В основе метода лежит иммунная реакция антигена (АГ) с антителом (АТ). Микрочастицы определенной интенсивности флюоресценции имеют на своей поверхности АТ к определенному АГ. После инкубации биологического материала с микрочастицами проводят инкубацию с проявляющими АТ. При проведении проточной цитометрии исследуемых образцов происходит разделение специфичных биологически активных веществ, связанных с микрочастицами с дискретной флюоресценцией по трем каналам флюоресценции. Во избежание перекрывания бус по размерам, цитокины были сгруппированы следующим образом:

1. IL-8 (бусы A9), TNF-α (бусы C4), IFN-α бусы (B8)
2. VEGF (бусы B8), bFGF (бусы C5), angiogenin (бусы C4)
3. IFN-γ (бусы B8)
4. TGF-β (бусы B6)

Первая панель — анализ содержания IL-8 (A9), TNF-α (C4), IFN-α (B8):

Измерение проводили на восьмицветном проточном цитофлуориметре FACS Canto II (Beckton Dickinson, США). Данные по прямому и боковому светорассеянию исследуемых бус отражались на двумерной гистограмме FSC/SSC (рис. 1), полученной с монитора цитофлуориметра. Затем выделяли облако бус гейтом P7, а затем события из гейта P7 отображали на двумерной гистограмме APC/APC-Cy7 (рис. 2). В каждом гейте замеряли интенсивность флуоресценции по каналу PE и определяли концентрацию цитокина по сравнению со стандартом, поставляемым производителем.

Вторая панель — анализ содержания VEGF (B8), bFGF (C5), angiogenin (C4):

Данные по прямому и боковому светорассеянию исследуемых бус отражали на двумерной гистограмме FSC/SSC (рис. 3). Выделяли облако бус гейтом P7, а затем события из гейта P7 отображали на двумерной гистограмме APC/APC-Cy7 (рис. 4). В каждом гейте замеряли интенсивность флуоресценции по каналу PE для определения концентрации цитокина по сравнению со стандартом, поставляемым производителем.

Третья панель — анализ содержания IFN-γ (B8):

Данные по прямому и боковому светорассеянию исследуемых бус отражали на двумерной гистограмме FSC/SSC (рис. 5). Затем выделяли облако бус гейтом P7, а после события из гейта P7 отображали на двумерной гистограмме APC/APC-Cy7 (рис. 6). В каждом гейте замеряли интенсивность флуоресценции по каналу PE для определения концентрации цитокина по сравнению со стандартом, поставляемым производителем.

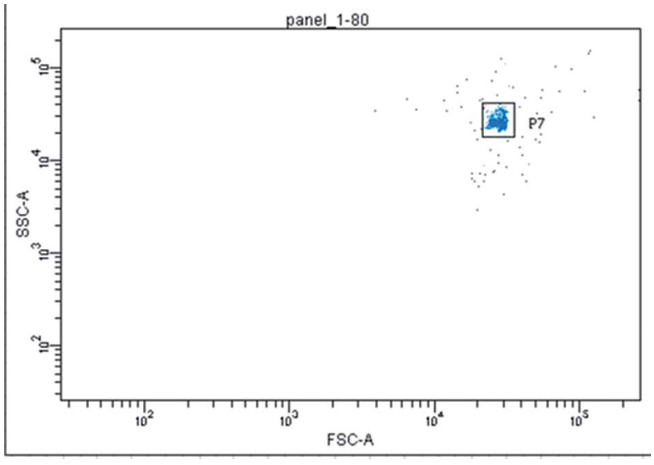


Рис. 1. Двумерная гистограмма в координатах FSC/SSC

Fig. 1. Two-dimensional histogram in FSC/SSC coordinates

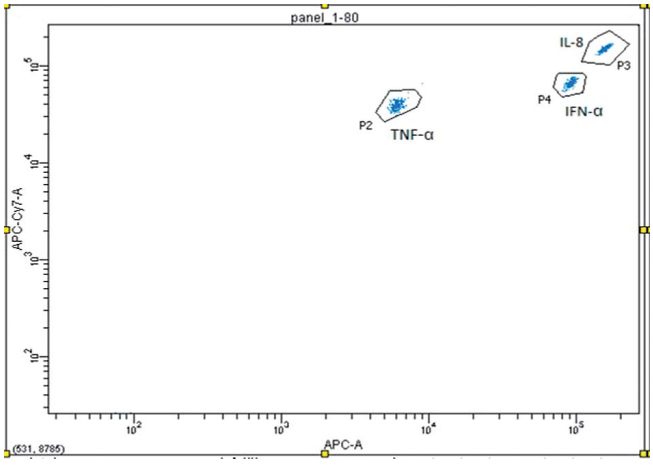


Рис. 2. Распределение бус из гейта P7 в координатах APC/APC-Cy7

Fig. 2. Distribution of beads from gate P7 in coordinates APC/APC-Cy7

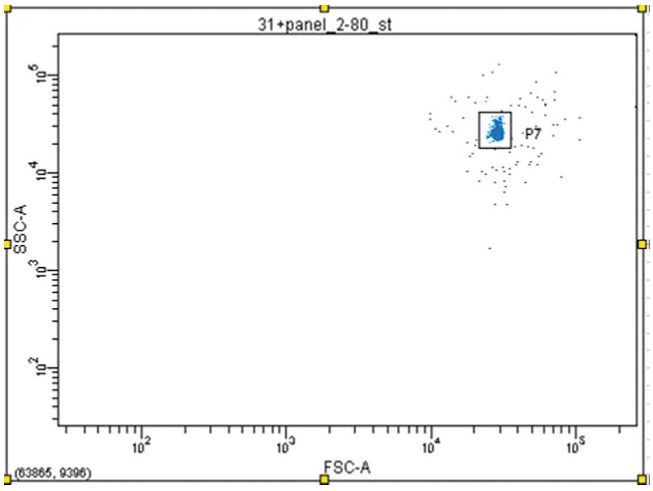


Рис. 3. Двумерная гистограмма в координатах FSC/SSC

Fig. 3. Two-dimensional histogram in FSC/SSC coordinates

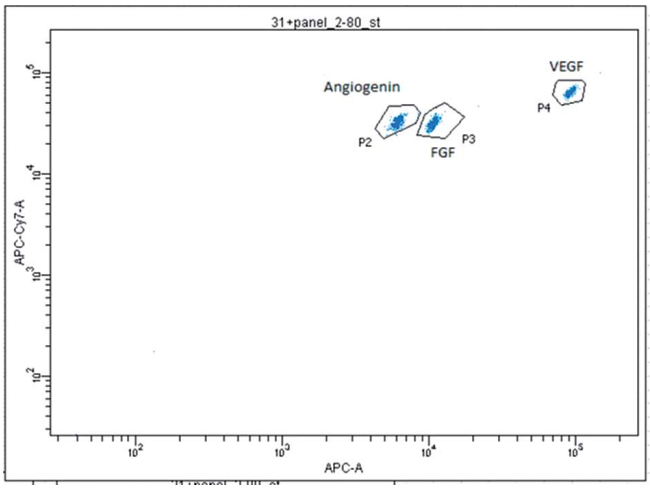


Рис. 4. Распределение бус из гейта P7 в координатах APC/APC-Cy7. Вторая панель

Fig. 4. Distribution of beads from gate P7 in coordinates APC/APC-Cy7. Second panel

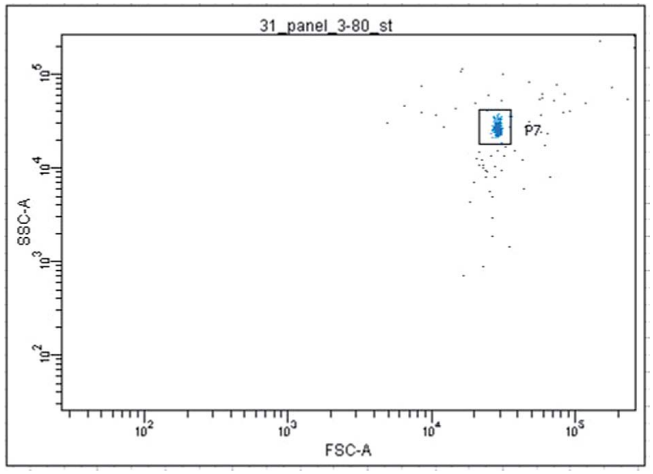


Рис. 5. Двумерная гистограмма в координатах FSC/SSC

Fig. 5. Two-dimensional histogram in FSC/SSC coordinates

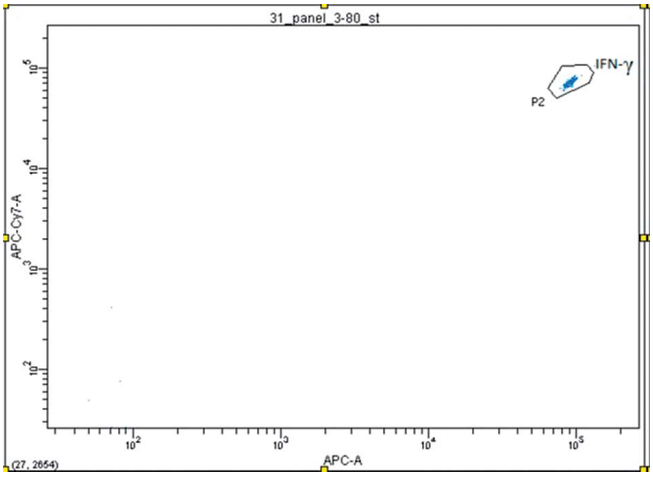


Рис. 6. Распределение бус из гейта P7 в координатах APC/APC-Cy7

Fig. 6. Distribution of beads from gate P7 in coordinates APC/APC-Cy7

Четвертая панель — анализ содержания TGF-β (B6):

Данные по прямому и боковому светорассеянию исследуемых бус отражали на двумерной гистограмме FSC/SSC (рис. 7). Затем выделяли облако бус гейтом P7, а затем события из гейта P7 отображали на двумерной гистограмме APC/APC-Cy7 (рис. 8). В каждом гейте замеряли интенсивность флуоресценции по каналу PE для определения концентрации цитокина по сравнению со стандартом, поставляемым производителем.

Исследования выполняли в лаборатории клинической иммунологии учреждения Российской академии медицинских наук НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта Северо-Западного отделения РАМН (рук. — проф. Сельков С.А.).

Статистический анализ полученных данных проводили при помощи компьютерной программы SPSS. Для сравнения показателей в разных группах пациентов использовали непараметрический критерий Манна — Уитни (*U*-test).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было установлено, что в стекловидной жидкости глаз с УМ, по сравнению с сенильной катарактой, достоверно чаще и на более высоком уровне выявлялись проангиогенные цитокины TNF-α (80,0 % против 47,5 %, $p < 0,05$; *M*ср ± *m*: 4,3 ± 1,1 пг/мл против 1,4 ± 0,3 пг/мл, $p < 0,05$; табл. 1, рис. 9), ИЛ-8 (100 % против 75 %, $p < 0,01$; 323,2 ± 227,9 пг/мл против 8,5 ± 1,5 пг/мл, $p < 0,001$; рис. 10), ангиогенин (11704,9 ± 1767,7 пг/мл против 2820,2 ± 1404,9 пг/мл, $p < 0,01$; рис. 11), VEGF (100,0 % против 68,2 %; $p < 0,05$; 471,5 ± 154,6 пг/мл против 18,4 ± 3,2 пг/мл, $p < 0,001$; рис. 12) и bFGF (60,0 % против 26,7 %, $p < 0,05$; *M*ср: 44,6 ± 16,2 против 2,7 ± 1,0, $p < 0,001$; табл. 1, рис. 13). В обеих группах больных в СТЖ не выявляли антиангиогенный фактор TGF-β, однако ИФН-γ был обнаружен в пяти из девяти проб на уровне 14,9 ± 12,2 пг/мл, а уровни ИФН-α были в 4 раза выше: 17,6 ± 3,9 пг/мл против 4,4 ± 0,4 пг/мл ($p < 0,05$) (табл. 1).

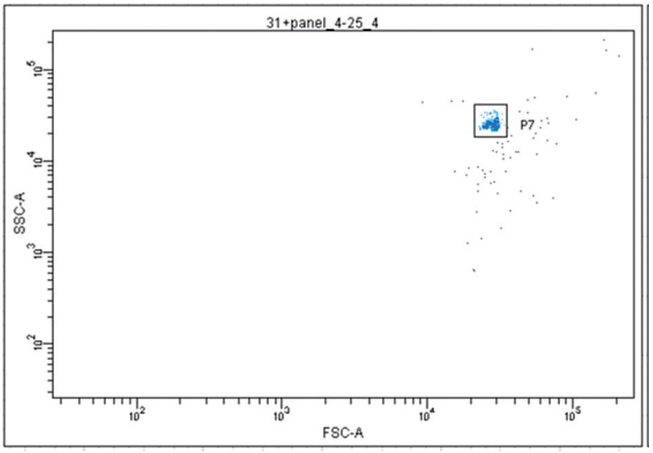


Рис. 7. Двумерная гистограмма в координатах FSC/SSC

Fig. 7. Two-dimensional histogram in FSC/SSC coordinates

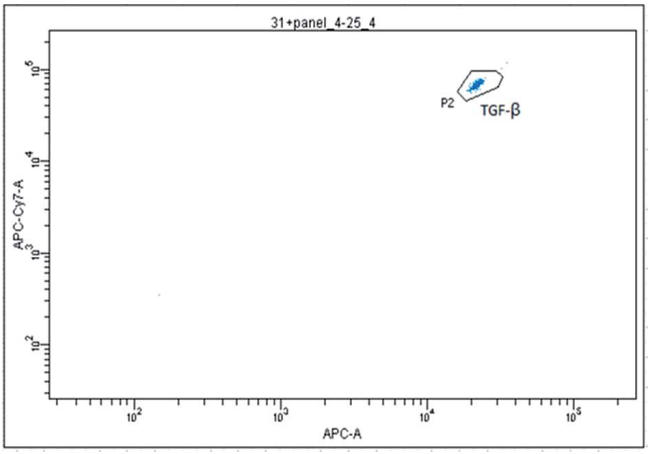


Рис. 8. Распределение бус из гейта P7 в координатах APC/APC-Cy7

Fig. 8. Distribution of beads from gate P7 in coordinates APC/APC-Cy7

Таблица 1. Концентрация факторов роста в стекловидной жидкости при увеальной меланоме

Table 1. Concentration of growth factors in vitreous fluid in uveal melanoma

Нозологическая группа / Nosological group	Показатели	Концентрация, пг/мл / Concentration , pg/ml							
		TNF	IFN-α	IL-8	Angiogenin	VEGF	bFGF	IFN-γ	TGF-β
Увеальная меланома / Uveal melanoma (*n* = 9)	Средние *M* ± *m*	4,3 ± 1,1*	17,6 ± 3,9**	323,2 ± 227,9***	11704,9 ± 1767,7***	471,5 ± 154,7***	44,6 ± 16,3***	14,9 ± 5,4	-
	Станд. отклонение (σ)	2,4	8,8	501,4	3959,6	346,5	36,4	12,2	-
	Me [Q1; Q3]	5,8 [Q1 = 1,6; Q3 = 6,2]	24,0 [Q1 = 6,8; Q3 = 25,2]	76,0 [Q1 = 30,5; Q3 = 739,5]	10129,8 [Q1 = 8278,8; Q3 = 15918,7]	287,0 [Q1 = 193,2; Q3 = 842]	70,8 [Q1 = 0; Q3 = 76]		-
	Коридор значений	3,1–6,3	6,8–25,2	15,4–1321,6	8147,3–18 824,5	143,3–1098,8	0,0–78,8	0,0–25,1	-
	Частота выявления	80 %	83 %	100 %	100 %	100 %	60 %	60 %	0,0 %
Катаракта / Cataract (*n* = 38)	Средние *M* ± *m*	1,4 ± 0,3	4,4 ± 0,4	8,5 ± 1,5	2820,2 ± 319,3	18,4 ± 3,2	2,7 ± 1,1	-	-
	Станд. отклонение (σ)	1,4	1,8	6,7	1404,9	14,2	4,6	-	-
	Me [Q1; Q3]	0,9 [Q1 = 0; Q3 = 2,7]	4,8 [Q1 = 3,8; Q3 = 5,3]	6,9 [Q1 = 4,4; Q3 = 10,1]	2471,1 [Q1 = 1549,6; Q3 = 3855,4]	17,8 [Q1 = 5,4; Q3 = 30,2]	9,3 [Q1 = 0,0; Q3 = 9,3]	-	-
	Коридор значений	0,0–3,3	0,0–6,8	0,0–27,7	848,4–6194,6	0,0–36,7	0,0–11,4	-	0,0–206,3
	Частота выявления	47,5 %	74,3 %	74,3 %	100 %	68,2 %	26,7 %	-	5,3 %

Примечание: * — достоверность различий от катаракты, $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.
Note: * — is the confidence of the differences from group cataract, $p < 0.05$; ** — $p < 0,01$.

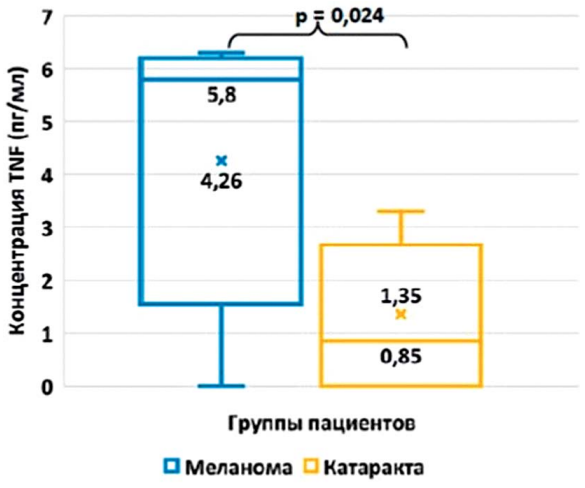


Рис. 9. Диаграмма сравнения концентраций TNF при УМ и катаракте

Fig. 9. Diagram comparing TNF concentrations in UM and cataracts

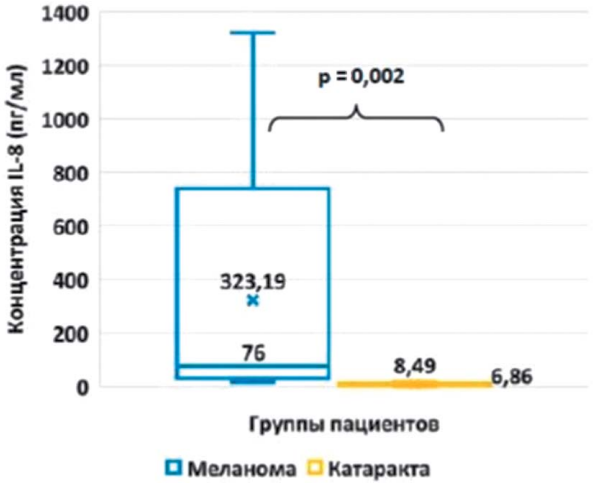


Рис. 10. Диаграмма сравнения концентраций IL-8 при УМ и катаракте

Fig. 10. Diagram comparing IL-8 concentrations in UM and cataracts

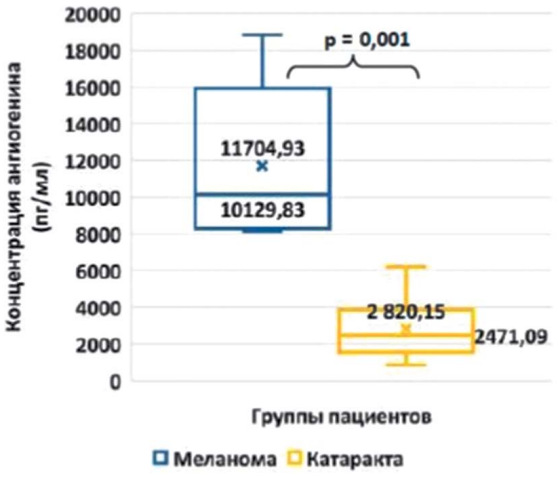


Рис. 11. Диаграмма сравнения концентраций ангиогенина при УМ и катаракте

Fig. 11. Diagram comparing angiogenin concentrations in UM and cataracts

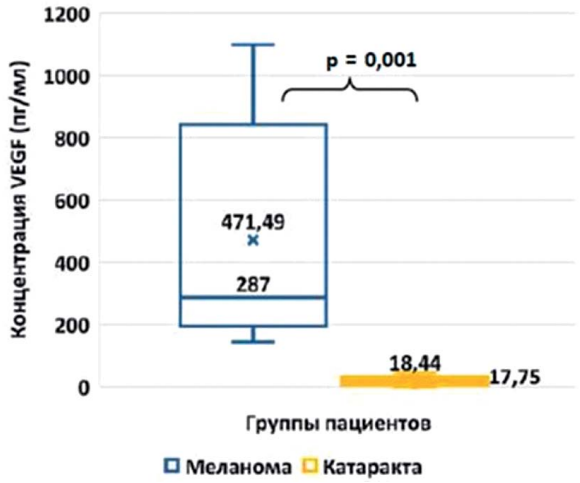


Рис. 12. Диаграмма сравнения концентраций VEGF при УМ и катаракте

Fig. 12. Diagram comparing VEGF concentrations in UM and cataracts

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время мы, как нам кажется, немало знаем про увеальную меланому. Накоплен огромный опыт мирового сообщества офтальмоонкологов. Расширились наши представления о биологии опухоли [5], генетике [12] и их связи с прогнозом [5, 12]. Изучены многие клинические, молекулярные и генетические факторы риска прогрессирования УМ [13]. Вся эта информация нашла отражение в новой классификации AJCC, (8th Edition, 2017) и новых Федеральных рекомендациях по лечению УМ [11]. В нашем распоряжении появились новые инструменты для ранней диагностики УМ (ОКТ и ОКТА) [14] и новые технологии лечения, включая иммунные препараты [15]. Мы хорошо удерживаем локальный контроль УМ [16]. Что это нам дало?

К сожалению, общая тенденция к удлинению выживаемости после диагностики разных типов рака [14, 15] не распространилась на УМ. Так, в период с 1973 по 2009 год, когда данные были стратифицированы по годам постановки диагноза, существенных различий в общей выживаемости не наблюдалось. Пятилетняя относительная выживаемость пациентов с УМ составила 68,9 % [16], 81,6 % [3] и 81,4 % [17] для случаев, диагностированных в Европе (1983–1994 гг.), США (1973–2008 гг.) и Западной Австралии (1981–2005 гг.) соответственно. Таким образом, УМ относится к немногим видам рака со стабильными или растущими показателями смертности в течение последних 40 лет. Прогноз метастатической стадии УМ остается по-прежнему мрачным, со средней общей выживаемостью (ОС) менее года в большинстве случаев [1, 17, 18]. Все это отражает отсутствие нынешних эффективных системных стратегий [1, 19, 20]. Вместе с тем следует отметить появившиеся в базах данных единичные случаи удлинения продолжительности жизни больных с метастазированием

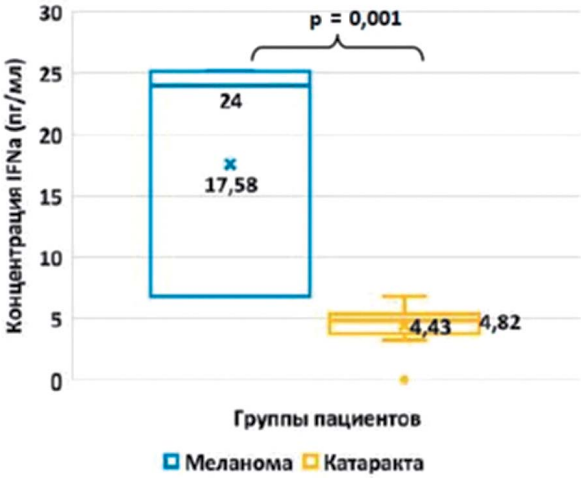


Рис. 13. Диаграмма сравнения концентраций IFN-α при УМ и катаракте

Fig. 13. Diagram comparing IFN-α concentrations in UM and cataracts

УМ на фоне иммунотерапии. Описаны случаи двухлетней выживаемости [21].

Известно, что стратегии иммунотерапии развивались на фоне изучения механизмов иммунного надзора в глазу. Глаз в процессе эволюции создал мощную многоуровневую систему для защиты органа зрения от потока чужеродных антигенов. В глазу работает несколько феноменов иммунной привилегии. Предположительно, клетки УМ используют аналогичные процессы, чтобы избежать иммунного надзора. Что касается врожденного иммунитета, то продукция фактора ингибирования макрофагов (MIF) и TGF-β, добавленная к положительной регуляции MHC класса I, подавляет действие естественных клеток-киллеров (NK). Клетки УМ продуцируют цитокины, такие как IL-6 и IL-10, которые

способствуют дифференцировке макрофагов до подтипа М2, которые способствуют росту опухоли вместо эффективного иммунного ответа. Клетки УМ также нарушают адаптивный иммунный ответ за счет выработки индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), сверхэкспрессии лиганда запрограммированной смерти-1 (PD-L1), изменения экспрессии FasL и устойчивости к перфорину. Этот биологический фон предполагает, что иммунотерапия может быть эффективной в борьбе с УМ только при учете ее иммунного фенотипа [22].

В этом аспекте жидкостная биопсия глаз с УМ с количественным анализом одновременно нескольких стратегически важных иммунных молекул представляется ценным инструментом для сбора информации.

Глаз считается иммунопривилегированным органом; он обладает уникальной способностью защищаться от неконтролируемого воспаления, которое может повредить зрительные функции. Эта иммунная привилегия влияет на иммунный ответ против клеток УМ и обеспечивает механизмы ее ускользания от иммунной системы [23].

Различные факторы играют роль в иммунной привилегии глаза. Например, влага передней камеры богата иммуносупрессивными белками, такими как трансформирующий фактор роста β (TGF-β), вазоактивный кишечный пептид (VIP), α-меланоцит-стимулирующий гормон (α-MSH) и регуляторные белки системы комплемента (CRP). Гематоофтальмический барьер ограничивает доступ воспалительных клеток к глазу. Клетки тканей глаза снижают экспрессию основного комплекса гистосовместимости (MHC) класса Ia во избежание цитотоксических опосредованных реакций лизиса; и, наконец, они экспрессируют PD-L1, который ингибирует Т-клеточно-опосредованную реакцию [24].

Ингибирование иммунного ответа не ограничивается только глазом, и с помощью процесса, называемого переднекамерным иммунным отклонением (ACAID), активные иммунокомпетентные клетки взаимодействуют с иммунной системой, вызывая необычное подавление системного иммунного ответа на появление антигена (АГ) в передней камере. Глаз, тимус, селезенка и симпатическая нервная система также участвуют в ACAID [24]. Цель состоит в том, чтобы смягчить воспаление против АГ, представленных в глазу. Такой «сценарий» представляется эволюционной адаптацией для предотвращения потери зрения.

Теория иммунноредактирования объясняет, как опухоли модифицируют себя и свое микроокружение для того, чтобы уклониться от разрушения иммунными клетками и выжить [25]. Другими словами, иммунноредактирование состоит в изменении иммуногенности опухоли из-за противоопухолевого ответа иммунной системы, в результате этого происходит модификация микроокружения опухоли и появление иммунорезистентных типов опухоли. Механизмы иммунного ускользания, используемые раковыми клетками, могут сильно различаться от опухоли к опухоли [26, 27], и есть убедительные доказательства того, что клетки УМ имитируют механизмы, позволяющие нормальным клеткам поддерживать свою иммунопривилегированность в глазу, и активно используют их, причем не только в глазу, но и в местах метастазирования [28]. Недавно было выявлено существование четырех различных типов моделей взаимодействия опухоли с ее микроокружением на основе наличия или отсутствия инфильтрирующих опухоль лимфоцитов (TIL) и экспрессии PD-L1 — лиганда программированной смерти 1. Ниже представлено описание типов этих моделей по Teng et al. [28]:

Тип I	PD-L1 +	TIL +	Встречается при кожной меланоме; считается, что этот тип в значительной степени реагирует на блокаду контрольно-пропускных пунктов
Тип II	PD-L1 -	TIL -	Иммунная реакция микроокружения отсутствует. Блокада контрольно-регуляторных точек одним агентом не будет успешной из-за отсутствия предсуществовавших Т-клеточных инфильтратов
Тип III	PD-L1 +	TIL -	PD-L1 экспрессируется конститутивно на раковых клетках посредством онкогенной сигнализации; приближен к типу II
Тип IV	PD-L1 -	TIL -	Иммуноустойчивое микроокружение опухоли; альтернативные супрессивные пути могут быть доминирующими

Иммунотерапия оказалась чрезвычайно эффективной при лечении нескольких видов опухолей [26, 27]. Чтобы достичь максимального эффекта терапии, крайне важно иметь более глубокое понимание взаимодействия между иммунной системой и раковыми клетками.

Заметим, некоторые шаги уже предприняты в этом направлении. Так, проанализирован широкий спектр цитокинов в передней камере и продемонстрированы повышенные их концентрации в водянистой влаге глаз с УМ [7–10]. Однако большинство УМ возникает в хориоидее и контактирует со СТЖ. Более того, в отличие от водянистой влаги, которая постоянно замещается и пополняется в результате продукции цилиарным телом, СТЖ более консервативна по составу и, таким образом, может лучше отражать состояние проблемы взаимодействия с УМ. Заметим, только единичные работы такого плана проведены при УМ [29].

Наше исследование носило научно-практический характер; его целью стало изучение восьми стратегически важных цитокинов, контролирующих процессы пролиферации (IFN-α и IFN-γ), воспаления (TNF-α, IL-8, bFGF) и ангиогенеза (VEGF, ангиогенин, TGF-β). Функция ангиогенеза в той или иной мере присутствует у всех восьми цитокинов и носит дозозависимый характер) в опухолях. Попутно мы оценивали информативность жидкостной биопсии в тандеме с мультиплексной проточной цитометрией и иммуногистохимическим анализом (в потенциале) как инструмента верификации модели типа УМ (см. выше) и обоснования подходов к иммунотерапии УМ.

Нами было установлено, что по сравнению с контрольными глазами (глаза с сенильной катарактой) глаза с УМ демонстрируют высокие концентрации в СТЖ ключевых медиаторов воспаления. Многократное

повышение провоспалительных цитокинов ИЛ-8 (≈ в 35 раз) и bFGF (≈ в 20 раз) позволяет думать о том, что воспаление при УМ может играть роль индуктора ангиогенеза и промотора прогрессирования. Однако эта гипотеза нуждается в дополнительном исследовании.

Связь между раком и воспалением была описана еще Вирховом в 1863 году, и с тех пор этот факт ни у кого не вызывает сомнения [30, 31]. Клинически и экспериментально было доказано, что хроническое воспаление усиливает рост, инвазию и метастазирование опухолей. Более того, воспаление признано официальной третьей мишенью для таргетной терапии, наряду с опухолевой популяцией и ее ангиогенезом [31].

В СТЖ мы также определяли уровни наиболее значимых факторов роста ангиогенеза. Было обнаружено, что на глазах с УМ присутствуют высокие концентрации не только ключевого фактора, запускающего ангиогенез — VEGF, уровень которого в 20 раз превышал аналогичные показатели на глазах с катарактой, но и 4-кратное повышение ангиогенина. Ангиогенез, или рост новых кровеносных сосудов из ранее существовавшего сосудистого русла, лежит в основе роста и прогрессирования опухоли и, как полагают, является следствием дисбаланса про- и антиангиогенных стимулов. УМ связана с проангиогенными факторами роста, такими как VEGF и bFGF. Ранее полагали, что VEGF отсутствуют в ткани собственно меланомы [32, 33] в то время как bFGF, напротив, экспрессируется [34]. Однако ранее мы уже продемонстрировали факт иммуногистохимической экспрессии VEGF собственно опухолевыми и эндотелиальными клетками сосудов хориоидеи [35]. Полагаем, что выявленный нами факт объясняет высокие концентрации этого фактора роста в СТЖ.

В целом мы пришли к заключению, что жидкостная биопсия глаз в тандеме с инновационной мультиплексной проточной цитометрией как метод количественного определения одновременно нескольких молекул в небольшом объекте (50 мкл) является хорошим и информативным инструментом для диагностики и верификации модели опухолевого взаимодействия с микроокружением. В перспективе это может стать существенным подспорьем при выработке стратегии лечения метастазирующих форм и выборе иммунотерапии. В перспективе иммунотерапия метастазирующих форм УМ — многообещающая технология при условии грамотного подхода к выбору препарата. В этом аспекте диагностика персонифицированного типа УМ в соответствии с представленной классификацией позволяет более грамотно подойти к иммунотерапии больных с метастазирующей стадией заболевания.

ВЫВОДЫ

Жидкостная биопсия глаз с УМ при использовании мультиплексной проточной цитометрии может стать ценным и высокоинформативным инструментом для изучения фенотипов УМ при разработке и выборе молекулярных мишеней антиангиогенной, иммунной или иной таргетной терапии.

Повышенные уровни проангиогенных факторов роста (IL-8, ангиогенина, TNF-α, VEGF и bFGF) в стекловидной жидкости при меланоме хориоидеи свидетельствуют о присутствии одновременно трех механизмов регуляции ангиогенеза, два из которых не зависят от VEGF, действуют самостоятельно и независимо и могут проявлять синергизм.

Недостаточно высокие уровни интерферонов (ИФН-γ и ИФН-α) на фоне отсутствия TGF-β в стекловидной жидкости позволяют думать о том, что подавлена секреция и контроль регуляции природного ангиостатического механизма ангиогенеза на глазах с меланомой хориоидеи.

Высокие уровни цитокинов с комплексными проангиогенными и провоспалительными свойствами свидетельствуют о том, что при опухолях хориоидеи воспаление может играть роль промотора ангиогенеза. И этот феномен нуждается в учете стратегии лечения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Ованесян В.Э. — сбор материала, написание статьи;
Лихванцева В.Г. — планирование дизайна исследования, редактирование текста;
Рычкова С.И. — статистический анализ результатов, подготовка графиков, библиография;
Сельков С.А. — контроль выполнения и сбор данных лабораторных исследований, участие в расшифровке результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yang J., Manson D.K., Marr B.P., Carvajal R.D. Treatment of uveal melanoma: Where are we now? *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2018;10:1–17. DOI: 10.1177/1758834018757175
2. Aronow M.E., Topham K., Singh A.D. Uveal Melanoma: 5-Year Update on Incidence, Treatment, and Survival (SEER 1973–2013). *Ocul. Oncol. Pathol.* 2018;4:145–151. DOI: 10.1159/000480640
3. Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 2011;118(9):1881–1885. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040
4. Саакян С.В., Мякошина Е.Б. Захарова Г.П, Гарри Д., Выживаемость пациентов с меланомой малых и средних размеров. *Эффективная фармакотерапия.* 2020:16;(21):18–22. [Saakyan S.V., Myakoshina E.B. Zaharova G.P, Garri D. Survival of patients with small to medium-sized melanoma. Effective pharmacotherapy = *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2020:16;(21):18–22 (In Russ)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-21-18-22
5. Amaro A., Gangemi R., Piaggio F., Angelini G., Barisione G., Ferrini S., Pfeffer U. The biology of uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev.* 2017:36:109–140. DOI: 10.1007/s10555-017-9663-3
6. Castet F., Garcia-Mulero S., Sanz-Pamplona R., Cuellar A., Casanovas O., Caminal J.-M., Piulats J.-M. Uveal Melanoma, Angiogenesis and Immunotherapy, Is There Any Hope? *Cancers*. 2019;11:834. DOI: 10.3390/cancers11060834
7. Asencio-Duran M., Dabad-Moreno J.V., Vicandi-Plaza B., Manzano-Muñoz B., Capote-Díez M., Amorena-Santisteban G. The Vitreous Body and Its Role in the Diagnosis of Eye Pathologies Medical Research Archives. 2021;9(9):2–24. DOI: 10.18103/mra.v9i9.2543
8. Lee C.S., Jun I.H., Kim T.I., Byeon S.H., Koh H.J., Lee S.C. Expression of 12 cytokines in aqueous humour of uveal melanoma before and after combined Ruthenium-106 brachytherapy and transpupillary thermotherapy. *Acta Ophthalmol.* 2012;90:e314–e320. DOI: 10.1167/iovs.12-10123
9. Ly L.V., Bronkhorst I.H., van Beelen E. Inflammatory cytokines in eyes with uveal melanoma and relation with macrophage infiltration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:5445–5451. DOI: 10.1167/iovs.10-5526
10. Nagarkatti-Gude N., Bronkhorst I.H.G., van Duinen S.G., Luyten G.P.M., rtine J. Jager M.J. Cytokines and Chemokines in the Vitreous Fluid of Eyes with Uveal Melanoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53:6748–6755. DOI: 10.1167/iovs.12-10123
11. Kivela T., Simpson E.R., Grossniklaus H.E., Jager M.J., Sough A.D., Caminal J.M. Uveal melanoma. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th. New York, Springer: 2017. P. 805–817.
12. Shain H., Bagger M.M., Yu R., Chang D., Liu Sh., Vemula S., Weier J.F., Wadt K., Heegaard S., Bastian B.S., Kiilgaard J.F The genetic evolution of metastatic uveal melanoma. *Nature Genetics*. 2019;51:1123–1130. DOI: 10.1038/s41588-019-0440-9

13. Kaliki S., Shields C.L., Shields J.A. Uveal melanoma: Estimating prognosis Indian Journal of *Ophthalmology.* 2017;63(2):93–101. DOI: 10.4103/0301-4738.154367
14. Самкович Е.В., Панова И.Е. Возможности идентификации сосудистой сети меланомы хориоидеи. *Офтальмология.* 2020;17(2):172–180. [Samkovich E.V., Panova I.E. Possibilities of identification of the vascular network of choroidal melanoma. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya.* 2020;17(2):172–180 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-2-172-180
15. Гришина Е.Е. Анализ выживаемости больных увеальной меланомой при органосохранном и ликвидационном лечении. *Альманах клинической медицины* 2018;46(1):68–75. [Grishina E.E. Analysis of survival of patients with uveal melanoma in organ-preserving and liquidation treatment. Almanac of Clinical Medicine = Al'manah klinicheskoy mediciny. 2018;46(1):68-75 (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-68-75
16. Virgili G., Gatta G., Ciccolallo L., Capocaccia R., Biggeri A., Crocetti E. Survival in patients with uveal melanoma in Europe. *Archives of Ophthalmology.* 2008;126(10):1413–1418. DOI: 10.1001/archopht.126.10.1413
17. Chew A.L., Spilsbury K., Isaacs T.W. Survival from uveal melanoma in Western Australia 1981–2005. Clinical & Experimental Ophthalmology. 2015;43(5):422–428. DOI: 10.1111/ceo.12490
18. De Angelis R., Sant M., Coleman M.P., Francisci S., Bail, P., Pierannunzio D., Trama A. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5 — a population-based study. *The Lancet Oncology.* 2014;15(1):23–34. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1
19. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: Cancer Journal for Clinicians.* 2016;66(1):7–30. DOI: 10. 3322/caac.21332
20. Kuk D., Shoushtari A., Barker C., Panageas K., Munhoz R., Momtaz P., Ariyan C., Brady M., Coit D., Bogatch K. Prognosis of Mucosal, Uveal, Acral, Nonacral Cutaneous, and Unknown Primary Melanoma from the Time of First Metastasis. *Oncologist.* 2016;21:848–854. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0522
21. Pons F., Plana M., Caminal J.M., Pera J., Fernandes I., Perez J., Garcia-Del-Muro X., Marcoval J., Penin R., Fabra A. Metastatic uveal melanoma: Is there a role for conventional chemotherapy? — A single center study based on 58 patients. *Melanoma Res.* 2011;21:217–222. DOI: 10.1097/CMR.0b013e3283457726
22. Carvajal R.D., Schwartz G.K., Tezel T., Marr B., Francis J.H., Nathan P.D. Metastatic disease from uveal melanoma: Treatment options and future prospects. *Br. J. Ophthalmol.* 2017;101:38–44. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309034
23. Niederkorn J.Y. Immune escape mechanisms of intraocular tumors. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28:329–347. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2009.06.002
24. Yang W., Chen P.W., Li H. PD-L1: PD-1 interaction contributes to the functional suppression of T-cell responses to human uveal melanoma cells in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:2518–2525. DOI: 10.1167/iovs.07-1606
25 Stein-Streilein J., Streilein J.W. Anterior chamber associated immune deviation (ACAID): regulation, biological relevance, and implications for therapy. *Int Rev Immunol.* 2002;21:123–152. DOI: 10.1080/08830180212066
26. Brahmer J., Reckamp K.L., Baas P. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:123–135. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627
27. Dunn G.P., Bruce A.T., Ikeda H. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol.* 2002;3:991–998. DOI: 10.1038/ni1102-991
28. Teng M.W., Ngiow S.F., Ribas A. Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. *Cancer Res.* 2015;75:2139–2145. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0255
28. Beatty G.L., Gladney W.L. Immune escape mechanisms as a guide for cancer immunotherapy. *Clin Cancer Res.* 2015;21:687–692. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1860
29. Boyd S.R., Tan D., Bunce C., Gittos A.., Neale M.H., Hungerford J.L, Charnock-Jones S., Cree I.A. Vascular endothelial growth factor is elevated in ocular fluids of eyes harbouring uveal melanoma: identification of a potential therapeutic window. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(4):448–452. DOI: 10.1136/bjo.86.4.448
30. Чехун В. Воспаление и рак. *Онкология.* 2009;11(4):244–245. [Chekhun V. Inflammation and cancer. Oncology = *Onkologiya.* 2009;11(4):244–245 (In Russ.)].
31. Савельева О.Е., Перельмутер В.М., Таширева Л.А., Денисов Е.В., Исаева А.В. Воспаление как терапевтическая мишень при комплексном лечении злокачественных опухолей. *Сибирский онкологический журнал.* 2017;16(3):65–78. [Savel'eva O.E., Perel'muter V.M., Tashireva L.A., Denisov E.V., Isaeva A.V. Recovery as a therapeutic target in the complex treatment of malignant tumors. Siberian journal of oncology = *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal.* 2017;16(3):65–78 (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-65-78
32. Stitt A.W., Simpson D.A., Boocock C. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors is regulated in eyes with intra-ocular tumours. *J Pathol.* 1998;186:306–312. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(1998110)186:3<306::AID-PATH183>3.0.CO;2-B
33. Sheidlow T.G., Hooper P.L., Cruckley C. Expression of vascular endothelial growth factor in uveal melanoma and its correlation with metastasis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:S577.
34. Cree I.A., Boyd S.R., Tan D. Angiogenesis in ocular melanoma: the role of VEGF and bFGF. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:S577.
35. Лихванцева В.Г., Анурова О.А., Астахова С.Е., Верещагина М.В., Ованесян В.Э., Степанова Е.В. Экспрессия фактора роста сосудистого эндотелия в увеальной меланоме. *Офтальмология.* 2021;18(4):914–921. [Likhvantseva V.G., Anurova O.A., Astahova S.E., Vereshchagina M.V., Ovanesyan V.E., Stepanova E.V. Vascular endothelial growth factor expression in uveal melanoma. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya.* 2021;18(4):914–921 (In Russ)] DOI: 10.18008/1816-5095-2021-4-914-921

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Ованесян Владимир Эдуардович
соискатель
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-0623-4217

ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Лихванцева Вера Геннадьевна
доктор медицинских наук, профессор, консультант
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-3175-9592

Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Рычкова Светлана Игоревна
доцент кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»
Сельков Сергей Алексеевич
заведующий отделом иммунологии и межклеточных взаимодействий
Менделеевская линия, 3, Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical-Biological Agency
Ovanesyan Vladimir E.
applicant
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-0623-4217

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical-Biological Agency
A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of Federal Medical-Biological Agency
Likhvantseva Vera G.
MD, Professor, consultant
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-3175-9592

Burnazyan Medical-Biological University of Innovation and Continuing Education, Federal Medical-Biological Agency
Rychkova Svetlana I.
Associate Professor
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproduction named after D.O. Ott
Selkov Sergey A.
head of the Department of immunology and intercellular interactions
Mendeleevskaya Line, 3, St. Petersburg, 199034, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-603-608

поступила 24.06.22
was received 24.06.22

Сравнительная оценка динамики зрительной работоспособности пациента зрительно-напряженного труда с бинокулярной катарактой после применения различных технологий факоэмульсификации





Д.Ф. Покровский[1] И.Б. Медведев[1] Н.И. Овечкин[2]

И.Г. Овечкин[3], А.И. Павлов[4]

[1] ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

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

[3] ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

[4] ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»
Волоколамское шоссе, 11, Москва, 125080, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2022;19(3):603–608

Цель: сравнительная оценка динамики зрительной работоспособности (ЗР) пациентов зрительно-напряженного труда с бинокулярной катарактой после проведения различных технологий факоэмульсификации катаракты (ФЭК). **Пациенты и методы.** Под наблюдением находились 300 пациентов с бинокулярной катарактой, разделенных на три равнозначных по количеству (n = 100), возрасту (от 38 до 66 лет, средний возраст 55,8 ± 1,3 года), гендерному признаку (78 % — мужчин; 22 % — женщин), величине рефракции группы, которым проведение ФЭК выполнено по следующим технологиям: отсроченная последовательная двусторонняя хирургия катаракты (ОПДХК), немедленная последовательная двусторонняя хирургия катаракты по традиционному (НПДХК) и разработанному алгоритму (маНПДХК). Обследование состояния зрения пациентов во всех группах было выполнено до и через 3 месяца после оперативного вмешательства по клиническим (МКОЗ с позиции разницы между первым и вторым глазом) и офтальмо-эргономическим показателям, которые оценивали с помощью специальных компьютерных программ: «Зрительная продуктивность», «Глазомер», «Зрительный поиск». **Результаты.** Различия между клиническими исходами первого и второго глаза при маНПДХК и ОПДХК были практически не существенны (НКОЗ в пределах 0,02 отн. ед.), после проведения трНПДХК — статистически значимые (на 0,08–0,09 отн. ед., p < 0,05). После выполнения операции во всех группах отмечалось выраженное (p < 0,001) повышение ЗР. При этом выявлены различия между группами пациентов, которым были выполнены маНПДХК и трНПДХК, проявляющиеся снижением ЗР в группе трНПДХК по тесту «Зрительный поиск» и «Глазомер» на 16,1–22,1 % (p < 0,05). **Заключение.** Достигнутый послеоперационный уровень ЗР при проведении маНПДХК и ОПДХК практически идентичен. Определено, что с увеличением уровня сложности предъявляемых офтальмо-эргономических тестов («сигнал–ответ»; «выбор сигнала из нескольких — ответ»; «выбор сигнала в условиях дефицита времени») отмечается соответствующее увеличение разницы в уровне ЗР между группами пациентов, которым были выполнены маНПДХК и трНПДХК (на 1,5 %, p > 0,05; 16,1 %, p < 0,05; 22,1 %, p < 0,05 соответственно), что может быть связано с возникновением послеоперационной анизометропии.

Ключевые слова: факоэмульсификация катаракты, офтальмоэргономика, зрительно-напряженный труд, анизометропия

Для цитирования: Покровский Д.Ф., Медведев И.Б., Овечкин Н.И., Овечкин И.Г., Павлов А.И. Сравнительная оценка динамики зрительной работоспособности пациента зрительно-напряженного труда с бинокулярной катарактой после применения различных технологий факоэмульсификации катаракты. *Офтальмология.* 2022;19(3):603–608. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-603-608

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Comparative Assessment of the Dynamics of Visual Performance of a Patient with Visually Intense Work with Binocular Cataract after Various Technologies of Cataract Phacoemulsification

D.F. Pokrovsky[1], I.B. Medvedev[1], N.I. Ovechkin[2], I.G. Ovechkin[3], A.I. Pavlov[4]

[1] Russian Research Medical University named after N.I. Pirogov
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

[2] Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

[3] Academy of Postgraduate Education of Federal Medical-Biological Agency
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

[4] Moscow State University of Food Production
Volokolamskoe highway, 11, Moscow, 125080, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):603–608

Purpose. Comparative assessment of the dynamics of visual performance (VP) of a patient with visually intense work with binocular cataract after various technologies of cataract phacoemulsification (PEC). **Methods.** There were 300 patients with binocular cataract under our observation. Patients were divided into three equals in number (n = 100), age (from 38 to 66 years, mean age 55.8 ± 1.3 years), gender (78 % — men; 22 % — women), refractive values of the group who underwent PEC using the following technologies: delayed sequential bilateral cataract surgery (DSBCS), immediate sequential bilateral cataract surgery according to the traditional (trISBCS) and developed algorithms (maISBCS). Examination of the state of vision of patients in all groups was performed before and 3 months after surgery according to clinical (BCVA in terms of the difference between the first and second eye) and the following ophthalmo-ergonomic indicators, which were assessed using special computer programs: "Visual productivity", "Glazomer", "Visual search". **Results.** Differences between the clinical outcomes of the first and second eyes with maISBCS and DSBCS are practically insignificant (UDVA within 0.02 rel. units), after trISBCS they are statistically significant (by 0.08–0.09 rel. units, $p < 0.05$). After the operation, a pronounced ($p < 0.001$) increase in VP was noted in all groups. At the same time, there were differences between the groups of patients who underwent maISBCS and trISBCS, manifested by a decrease in VP in the trISBCS group according to the "Visual Search" and "Eye Meter" tests, by 16.1–22.1 % ($p < 0.05$). **Conclusion.** The postoperative level of VR achieved during maISBCS and and DSBCS is almost identical. It has been determined that with an increase in the level of complexity of the ophthalmo-ergonomic tests presented ("signal-response"; "selection of a signal from several — response"; "selection of a signal in conditions of time pressure"), there is a corresponding increase in the difference in the level of SR between groups of patients who were maISBCS and trISBCS, were performed (by 1.5 %, $p > 0.05$; 16.1 %, $p < 0.05$; and 22.1 %, $p < 0.05$, respectively), which may be associated with the occurrence of postoperative anisometropia.

Keywords: cataract phacoemulsification, ophthalmo-ergonomics, visually stressful work, anisometropia

For citation: Pokrovsky D.F., Medvedev I.B., Ovechkin N.I., Ovechkin I.G., Pavlov A.I. Comparative Assessment of the Dynamics of Visual Performance of a Patient with Visually Intense Work with Binocular Cataract after Various Technologies of Cataract Phacoemulsification. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3):603–608. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-603-608

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 хирургическое лечение катаракты признается практически безальтернативным, при этом «золотым» стандартом катарактальной хирургии является метод факоэмульсификации (ФЭК), практическое применение которого достаточно широко апробировано и регламентировано в практике как отечественных [1], так и зарубежных [2] офтальмологов. Важно подчеркнуть, что, по мнению ряда авторов, хирургия катаракты по качеству зрения, получаемого пациентами после ФЭК, может относиться к рефракционному типу вмешательства, что связано с внедрением новых офтальмохирургических технологий и разработкой высококачественных интраокулярных линз [3, 4]. Важнейшей задачей медико-социальной направленности при проведении ФЭК является сохранение функционального состояния зрительного анализатора и зрительной работоспособности (ЗР) пациентов на уровне, позволяющем выполнять профессиональную деятельность с требуемыми показателями надежности и качества. В связи с этим необходимо отметить, что одним из важных направлений офтальмологической практики (особенно с учетом практически повсеместного использования персональных компьютеров) является офтальмоэргономика, задачи которой направлены на оценку и прогнозирование зрительной работоспособности человека-оператора, что в конечном счете непосредственно связано с работоспособностью и профессиональным долголетием человека. С практической точки зрения следует подчеркнуть, что офтальмоэргономика рассматривает зрительные нарушения преимущественно у пациентов зрительно-напряженного труда (ЗНТ), что определяет взаимосвязь и дальнейшее

развитие офтальмоэргономики с альтернативным научным направлением здравоохранения — восстановительной медициной, рассматривающей различные аспекты медицинской реабилитации [5, 6].

Цель исследования состояла в сравнительной оценке динамики ЗР пациента ЗНТ с бинокулярной катарактой после проведения различных технологий ФЭК.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на кафедре офтальмологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, в «Международном центре охраны здоровья» (г. Москва) и глазной клинике ООО «Офтальмикус Плюс» (г. Сальск, Ростовская область). Критериями включения пациентов в исследование являлись: наличие бинокулярной неосложненной катаракты с величиной максимально корригируемой остроты зрения вдаль (МКОЗ) на «худшем глазу» не более 0,4; на «лучшем глазу» — не более 0,6; отсутствие альтернативной патологии органа зрения, а также системных соматических заболеваний; повседневная деятельность характеризовалась как зрительно-напряженный труд (не менее 4-х часов в день). Критериями исключения пациентов из исследования явились: наличие перспективной «нерутинной» катарактальной хирургии вследствие сочетания с другими вмешательствами на глазу и (или) необходимости общей анестезии; когнитивные и (или) поведенческие нарушения пациента; перспективы применения для коррекции афакии торических ИОЛ; наличие текущих инфекционных, иммунных (требующих кортикостероидной терапии), эндокринных заболеваний; ПЗО глаза менее 21 мм или более 27 мм и (или) разница ПЗО между газами более 1,5 мм; наличие сопутствующей глазной патологии (эндотелиальная дистрофия, диабетическая ретинопатия, миопия с задней стафиломой, вывих хрусталика, глаукома с величиной ВГД более 24 мм рт. ст. и др.) и (или) наличие в анамнезе катарактального или витреоретинального вмешательства.

В процессе исследования оценивались три технологии проведения ФЭК пациентам с бинокулярной катарактой: отсроченная последовательная двусторонняя хирургия катаракты (ОПДХК), немедленная последовательная двусторонняя хирургия катаракты (НПДХК) по традиционному [7] и разработанному [8] алгоритму (маНПДХК).

Под наблюдением находились 300 пациентов, разделенных на три равнозначных группы по возрасту (от 38 до 66 лет, средний возраст 55,8 ± 1,3 года), гендерному признаку (78 % — мужчин; 22 % — женщин), классификационным признакам помутнения хрусталика (по классификации LOCS III), величинам рефракции и МКОЗ:

- основная группа (ОГ, 100 пациентов), которым выполнена ФЭК по технологии маНПДХК;
- контрольная группа 1 (КГ-1, 100 пациентов), которым выполнена ФЭК по технологии трНПДХК;
- контрольная группа 2 (КГ-2, 100 пациентов), которым выполнена ФЭК по технологии ОПДХК с перерывом после первого оперативного вмешательства 5–7 дней.

Обследование состояния зрения пациентов во всех группах проводилось до и через 3 месяца после оперативного вмешательства (в КГ-2 — после операции на втором глазу) по клиническим (величина некорригированной остроты зрения вдаль, (НКОЗ) с позиции разницы между первым и вторым глазом) и следующим офтальмо-эргономическим показателям:

- «Зрительная продуктивность» — с помощью корректурной пробы, при этом на экране компьютера высвечивалось стандартное окно (полный лист, 14 кегль) с кольцами Ландольта, задачей пациента было максимально быстро удалить объекты определенной направленности;
- «Глазомер» — на экране представлялись различные геометрические фигуры (квадрат, круг, ромб и т. д.), задача пациента состояла в нахождении (с помощью метки, управляемой мышью компьютера) центра фигуры. Всего предъявлялось 20 фигур, время предъявления каждой составляло 3, 5, 10 сек и без ограничения, исследование выполнялось бинокулярно;
- «Зрительный поиск» — на экране высвечивалась таблица из 49 красно-черных цифр, задача пациента состояла в как можно более быстром нахождении цифры красного цвета, противоположной цифре черного цвета, после этого испытатель нажимал на клавишу мыши компьютера, и задача повторялась вновь с альтернативным набором цифр (с уменьшением на одну). Общее время проведения исследования составляло 5 мин., качество выполнения задания оценивалось по общему числу правильно опознанных цифр.

При этом угловые размеры предъявляемой на экране информации соответствовали остроте зрения равной 1,0, измеряемой с расстояния 5 м [9].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием прикладной компьютерной программы Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США) на основе применения стандартных параметрических показателей (средней и ошибки среднего значения показателя ($M \pm m$), критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа динамики НКОЗ через 3 месяца после проведения различных технологий выполнения оперативного вмешательства представлены в таблице 1.

Полученные данные свидетельствуют, что различия между клиническими исходами первого и второго глаза при маНПДХК и ОПДХК являются практически не существенными (НКОЗ в пределах 0,02 отн. ед.). В то же время после проведения трНПДХК отмечается значительное, статистически значимое ухудшение средней величины НКОЗ между первым и вторым глазом на 0,08–0,09 отн. ед., $p < 0,05$. Наряду с этим определено, что через 3 месяца после оперативного вмешательства

Таблица 1. НКОЗ между прооперированными первым и вторым глазом через 3 месяца после применения различных технологий оперативного вмешательства ($M \pm m$)

Table 1. UDVA between the operated first and second eyes 3 months after various surgical intervention technologies ($M \pm m$)

Показатель / Index	Технология операции / Operation technology					
	маНПДХК / maISBCS		трНПДХК / trISBCS		ОПДХК / DSBCS	
	первый глаз / first eye (n = 100)	второй глаз / second eye (n = 100)	первый глаз / first eye (n = 100)	второй глаз / second eye (n = 100)	первый глаз / first eye (n = 100)	второй глаз / second eye (n = 100)
МКОЗ, отн. ед. / UDVA, rel. un.	0,93 ± 0,03	0,95 ± 0,03	0,90 ± 0,03	0,82 ± 0,03	0,94 ± 0,02	0,96 ± 0,02
p	>0,05		<0,05		>0,05	

оптимальные клинические результаты (эмметропическая рефракция, НКОЗ = 1,0 отн. ед.) достигнуты после проведении маНПДХК и ОПДХК у 28–29 и 67–68 % пациентов соответственно, в то время как после трНПДХК у 19 и 76 % соответственно. Важно также подчеркнуть, что разница в величине МКОЗ во всех группах и между первым и вторым глазом существенно не отличалась.

Результаты динамики офтальмоэргономических показателей представлены на рисунке 1.

Представленные на рисунке 1 данные свидетельствуют, что после проведения операции во всех группах пациентов и по всем методикам отмечалось выраженное, статистически значимое ($p < 0,001$) повышение ЗР. При этом различия по положительной динамике ЗР между группами пациентов, которым были выполнены маНПДХК и трНПДХК, были незначительными и составляли 1,5–1,7 % ($p > 0,05$). В то же время отмечены различия между группами пациентов, которым были выполнены маНПДХК и трНПДХК, проявляющиеся снижением ЗР в группе трНПДХК по тесту «Зрительный поиск» и «Глазомер, 3 сек», на 16,1–22,1 % ($p < 0,05$) соответственно.

Обсуждая полученные результаты, следует отметить, что в нашей работе в качестве критериев оценки ЗР были выбраны методы, отображающие в соответствии с «классическими» представлениями офтальмоэргономики труда [10] три различных уровня сложности предъявления тестовых заданий.

I. «Зрительная продуктивность», «Глазомер без ограничения времени» отображающий простейшие визуальные действия оператора по типу «сигнал–ответ».

II. «Зрительный поиск», отображающий усложненные визуальные действия оператора по типу «выбор сигнала из нескольких — ответ».

III. «Глазомер, 3 сек», представляющий наиболее сложный вид визуальной деятельности оператора по типу «выбор сигнала в условиях дефицита времени».

Сравнительная оценка повышения уровня ЗР пациента после проведения маНПДХК, трНПДХК и ОПДХК в зависимости от уровня сложности зрительной задачи представлена на рисунке 2.

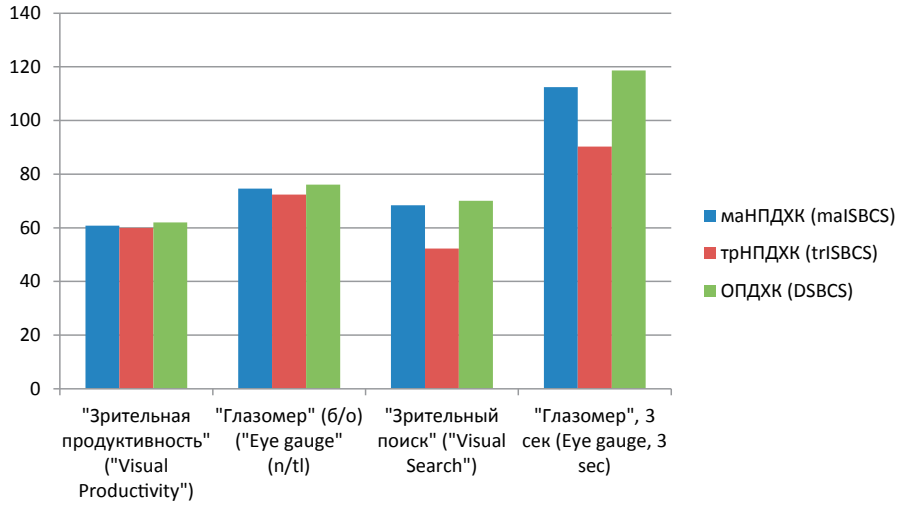


Рис. 1. Результаты повышения уровня зрительной работоспособности пациента (по методикам «Зрительная продуктивность», «Глазомер» (без ограничения времени предъявления тестового объекта (б/о) и при предъявлении в течение 3 сек), «Зрительный поиск») через 3 месяца после проведения оперативного вмешательства по технологиям маНПДХК, трНПДХК и ОПДХК (в % от показателя до операции)

Fig. 1. The results of increasing the level of visual performance of the patient (according to the methods "Visual productivity", "Eye meter" (without limitation of the time of presentation of the test object (n/tl) in the presentation time of 3 seconds), "Visual search") 3 months after the surgical interventions on technologies maISBCS, trISBCS and DSBCS (in % of the indicator before the operation)

Полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенных различий между группами пациентов маНПДХК и ОПДХК в зависимости от уровня сложности зрительной задачи. Различия между группами маНПДХК и трНПДХК представлены на рисунке 3.

Полученные данные свидетельствуют о том, что с увеличением уровня сложности предъявляемых тестов отмечается соответствующее увеличение разницы в качестве выполнения задания между группами пациентов маНПДХК и трНПДХК (на 1,5 %, $p > 0,05$; 16,1 %, $p < 0,05$; и 22,1 %, $p < 0,05$ соответственно).

Изложенные различия объясняются, по нашему мнению, следующей последовательностью полученных данных. Более высокий уровень послеоперационных

клинических результатов обеспечивается предлагаемым в маНПДХК всесторонним межоперационным офтальмологическим обследованием, обеспечивающим не только заключение о возможности проведения операции на втором глазу, но и уточненные рекомендации по выбору ИОЛ для второй операции. В этом плане особая роль отводится биометрии, которая тесно связана с анизометропией. Более качественный выбор силы и (или) оси ИОЛ обеспечивает меньшую выраженность анизометропии после проведения маНПДХК по сравнению с трНПДХК. Безусловно, с клинических позиций выявленная разница в достижения послеоперационной НКОЗ каждого из глаз не столь существенна, на что указывают данные литературы [11–13]. Наряду с этим с позиции пациента, достигнутый после операции высокий уровень НКОЗ обеспечивает качественное выполнение визуальных задач. Однако в соответствии с полученными результатами в условиях операторской деятельности, связанной с эпизодами выполнения зрительной задачи при дефиците времени, даже не столь выраженная анизометропия может являться фактором риска снижения ЗР. Данное положение подтверждается различиями офтальмоэргономических показателей преимущественно при третьем (максимальном) уровне сложности предъявления визуальных тестов («выбор сигнала в условиях дефицита времени»).

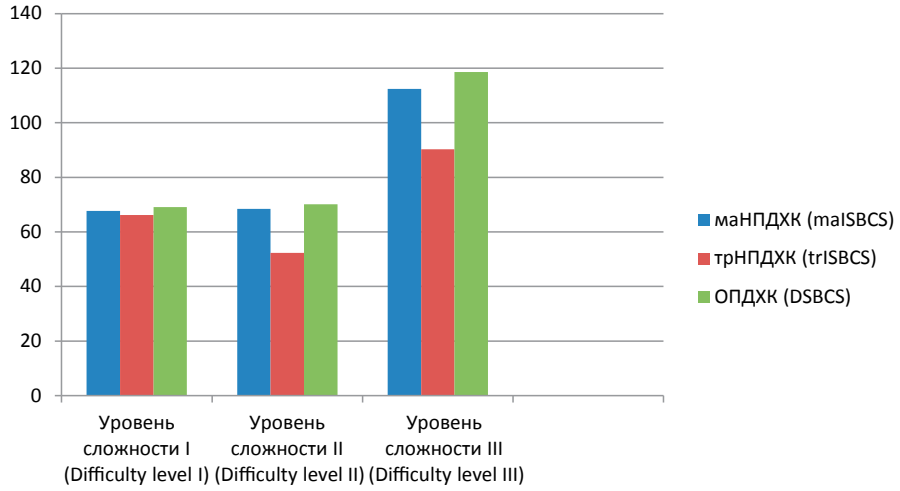


Рис. 2. Результаты повышения уровня зрительной работоспособности пациента через 3 месяца после проведения оперативного вмешательства по технологиям маНПДХК, трНПДХК и ОПДХК в зависимости от уровня сложности зрительной задачи (в % от показателя до операции)

Fig. 2. The results of increasing the level of visual performance of the patient 3 months after the surgical intervention using the technologies of maISBCS, trISBCS and DSBCS, depending on the level of complexity of the visual task (in % of the indicator before surgery)

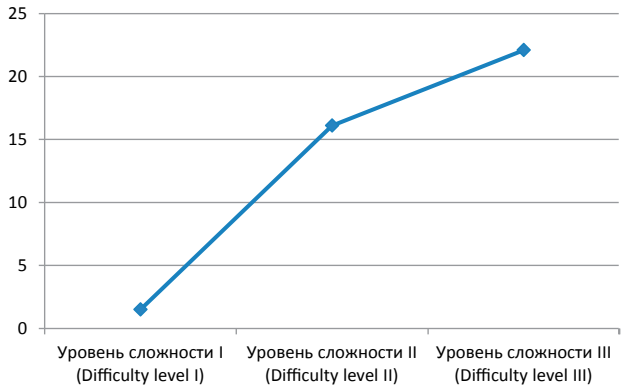


Рис. 3. Сравнительная оценка повышения уровня зрительной работоспособности пациента после проведения маНПДХК и трНПДХК в зависимости от уровня сложности зрительной задачи (в % от показателя до операции)

Fig. 3. Comparative assessment of the increase in the level of visual performance of the patient after maISBCS and trISBCS, depending on the level of complexity of the visual task (in % of the indicator before surgery)

Преломляя изложенные результаты к реальной визуальной деятельности человека-оператора, следует отметить, что в современных условиях активная операторская деятельность нередко происходит в условиях дефицита времени, что обусловливает возникновение напряженности и стресса, которые, в свою очередь, становятся причинами появления ошибочных действий (превышения значений пропускной способности приема информации, непреднамеренный пропуск сигналов и т. д.). Основными характеристиками человека-оператора являются быстродействие, точность, надежность. Оценкой быстродействия оператора является время решения задачи, т. е. время от момента появления сигнала до момента окончания управляющих воздействий. Вместе с показателями быстродействия технических элементов системы «человек–машина» этот показатель определяет быстродействие всей системы. Важнейшим условием для повышения качества и эффективности деятельности является обеспечение высокой надежности работы системы «человек–машина». Под «надежностью» следует понимать способность системы решать возложенные на нее функции своевременно и точно, на протяжении заданного времени с минимальными затратами сил, средств, энергии. При этом дефицит времени признается одним из ведущих факторов риска снижения профессиональной надежности [11, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение ФЭК лицам ЗНТ обеспечивает выраженное ($p < 0{,}001$) повышение ЗР при всех исследуемых технологиях. Достигнутый послеоперационный уровень ЗР при проведении маНПДХК и ОПДХК практически

идентичен. Определено, что с увеличением уровня сложности предъявляемых офтальмоэргономических тестов («сигнал–ответ»; «выбор сигнала из нескольких — ответ»; «выбор сигнала в условиях дефицита времени») отмечается соответствующее увеличение разницы в уровне ЗР между группами пациентов, которым была выполнена маНПДХК и трНПДХК (на 1,5 %, $p > 0,05$; 16,1 %, $p < 0,05$; и 22,1 %, $p < 0,05$ соответственно), что может быть связано с возникновением анизометропии.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Покровский Д.Ф. — набор и анализ материала, написание статьи;
Медведев И.Б — концепция и дизайн исследования, научное редактирование;
Овечкин Н.И. — набор и анализ материала, написание статьи;
Овечкин И.Г. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование;
Павлов А.И. — научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральные клинические рекомендации по оказанию офтальмологической помощи пациентам с возрастной катарактой. Экспертный совет по проблеме хирургического лечения катаракты / ООО «Межрегиональная ассоциация врачей-офтальмологов». М.: «Офтальмология», 2015. 32 с. [Federal clinical guidelines for the provision of ophthalmic care to patients with age-related cataracts. Expert Council on the Problem of Surgical Treatment of Cataracts / LLC "Interregional Association of Ophthalmologists". Moscow: "Ophthalmology", 2015. 32 p. (In Russ.)]. https://3z.ru/upload/documents/Federal_prescribing_cataract_treatment.pdf
2. Mahmud I., Kelley T., Stowell C., Haripriya A., Boman A., Kossler I., Morlet N., Pershing S., Pesudovs K., Goh P.P., Sparrow J.M., Lundström M. A Proposed Minimum Standard Set of Outcome Measures for Cataract Surgery. *JAMA Ophthalmol.* 2015 Nov;133(11):1247–1252. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.2810
3. Малюгин Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция на современном этапе развития офтальмохирургии. *Вестник офтальмологии.* 2014;6:80–88. [Malyugin B.E. Cataract surgery and intraocular correction at the present stage of development of ophthalmosurgery. *Annals of Ophthalmology.* 2014;6:80–88 (In Russ.)].
4. Rönbeck M., Lundström M., Kugelberg M. Study of possible predictors associated with self-assessed visual function after cataract surgery. *Ophthalmology.* 2011 Sep;118(9):1732–1738. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.04.013
5. Розенблюм Ю.З., Корнюшина Т.А., Фейгин А.А. Пути развития офтальмоэргономики. *Медицина труда и промышленная экология.* 2002;6(1):1–5. [Rosenblum Yu.Z., Kornyushina T.A., Feigin A.A. Ways of development of ophthalmoergonomics. Occupational medicine and industrial ecology = *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2002;6(1):1–5 (In Russ.)].
6. Покровский Д.Ф., Овечкин Н.И. Хирургия катаракты пациентам зрительно-напряженного труда с позиций восстановительной медицины. *Отражение.* 2022;1:85–87. [Pokrovsky D.F., Ovechkin N.I. Cataract surgery for patients with visually stressful work from the standpoint of restorative medicine. *Reflection.* 2022;1:85–87 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/2686-6986-2022-1-85-87
7. Sandhu S., Liu D., Mathura P. Immediately sequential bilateral cataract surgery (ISBCS) adapted protocol during COVID-19: quality-improvement initiative. *Can J Ophthalmol.* 2021.Nov9; S0008-4182(21)00373-2. DOI: 10.1016/j.jcjo.2021.10.003
8. Покровский Д.Ф., Медведев И.Б., Павлов А.И., Сливинский Д.В. Применение технологии немедленной последовательной двухсторонней хирургии катаракты в условиях многопрофильного госпиталя. *Госпитальная медицина, наука и практика.* 2022;5(1):36–38. [Pokrovsky D.F., Medvedev I.B., Pavlov A.I., Slivinsky D.V. Application of the technology of immediate sequential bilateral cataract surgery in a multidisciplinary hospital. Hospital medicine, science and practice = *Gospital'naja medicina, nauka i praktika.* 2022;5(1):36–38 (In Russ.)]
9. Абрамов С.И. Офтальмоэргономические особенности простого миопического астигматизма. *Военно-медицинский журнал.* 2012;133(6):68–69. [Abramov S.I. Ophthalmoergonomic features of simple myopic astigmatism. Military Medical Journal = *Voenno-medicinskij zhurnal.* 2012;133(6):68–69 (In Russ.)].
10. Овечкин И.Г., Щукин С.Ю., Емельянов Г.А. Влияние моделируемых рефракционно-аккомодационных нарушений на зрительную работоспособность. *Пермский медицинский журнал.* 2012;29(2):112–116. [Ovechkin I.G., Shchukin S.Yu., Emelyanov G.A. Influence of modeled refractive-accommodative disorders on visual performance. Perm Medical Journal = *Permskiy medicinskiy zhurnal.* 2012;29(2):112–116 (In Russ.)].
11. Talukder A.K., Zakia S., Khanam M., Parag S., Bhuiyan S.I. Binocular Visual Discomfort after First Eye Cataract Surgery: An Inattentive Burning Issue. *Mymensingh Med J.* 2019 Apr;28(2):302–305.
12. Rutstein R.P., Fullard R.J., Wilson J.A., Gordon A. Aniseikonia induced by cataract surgery and its effect on binocular vision. *Optom Vis Sci.* 2015 Feb;92(2):201–207. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000491
13. Krarup T.G., Nisted I., Christensen U., Kiilgaard J.F., la Cour M. The tolerance of anisometropia. *Acta Ophthalmol.* 2020 Jun;98(4):418–426. DOI: 10.1111/aos.14310
14. Усанов Д.В. Факторы операторской деятельности, задействованные при выполнении сложных задач. *Образование и наука в России и за рубежом.* 2020;70(6):125–130. [Usanov D.V. Factors of operator activity involved in the performance of complex tasks. *Education and science in Russia and abroad.* 2020;70(6):125–130 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Покровский Дмитрий Федорович
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Медведев Игорь Борисович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Овечкин Николай Игоревич
кандидат медицинских наук, заведующий операционным блоком
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Овечкин Игорь Геннадьевич
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Медицинский институт непрерывного образования
Павлов Александр Игоревич
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации
Волоколамское шоссе, 11, Москва, 125080, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Russian Research Medical University named after N.I. Pirogov
Pokrovsky Dmitry F.
PhD, Associate Professor, Department of ophthalmology
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

Russian Research Medical University named after N.I. Pirogov
Medvedev Igor B.
MD, Professor, head of the Ophthalmology department
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases
Ovechkin Nikolay I.
PhD, head of the Operating unit
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Academy of Postgraduate Education of Federal Medical-Biological Agency
Ovechkin Igor G.
MD, Professor, Professor of the Ophthalmology department
Volokolamskoe Highway 91, Moscow, 125310, Russian Federation

Moscow State University of Food Production, Medical Institute of Continuous Education
Pavlov Alexander I.
MD, Associate Professor, Professor of the Therapy department with a course of pharmacology and pharmacy
Volokolamskoe highway, 11, Moscow, 125080, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-609-616

поступила 17.01.21
was received 17.01.21

Результаты исследования пространственного зрения у детей с офтальмопатологией при помощи методики копирования фигур Тэйлора и Рея — Остеррица





С.И. Рычкова[1] В.Г. Лихванцева[2,3] Р.И. Сандимиров[4]

[1] ФГБУН «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича» Российской академии наук
Большой Каретный переулок, 19, Москва, 127051, Российская Федерация

[2] ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

[3] ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

[4] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):609–616**

Работа посвящена одной из актуальных проблем офтальмологии — исследованию пространственного восприятия у детей с офтальмопатологией. **Цель** работы — исследовать характеристики пространственного зрения у детей с офтальмопатологией при помощи методики копирования фигур Тэйлора и Рея — Остеррица. **Пациенты и методы.** Наблюдали 284 ребенка в возрасте от 6 до 8 лет: 1) 135 детей с оперированным сходящимся содружественным косоглазием; 2) 53 ребенка с органической патологией сетчатки и зрительного нерва; 3) 96 детей контрольной группы (без офтальмопатологии). Характеристики пространственного восприятия оценивали по результатам копирования сложных геометрических фигур — Тэйлора (правой рукой) и Рея — Остеррица (левой рукой). **Результаты**. Установлено, что по сравнению с детьми без офтальмопатологии при содружественном косоглазии меньшее количество детей копировали фигуры, начиная с целого контура (принцип дедуктивной стратегии), при этом качество выполнения ими рисунков было сниженным. У детей с органической офтальмопатологией эти особенности в большей степени проявлялись при копировании фигуры Рея — Остеррица, чем фигуры Тэйлора, что может отражать у них усиление левополушарной активности. **Заключение.** Таким образом, использованная в работе методика является информативной, позволяет выявлять особенности и проводить сравнительный анализ характеристик пространственного восприятия у детей с различной офтальмопатологией.

Ключевые слова: пространственное восприятие, фигуры Тэйлора и Рея — Остеррица, офтальмопатология

Для цитирования: Рычкова С.И., Лихванцева В.Г., Сандимиров Р.И. Результаты исследования пространственного зрения у детей с офтальмопатологией при помощи методики копирования фигур Тэйлора и Рея — Остеррица. *Офтальмология.* 2022;19(3):609–616. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-609-616

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

The Results of Studying Spatial Perception in Children with Ophthalmopathology Using the Technique of Copying Taylor's and Rey–Osterrieth's Figures

S.I. Rychkova[1], V.G. Likhvantseva[2,3], R.I. Sandimirov[4]

[1] Kharkevich Institute for Information Transmission Problems of RAS
Bolshoy Karetny lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation

[2] A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of Federal Medical-Biological Agency
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

[3] Academy of Postgraduate Education of Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical-Biological Agency
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

[4] Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovityanova str., 1 Moscow, 117997, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):609–616**

The work is devoted to one of the actual problems of ophthalmology — the study of spatial perception in children with ophthalmopathology. **Purpose** of the work is to study the characteristics of spatial perception in children with ophthalmopathology using the technique of copying Taylor's and Rey–Osterrieth's figures. **Patients and methods.** 284 children aged 6 to 8 years were observed: 1) 135 children with operated convergent non-paralytic strabismus; 2) 53 children with organic pathology of the retina and optic nerve; 3) 96 children of the control group (without ophthalmopathology). The characteristics of spatial perception were evaluated according to the results of copying complex geometric figures — Taylor's (with a right hand) and Rey–Osterrieth's (with a left hand). **Results.** It is found that the distinguishing particularities of the group of children with non-paralytic strabismus are the smaller number of children copying the figures starting from the whole contour (using a deductive strategy) and the reduced quality of drawing compared to those in the group of children without ophthalmopathology. It is also shown that in children with organic ophthalmopathology these features relate to copying Rey–Osterrieth's figure to a greater degree than copying Taylor's figure, which may reflect a shift in interhemispheric relations in them towards more pronounced left-hemisphere activity. **Conclusion.** Thus, the method used in the work is informative, allows to identify the features of spatial perception in children with different ophthalmopathology and conduct a comparative analysis of its characteristics.

Keywords: spatial perception, Taylor's and Rey–Osterrieth's figures, ophthalmopathology

For citation: Rychkova S.I., Likhvantseva V.G., Sandimirov R.I. The Results of Studying Spatial Perception in Children with Ophthalmopathology Using the Technique of Copying Taylor's and Rey–Osterrieth's Figures. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3):609–616. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-609-616

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Необходимым условием для успешной ориентации человека в окружающем мире является правильное восприятие как отдельных предметов, так и целого комплекса предметов, связанных друг с другом, составляющих единый зрительный образ. Процесс пространственного зрения включает следующие уровни: пространственные ощущения (1); пространственные представления (2); пространственное мышление (3) [1–5].

Пространственные ощущения возникают благодаря поступающим из внешнего мира полимодальным сенсорным сигналам, причем не только от зрительных, но и слуховых, тактильных, проприоцептивных систем и их интеграции.

Пространственные представления подразумевают деятельность, включающую в себя определение формы, величины, местоположения предметов и их перемещение относительно друг друга и собственного тела. Пространственные представления строятся на основе пространственных ощущений, полученных ранее и сохраненных в памяти.

Пространственное мышление является видом наглядного мышления, обеспечивающего создание пространственных образов и оперирование ими при решении различных практических и теоретических задач, включая копирование фигур. В процессе пространственного мышления происходит постоянный переход от пространственных образов реальных объектов к их абстрактно-графическим изображениям, от трехмерных образов к двухмерным и обратно к трехмерным.

Существует множество способов изучения пространственного зрения у детей и взрослых путем рисования и копирования различных геометрических фигур [1, 2, 6–11]. Наиболее информативной из них считается методика копирования фигур Тэйлора и Рея — Остеррица. В основе теста лежат сложные геометрические фигуры, которые нужно скопировать правой (фигуру Тэйлора) или левой (фигуру Рея — Остеррица) рукой [1, 6, 7]. Методика позволяет исследовать зрительно-пространственную

интеграцию и построение целостного образа и подходит для работы с детьми старше 6 лет.

Психологи и нейрофизиологи, на протяжении многих лет успешно использующие методику копирования фигур Тэйлора и Рея — Остеррица у детей, раскрыли ее возможности в изучении характеристик пространственного зрения при разных психических и неврологических нарушениях, развивающихся с поражением различных зон мозга. Продемонстрировано влияние межполушарных взаимодействий на выполнение тестов [1, 7–11]. Публикации, посвященные использованию методики копирования фигур Тэйлора и Рея — Остеррица у детей с офтальмопатологией, в современной литературе практически отсутствуют [6]. Между тем синергия с медицинскими и парамедицинскими дисциплинами несет огромный потенциал в фундаментальном изучении офтальмологических проблем. В этом аспекте синергия офтальмологии с нейрофизиологией и неврологией — перспективное направление исследований.

Цель данной работы — изучить возможности методики копирования фигур Тэйлора и Рея — Остеррица в диагностике нарушений пространственного зрения у детей с офтальмопатологией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 284 ребенка в возрасте от 6 до 8 лет. Офтальмологическое обследование детей включало: определение остроты зрения по таблице Сивцева — Головина и положения глаз в орбите, их подвижности; авторефрактометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, исследование бинокулярного зрения и стереозрения. По результатам обследования дети были разделены на три группы. Первую группу составили 135 детей в возрасте от 6 до 8 (в среднем 7,1 ± 0,2) лет с оперированным сходящимся содружественным косоглазием. Вторая группа была представлена 53 детьми в возрасте от 6 до 8 (в среднем 7,5 ± 0,3) лет с органической патологией сетчатки и зрительного нерва. В третью группу (контроль) вошли 96 детей того же возраста (в среднем 7,3 ± 0,2 года) без офтальмопатологии.

У всех детей с оперированным сходящимся содружественным косоглазием наблюдали гиперметропическую рефракцию и нарушения бинокулярного зрения (по четырехточечному цветотесту) и стереозрения (по Fly-test и Lang-test). Предшествующее хирургическое лечение позволило достичь ортотропии у 57 детей и уменьшить угол остаточной девиации еще у 75 человек до ≤ 5 градусов.

Группа детей с органической офтальмопатологией была гетерогенной: частичная атрофия зрительного нерва наблюдалась у 32 детей, ретинопатия недоношенных в рубцовой фазе — в 17 случаях, пигментный ретинит — у одного ребенка, макулодистрофия Штаргардта — у двух детей и врожденная колбочковая дисфункция — в одном случае. Ортотропия наблюдалась у 11 детей, вторичное

Таблица 1. Характеристики клинического материала

Table 1. Characteristics of the clinical material

Клинические характеристики / Clinical characteristics		Группы детей / Groups of children		
		Косоглазие / Strabismus (*n* = 135)	Органическая патология глазного дна / Organic pathology of the fundus (*n* = 53)	Контроль / Control (*n* = 96)
Возраст, *M* ± *m* (годы) / Age, *M* ± *m* (years)		7,1 ± 0,2	7,5 ± 0,3	7,3 ± 0,2
Количество в группе мальчиков : девочек (%) / Number of boys : girls in the group (%)		77 : 58 (57/43 %)	28 : 25 (52,8/47,2 %)	47 : 49 (48,9/51,1 %)
Корригированная острота зрения ЛВГ, *M* ± *m* (усл. ед.) / Corrected visual acuity of the best-seeing eye, *M* ± *m* (standard units)		0,81 ± 0,01	0,42 ± 0,03	1,00 ± 0,05
Корригированная острота зрения ХВГ, *M* ± *m* (усл. ед.) / Corrected visual acuity of the worse-seeing eye, *M* ± *m* (standard units)		0,76 ± 0,02	0,17 ± 0,02	1,00 ± 0,05
Виды рефракции, абсолютное число детей / Types of refraction, absolute number of children (%)	Эмметропическая / Emmetropic	0	0	96 (100 %)
	Гиперметропическая / Hypermetropic	135 (100 %)	18 (34 %)	0
	Миопическая / Myopic	0	23 (43,3 %)	0
	Смешанный астигматизм / Mixed astigmatism	0	3 (5,7 %)	0
	Артифакия / Artiphakia	0	9 (17 %)	0
Характер зрения при исследовании по цветотесту, абс. число детей / The nature of vision in the color test study, abs. number of children (%)	Устойчивый бинокулярный / Steady binocular	0	0	96 (100 %)
	Неустойчивый бинокулярный ↔ одновременный / Unstable binocular ↔ diplopia	57 (42,2 %)	11 (20,7 %)	0
	Одновременный / Diplopia	40 (33,3 %)	14 (26,4 %)	0
	Одновременный ↔ монокулярный / Diplopia ↔ monocular	11 (9,2 %)	16 (30,3 %)	0
	Монокулярный / Monocular	17 (14,2 %)	12 (22,6 %)	0
Наличие стереозрения по Fly-тесту, абсолютное число детей / The presence of stereo vision on the Fly-test, the absolute number of children (%)		0	0	96 (100 %)
Наличие стереозрения по Lang-тесту, абсолютное число детей / The presence of stereo vision on the Lang-test, the absolute number of children (%)		0	0	96 (100 %)

сходящееся косоглазие — у 30 детей, вторичное расходящееся косоглазие — у 12 детей. У детей с ортотропией, несмотря на наличие бинокулярного зрения по четырехточечному цветотесту, отсутствовало стереозрение по Fly-test и Lang-test.

У всех детей группы контроля наблюдалась ортотропия, выявлялись бинокулярный характер зрения по четырехточечному цветотесту и стереозрение по Fly-test и Lang-test.

Пространственное зрение оценивали по методике копирования фигур Тэйлора и Рея — Осторрица. Эти сложные геометрические фигуры ребенок должен был скопировать на чистый лист бумаги. Тест Тэйлора выполнялся правой рукой, тест Рея — Осторрица — левой рукой. Каждую минуту исследователь вручал ребенку карандаш другого цвета, (по порядку цветов радуги), что позволяло оценить последовательность выполнения теста. Качество выполнения тестов оценивали в баллах, учитывая наличие в рисунке всех деталей, правильность их расположения и качество линий. Если ребенок копировал все части фигуры, правильно их располагал, доводил до конца все линии и контуры фигуры были ровными, рисунок оценивали в 3 балла. В случае наличия всех частей фигуры, правильности их расположения на рисунке, но неровности линий и их незавершенности до конца рисунок оценивали в 2 балла. Если ребенок копировал не все части сложной фигуры, упуская детали, рисунок оценивали в 1 балл. При значительных затруднениях в копировании фигуры, неправильном соединении ее частей рисунок оценивали в 0 баллов [1, 6]. Примеры выполнения и оценки тестов Тэйлора и Рея — Осторрица представлены на рисунке 1.

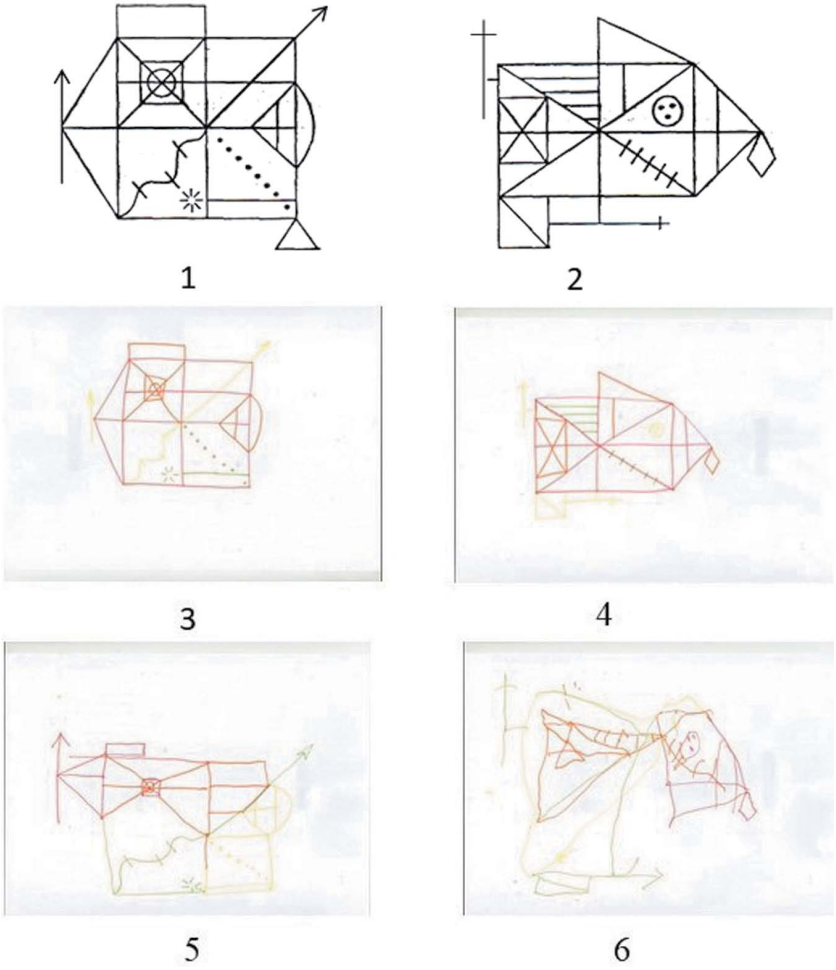


Рис. 1. Образцы геометрических фигур (1 — Тэйлора, 2 — Рея — Осторрица) и примеры их копирования: 3 — пример копирования фигуры Тэйлора (начало копирования с целого контура, качество выполнения 3 балла); 4 — пример копирования фигуры Рея — Осторрица (дедуктивная стратегия копирования — с целого контура, качество выполнения 3 балла); 5 — пример копирования фигуры Тэйлора (фрагментарная стратегия, качество 2 балла); 6 — пример копирования фигуры Рея — Осторрица (фрагментарная стратегия, качество 1 балл).

Fig. 1. Examples of geometric shapes (1 — Taylor's, 2 — Rey–Osterrieth's) and examples of their copying: 3 — an example of copying the figures of Taylor (early copying the entire contour, the quality of completing — 3 points); 4 — example of copying Ray–Osterritz's shape (early copying the entire contour, the quality of completing — 3 points); 5 — example of copying Taylor's figure (in fragments, the quality of completing — 2 points); 6 — example of copying Ray–Osterritz's shape (in fragments, quality of completing — 1 point).

Наряду с балльной оценкой результатов копирования фигур Тэйлора и Рея — Осторрица, исследование включало несколько экспертных диагностических критериев, оцениваемых независимо друг от друга и отражающих отдельные звенья сложной функциональной системы пространственного зрения.

Анализировали:

- ***стратегию*** оптико-пространственной деятельности;
- ***способность к восприятию целостного перцептивного поля*** (видимой области пространства),
- ***координатные представления,***
- ***метрические представления,***
- ***проекционные представления.***

Стратегия копирования подразделяется на три типа:

1) дедуктивную (нормативную) — с последовательным переходом от целого к частям, фрагментам и деталям фигуры;

2) пофрагментарную – с последовательным выполнением одного фрагмента за другим с относительно выраженным направлением движения от одного края перцептивного поля к другому (например, слева-направо);

3) хаотичную — выполнение рисунка без четкой последовательности действий [1].

Признаком нарушения способности к восприятию целостного перцептивного поля является правостороннее или левостороннее игнорирование

деталей фигуры, что может свидетельствовать как о поражении одного из полушарий, так и о нарушениях межполушарного взаимодействия.

Характерным проявлением нарушений координатных представлений является реверсия — зеркальное переворачивание стимула при рисовании, копировании, написании букв и цифр. Дефицит координатных представлений у детей является закономерным этапом онтогенеза. Обилие реверсий присутствует и в норме у детей младше 7 лет. Для детей дошкольного возраста характерны затруднения в определении времени по циферблату часов и умении «незеркально» писать буквы и цифры. По мере созревания и специализации межполушарного взаимодействия, установления стабильного вектора системы координат реверсии исчезают. Выявление реверсий при различных формах дизонтогенеза служит одним из диагностических признаков нарушений совместной работы полушарий мозга.

Дефицит метрических представлений проявляется нарушениями соразмерности фрагментов эталонного образа на фоне сохранения его структуры.

Дефицит проекционных представлений является специфическим признаком дисфункции правого полушария. При изображении трехмерных объектов такие пациенты не используют общепринятые приемы передачи перспективы, а воспроизводят их стороны в развернутом виде, как бы «распластывая» объект на плоскости [1, 6].

Статистическую обработку материала проводили при помощи компьютерной программы SPSS. Для оценки достоверности различий использовали критерии Стьюдента, Вилкоксона, Манна — Уитни и χ^2. Статистическая значимость была установлена на уровне 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ стратегии копирования фигур показал, что большинство детей группы контроля начинают копировать обе фигуры с целого контура, используя дедуктивную стратегию (фигуру Тэйлора 74 % детей, и фигуру Рея — Остеррица 82,3 % детей) (рис. 2а). При этом вначале они выделяют контур фигуры, разделяя ее на фрагменты, а затем добавляют детали. Большинство (71,7 %) детей с органической офтальмопатологией начинают копировать фигуру Тэйлора (правой рукой) также с целого контура. Фигуру Рея — Остеррица только половина (50,9 %) детей начинает копировать (левой рукой) с целого контура (рис. 2б). Дети с содружественным косоглазием прибегают к дедуктивной стратегии копирования фигуры Тэйлора в 45,2 % случаях, а фигуры Рея — Остеррица — в 53,4 % (рис. 2в).

Среди детей, начинающих выполнять рисунок с отдельных фрагментов, 19,7 % детей контрольной группы, 15,1 % детей с органической патологией и 43,7 % детей с косоглазием использовали пофрагментарную стратегию, продвигаясь от левой части рисунка к правой. Хаотичную стратегию применяли 6,25 % детей контрольной группы, 13,2 % детей с органической патологией (имевших ЧАЗН) и 11,1 % детей с косоглазием; они копировали обе фигуры без четкой последовательности действий. Качество выполнения

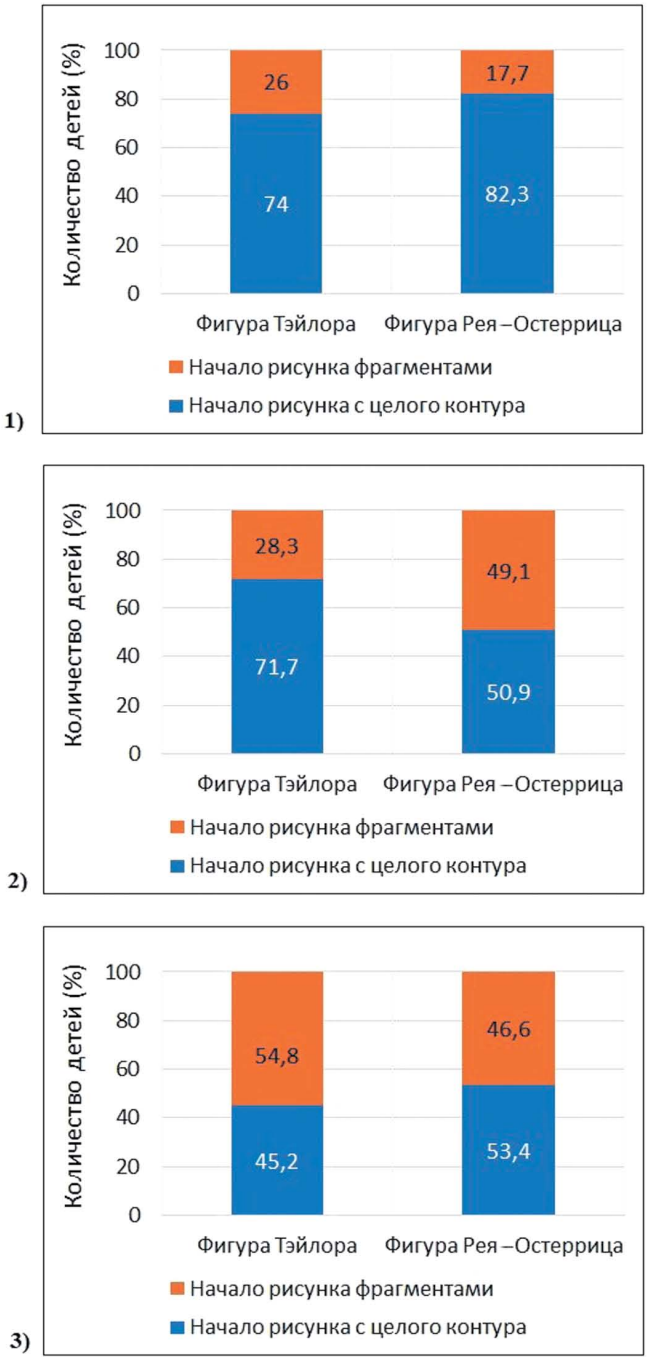


Рис. 2. Стратегия копирования (начиная с целого контура или с отдельных фрагментов) фигур Тэйлора и Рея — Остеррица детьми трех групп: 1) контрольная группа; 2) дети с органической офтальмопатологией; 3) дети с содружественным косоглазием

Fig. 2. Strategy of copying (starting from the whole contour or from individual fragments) of Taylor's and Rey–Osterrieth's figures by children of three groups: 1) control group; 2) children with organic ophthalmopathology; 3) children with strabismus

рисунка у всех детей с хаотичной стратегией было низким (0–1 балл).

Анализируя способность к восприятию целостного перцептивного поля детей всех обследуемых групп, нужно отметить отсутствие у них одностороннего игнорирования частей фигуры, что свидетельствовало об отсутствии у них серьезных нарушений межполушарных взаимодействий и/или органической патологии головного мозга.

Реверсии в виде зеркального отображения деталей копируемых фигур проявлялись у 10 (18,9 %) детей с органической патологией глазного дна и 8 (5,9 %) детей с косоглазием. У детей контрольной группы реверсии копируемого изображения не выявляли.

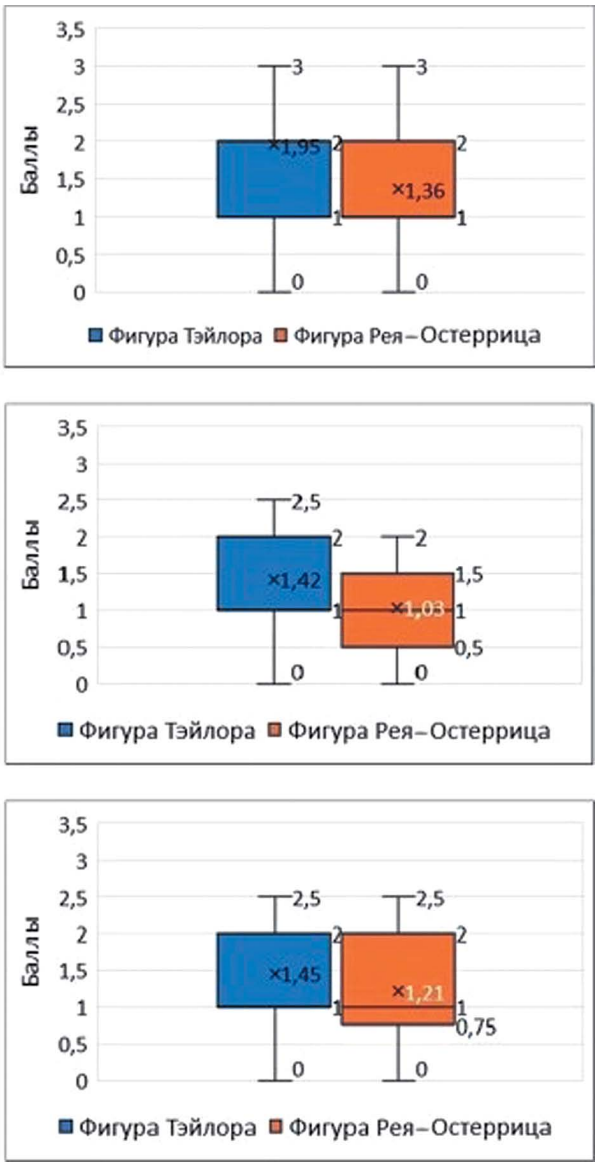


Рис. 3. Качество копирования фигур Тэйлора и Рея — Остеррица детьми трех групп: 1) контрольная группа; 2) дети с органической офтальмопатологией; 3) дети с содружественным косоглазием

Fig. 3. Quality of copying Taylor's and Rey–Osterrieth's figures by children of three groups: 1) control group; 2) children with organic ophthalmopathology; 3) children with strabismus

Дефицит метрических представлений в виде растягивания контура рисунка и его деталей по горизонтали по сравнению с копируемым эталоном наблюдался у 13 (24,5 %) детей с органической патологией глазного дна, у 17 (12,6 %) детей с косоглазием и у 9 (9,4 %) детей контрольной группы.

Вполне закономерно, что среднегрупповые показатели качества копирования обеих фигур в баллах детей контрольной группы достоверно превышали аналогичные показатели детей с органической офтальмопатологией и/или детей с косоглазием ($p < 0{,}001$) (рис. 3).

При этом, в отличие от детей двух других групп, у детей с органической офтальмопатологией качество копирования фигуры Тэйлора (правой рукой) было достоверно выше, чем качество выполнения фигуры Рея — Остеррица (левой рукой) ($p < 0{,}001$).

Как видно из представленной на рисунке 4 гистограммы, удовлетворительное (2 балла, 52,1 %) и высокое качество копирования (3 балла, 21,9 %) фигуры Тэйлора демонстрирует подавляющее большинство (в совокупности 74 %) детей группы контроля, что говорит о высокой воспроизводимости этого теста. Тест Рея — Остеррица в этом смысле ему уступает (рис. 4). Однако именно использование тандема фигур Рея — Остеррица и Тэйлора позволило установить описанные выше особенности стереозрения у детей с органической офтальмопатологией.

Сопоставление результатов оценки стратегии и качества копирования фигур Тэйлора и Рея — Остеррица, полученных в разных группах детей, демонстрирует существенные отличия характеристик пространственного зрения у детей с офтальмопатологией от контроля. Так, выявлены следующие закономерности.

Дети с косоглазием достоверно реже (45,2 % в тесте Тэйлора и 53,4 % в тесте Рея — Остеррица ($p = 0{,}03$)) использовали дедуктивную стратегию копирования и реже достигали высшего качества (3 балла) копирования фигуры Тэйлора (5,9 %) и Рея — Остеррица (1,5 %). При этом в тесте Тэйлора суммарный балльный групповой показатель оказался почти в 4 раза ниже, чем для теста Рея — Остеррица ($p < 0{,}001$).

Нарушения целостности восприятия и неудовлетворительное качество выполнения рисунка у детей с косоглазием ассоциируются с патологическими изменениями в системе пространственного восприятия, сформировавшимися за время существования заболевания и продолжающими проявлять себя несмотря на полное или почти полное устранение угла косоглазия. Вместе с тем полагаем, что выявленные факты в совокупности можно расценивать как признак адаптационно-компенсаторного усиления активности правого полушария у детей с косоглазием, недавно прооперированных и нацеленных на восстановление бинокулярного и стереозрения. Полагаем, что функциональное лечение,

направленное на формирование качественного стереозрения, может изменить ситуацию.

Для детей с органической офтальмопатологией эти закономерности касались в большей степени теста Рея — Остеррица, чем теста Тэйлора. Стратегия копирования фигуры Тэйлора в этой группе практически не отличалась от контроля, чего нельзя сказать о тесте Рея — Остеррица. Эту фигуру начинали копировать фрагментарно 49,1 % против 17,7 % детей группы контроля ($p < 0{,}001$). Наряду с этим особое внимание следует обратить на тот факт, что качество копирования фигуры Тэйлора (правой рукой) было достоверно выше, чем качество выполнения фигуры Рея — Остеррица (левой рукой) ($p < 0{,}001$). Выявленные особенности могли отражать сдвиг межполушарных отношений в сторону доминирования левополушарной активности при органической офтальмопатологии. Диагностическими признаками нарушений межполушарных взаимодействий могут служить явления реверсии и дефицит метрических представлений, наблюдаемые наиболее часто в группе детей с органической патологией глазного дна.

Выявленные межгрупповые различия в отношении стратегии и качества копирования сложных геометрических фигур дают возможность использовать данную методику не только в психологии и нейрофизиологии, но и для выявления нарушений пространственного зрения у детей с офтальмопатологией. Кроме того, наблюдаемые у пациентов с органической патологией глазного дна более выраженные нарушения пространственного зрения могут использоваться в качестве дополнительных критериев дифференциальной диагностики органических и функциональных нарушений состояния зрительного анализатора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования демонстрируют возможности использования методики копирования фигур Тэйлора и Рея — Остеррица в исследовании особенностей пространственного зрения детей с офтальмопатологией. Установлено, что при содружественном косоглазии дети реже копируют фигуры, используя дедуктивную стратегию и начиная с целого контура, при этом качество выполнения их рисунков ниже по сравнению с детьми без офтальмопатологии. У детей с органической офтальмопатологией эти закономерности проявляются в большей степени в тесте Рея — Остеррица, что может отражать сдвиг межполушарных отношений в сторону более выраженной левополушарной активности в этой группе.

Таким образом, полученные нами данные демонстрируют информативность и определенный диагностический потенциал используемой методики в изучении особенностей пространственного зрения у детей с различной офтальмопатологией. Тест Тэйлора в тандеме с тестом Рея — Остеррица предоставляет больше информации для анализа, чем монотест.

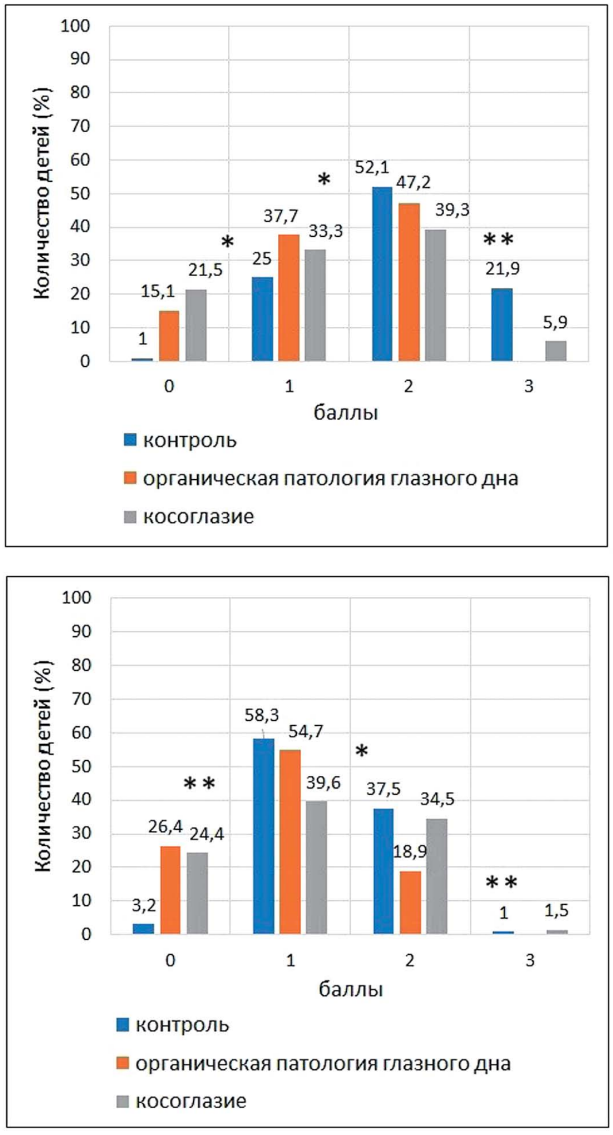


Рис. 4. Распределение детей трех групп в зависимости от качества копирования фигур Тэйлора (1) и Рея — Остеррица (2) детьми трех групп: контрольной, детей с органической патологией глазного дна, детей с косоглазием

Примечание: * — $p < 0{,}05$; ** — $p < 0{,}001$.

Fig. 4. Distribution of children in three groups depending on quality of copying Taylor's (1) and Rey–Osterrieth's (2) figures by children of three groups: control group (blue color), children with organic ophthalmopathology (orange color), children with strabismus (grey color)

Note: * — $p < 0{,}05$; ** — $p < 0{,}001$.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Рычкова С.И. — участие в сборе и статистической обработке материала, подготовка иллюстраций;
Лихванцева В.Г. — обсуждение результатов и текста;
Сандимиров Р.И. — участие в сборе и статистической обработке материала, поиск литературы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Семенович А.В. Нейропсихологическая диагностика и коррекция в детском возрасте. М.: Медицина, 2002. 185 с. [Semenovich A.V. Neuropsychological diagnostics and correction in childhood. Moscow:.Meditsina, 2002. 185 p. (In Russ.)].
2. Atkinson J. The developing visual brain. New York: Oxford University Press, 2000. 176 p.
3. Abekawa N., Ferre E.R., Gallagher M. Disentangling the visual, motor and representational effects of vestibular input. *Cortex*. 2018;104:46–57. DOI: 10.1016/j.cortex.2018.04.003
4. Хомская Е.Д., Ефимова И.В., Будыка Е.В. Нейропсихология индивидуальных различий. Левый, правый мозг и психика. М.: РПА, 1997. 282 с. [Khomskaya E.D., Efimova I.V., Budyka E.V. Neuropsychology of individual differences. The left brain, the right brain and psyche. Moscow: RPA, 1997. 282 p. (In Russ.)].
5. Dalton B.H., Rasman B.G., Inglis J.T. The internal representation of head orientation differs for conscious perception and balance control. *Journal of Physiology*. 2017;595(8):2731–2749. DOI: 10.1113/JP272998
6. Рычкова С.И., Рожкова Г.И. Межполушарная асимметрия и пространственное восприятие у пациентов с содружественным сходящимся косоглазием. *Сенсорные системы*. 2010;3:220–232. [Rychkova S.I., Rozhkova G.I. Interhemispheric asymmetry and spatial perception in patients with concomitant convergent strabismus. Sensory systems = *Sensornye sistemy.* 2010;3:220–232 (In Russ.)].
7. Доброхотова Т.А., Брагина Н.Н. Функциональные асимметрии человека. М.: Медицина, 1988. 240 с. [Dobrokhotova T.A., Bragina N.N. Human functional asymmetries. Moscow: Meditsina, 1988. 240 p. (In Russ.)].
8. Игнатова Ю.П., Макарова И.И., Зенина О.Ю. Современные аспекты изучения функциональной межполушарной асимметрии мозга (обзор литературы). *Экология человека*. 2016;9:30–39. [Ignatova J.P., Makarova I.I., Zenina O.J. Current aspects of functional hemispheric asymmetry studying (literature review). Human ecology = *Ekologiya cheloveka*. 2016;9:30–39 (In Russ.)]. DOI: 10.33396/1728-0869-2016-9-30-39
9. Николаева Е.И., Илюхина В.А., Вергунов Е.Г. Специфика межполушарной функциональной асимметрии лобной области у детей 4–7 лет с задержкой психического и речевого развития. Комплексные исследования детства. 2019;1(1):11–21 [Nikolaeva E.I., Ilyukhina V.A., Vergunov E.G. Peculiarities of interhemispheric functional asymmetry of the frontal region in 4-7 year-old children with mental development and speech development delay. Comprehensive Child Studies = *Kompleksnye issledovaniya detstva*. 2019;1(1):11–21 (In Russ.)]. DOI: 10.33910/2687-0233-2019-1-1-11-21
10. Logue D.D., Logue R.T., Kaufmann W.E. Psychiatric disorders and left-handness in children living in an urban environment. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition*. 2015;20(2):249–256. DOI: 10.1080/1357650x.2014.961927
11. Пуляевская О.В., Дзятковская Е.Н. Развитие психических функций дошкольников на музыкальных занятиях. М.: Центр «Образование и экология», 2005. 184 с. [Pulyaevskaya O.V., Dzyatkovskaya E.N. Development of psychic functions of preschoolers via musical lessons. Moscow: “Education and ecology” Center, 2005. 184 p. (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУН «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича» Российской академии наук
Рычкова Светлана Игоревна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, ведущий научный сотрудник лаборатории «Зрительные системы»
Большой Каретный переулок, 19, Москва, 127051, Российская Федерация

ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Лихванцева Вера Геннадьевна
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сандимиров Роман Игоревич
студент
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Kharkevich Institute for Information Transmission Problems of RAS
Rychkova Svetlana I.
PhD, ophthalmologist, leading researcher of the laboratory of the “Visual system”
Bolshoy Karetny lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation

A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of Federal Medical-Biological Agency
Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical-Biological Agency
Likhvantseva Vera G.
MD, Professor of the Department of ophthalmology
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

Pirogov Russian National Research Medical University
Sandimirov Roman I.
student
Ostrovityanova str., 1 Moscow, 117997, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-617-623

поступила 30.12.20
was received 30.12.20

Латеральные фенотипы у детей с офтальмопатологией





С.И. Рычкова[1] В.Г. Лихванцева[2,3] Р.И. Сандимиров[4]

[1] ФГБУН «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича» Российской академии наук
Большой Каретный переулок, 19, Москва, 127051, Российская Федерация

[2] ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

[3] ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

[4] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):617–623**

Работа посвящена одной из актуальных проблем офтальмологии и нейрофизиологии — исследованию межполушарных взаимодействий у детей в норме и при офтальмопатологии. **Цель** работы — исследование латеральных фенотипов у детей с офтальмопатологией. **Пациенты и методы.** Под наблюдением находились 374 ребенка в возрасте 6–15 лет: 1) 160 детей с содружественным косоглазием; 2) 111 детей с органической патологией сетчатки и зрительного нерва; 3) 103 ребенка контрольной группы (без офтальмопатологии). Латеральный фенотип (ЛФ) определяли по схеме «ведущая рука — доминирующее ухо — доминирующий глаз». **Результаты.** Получены разные соотношения ЛФ в обследуемых группах детей ($p < 0,001$). Соотношение правши/левши/амбидекстры наиболее равномерным было в группе детей с содружественным косоглазием (43,8/22,5/33,7 %). В группе детей с органической офтальмопатологией оно было сдвинуто в сторону правшей (65,8/10,8/23,4 %). В контрольной группе количество левшей было минимальным, а количество амбидекстров — максимальным (51,4/3,9/44,7 %). **Заключение.** Установлено, что для детей с органической офтальмопатологией характерно наиболее выраженное преобладание правосторонних ЛФ, а для детей с содружественным косоглазием — относительно равномерное распределение правосторонних, левосторонних и симметричных ЛФ. Выявленные особенности могут отражать повышенную левополушарную активность у детей с органической офтальмопатологией и адаптационно-компенсаторное усиление активности правого полушария у детей с содружественным косоглазием.

Ключевые слова: латеральные фенотипы, межполушарная асимметрия, офтальмопатология

Для цитирования: Рычкова С.И., Лихванцева В.Г., Сандимиров Р.И. Латеральные фенотипы у детей с офтальмопатологией. *Офтальмология.* 2022;19(3):617–623. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-617-623

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Lateral Phenotypes in Children with Ophthalmopathology

S.I. Rychkova[1], V.G. Likhvantseva[2,3], R.I. Sandimirov[4]

[1] Kharkevich Institute for Information Transmission Problems of RAS
Bolshoy Karetny lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation

[2] A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of Federal Medical-Biological Agency
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

[3] Academy of Postgraduate Education of Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical-Biological Agency
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

[4] Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovityanova str., 1 Moscow, 117997, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):617–623**

The work is devoted to one of the most relevant problems of ophthalmology and neurophysiology which is the study of interhemispheric interactions in children with ophthalmopathology. **The purpose** of this work is to study lateral phenotypes in children with ophthalmopathology. **Patients and methods.** 374 6–15 years old children were observed: 1) 160 children with non-paralytic strabismus; 2) 111 children with organic pathology of the retina and the optic nerve; 3) 103 children of the control group (without ophthalmopathology). The lateral phenotype (LP) was determined according to the scheme "dominant hand — dominant ear — dominant eye". **Results.** Different LP ratios were obtained in the examined groups of children ($p < 0.001$). The ratio of right-handers / left-handers / ambidextrous children was most uniform in the group of children with non-paralytic strabismus (43,8 / 22,5 / 33,7 %). In the group of children with organic ophthalmopathology it was "shifted" to the right-hand side (65,8 / 10,8 / 23,4 %). In the control group the number of left-handers was minimal, and the number of ambidextrous was maximal (51,4 / 3,9 / 44,7). **Conclusion.** It was found that children with organic ophthalmopathology are characterized by the most pronounced predominance of right-sided LP, and children with non-paralytic strabismus are characterized by a relatively uniform distribution of right-sided, left-sided and symmetrical LP. The identified features may reflect increased left-hemispheric activity in children with organic ophthalmopathology and adaptive-compensatory increase in right-hemispheric activity in children with non-paralytic strabismus.

Keywords: lateral phenotypes, interhemispheric asymmetry, ophthalmopathology, functional treatment of strabismus

For citation: Rychkova S.I., Likhvantseva V.G., Sandimirov R.I. Lateral Phenotypes in Children with Ophthalmopathology. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3):617–623. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-617-623

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Работа зрительного анализатора в норме и при патологии основана на комплексе центральных и периферических адаптационных механизмов, пластично меняющихся в условиях стресса, зрительной нагрузки, световой освещенности, геомагнитных условий обитания и т. д. В этот комплекс входят: механизмы световой и темновой адаптации, координация движений глаз, работа аккомодационного аппарата глаз, регуляция процессов обработки, анализа и хранения зрительной информации [1–6].

Адаптация (в широком понимании этого термина) является фундаментальным свойством организма, направленным на поддержание основных жизненных «констант» в условиях постоянно меняющегося окружения. Адаптационные возможности органа зрения в этом аспекте представляются наивысшей структурной организацией, неразрывно связанной с работой мозга [2].

Между тем, несмотря на большое количество исследований, направленных на изучение механизмов адаптации органа зрения, подавляющая их часть посвящена исследованиям периферического отдела зрительного анализатора, реже — центрального отдела. Между тем глаз — сенсорный орган, органично встроенный в работу мозга. Одним из инновационных подходов к изучению высших механизмов адаптации является рассмотрение этой проблемы с позиций комплексной оценки роли функциональной асимметрии (ФА) головного мозга в их реализации [5–8].

Одной из причин такого подхода является то, что функциональная межполушарная асимметрия мозга основана на специфике функционирования полушарий при разных состояниях и разной деятельности организма. Уже в самом факте неравнозначного отношения латеральных структур мозга к восприятию времени, пространства, потоков сенсорной информации (90 % которой составляет зрительная) и их интеграции видится специализированный вклад латерализованных нейрофизиологических систем головного мозга в приспособительные возможности человека на различных уровнях. Установлено, что девиации ФА у отдельных индивидуумов или этнических популяций населения в сторону преобладания каких-либо специализированных функций могут определять вид и стратегию адаптивного процесса или, напротив, определять характер его срыва и появления многих заболеваний [2].

Другим аргументом в пользу такого подхода служит тот факт, что только у человека, обладающего широчайшими способностями к приспособлению, асимметрия

мозга достигла максимального развития, что позволяет предположить наличие связи этих явлений и их взаимной обусловленности [1, 2, 7].

Наглядным примером может служить этническая группа коренных жителей Севера (алеуты, ханты, коряки), в которой годами накапливаются синистральные личности, т.е. лица, у которых ведущим является правое полушарие мозга (реже оба полушария равноценны) с их этноспецифическими особенностями поведения и адаптационными возможностями зрительной системы. Установлено, что правое полушарие контролирует гуморальную, эндокринную и вегетативную регуляцию. Полагают, что возможности правого полушария в целом определяют эффективность мозговой гемодинамики. Таким образом, нейрофизиологическая организация, обусловливающая устойчивость мозгового кровообращения к гипоксии, стрессам, в полушариях мозга левшей лежит в основе их толерантности к адаптационным нарушениям в экстремальных климатогеографических условиях. Неслучайно существует строгий профессиональный отбор лиц, направляющихся на работу на Крайний Север. Люди с плохой адаптацией не способны к выполнению многих профессиональных обязанностей [2].

Преобладание какой-либо формы функциональной активности одного из полушарий является основой индивидуальных психофизиологических особенностей организма, определяющих его адаптационные возможности. При патологических процессах эти особенности могут сохраняться, но может происходить их инверсия, позволяющая лучше адаптировать организм к воздействию неблагоприятных факторов [6, 8, 14, 15].

Одним из способов исследования межполушарных взаимодействий является оценка латерального фенотипа (ЛФ), означающего лево-правое соотношение функций трех основных систем: двигательной, слухоречевой и зрительной.

Проблема функциональной межполушарной асимметрии человека до настоящего времени изучалась в основном психологами и нейрофизиологами [5, 6, 9–11]. Ими было установлено, что процесс формирования функциональной асимметрии головного мозга начинается в пренатальном периоде и продолжается после рождения ребенка. Между тем точного возраста, в котором эти процессы завершаются и инверсия становится невозможной, не установлено [1, 10, 12, 13]. Несмотря на огромное число публикаций в области межполушарной асимметрии, очень немногие из них посвящены роли межполушарных взаимодействий при офтальмологической патологии [11, 16–18]. Это и стало обоснованием для проведения наших исследований.

Цель работы — изучить распределение латеральных фенотипов у детей с офтальмопатологией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 374 ребенка, которые по результатам офтальмологического обследования (определение остроты зрения по таблице Сивцева — Головина, авторефрактометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, определение положения глаз и их подвижности, исследование характера зрения и стереозрения) были разделены на три группы: 1) 160 детей с содружественным косоглазием в возрасте от 6 до 15 (в среднем 7,5 ± 0,2) лет; 2) 111 детей с органической патологией сетчатки и зрительного нерва в возрасте от 6 до 15 (в среднем 10,8 ± 0,3) лет; 3) 103 ребенка без офтальмопатологии аналогичного возраста (в среднем 7,4 ± 0,2 года) (контроль).

В группе I с содружественным косоглазием присутствовало 155 детей со сходящимся косоглазием на фоне гиперметропической рефракции и 5 детей с расходящимся косоглазием на фоне миопической рефракции. У всех детей этой группы выявлены нарушения бинокулярного зрения (по четырехточечному цветотесту) и стереозрения (по Fly-test и Lang-test). Острота зрения их лучше видящего глаза (ЛВГ) составляла 0,77 ± 0,01, а хуже видящего глаза (ХВГ) — 0,66 ± 0,02.

Группа II с органической офтальмопатологией включала 65 детей с частичной атрофией зрительного нерва, 34 ребенка с ретинопатией недоношенных в рубцовой фазе, 5 детей с пигментным ретинитом, 5 детей с врожденной колбочковой дистрофией и 2 детей с макулодистрофией Штаргардта. Из них: 51 ребенок был миопом, 46 детей — гиперметропами, 3-е детей имели смешанный астигматизм, 6 детей — артифакию, еще 5 — послеоперационную афакию. Вторичное сходящееся косоглазие диагностировано у 59 детей, вторичное расходящееся косоглазие — у 25; ортотропию (правильное положение зрительных осей) наблюдали у 27 детей. Несмотря на наличие бинокулярного характера зрения по четырехточечному цветотесту, у детей с ортотропией отсутствовало стереозрение по Fly-test и по Lang-test. Острота зрения этой группы составляла 0,43 ± 0,03 для ЛВГ и 0,19 ± 0,02 для ХВГ.

У детей группы контроля (III) диагностировали ортотропию, бинокулярный характер зрения по четырехточечному цветотесту и стереозрение по Fly-test и по Lang-test; их острота зрения соответствовала возрастной норме: в среднем 1,1 ± 0,05 для ЛВГ и 1,0 ± 0,02 для ХВГ.

На первом этапе работы у детей всех групп определяли ЛФ по схеме «рука–ухо–глаз». Для этого определяли ведущую руку на основе индекса мануальной асимметрии (ИМА), ведущее ухо и доминирующий глаз.

При оценке ЛФ по наиболее часто используемой схеме «рука–ухо–глаз» выделяют три основные категории: праволатеральную (П), леволатеральную (Л), амбидекстрию (А) с различными сочетаниями ведущего уха и доминирующего глаза [9–11].

ИМА определяли, используя комплекс из 10 заданий: аплодисменты (1), принять позу Наполеона (2), сложить пальцы в «замок» (3), собрать бусы или конструктор (4), вдеть нитку в иголку (5), открутить крышку (6), открыть коробку (7), бросить мяч (8), раздать карточки (9), пройти динамометрию (10).

При выполнении первого и второго заданий ведущей считалась рука, предплечье которой оказывалось сверху, результат третьего задания оценивали по взаимному расположению больших пальцев. В заданиях 4–9 ведущую руку определяли по более активным манипуляциям с предметами (рис. 1). Отдельно вычисляли среднее значение силы кисти для левой и правой руки по результатам трехкратного максимального нажатия на динамометр. Считали ведущей более сильную руку.

ИМА определяли по классической формуле [(задачи, выполняемые правой рукой, задачи, выполняемые левой рукой) / (задачи, выполняемые как левой, так и правой рукой)] ×100 [4, 5]. Правшами считали детей с ИМА от (+)40 до (+)100, амбидекстрами — с ИМА от (+)30 до (-)30 и левшами — с ИМА от (-)40 до (-)100.

Доминирующий глаз определяли при помощи теста «карточка с отверстием», присутствующего в различных модификациях практически во всех комплексах тестов, используемых разными авторами [4, 18–21]. Для проведения теста в середине листа плотной бумаги вырезали отверстие размером 1×1 см. Задачей ребенка было посмотреть на какой-либо удаленный предмет через отверстие в листе бумаги, держа его двумя руками на расстоянии 2–3 см от глаз. Тест повторяли 4 раза с перерывами 5–10 минут. Доминирующим считали глаз, которым ребенок чаще фиксировал предметы через отверстие (рис. 2).

Слуховую асимметрию исследовали в «тесте с часами»: определяли максимальное расстояние от уха (в см), на котором еще было различимо тиканье ручных часов. Повторяли тест дважды для каждого уха и ведущим считали то ухо, для которого определяемое расстояние было больше [9].

На основании полученных результатов анализировали распределение ЛФ в каждой обследуемой группе детей.

Статистическую обработку материала проводили при помощи компьютерной программы SPSS. Для оценки достоверности различий использовали критерии Стьюдента, Вилкоксона, Манна — Уитни и χ^2. Статистическая значимость была установлена на уровне 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение детей в каждой группе по результатам исследования ЛФ представлено в таблице 1.

Среди детей всех трех групп лидировали унилатеральные правши (ППП). Унилатеральные левши (ЛЛЛ) отсутствовали в группе контроля, среди детей с органической офтальмопатологией они составляли 0,9 %, а в группе детей с содружественным косоглазием занимали шестое место по распространенности, составляя 6,25 %. Полные амбидекстры (ААА) выявлялись в 3,75 % и исключительно в группе с детей с содружественным косоглазием.

Наибольшее количество детей с ведущей правой рукой при различных сочетаниях ведущего уха и доминирующего глаза наблюдали в группе детей с органической офтальмопатологией ($p < 0{,}001$ по критерию χ^2). Правосторонняя слуховая асимметрия выявлялась у большинства (55,3 %) детей контрольной группы, что согласуется с данными предыдущих исследований [9]. У детей с органической офтальмопатологией правосторонняя слуховая асимметрия регистрировалась в 39,6 % случаев и в группе детей с содружественным косоглазием — в 35 % случаев.

Распределение латеральных фенотипов в зависимости от сочетания ведущей руки и доминирующего глаза в каждой группе представлено в таблице сопряженности (табл. 2).

Представленные данные демонстрируют преобладание правшей во всех обследуемых группах детей. Между тем, соотношение ЛФ — правши/левши/амбидекстры в анализируемых группах достоверно различалось

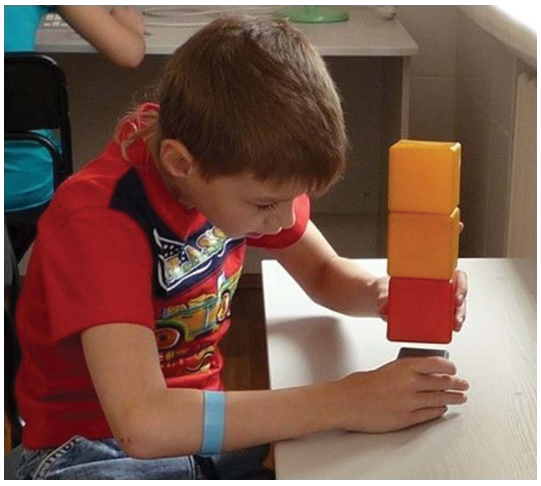


Рис. 1. Пример выполнения задания для определения ведущей руки — в данном случае ведущей является левая рука

Fig. 1. Example of the task for determining the dominant hand — in this case, the dominant hand is the left one

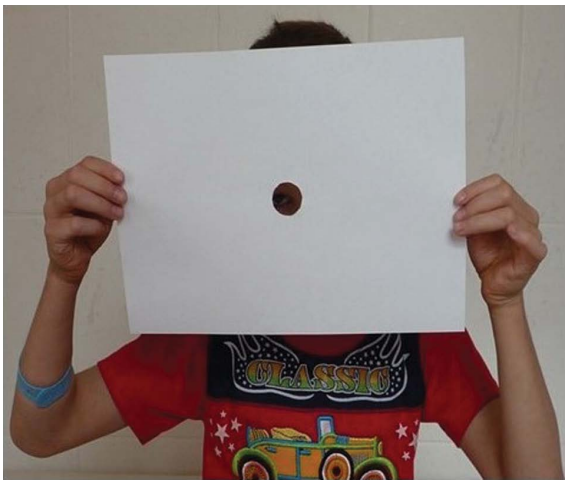


Рис. 2. Пример выполнения задания для определения доминирующего глаза — в данном случае доминирующим является правый глаз

Fig. 2. Example of completing the task for determining the dominant eye — in this case, the right eye is the dominant one

Таблица 1. Распределение детей с офтальмопатологией и контрольной группы в зависимости от ЛФ

Table 1. Distribution of children with and without ophthalmopathology depending on the LP

Дети с содружественным косоглазием / Children with non-paralytic strabismus (*n* = 160)		Дети с органической патологией сетчатки и зрительного нерва / Children with organic ophthalmopathology (*n* = 111)		Дети контрольной группы / Children of the control group (*n* = 103)	
ЛФ / LP	Абсолютное число детей / Absolute number of children (%)	ЛФ / LP	Абсолютное число детей / Absolute number of children (%)	ЛФ / LP	Абсолютное число детей / Absolute number of children (%)
ППП / RRR	26 (16,25)	ППП / RRR	18 (16,22)	ППП / RRR	20 (19,42)
ПАП / RAR	21 (13,13)	ППЛ / RRL	14 (12,61)	АПП / ARR	13 (12,62)
ААЛ / AAL	17 (10,63)	ПАЛ / RAL	12 (10,81)	АПЛ / ARL	12 (11,65)
ЛАЛ / LAL	11 (6,88)	ААП / AAR	9 (8,11)	АЛП / ALR	8 (7,77)
АПП / ARR	10 (6,25)	ПАП / RAR	9 (8,11)	ППЛ / RRL	8 (7,77)
ЛЛЛ / LLL	10 (6,25)	АЛП / ALR	8 (7,21)	АЛЛ / ALL	7 (6,8)
ААП / AAR	8 (5)	ПЛП / RLR	8 (7,21)	ПАП / RAR	7 (6,8)
ПАЛ / RAL	8 (5)	ПЛЛ / RLL	5 (4,5)	ПЛП / RLR	6 (5,83)
ППЛ / RRL	8 (5)	ППА / RRA	5 (4,5)	ПЛЛ / RLL	5 (4,85)
ААА / AAA	6 (3,75)	АПП / ARR	4 (3,6)	ААП / AAR	3 (2,91)
ЛАП / LAR	5 (3,13)	ААЛ / AAL	3 (2,7)	ПАЛ / RAL	3 (2,91)
ЛПП / LRR	5 (3,13)	ЛЛП / LLR	3 (2,7)	ППА / RRA	3 (2,91)
АЛЛ / ALL	4 (2,5)	ЛАЛ / LAL	2 (1,8)	ААЛ / AAL	2 (1,94)
АПЛ / ARL	4 (2,5)	ЛАП / LAR	2 (1,8)	АЛА / ALA	1 (0,97)
ЛПЛ / LRL	4 (2,5)	ЛЛП / LLR	2 (1,8)	ЛАЛ / LAL	1 (0,97)
ПЛЛ / RLL	4 (2,5)	ЛПП / LRR	2 (1,8)	ЛАП / LAR	1 (0,97)
АЛП / ALR	3 (1,88)	ПАА / RAA	2 (1,8)	ЛЛП / LLR	1 (0,97)
АПА / ARA	2 (1,25)	АЛЛ / ALL	1 (0,9)	ЛПЛ / LRL	1 (0,97)
ПЛП / RLR	2 (1,25)	АПА / ARA	1 (0,9)	ПАА / RAA	1 (0,97)
ЛЛП / LLR	1 (0,63)	ЛЛЛ / LLL	1 (0,9)		
ППА / RRA	1 (0,63)				

Таблица 2. Распределение детей исследуемых групп в зависимости от мануальной и зрительной асимметрии

Table 2. Distribution of children of the studied groups depending on the manual and visual asymmetry

Ведущая рука / Leading hand	Доминирующий глаз / Dominant eye			
	OD	OS	Нет доминирования / No dominance	Всего / Total
Дети с содружественным косоглазием / Children with non-paralytic strabismus, % (*n* = 160)				
Правая / Right	30,63	12,5	0,63	43,76
Левая / Left	6,88	15,63	-	22,51
Амбидекстрия / Ambidexterity	13,13	15,63	5	33,76
Дети с органической офтальмопатологией / Children with organic ophthalmopathology, % (*n* = 111)				
Правая / Right	31,53	27,93	6,31	65,77
Левая / Left	8,11	2,7	-	10,81
Амбидекстрия / Ambidexterity	18,92	3,6	0,9	23,42
Дети контрольной группы / Children of the control group, % (*n* = 103)				
Правая / Right	32,04	15,53	3,88	51,45
Левая / Left	1,94	1,94	-	3,88
Амбидекстрия / Ambidexterity	23,3	20,39	0,97	44,66

($p < 0{,}001$ по критерию χ^2). Наиболее равномерно ЛФ распределялась в группе детей с содружественным косоглазием (43,8/22,5/33,7 %). В группе детей с органической офтальмопатологией доминировали правши: 65,8/10,8/23,4 %. В контрольной группе количество левшей было минимальным, а число амбидекстров превышало аналогичный показатель детей с офтальмопатологией (51,4/3,9/44,7 %).

Среди правшей с содружественным косоглазием и группы контроля количество детей с доминированием

правого глаза примерно в два раза превышало число детей с доминированием левого глаза, а в группе правшей с органической офтальмопатологией количество детей с доминированием правого глаза было только на 3,6 % больше, чем с доминированием левого глаза.

Среди левшей с содружественным косоглазием количество детей с доминированием левого глаза более чем в два раза превышало количество детей с доминированием правого глаза. У детей-левшей с органической офтальмопатологией количество детей с доминированием правого глаза было на 5,4 % больше, чем левого, а среди левшей контроля доминирование правого и левого глаза встречалось в равном числе случаев.

Количество амбидекстров с доминированием правого глаза было сопоставимо с количеством детей с доминированием левого глаза в группе детей с содружественным косоглазием и в контрольной группе. При этом у 5 % амбидекстров с содружественным косоглазием и только у 1 % амбидекстров контрольной группы выявлялась зрительная симметрия. Среди амбидекстров с органической офтальмопатологией количество детей с доминированием правого глаза в три раза превышало количество детей с доминированием левого глаза, а количество амбидекстров со зрительной симметрией не превышало 1 %.

Подводя итоги проведенного исследования, нужно отметить, что, несмотря на некоторые общие закономерности проявлений латеральной организации мозга (наибольшее количество правосторонних ЛФ и наименьшее количество леворуких детей в каждой исследуемой группе), были выявлены существенные межгрупповые различия, которые могут быть обусловлены наличием и характером офтальмопатологии.

Особенностями группы детей с органической офтальмопатологией являлось значительное преобладание правосторонних ЛФ по сравнению с двумя другими группами.

В группе детей с содружественным косоглазием правши, левши и амбидекстры распределялись наиболее равномерно по сравнению с другими группами. Можно предположить, что относительное увеличение доли левшей и амбидекстров в этой группе связано с адаптационно-компенсаторным усилением у них активности правого полушария [10, 22, 23].

Вместе с тем нужно учитывать сложность интерпретации полученных результатов, обусловленную тем, что, в отличие от мануальной асимметрии (при которой движения правой руки контролируются моторной зоной левого полушария, а движения левой руки — моторной зоной правого полушария), зрительная информация как от правого, так и от левого глаза, как и слуховая информация, поступает в оба полушария. В исследовании взаимоотношений зрительного и моторного доминирования было показано, что наиболее устойчивое доминирование правого глаза наблюдается в сочетании с доминированием правой руки и правой ноги. Аналогичный характер имеет и устойчивость доминирования левого глаза. Было продемонстрировано также, что выраженность доминирования правого или левого глаза зависит от того, какая рука задействована при выполнении определенного задания [24]. Следовательно, можно предположить, что ведущую роль в формировании ЛФ играет взаимодействие сенсорных и моторных компонентов в ходе выполнения задач.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты нашего исследования демонстрируют особенности межполушарных взаимодействий у детей с различной офтальмопатологией, сопровождающейся бинокулярными нарушениями. Установлено, что для детей с органической патологией сетчатки и зрительного нерва характерно наиболее выраженное преобладание правосторонних ЛФ, а для детей с содружественным косоглазием — относительно равномерное распределение правосторонних, левосторонних и симметричных ЛФ.

Выявленные особенности могут отражать повышенную (по сравнению с нормой) левополушарную активность у детей с органической офтальмопатологией и адаптационно-компенсаторное усиление активности правого полушария у детей с содружественным косоглазием. Возрастание специализации полушарий обеспечивает лучшие возможности работы зрительной системы при офтальмопатологии. При этом следует учитывать двухстороннее взаимодействие полушарий мозга, для которого характерны реципрокные взаимоотношения, наиболее выраженные при патологических процессах.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Рычкова С.И. — участие в сборе и статистической обработке материала;
Лихванцева В.Г. — обсуждение результатов и текста статьи;
Сандимиров Р.И. — участие в сборе и статистической обработке материала, поиск литературы, подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Atkinson J. The developing visual brain. New York: Oxford University Press, 2000. 176 p.
2. Леутин В.П. Функциональная асимметрия мозга и адаптация: Хрестоматия. М.: Научный мир. 2004. 48 p. [Leutin V.P. Functional asymmetry of the brain and adaptation: A textbook. Moscow: Nauchny mir, 2004. 48 p. (In Russ.)] URL: http://cerebral-asymmetry. narod.ru/Leutin.htm
3. Dalton B.H., Rasman B.G., Inglis J.T. The internal representation of head orientation differs for conscious perception and balance control. *Journal of Physiology*. 2017;595(8):2731–2749. DOI: 10.1113/JP272998
4. Abekawa N., Ferre E.R., Gallagher M. Disentangling the visual, motor and representational effects of vestibular input. *Cortex*. 2018;104:46–57. DOI: 10.1016/j.cortex.2018.04.003
5. Доброхотова Т.А., Брагина Н.Н. Функциональные асимметрии человека. М.: Медицина, 1988. 240 с. [Dobrokhotova T.A., Bragina N.N. Human functional asymmetries. Moscow: Meditsina, 1988. 240 p. (In Russ.)].
6. Fagard J., Corroyer D. Using a continuous index of laterality to determine how laterality is related to interhemispheric transfer and bimanual coordination in children. *Developmental Psychobiology*. 2003;43(1):44–56. DOI: 10.1002/dev.10117
7. Игнатова Ю.П., Макарова И.И., Зенина О.Ю. Современные аспекты изучения функциональной межполушарной асимметрии мозга (обзор литературы). *Экология человека*. 2016;9:30–39. [Ignatova J.P., Makarova I.I., Zenina O.Yu. Current aspects of functional hemispheric asymmetry studying (literature review). Human ecology = *Ekologiya cheloveka*. 2016;9:30–39 (In Russ.)]. DOI: 10.33396/1728-0869-2016-9-30-39

8. Николаева Е.И., Илюхина В.А., Вергунов Е.Г. Специфика межполушарной функциональной асимметрии лобной области у детей 4–7 лет с задержкой психического и речевого развития. *Комплексные исследования детства.* 2019;1(1):11–21. [Nikolaeva E.I., Ilyukhina V.A., Vergunov E.G. Peculiarities of interhemispheric functional asymmetry of the frontal region in 4–7 year-old children with mental development and speech development delay. Comprehensive Child Studies = *Kompleksnye issledovaniya detstva.* 2019;1(1):11–21 (In Russ.)]. DOI: 10.33910/2687-0233-2019-1-1-11-21
9. Хомская Е.Д., Ефимова И.В., Будыка Е.В. Нейропсихология индивидуальных различий. Левый, правый мозг и психика. М.: РПА, 1997. 282 с. [Khomskaya E.D., Efimova I.V., Budyka E.V. Neuropsychology of individual differences. The left brain, the right brain and psyche. Moscow: RPA, 1997. 282 p. (In Russ.)].
10. Зельдович Я.И. Особенности распределения латеральных фенотипов у детей 6–7 лет. *Физиология человека.* 2007;33(6):113–116. [Zel'dovich Ya.I. Peculiarities of distribution of lateral phenotypes in 6–7 year-old children. Human Physiology = *Fiziologiya cheloveka.* 2007;33(6):113–116 (In Russ.)].
11. Singh M., Manjary M., Dellatolas G. Lateral preference among indian school children. *Cortex.* 2001;37(2):231–241. DOI: 10/1016/s0010-9452(08)70570-7
12. Семенович А.В. Нейропсихологическая диагностика и коррекция в детском возрасте. М.: Медицина, 2002. 185 с. [Semenovich A.V. Neuropsychological diagnostics and correction in childhood. Moscow: Meditsina, 2002. 185 p. (In Russ.)].
13. Wieczorek M., Hradzki A. Functional and dynamic asymmetry in youth aged 14 and 16 years (comparative research). *Acta Univ. Palacki. Olomuc. Gymn.* 2007;37(1):51–61.
14. Фокин В.Ф., Боравова А.И., Галкина Н.С. Стационарная и динамическая организация функциональной межполушарной асимметрии. Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. М.: Научный мир, 2009. С. 389–428 [Fokin V.F., Boravova A.I., Galkina N.S. Stationary and dynamic organization of functional interhemispheric asymmetry. Manual on functional interhemispheric asymmetry. Moscow: Nauchnyi mir, 2009. P. 389–428 (In Russ.)].
15. Logue D.D., Logue R.T., Kaufmann W.E. Psychiatric disorders and left-handness in children living in an urban environment. *Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition.* 2015;20(2):249–256. DOI: 10.1080/1357650x.2014.961927
16. Flammer J. Psychophysical mechanisms and treatment of vasospastic disorders in normal-tension glaucoma. *Bulletin de la Société belge d'ophtalmologie.* 1992;244(3):129–134.
17. Erb C., Thiel H.J., Flammer J. The psychology of the glaucoma patient. *Current Opinion Ophthalmology.* 1998;9(2):65–70. DOI: 10.1097/00055735-199804000-00013
18. Водовозов А.М. Симметрия-асимметрия органа зрения в норме, при косоглазии и зрительном утомлении. Волгоград: ВГМУ, 2000. 122 с. [Vodovozov A.M. Symmetry-asymmetry of the visual organ in norm and under conditions of strabismus and visual fatigue. Volgograd: Volgograd State Medical University, 2000. 122 p. (In Russ.)].
19. Рычкова С.И., Рожкова Г.И. Межполушарная асимметрия и пространственное восприятие у пациентов с содружественным сходящимся косоглазием. *Сенсорные системы.* 2010;3:220–232. [Rychkova S.I., Rozhkova G.I. Interhemispheric asymmetry and spatial perception in patients with concomitant convergent strabismus. Sensory systems = *Sensornye sistemy.* 2010;3:220–232 (In Russ.)].
20. Mapp A.P., Ono H., Barbeito R. What does the dominant eye dominate? A brief and somewhat contentious review. *Perception & Psychophysics.* 2003;65(2):310–317. DOI: 10.3758/bf03194802
21. Ehrenstein W.H., Arnold-Schulz-Gahmen B.E., Jaschinski W. Eye preference within the context of binocular functions. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2005;243(9):926–932. DOI: 10.1007/s00417-005-1128-7
22. Rice M.L., Leske D.A., Holmes J.M. Results of ocular dominance testing depend on assessment method. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus.* 2008;12(4):365–369. DOI: 10.1016/j.jaapos.2008.01.017
23. Пуляевская О.В., Дзятковская Е.Н. Развитие психических функций дошкольников на музыкальных занятиях. М.: Центр «Образование и экология», 2005. 184 с. [Pulyaevskaya O.V., Dzyatkovskaya E.N. Development of psychic functions of preschoolers via musical lessons. Moscow: "Education and ecology" Center, 2005. 184 p. (In Russ.)].
24. Carey D.P., Hutchinson C.V. Looking at eye dominance from a different angle: is sighting strength related to hand preference? *Cortex.* 2013;49:2542–2552.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУН «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича» Российской академии наук
Рычкова Светлана Игоревна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, ведущий научный сотрудник лаборатории «Зрительные системы»
Большой Каретный переулок, 19, Москва, 127051, Российская Федерация

ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Лихванцева Вера Геннадьевна
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сандимиров Роман Игоревич
студент
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Kharkevich Institute for Information Transmission Problems of RAS
Rychkova Svetlana I.
PhD, ophthalmologist, leading researcher of the laboratory of the "Visual system"
Bolshoy Karetny lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation

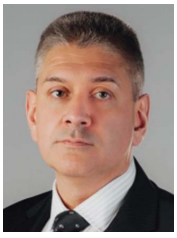
A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of Federal Medical-Biological Agency
Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical-Biological Agency
Likhvantseva Vera G.
MD, Professor of the Department of ophthalmology
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

Pirogov Russian National Research Medical University
Sandimirov Roman I.
student
Ostrovityanova str., 1 Moscow, 117997, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-624-629

поступила 01.04.22
was received 01.04.22

Биомаркеры аллостатической нагрузки у пациентов с диабетической ретинопатией





О.Л. Фабрикантов[1] И.В. Лев[1] Н.М. Агарков[2,3]

[1] Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация

[2] ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет»
ул. 50 лет Октября, 94, Курск, 305040, Российская Федерация

[3] ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):624–629**

Среди причин прогрессирования снижения и утраты остроты зрения особое место занимает диабетическая ретинопатия, существенно ухудшающая качество жизни и возрастную жизнеспособность, интегральным показателем которой считается аллостатическая нагрузка. Однако аллостатическая нагрузка у пациентов, страдающих диабетической ретинопатией, равно как и при других офтальмологических заболеваниях, практически не изучена, при этом остаются неизвестными биомаркеры, характеризующие аллостатическую нагрузку пациентов с диабетической ретинопатией. **Цель:** изучение аллостатической нагрузки у пациентов с диабетической ретинопатией и выделение биомаркеров, в наибольшей степени ее детерминирующих. **Пациенты и методы.** Изучение аллостатической нагрузки проведено у 78 пациентов пожилого возраста с диабетической ретинопатией и у 62 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа без диабетической ретинопатии. Аллостатическую нагрузку анализировали по показателям систолического и диастолического артериального давления, индекса массы тела, гликированного гемоглобина, общего холестерина, триглицеридов, альбуминов, С-реактивного белка, гомоцистеина в крови и скорости клубочковой фильтрации. **Результаты.** Установлено наиболее выраженное и статистически значимое превышение у пациентов с диабетической ретинопатией по сравнению с пациентами с сахарным диабетом без диабетической ретинопатии содержания в крови гликированного гемоглобина до 10,2 % против 7,4 % и гомоцистеина до 15,5 мкмоль/л против 7,9 мкмоль/л соответственно. Величина аллостатического индекса была существенно выше у пациентов с диабетической ретинопатией, составляя 4,6 ± 0,4 балла против 2,9 ± 0,3 балла у пациентов с сахарным диабетом без рассматриваемой офтальмопатологии ($p < 0,001$). Факторный анализ позволил выделить биомаркеры аллостатической нагрузки у пациентов с диабетической ретинопатией: гликированный гемоглобин, гомоцистеин, триглицериды и альбумины. **Заключение.** Указанные биомаркеры предлагается использовать при оценке возрастной жизнеспособности и эффективности реабилитационных мероприятий, проводимых среди пациентов с диабетической ретинопатией.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, пожилые, аллостатическая нагрузка, возрастная жизнеспособность, биомаркеры

Для цитирования: Фабрикантов О.Л., Лев И.В., Агарков Н.М. Биомаркеры аллостатической нагрузки у пациентов с диабетической ретинопатией. *Офтальмология.* 2022;19(3):624–629. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-624-629

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Biomarkers of Allostatic Load in Patients with Diabetic Retinopathy

O.L. Fabrikantov[1], I.V. Lev[1], N.M. Agarkov[2,3]

[1] Tambov Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

[2] South-Western State University
50 years of October str., 94, Kursk, 305040, Russian Federation

[3] Belgorod State National Research University
Pobedy str., 85, Belgorod, 308015, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):624–629

Diabetic retinopathy occupies a special place among the causes of the progression of decrease and loss of visual acuity, significantly impairing the quality of life and age-related viability, an integral indicator that is considered allostatic load. However, the allostatic load in patients suffering from diabetic retinopathy, as well as in other ophthalmological diseases, has not been practically studied and biomarkers characterizing the allostatic load of patients with diabetic retinopathy remain unknown. **Purpose.** To study of allostatic load in patients with diabetic retinopathy and the identification of biomarkers that most determine it. **Patients and methods.** Allostatic load was studied in 78 elderly patients with diabetic retinopathy and in 62 patients with type 2 diabetes mellitus without diabetic retinopathy. Allostatic load was analyzed according to systolic and diastolic blood pressure, body mass index, glycated hemoglobin, total cholesterol, triglycerides, albumins, C-reactive protein, homocysteine in the blood and glomerular filtration rate. **Results.** The most pronounced and statistically significant excess in patients with diabetic retinopathy compared with patients with diabetes mellitus without diabetic retinopathy was found to be the content of glycated hemoglobin in the blood up to 10.2 % versus 7.4 % and homocysteine up to 15.5 mmol/l versus 7.9 mmol/l, respectively. The value of the allostatic index was significantly higher in patients with diabetic retinopathy, amounting to 4.6 ± 0.4 points, versus 2.9 ± 0.3 points in patients with diabetes mellitus without ophthalmopathology under consideration ($p < 0.001$). Factor analysis made it possible to identify biomarkers of allostatic load in patients with diabetic retinopathy — glycated hemoglobin, homocysteine, triglycerides and albumins. **Conclusion.** These biomarkers are proposed to be used in assessing the age-related viability and effectiveness of rehabilitation measures carried out among patients with diabetic retinopathy

Keywords: diabetic retinopathy, elderly, allostatic load, age-related viability, biomarkers

For citation: Fabrikantov O.L., Lev I.V., Agarkov N.M. Biomarkers of Allostatic Load in Patients with Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3):624–629. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-624-629

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая ретинопатия (ДР) представляет собой распространенное микрососудистое осложнение сахарного диабета, характеризующееся прогрессированием, бессимптомной непролиферативной стадией и симптоматической пролиферативной стадией [1]. Пролиферативная стадия ДР вместе с диабетическим макулярным отеком, который может развиться на любой стадии ДР, выступают основными причинами потери зрения [2].

По оценке экспертов Комиссии по глобальному здоровью глаз, в 2020 году в мире 4,4 млн человек имели различные нарушения остроты зрения вследствие ДР [3]. На данный период времени около 160 млн человек страдают той или иной формой ДР, из которых 47 млн имеют угрожающую зрению ДР. В ближайшие годы увеличение заболеваемости ДР продолжится, прогнозируется, что к 2045 году число больных с названной офтальмопатологией повысится до 242 млн и до 71 млн с ДР, угрожающей зрению [3].

ДР оказывает негативное влияние на качество жизни, ускоряет процессы старения и ухудшает возрастную жизнеспособность пациентов, одним из объективных критериев которой, по мнению D.D. Zheng и соавт. [4], является аллостатическая нагрузка, отражающая совокупно физиологический износ или истощение физиологического (функционального) резерва в ответ на стресс в течение жизни [5–7]. Это связано с тем, что люди с нарушением зрения могут испытывать повышенный жизненный стресс, что, в свою очередь, приводит к повышению аллостатической нагрузки [4]. Однако неизвестным остается влияние аллостатической нагрузки на нарушение остроты зрения у пациентов с ДР. Среди пациентов пожилого возраста, страдающих ДР, практически не изучались показатели аллостатической нагрузки и не выделены биомаркеры, участвующие в ее повышении и снижении возрастной жизнеспособности, несмотря на то что аллостатическая нагрузка представляет кумулятивный, интегральный процесс старения организма [8, 9].

Цель исследования — изучение аллостатической нагрузки у пациентов с диабетической ретинопатией и выделение биомаркеров, в наибольшей степени детерминирующих ее.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Аллостатическая нагрузка изучена у 78 пациентов пожилого возраста, страдающих ДР, проходивших стационарное обследование и лечение в Тамбовском филиале

ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" имени академика С.Н. Федорова» в 2020–2021 гг. Диагностика ДР осуществлялась в соответствии с клиническими рекомендациями Общероссийской ассоциации врачей-офтальмологов «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический» [10]. Контролем служили 62 пациента с сахарным диабетом 2-го типа, не имеющих ДР.

Аллостатическая нагрузка в указанных группах изучена по следующим показателям: систолическое артериального давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), индекс массы тела, уровень гликированного гемоглобина, общего холестерина, триглицеридов, альбуминов, С-реактивного белка (СРБ), гомоцистеина в крови и скорости клубочковой фильтрации. Выбор данных показателей аллостатической нагрузки обусловлен тем, что они у пациентов с нарушением зрения в наибольшей степени пагубно влияют на функциональное состояние и аллостатическую нагрузку и даже косвенно повышают смертность среди пациентов со зрительным дефицитом [4].

САД и ДАД изучены с помощью мембранного аппарата НЕМ-7200 М3 по методу Н.С. Короткова. Границами референсных значений считались величины САД и ДАД, равные и менее, соответственно, 140 и 90 мм рт. ст. Индекс массы тела рассчитывали по формуле: ИМТ = вес (кг)/рост (м)^2. Показатели липидтранспортной системы анализировали с помощью биохимического автоанализатора Express plus (Англия) с соответствующим набором реагентов, уровень С-реактивного белка — с помощью экспресс-анализатора. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по содержанию креатинина по формуле: СКФ = 144 × $(0{,}993)^{возраст}$ × $(SCr/0{,}9)^{-1{,}210}$ для мужчин при величине креатина >0,9 мг/100 мл; и СКФ = 144 × $(0{,}993)^{возраст}$ × $(SCr/0{,}7)^{-1{,}210}$ для женщин при значении креатина >0,7 мг/100 мл, где SCr — содержание в сыворотке крови креатинина, выраженное в мг/100 мл. Содержание альбумина оценивали методом спектрофотометрии, гомоцистеина — путем хроматографии, гликированного гемоглобина — с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии.

На основе полученных результатов вышерассмотренных лабораторных и инструментальных методов производили определение соответствия показателей возрастной жизнеспособности референсным значениям. При отклонении изученных маркеров свыше 75-го процентиля данному показателю присваивался 1 балл. Максимально возможное количество баллов, которое мог набрать один пациент, составляло 10, так как нами изучено 10 маркеров. Затем рассчитывали среднее значение для каждого пациента, включенного в исследование, и группы в целом. Величина аллостатического индекса до 3,0 балла расценивалась как низкий аллостатический индекс и умеренная возрастная жизнеспособность. При значении аллостатического индекса свыше 3,0 балла он расценивался как повышенный, а возрастная жизнеспособность как низкая.

В исследование включены пациенты, давшие письменное согласие на сбор данных с научной целью.

При статистической обработке использован стандартный пакет Statistica 10.0 и непараметрический критерий χ^2. Для определения степени влияния и выделения биомаркеров аллостатической нагрузки, ассоциируемых с ее повышением, применялся факторный анализ. Различие считалось статистически значимым при $p \le 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Прогрессирование ДР среди больных пожилого возраста ассоциируется с ухудшением физиологического резерва по большинству показателей соматического компонента возрастной жизнеспособности (табл. 1).

В частности, диагностировано сниженное содержание в крови альбумина. Незначительно по сравнению с пациентами без ДР повысился индекс массы тела, но по-прежнему соответствовал избыточной массе

Таблица 1. Соматический компонент возрастной жизнеспособности больных 60–74 лет с ДР

Table 1. Somatic component of age-related viability of patients aged 60–74 years with DR

Наименование показателя, единица измерения / Name of the indicator, unit of measurement	Средний уровень / Average level ($M \pm m$)	Интерквартильный размах / Interquartile range
Альбумин / Albumin, %	46,1 ± 2,1	43,5–58,2
Индекс массы тела, кг/м^2 / Body Mass Index, kg/m^2	29,7 ± 0,8	22,6–29,0
С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/l	15,6 ± 0,6	6,8–18,3
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м^2 / Glomerular filtration rate, ml/min/1.73 m^2	72,6 ± 4,7	65,4–86,9
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mmHg	96,3 ± 2,0	83,5–104,8
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mmHg	151,8 ± 2,2	130,6–159,2
Гликированный гемоглобин / Glycated hemoglobin, %	10,2 ± 0,5	8,9–14,3
Гомоцистеин, мкмоль/л / Homocysteine, mkmol/l	15,5 ± 0,8	4,6–18,9
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	6,9 ± 0,5	3,3–7,1
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	2,6 ± 0,2	1,5–2,9
Аллостатический индекс, баллы / Allostatic index, points	4,6 ± 0,4	4,2–5,5

Таблица 2. Показатели аллостатического индекса у пациентов 60–74 лет с сахарным диабетом без ДР

Table 2. Indicators of the allostatic index in patients aged 60-74 years with diabetes mellitus without DR

Наименование показателя, единица измерения / Name of the indicator, unit of measurement	Средний уровень / Average level (M ± m)	Интерквартильный размах / Interquartile range
Альбумин / Albumin, %	52,7 ± 0,7	48,2–55,4
Индекс массы тела, кг/м² / Body Mass Index, kg/m²	28,5 ± 0,3	27,9–30,4
С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/l	6,4 ± 0,2	3,2–10,8
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м² / Glomerular filtration rate, ml/min/1.73 m²	85,9 ± 4,5	76,4–99,5
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mmHg	92,3 ± 2,2	70,9–98,7
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mmHg	146,7 ± 2,4	142,6–152,4
Гликированный гемоглобин / Glycated hemoglobin, %	7,4 ± 0,5	6,5–10,2
Гомоцистеин, мкмоль/л / Homocysteine, mkmol/l	7,9 ± 0,3	6,2–9,1
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	4,2 ± 0,3	2,9–5,6
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	2,2 ± 0,1	1,9–2,5
Аллостатический индекс, баллы / Allostatic index, points	2,1 ± 0,2	1,9–2,6

тела — предожирению. Содержание С-реактивного белка у пациентов с ДР возросло и превышало допустимое пороговое значение. Скорость клубочковой фильтрации осталась практически без существенных изменений. Показатели системной гемодинамики — диастолическое и систолическое артериальное давление — у больных 60–74 лет с ДР оставались выше референсных значений. Величина гликированного гемоглобина достигла границы нормы.

Содержание в периферической крови гомоцистеина превысило референсный уровень. Выявлено также повышенное содержание общего холестерина и триглицеридов. Все эти вышеназванные патологические сдвиги привели к достоверному, по сравнению с контрольной группой больных без ДР, увеличению аллостатического индекса, который соответствовал повышенному уровню.

Изучение выбранных показателей аллостатического индекса у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом 2-го типа без ДР выявило определенные различия. У данных больных показатели аллостатического индекса и интерквартильный размах параметров приведены в таблице 2.

У пациентов пожилого возраста без ДР содержание альбумина находится в диапазоне референсных значений. Индекс массы тела соответствует избыточной массе тела. Содержание С-реактивного белка у пациентов с ДР не превышает границ нормы. Скорость клубочковой фильтрации также соответствует показателям нормы. Величина ДАД незначительно превышает референсный уровень, САД находится выше нормы. Уровень гликированного гемоглобина не соответствует норме. Величина гомоцистеина находится выше границ нормы. Общий холестерин не превышает границ нормы. Имеется незначительная достоверная тенденция к повышению содержания триглицеридов.

Наглядно ухудшение соматического компонента возрастной жизнеспособности больных пожилого возраста при развитии ДР демонстрирует динамика аллостатического индекса. Последний среди пациентов с ДР соответствовал повышенному уровню и статистически значимо был выше, чем у пациентов, не имевших ДР ($p < 0,05$). Увеличение аллостатического индекса при дальнейшем прогрессировании ДР у пациентов в возрасте 60–74 лет привело к тому, что данный индекс уже соответствовал повышенному уровню (рис. 1).

Выделение биомаркеров аллостатической нагрузки, в наибольшей степени детерминирующей ее у пациентов с ДР, посредством факторного анализа показало, что к таким биомаркерам следует отнести уровень

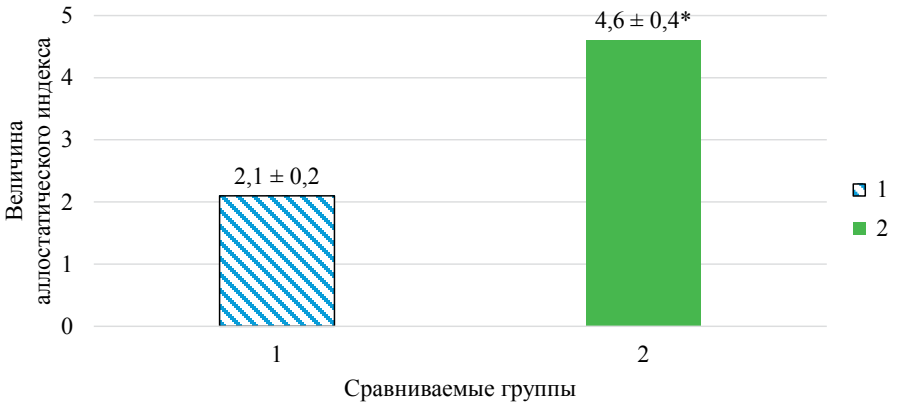


Рис. 1. Динамика аллостатического индекса у пожилых больных с ДР

Примечание: * статистически значимое различие между пациентами пожилого возраста с ДР и без ДР. 1 — пациенты пожилого возраста без ДР; 2 — пациенты пожилого возраста с ДР.

Fig. 1. Dynamics of the allostatic index in elderly patients with DR

Note: *statistically significant difference between elderly patients with DR and without DR. 1 — elderly patients without DR, 2 — elderly patients with DR

гликированного гемоглобина, гомоцистеина, альбумина, триглицеридов и САД (табл. 3).

При этом максимальную факторную нагрузку среди указанных биомаркеров у пациентов, страдающих ДР, имеют гликированный гемоглобин и гомоцистеин. В данной группе пациентов аллостатическая нагрузка существенно детерминируется также содержанием в крови альбумина и триглицеридов. Среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, не имеющих ДР, выявлено иное распределение составляющих аллостатическую нагрузку, формирование которой обусловлено преимущественно САД, уровнем альбумина и триглицеридов в периферической крови. Это указывает на то, что аллостатическая нагрузка в зависимости от вида заболевания затрагивает различные системы, включая сердечно-сосудистую, метаболическую и нейроэндокринную, а также отражает наличие воспалительного процесса [6, 7, 11].

Многократное воздействие стресса или хронического стресса стимулирует системы, регулирующие стресс, такие как гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и вегетативную нервную систему [5]. Со временем хроническая активация этих систем приводит к нарушению их регуляции и в итоге к совокупным патофизиологическим последствиям — повышению аллостатической нагрузки. Аллостатическая нагрузка в дальнейшем может привести к аллостатической перегрузке и связанным с ней неблагоприятным последствиям для здоровья, таким как артериальная гипертензия, другие сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, ожирение, сахарный диабет [12]. Показано, что сахарный диабет 2-го типа характеризуется высокой аллостатической нагрузкой [11], проявляющейся изменением динамических физиологических реакций на стандартный психический стресс, высокой выработкой кортизола в течение дня, значительными психологическими расстройствами и переживанием хронического жизненного стресса по сравнению с пациентами с отсутствием сахарного диабета, сопоставимыми по возрасту и полу. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа после стресса замедлен возврат к исходному уровню САД и ДАД, частоте сердечных сокращений, уровню общего холестерина и кортизола [11]. Авторы считают, что аллостатическая нагрузка является проявлением сахарного диабета.

Аллостатическая нагрузка, изученная нами у пациентов с ДР и сахарным диабетом 2-го типа, статистически значимо превышает величину аллостатического индекса пациентов с сахарным диабетом 2-го типа без ДР. Более высокая аллостатическая нагрузка среди пациентов с ДР по сравнению с пациентами с сахарным диабетом 2-го типа обусловлена прежде всего высокой величиной гликированного гемоглобина, составившего 10,2 %, и уровнем гомоцистеина в крови — 15,5 мкмоль/л. Данный вывод подтверждается и результатами факторного анализа. Однако среди пациентов без ДР с сахарным диабетом 2-го типа аллостатическая нагрузка детерминируется, прежде всего, САД, что соответствует ранее рассмотренным результатам исследования A. Steptoe и соавт. [11].

Низкая острота зрения вследствие офтальмопатологии увеличивает аллостатическую нагрузку до 2,6 балла у пациентов и повышает смертность [4]. Подчеркивается, что повышенная аллостатическая нагрузка в значительной степени связана как с низкой остротой зрения, так и со смертностью и поэтому служила посредником между плохим зрением и соотношением смертности. Авторами показано, что острота зрения имеет важное значение для прогнозирования смертности от сердечно-сосудистых заболеваний с величиной независимой переменной для аллостатической нагрузки 0,112 ($p < 0,01$). Острота зрения также была в значительной степени связана не только с аллостатической нагрузкой, но и с социальной функциональной активностью пациентов и влияла на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний как прямо, так и косвенно через воздействие на аллостатическую нагрузку и социальную функциональную активность пациентов с офтальмологическими заболеваниями. Однако не было обнаружено никакой связи между остротой зрения, аллостатической нагрузкой и смертностью от рака.

Полученные результаты о связи остроты зрения и аллостатической нагрузки при офтальмопатологии [4]

Таблица 3. Факторный вклад составляющих аллостатической нагрузки у пациентов с ДР

Table 3. Factor contribution of allostatic load components in patients with DR

Показатели аллостатической нагрузки / Indicators of allostatic load	Пациенты с ДР / Patients with DR	Пациенты без ДР / Patients without DR
Альбумин / Albumin, %	0,625	0,487
Индекс массы тела, кг/м^2 / Body Mass Index, kg/m^2	0,314	0,291
С-реактивный белок, мг/л / C-reactive protein, mg/l	0,267	0,358
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м^2 / Glomerular filtration rate, ml/min/1.73 m^2	0,131	0,253
Диастолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Diastolic blood pressure, mmHg	0,212	0,306
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. / Systolic blood pressure, mmHg	0,548	0,685
Гликированный гемоглобин / Glycated hemoglobin, %	0,872	0,384
Гомоцистеин, мкмоль/л / Homocysteine, mkmol/l	0,794	0,241
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	0,217	0,153
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	0,602	0,427

и наши данные о влиянии ДР на аллостатическую нагрузку указывают на важность поддержания хорошего здоровья глаз. Выявленные в настоящем исследовании биомаркеры, детерминирующие и повышающие аллостатическую нагрузку у пациентов с ДР, снижают их функциональную активность. В связи с этим гликированный гемоглобин, гомоцистеин, альбумин и триглицериды как биомаркеры аллостатической нагрузки, ассоциированные с ДР, необходимо использовать для оценки не только соматического здоровья, но и офтальмологического статуса, а также применять их при оценке реализуемых реабилитационных программ пациентов с ДР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аллостатическая нагрузка, отражающая интегрально многочисленные патофизиологические нарушения различных систем организма, процессов адаптации и старения, у пациентов с ДР статистически значимо выше, чем у пациентов без ДР. Это указывает на существенное влияние обсуждаемого офтальмологического заболевания на величину аллостатической нагрузки и более выраженные отклонения от референсных значений гликированного гемоглобина, гомоцистеина, альбуминов и триглицеридов, которые, согласно результатам факторного анализа, детерминируют и повышают аллостатическую нагрузку и являются биомаркерами последней у пациентов пожилого возраста, страдающих ДР. Выделенные биомаркеры аллостатической нагрузки у пациентов с ДР предлагается использовать при оценке эффективности осуществляемых реабилитационных мероприятий среди рассматриваемого офтальмологического контингента.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Фабрикантов О.Л. — научное редактирование;
Лев И.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста;
Агарков Н.М. — сбор данных, сбор публикаций, обработка данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rees G., Xie J., Fenwick E.K., Sturrock B.A., Finger R., Rogers S.L., Lim M.L., Lamoureux E.L. Association Between Diabetes-Related Eye Complications and Symptoms of Anxiety and Depression. *JAMA Ophthalmology*. 2016;134(9):1007–1014. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2016.2213
2. Будзинская М.В., Петрачков Д.В., Савочкина О.А., Аржуханов Д.Д. К вопросу о классификации диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(5-2):272–277. [Budzinskaya M.V., Petrachkov D.V., Savochkina O.A., Arzhukhanov D.D. On the classification of diabetic retinopathy Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii* 2019;135(5-2):272–277 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2019135052272
3. Burton M.J., Ramke J., Marques A.P., Bourne R.R., Congdon N., Jones I., Tong B.A., Arunga S., Bachani D. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. *Lancet Glob Health*. 2021;9(4):489–551. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30488-5
4. Zheng D.D., Christ S.L., Lam B.L., Tannenbaum S.L., Bokman C.L., Arheart K.L., McClure L.A., Fernandez C.A., Lee D.J. Visual acuity and increased mortality: the role of allostatic load and functional status. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(8):5144–5150. DOI: 10.1167/iovs.14-14202
5. Mather F., Fazekas C., Vajda C., Pilz C., Schwertz V., Trummer C., Pandis M., Tomaschitz A., Petsch I., Obermayer-Pietsch B., Pieber T., Kapfhammer H. Association of allostatic load with health-related quality of life in patients with arterial hypertension: a cross-sectional analysis. *Swiss Med Wkly*. 2018;148:14689. DOI: 10.4414/smw.2018.14689
6. Gillespie S.L., Anderson C.M., Zhao C., Tan Y., Kline D., Brock G., Odei J., O'Brien E., Sims M., Lazarus S.A., Hood D.B., Williams K.P., Joseph J.J. Allostatic load in the association of depressive symptoms with incident coronary heart disease: The Jackson Heart Study. *Psychneuroendocrinology*. 2019;109:104369. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2019.06.020
7. Hicks B., Veronesi G., Ferrario M.M., Forrest H., Whitehead M., Diderichsen F., Tunstall-Pedoe H., Kuulasmaa K., Sans S., Salomaa V., Thorand B., Peters A., Soderberg S., Cesana G., Bobak M., Iacoviello L., Palmieri L., Zeller T., Blankenberg S., Kee F. Roles of allostatic load, lifestyle and clinical risk factors in mediating the association between education and coronary heart disease risk in Europe. *J Epidemiol Community Health*. 2021;75(12):1147–1154. DOI: 10.1136/jech-2020-215394
8. Shiels P.G., Buchanan S., Selman C., Stenvikel P. Allostatic load and ageing: linking the microbiome and nutrition with age-related health. *Biochemical Society Transactions*. 2019;47(4):1165–1172. DOI: 10.1042/BST20190110
9. Weiss S.J., Kovacs K., Gonzales-Gonzales L.A., Thanos A., Sarraf D., Eliott D., D'Amico D.J., Papakostas T.D. The Expanded Clinical Spectrum of Coxsackie Retinopathy. Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging Retina. 2020;51(9):529–532. DOI: 10.3928/23258160-20200831-08
10. Клинические рекомендации «Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический». М.: Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов»; 2020. 70 с. [Clinical recommendations "Diabetes mellitus: diabetic retinopathy, diabetic macular edema". Moscow: All-Russian public organization "Association of Ophthalmologists"; 2020. 70 p. (In Russ.)]. URL: https://www.screenretina.com/download/KR115DRiDMO_2.pdf
11. Steptoe A., Hackett R.A., Lazzarino A.I., Bostock S., Marca R.L., Carvalho L.A., Hamer M. Disruption of multisystem responses to stress in type 2 diabetes: investigating the dynamics of allostatic load. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(44):15693–15698. DOI: 10.1073/pnas.1410401111
12. Mauss D., Li J., Schmidt B., Angerer P., Jarczok M.N. Measuring allostatic load in the workforce: a systematic review. *Ind Health*. 2015;53(1):5–20. DOI: 10.2486/indhealth.2014-0122

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Фабрикантов Олег Львович
доктор медицинских наук, директор филиала
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация

Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Лев Инна Валерьевна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, заведующая I офтальмологическим отделением
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет»
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Агарков Николай Михайлович
доктор медицинских наук, профессор кафедры биомедицинской инженерии, старший научный сотрудник лаборатории «Проблемы старения»
ул. 50 лет Октября, 94, Курск, 305040, Российская Федерация
ул. Победы, 85, Белгород, 308015, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Tambovsky Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Fabrikantov Oleg L.
MD, director of the branch
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

Tambovsky Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Lev Inna V.
PhD, ophthalmologist, head of the I Ophthalmological department
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

South-Western State University
Belgorod State National Research University
Agarkov Nikolay M.
MD, Professor of the Department of biomedical engineering, senior researcher of the laboratory "Problems of Aging"
50 years of October str., 94, Kursk, 305040, Russian Federation
Pobedy str., 85, Belgorod, 308015, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-630-637

поступила 17.02.22
was received 17.02.22

Полимеразная цепная реакция в практике ведения пациентов с офтальмогерпесом переднего отдела глаза: сравнительное исследование эффективности клинического применения



Г.М. Чернакова

ООО «Герпетический центр»
ул. Гримау, 10а, стр. 2, Москва, 117292, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):630–637**

Целью данной публикации является информирование врачей-офтальмологов о высокой клинической информативности ПЦР при офтальмогерпесе переднего отдела глаза. **Пациенты и методы.** Под нашим наблюдением за период с 2013 по 2021 г. находились 172 пациента с офтальмогерпесом переднего отдела глаза, группу сравнения составили здоровые добровольцы (n = 28). Выявление ДНК семи герпесвирусов (ВПГ-1, 2, ВВЗ, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6, ВГЧ-7) в слезе, слюне, сыворотке крови и моче проводили методом ПЦР с флуоресцентной детекцией результатов по конечной точке (формат «*Flash*») в качественной и количественной модификации до и на фоне системной противовирусной терапии в повышенных суточных дозировках (3 г валацикловира / 1,5 г фамцикловира). **Результаты.** В группе пациентов наблюдалась продукция герпесвирусов со следующей частотой: от 2,7 до 15,2 % в слезе, до 30,4 % в слюне, от 6 до 20,1 % в моче, и реже всего ДНК герпесвирусов выявлялась в сыворотке крови. Проведенный сравнительный анализ показал достоверность различий в распределении частот продукции ДНК герпесвирусов между здоровыми и пациентами. В 61 % случаев клиническая манифестация офтальмогерпеса сопровождается детекцией 2-х и более герпесвирусов. Системная противовирусная терапия в повышенных дозах к 28-му дню наблюдения приводит к сокращению доли пациентов, продуцирующих ДНК герпесвирусов и к редукции клинических симптомов. **Выводы.** Офтальмогерпес переднего отдела глаза является микст-герпетическим воспалительным заболеванием глаза, при котором метод ПЦР выявляет первичную вирусную нагрузку в биологических секретах и позволяет проводить контроль эффективности проводимой системной противовирусной терапии.

Ключевые слова: офтальмогерпес, герпетический кератит, ПЦР, герпесвирусы, валацикловир, фамцикловир, аналоги нуклеозидов

Для цитирования: Чернакова Г.М. Полимеразная цепная реакция в практике ведения пациентов с офтальмогерпесом переднего отдела глаза: сравнительное исследование эффективности клинического применения. *Офтальмология.* 2022;19(3):630–637. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-630-637

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Polymerase Chain Reaction in the Management of Patients with Anterior Ophthalmoherpes: a Comparative Study of the Effectiveness of Clinical Use

G.M. Chernakova
Herpesclinic
Grimau str. 10A, bld. 2, Moscow, 117292, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):630–637

Patiens and methods. We observed 111 patients with various forms of prolonged herpetic keratitis and inflammatory ENT pathology. All patients underwent a study of biological secretions (tear, saliva, blood and urine) for the presence of DNA of herpetic viruses by PCR, systemic antiviral therapy was prescribed. All patients underwent a standard otolaryngological examination, CT scan of the paranasal sinuses (if necessary), microbiological study of nasopharynx swabs. Local therapy of herpetic keratitis included anti-inflammatory and antibacterial components. **Results and discussion.** Isolated sinus infalanmmation occurred in 59 % of cases (65 patients), in 38 % of cases (42 patients) there were variants of combinations of sinus inflammation (sinusitis, sphenoethmoiditis, pansinusitis). In 24 % of those included in the study (n = 27), during examination, in addition to the presence or absence of sinusitis, chronic tonsillitis was determined. In 30 % of cases (more often than in other secrets), herpetic viruses were detected in saliva, coccal flora dominated in swabs from the nasopharynx. A marked reduction in ophthalmological symptoms correlated with start of ENT therapy. **Conclusions.** This clinical and laboratory study showed a close pathogenetic relationship of anterior ophthalmic herpes and concomitant inflammatory pathology of the paranasal sinuses and oropharynx. Active etiotropic therapy of sinusitis and tonsillitis promotes short-term reduction of ophthalmic symptoms.

Keywords: herpetic keratitis, sinusitis, sinusitis, tonsillitis, herpesviruses, PCR, Miramistin, Okomistin

For citation: Chernakova G.M. Polymerase Chain Reaction in the Management of Patients with Anterior Ophthalmoherpes: a Comparative Study of the Effectiveness of Clinical Use. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3):630–637. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-630-637

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

There is no conflict of interests

До недавнего времени в офтальмологической практике наиболее прочные позиции в диагностике офтальмогерпеса занимали исключительно методы иммунофлюоресценции и иммуноферментный анализ [1–6]. После открытия и внедрения в медицинскую практику в других специальностях, и в офтальмологии в том числе, принципиально нового метода выявления ДНК и РНК вирусов — полимеразной цепной реакции (ПЦР) возможность получать ценную лабораторную информацию при подозрении на офтальмогерпес существенно выросла [7–13]. Несмотря на значительное время использования ПЦР при герпетических проблемах глаз и немалое количество публикаций на данную тему, обобщения опыта по результатам скринингового сравнительного исследования на все патогенные для тканей глаза герпесвирусы пока не было опубликовано.

Целью данной публикации является информирование врачей-офтальмологов о высокой клинической информативности ПЦР при офтальмогерпесе переднего отдела глаза (на основании собственного опыта) как при уточнении этиологии данного состояния, так и при определении эффективности проводимой системной противовирусной терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим динамическим наблюдением за период с 2013 по 2021 г. находились 172 пациента с офтальмогерпесом переднего отдела глаза, в качестве группы сравнения привлекались здоровые добровольцы (без признаков воспалительной офтальмопатологии и острых инфекционных заболеваний). В качестве материала для ПЦР-исследования на наличие ДНК следующих герпесвирусов: вируса простого герпеса 1 и 2 типа (ВПГ), вируса варицелла-зостер (ВВЗ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ), вирусов герпеса человека 6 и 7 типа (ВГЧ-6, ВГЧ-7) — использовали пробы четырех биологических секретов: соскоба с конъюнктивы («слеза»), соскоба с эпителия щеки («слюна»), венозной крови («кровь») и уретральной порции мочи («моча»). Были определены следующие клинические формы офтальмогерпеса: у 37 пациентов — эпителиальный кератит, у 43 — стромальный кератит с изъязвлением, у 44 — стромальный кератит без изъязвления и у 48 — кератоувеит. Средние сроки наличия жалоб у данной выборки составили 69,3 ± 4,6 дня («затяжное» течение).

Жалобы и симптомы фиксировали при проведении стандартного офтальмологического обследования (визометрия, пневмотонометрия, биомикроскопия) до, на фоне терапии и в конце терапии офтальмогерпеса. ПЦР-исследование выполняли до начала терапии и в период от 21 до 28 дня после этого момента. Все исследования проводились в лаборатории ООО «МедЮтас» (заведующая лабораторией кандидат биологических наук Елена Витальевна Коваленко) по соглашению с ООО «Герпетический центр» г. Москвы (главный

врач — доктор медицинских наук, профессор Татьяна Борисовна Семенова). Выявление ДНК герпесвирусов в биологических секретах проводили методом ПЦР с флуоресцентной детекцией результатов по конечной точке (формат «*Flash*») в качественной и количественной модификации (реагенты предоставлены НПФ «ДНК-технология» и ООО «Изоген», Россия).

Местная терапия острого периода включала инстилляции противовирусного препарата «Офтальмоферон» (ЗАО «Фирн-М», Россия) 6 раз в день, нестероидного противовоспалительного препарата «Броксинак» («Сентисс», Швейцария) 2 раза в день, мидриатиков 1–3 раза в день каждый час, при очевидной редукции симптомов воспаления кратность всех инстилляций постепенно сокращали. Корнеопротекторная терапия была представлена препаратом «ХИЛОПАРИН-КОМОД®» («Урсафарм Арцнаймиттель ГмбХ», Германия) в комбинации с гелем, содержащим 5 % декспантенол — «Корнерегель» («Бауш Хелс», Германия). Выбор корнеопротектора в инстилляциях был обусловлен доказанными противовирусными свойствами гепарина в составе препарата «ХИЛОПАРИН-КОМОД®» [14, 15]. Системная противогерпетическая терапия включала пероральное использование селективных аналогов нуклеозидов: ацикловира, валацикловира и фамцикловира в повышенных суточных дозировках. У большинства участников исследования (за исключением индивидуальных вариантов) схема системной противовирусной терапии была следующей: стартовая терапия — фамцикловир 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней, далее (поддерживающая) валацикловир в дозе 1 г 3 раза в сутки в течение 10 дней, далее — валацикловир в дозе 1 г в сутки 2 раза в сутки в течение 10 дней, далее в дозе 500 мг 2 раза в день 10 дней. Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью программы SPSS 23-й версии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее количество выполненных исследований составило 4128 (пациенты) и 672 (здоровые), всего было проведено 4800.

В группе пациентов наблюдалась продукция герпесвирусов во всех биологических секретах — слезе,

Таблица 1. Распределение положительных и отрицательных (да/нет) результатов детекции ДНК герпесвирусов (ПЦР) в группе пациентов (4128 исследований)

Table 1. Distribution of positive and negative (yes/no) results of herpesviruses DNA detection (PCR) in patients (4128 studies)

Биологические секреты / Media	ВПГ, да/нет / HSV, pos/neg	ВВЗ, да/нет / VZV, pos/neg	ВЭБ, да/нет / EBV, pos/neg	ЦМВ, да/нет / CMV, pos/neg	ВГЧ-6, да/нет / HHV-6, pos/neg	ВГЧ-7, да/нет / HHV-7, pos/neg	Всего, да/нет / Total, pos/neg
Слеза / Tear	15/157	30/142	25/147	5/167	25/147	10/162	110/922
%	8,9/91,3	17,4/82,6	14,5/85,5	2,9/97,1	14,5/85,5	5,8/91,2	10,6/89,5
Слюна / Saliva	22/150	16/156	52/120	5/167	57/115	32/140	184/848
%	12,8/87,2	9,3/90,7	30,2/69,8	2,9/97,1	33,1/66,9	18,6/81,4	17,8/82,2
Кровь / Serum	5/167	2/170	1/171	0/172	6/166	3/169	17/1015
%	2,9/97,1	1,2/98,8	0,6/99,4	-	3,5/96,5	1,7/98,3	1,65/98,35
Моча / Urine	23/149	17/155	11/161	15/157	36/136	22/150	124/908
%	13,4/86,6	9,9/90,1	6,4/93,6	8,7/91,3	20,9/71,1	12,8/87,2	12/88
Итого / Total	65/623	65/623	89/599	25/663	124/564	67/621	435/3693
%	9,4/90,6	9,4/90,6	13/87	3,6/96,4	18/82	9,7/90,3	10,5/89,5

Таблица 2. Распределение положительных и отрицательных (да/нет) результатов ПЦР-исследований, выполненных в группе здоровых (672 исследования)

Table 2. Distribution of positive and negative (yes/no) results of PCR studies in a group of healthy (672 studies)

Биологические секреты / Media	ВПГ, да/нет / HSV, pos/neg	ВВЗ, да/нет / VZV, pos/neg	ВЭБ, да/нет / EBV, pos/neg	ЦМВ, да/нет / CMV, pos/neg	ВГЧ-6, да/нет / HHV-6, pos/neg	ВГЧ-7, да/нет / HHV-7, pos/neg	Всего, да/нет / Total, pos/neg
Слеза / Tear	0/28	0/28	0/28	0/28	0/28	0/28	0/168
%	-	-	-	-	-	-	-
Слюна / Saliva	2/26	1/27	7/21	0/28	3/25	2/26	15/153
%	7,1/92,9	3,6/96,4	25/75	-	10,7/89,3	7,1/92,9	8,9/91,1
Кровь / Serum	1/27	0/28	0/28	0/28	0/28	0/28	1/167
%	3,6/96,4	-	-	-	-	-	0,6/99,4
Моча / Urine	1/27	1/27	0/28	0/28	1/27	2/26	5/163
%	3,6/96,4	3,6/96,4	-	-	3,6/96,4	7,1/92,9	3/97
Итого / Total	4/108	2/110	7/105	0/112	4/108	4/108	21/651
%	3,6/96,4	1,8/98,2	6,25/93,75	-	3,6/96,4	3,6/96,4	3/97

слюне, крови и моче со следующей частотой: от 2,7 до 15,2 % в слезе, до 30,4 % в слюне, от 6 до 20,1 % в моче, и реже всего ДНК герпесвирусов выявлялась в сыворотке крови (табл. 1).

В группе здоровых (табл. 2) ни в одном случае не определялась ДНК герпесвирусов в слезной жидкости. В сыворотке крови ни в одном случае не наблюдалась вирусемия (за исключением ДНК ВПГ у одного добровольца). Здоровые в низком проценте случаев продуцируют герпесвирусы в слюне и еще реже в моче — ВПГ, ВГЧ-6 и ВГЧ 7-го типа.

В отношении продукции отдельных вирусов примечательно, что здоровые вообще не продуцируют ЦМВ (ни в одном секрете), тогда как продукция данного вируса у пациентов с офтальмогерпесом наблюдается, хотя и в невысоком проценте. Это свидетельствует о том, что ЦМВ можно отнести к вероятным биомаркерам активного воспаления в переднем отделе глаза.



Рис. 1. Удельный вес моно- и микст-продукции герпетических вирусов в группе пациентов с офтальмогерпесом переднего отдела глаза

Fig. 1. The proportion of mono- and mixed production of herpetic viruses in the group of patients with anterior ophthalmic herpes

Для дальнейшего анализа общее количество полученных положительных результатов в группе пациентов (435 результатов) было соотнесено с количеством обследованных (172 человек). Количество положительных результатов вдвое превышает количество обследованных, что связано с тем, что у каждого обследованного было более одного положительного результата. В действительности все обследованные пациенты разделились на три группы в зависимости от полученных вариантов анализов (рис. 1).

Проведенный сравнительный анализ со 100 % убедительностью (значимость 0,000) показал достоверность различий в распределении частот продукции между здоровыми и пациентами (критерий Манна — Уитни для независимых выборок). Факт отсутствия продукции вирусов у пациентов с типичным анамнезом и клинической картиной офтальмогерпеса у 4 человек при первичном ПЦР-обследовании можно объяснить как биологией некоторых интрацеллюлярных герпесвирусов (например, ВЭБ), так и влиянием предшествующей системной терапии[1].

Для определения удельного веса совокупной продукции каждого вируса и сравнения частот их выявления между здоровыми и пациентами был проведен еще один сравнительный статистический анализ, учитывающий продукцию того или иного вируса вне зависимости от биологического секрета. Например, у пациента С. выявлены ДНК ВПГ в слезе, слюне и моче и ДНК ВЭБ в слюне — в данном анализе он будет учитываться как пациент, продуцирующий и ВПГ, и ВЭБ. Аналогично и здоровый, продуцирующий ВГЧ-6 в двух биологических секретах, будет учтен как продуцирующий ВГЧ-6. При таком учете множественной продукции герпесвирусов от каждого пациента различия в продукции между пациентами с офтальмогерпесом и здоровыми становятся очевидными (табл. 3, рис. 2).

Результаты сравнительного анализа совокупной продукции подтверждают статически достоверную разницу между здоровыми и пациентами с офтальмогерпесом переднего отдела глаза по продукции ДНК пяти герпетических вирусов методом ПЦР (критерий Манна — Уитни для независимых выборок), имеется тенденция к различиям по продукции ВГЧ-7.

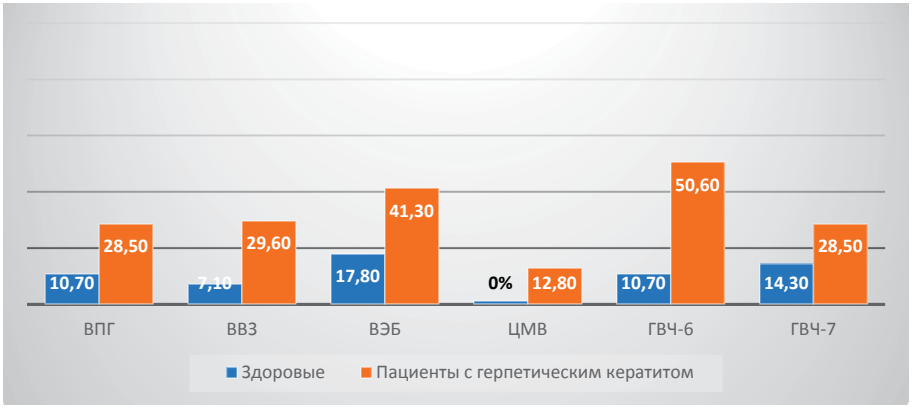
При попытке выявить взаимосвязь между продукцией определенного вируса (вирусов) и развитием определенной (эпителиальной или стромальной) формы герпетического кератита нами не было получено статистического подтверждения данной гипотезы (таблица 4, критерий χ-квадрат, проверка связи между номинальными

[1] Кицак В.Я. Вирусные инфекции у беременных: патология плода и новорожденных. Информационно-методическое пособие. Новосибирск: Вектор-Бест, 2004. 84 с.

Таблица 3. Сравнение совокупной продукции ДНК герпетических вирусов у пациентов (*n* = 172) и здоровых (*n* = 28)

Table 3. Comparison of the total DNA production of herpetic viruses in patients (*n* = 172) vs healthy (*n* = 28)

Группы / Groups	ВПГ, да/нет / HSV, pos/neg	ВВЗ, да/нет / VZV, pos/neg	ВЭБ, да/нет / EBV, pos/neg	ЦМВ, да/нет / CMV, pos/neg	ВГЧ-6, да/нет / HHV-6, pos/neg	ВГЧ-7, да/нет / HHV-7, pos/neg
Здоровые / Healthy	3/25	2/26	5/23	0/28	3/25	4/24
% детекции / % detection	10,7	7,1	17,8	-	10,7	14,3
Пациенты / Patients	49/123	51/121	71/102	22/150	87/85	49/123
% детекции / % detection	28,5	29,6	41,3	12,8	50,6	28,5
Значимость различий (p) / Significance of differences (p)	0,047	0,013	0,018	0,045	0,000	0,115



*ρ ≤ 0,05 (критерий Манна — Уитни для независимых выборок)

Рис. 2. Совокупная продукция герпетических вирусов во всех средах (метод ПЦР) в группах здоровых и пациентов (*n* = 172, ρ ⩽ 0,05 (критерий Манна — Уитни для независимых выборок))

Fig. 2. Total production of herpetic viruses by PCR in all media in patients vs healthy (*n* = 172, ρ ⩽ 0,05 (Mann–Whitney test for independent samples))

переменными, ρ ≥ 0,05). Аналогично не было получено подтверждения взаимосвязи между моно- и микст-продукцией вирусов и развитием той или иной формы кератита, из чего можно заключить, что клиническая манифестация офтальмогерпеса переднего отдела глаза вне зависимости от его формы (поверхностный кератит, глубокий кератит, кератоувеит) обусловлена системной продукцией герпетических вирусов, что однозначно является основанием для применения повышенных доз системной терапии аналогами нуклеозидов при любой форме поражения роговицы.

Мы наблюдали следующую динамику жалоб на фоне применения системной противовирусной терапии в трех периодах (рис. 3) — от первичной интенсивности уже к 7–14-му дню критически снижалась частота болевых ощущений, чувства инородного тела, светобоязни и слезотечения, что с учетом длительности существования жалоб у рассматриваемого контингента (средние сроки 69,3 ± 4,6 дня) можно отнести за счет клинического эффекта системной противовирусной и местной патогенетической терапии. К 28-му дню лишь в небольшом проценте случаев сохранялись редкие болевые ощущения слабой интенсивности (в большей степени связанные с роговичным ксерозом), слабая светобоязнь и слезотечение. Такая жалоба, как чувство «онемения» глаза, обусловленное извращением нервной чувствительности веточек тройничного нерва, имеет тенденцию к полной редукции в сроки до 14 дней от начала терапии.

Динамика объективных симптомов на фоне применения системной противовирусной терапии была аналогичной динамике жалоб. При первичном приеме выраженная деэпителизация определялась в данной выборке (*n* = 172) у 81 пациента (47,1 %) и в 17 случаях умеренная (9,9 %), то есть у 98 пациентов (57 %). Инфильтрация наблюдалась в 111 случаях, что составило 64,5 % случаев, выраженная инфильтрация стромы определялась в 92 случаях (53,5 %) и в 19 — умеренная (11 %). Роговичная преципитация определялась выраженная в 33 случаях (19,2 %), в 20 случаях умеренная (11,6 %), всего выявлена в 53 случаях (30,8 %). На фоне применения комплексной терапии объективное офтальмологическое обследование отражает постепенное снижение частоты визуализации объективных симптомов (табл. 5).

Эндотелиальная преципитация и инфильтрация стромы купируются несколько быстрее закрытия эпителием язвенно-эрозивных дефектов. Широко известен факт замедленной эпителизации при герпетическом кератите, обусловленный как активностью протеолитических ферментов (матричных металлопротеаз), так и снижением витального ресурса эпителиоцитов вследствие самой герпетической инфекции, поэтому назначение корнеопротектора с противовирусным потенциалом ХИЛОПАРИН-КОМОД® с первых дней лечения крайне важно. В 5 % случаев достижение окончательной эпителизации выходило за рамки 1,5 месяца. Таким образом, применение повышенных доз системной противовирусной терапии оказало значимое воздействие на выраженность объективных клинических

Таблица 4. Совокупная детекция ДНК герпетических вирусов методом ПЦР при разных клинических формах офтальмогерпеса (*n* = 172)

Table 4. Cumulative detection of DNA of herpetic viruses by PCR in different clinical forms of ophthalmic herpes (*n* = 172)

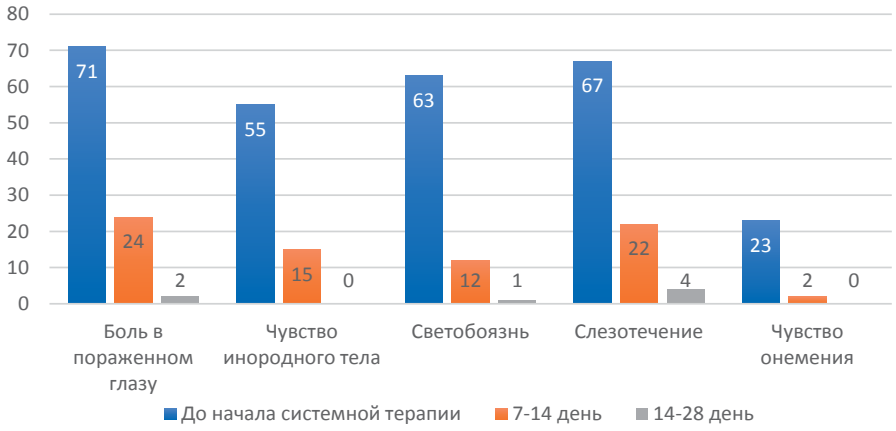
	Клинические формы офтальмогерпеса переднего отдела глаза / Clinical forms of anterior ophthalmoherpes				
	Эпителиальный / Epithelial	Стромальный с изъязвлением / Stromal (ulcer)	Стромальный без изъявления / Disciform	Кератоувеит / Anterior uveitis	Всего / Total
ВПГ / HSV	11	13	15	10	49
ВВЗ / VZV	11	11	16	13	51
ВЭБ / EBV	11	20	18	22	71
ЦМВ / CMV	5	9	6	2	22
ВГЧ-6 / HHV-6	20	24	25	18	87
ВГЧ-7 / HHV-7	9	10	12	18	49

Г.М. Чернакова
Контактная информация: Чернакова Галина Мэлсовна chernakova111@yandex.ru

симптомов, приводя к полному купированию инфильтративного отека стромы, к рассасыванию преципитатов на эндотелии и к эпителизации дефектов почти во всех случаях в сроки до 1,5 месяца наблюдения. Редукция явлений воспаления и купирование объективных симптомов на фоне применения системной противовирусной терапии аналогами нуклеозидов в повышенных дозах коррелировало с критическим снижением частоты продукции совокупной продукции ДНК герпетических вирусов к 28-му дню терапии (табл. 6).

Как следует из данной таблицы, такие вирусы, как ВПГ и ЦМВ, не определялись уже к 28-му дню терапии, тогда как частота детекции ВВЗ, ВЭБ и ВГЧ-6 существенно сокращалась. Данные результаты отражают влияние системной противовирусной терапии и ее эффективность у такой категории пациентов, которые *de facto* на протяжении нескольких месяцев имели пролонгированный эпизод воспаления в переднем отделе глаза, обусловленный активацией одного или нескольких герпетических вирусов.

Результаты оценки эффективности проводимой под контролем ПЦР комплексной терапии герпетических кератитов, учитывающие одновременно и объективные симптомы манифестации кератитов и кератоувеитов, и данные ПЦР, легли в основу разработки способа определения тактики ведения пациентов с герпетическими кератитами затяжного течения[2]. Данный способ основан на принципе балльной оценки данных клинического и лабораторного исследования. Основной целью разработки данного способа было создание интегральной шкалы оценки активности воспалительного процесса при затяжном течении процесса (свыше месяца) не только по клиническим симптомам,



*ρ ≤ 0,05 (критерий знаковых рангов Уилкоксона для связанных выборок)

Рис. 3. Динамика основных жалоб при клинических формах офтальмогерпеса переднего отдела глаза до начала, на фоне применения и в конце применения системной противовирусной терапии аналогами нуклеозидов (*n* = 172, ρ ⩽ 0,05 (критерий знаковых рангов Уилкоксона для связанных выборок))

Fig. 3. Dynamics of the main complaints in clinical forms of ophthalmoherpes the anterior part of the eye before, during and at the end of the use of systemic antiviral therapy with nucleoside analogues (*n* = 172, ρ ⩽ 0,05 (Wilcoxon signed rank test for linked samples))

[2] Патент № 2729035 C1 Российская Федерация, МПК A61B 5/00, A61F 9/00. Способ определения тактики ведения пациентов с рецидивирующими герпетическими кератитами затяжного течения: № 2020102356: заявл. 22.01.2020: опубл. 03.08.2020 / Г.М. Чернакова, Д.Ю. Майчук, Е.А. Клещева, Т.Б. Семенова; заявитель Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Таблица 5. Динамика частоты определения ведущих симптомов офтальмогерпеса переднего отдела глаза (*n* = 172)

Table 5. Dynamics of the frequency of determining the leading symptoms of anterior ophthalmoherpes (*n* = 172)

Симптомы / Symptoms	Первичный прием / Before therapy	С 7 до 14 день / During therapy 7–14 day	14–28 день / End of therapy 14–28 day	Значимость* ρ
Деэпителизация, всего / De-epithalization, total	98 (57 %)	18 (10,5 %)	9 (5 %)	0,000
Выраженная / Severe	81 (47,1 %)	3 (1,7 %)	-	0,000
Умеренная / Moderate	17 (9,9 %)	15 (8,7 %)	9 (5 %)	0,000
Нет / No	74 (43 %)	154 (89,5 %)	163 (95 %)	0,000
Инфильтрация всего / Infiltration	111 (64,5 %)	18 (10,5 %)	-	0,000
Выраженная / Severe	92 (53,4 %)	3 (1,7 %)	-	0,000
Умеренная / Moderate	19 (11 %)	15 (8,7 %)	-	0,000
Нет / Abs	61 (46,6 %)	154 (89,5 %)	172 (100 %)	0,000
Преципитация / Precipitates	53 (30,8 %)	11 (6,4 %)	-	0,000
Выраженная / Severe	33 (19,2 %)	-	-	0,000
Умеренная / Mild	20 (11,6 %)	11 (6,4 %)	-	0,000
Нет / Abs	119 (69,2 %)	161 (94,6 %)	172 (100 %)	0,000

Примечание: * критерий знаковых рангов Уилкоксона для связанных выборок.
Note: *Wilcoxon signed rank test for linked samples.

Таблица 6. Динамика частоты определения совокупной продукции ДНК герпесвирусов методом ПЦР до и во время системной противовирусной терапии (n = 172)

Table 6. Dynamics of the frequency of determination of the total production of viral DNA by PCR before and during systemic antiviral therapy (n = 172)

Детекция вирусов, % / Total viral detection	До начала терапии / Before therapy	28-й день / 28th day of therapy	Значимость* p
ВПГ / HSV	49 (28,5 %)	0 %	0,000
ВВЗ / VZV	51 (29,6 %)	12 (6,9 %)	0,000
ВЭБ / EBV	71 (41,3 %)	7 (4 %)	0,000
ЦМВ / CMV	22 (12,8 %)	0 %	0,000
ВГЧ-6 / HHV-6	87 (50,6 %)	21 (12,2 %)	0,000
ВГЧ-7 / HHV-7	49 (28,5 %)	7 (4 %)	0,000

Примечание: * критерий знаковых рангов Уилкоксона для связанных выборок.
Note: *Wilcoxon signed rank test for linked samples.

но и с учетом информации, полученной при лабораторном обследовании.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного сравнительного скринингового исследования продукции семи герпетических вирусов в биологических секретах пациентов с офтальмогерпесом переднего отдела глаза на фоне применения системной противовирусной терапии позволяют утверждать следующее.

1. В свете полученной после проведения первичного ПЦР обследования информации стало очевидным, что офтальмогерпес переднего отдела глаза является микст-герпетической инфекцией, в 61 % случаев обусловленный двумя и более герпетическими вирусами. Сравнительный анализ продукции герпесвирусов у здоровых и пациентов выявил статистически достоверные различия при обследовании методом ПЦР четырех биологических секретов, что позволяет рекомендовать использование данной методики для диагностики офтальмогерпеса переднего отдела глаза.

2. Клиническая манифестация офтальмогерпеса переднего отдела глаза, вне зависимости от его формы (поверхностный кератит, глубокий кератит, кератоувеит), обусловлена системной продукцией герпетических вирусов, что однозначно является основанием для применения повышенных доз системной терапии аналогами нуклеозидов при любой форме поражения роговицы. Сам факт системной (вне глазной) продукции герпетических вирусов при кератите (слюна, кровь, моча), взятый в совокупности с повышенной активностью таких лимфоцитотропных вирусов, как ВГЧ-6 и ВЭБ (определялись методом ПЦР у 50,6 и 41,3 % пациентов соответственно), требует пересмотра стандартных суточных дозировок аналогов нуклеозидов в сторону увеличения, что соответствует современным принципам терапевтических и профилактических подходов при офтальмогерпесе [16, 17].

3. На фоне применения повышенных доз системной противовирусной терапии наблюдается критическое сокращение частоты продукции ДНК герпетических вирусов, определяемое методом ПЦР к 28-му дню терапии (в 100 % случаев — ДНК ВПГ и ЦМВ, в 93,1 % — ВВЗ, в 96 % — ВЭБ, в 87,8 % — ВГЧ-6, в 96 % — ВГЧ-7) , что коррелирует с редукцией выраженности объективных клинических симптомов в 95 % случаев.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Майчук Ю.Ф. Оптимизация фармакотерапии воспалительных болезней глазной поверхности. *Российский офтальмологический журнал*. 2008;1(3):18–25. [Maychuk Yu.F. Pharmacotherapy optimization for inflammatory diseases of the eye surface. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2008;1(3):18–25 (In Russ.)].
2. Каспаров А.А. *Офтальмогерпес*. Москва: Медицина, 1994. 222 с. [Kasparov A.A. *Ophthalmoherpes*. Moscow: Meditsina, 1994. 222 p. (In Russ.)].
3. Каспарова Ел.А., Каспаров А.А., Марченко Н.Р., Пур-Акбариан Н.А., Макарова М.А., Бородина Н.В., Смиренная Е.В. Диагностика и лечение герпетической рецидивирующей эрозии роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2010;126(5):3–8. [Kasparova Yel.A., Kasparov A.A., Marchenko N.R., Pur-Akbarian N.A., Makarova M.A., Borodina N.V., Smirennaya E.V. Recurrent herpetic corneal erosion: diagnosis and treatment. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 2010;126(5):3–8 (In Russ.)].
4. Кричевская Г.И., Анджелов В.О., Катаргина Л.А., Майчук Ю.Ф., Хватова А.В., Звонарев А.Ю., Кулякина М.Н., Казаченко М.А., Зайцев И.З. Распространенность и клиническое значение активной цитомегаловирусной инфекции у больных с офтальмопатологией воспалительного характера. *Вестник офтальмологии*. 2000;116(5):51–54. [Krichevskaya G.I., Andzhelov V.O., Katargina L.A., Maichuk Yu.F., Khvatova A.V., Zvonarev A.Yu., Kulyakina M.N., Kazachenko M.A., Zaitsev I.Z. Prevalence and clinical significance of active cytomegalovirus infection in patients with inflammatory inflammatory ophthalmopathology. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 2000;116(5):51–54 (In Russ.)].
5. Калибердина А.Ф. Случаи герпетических и цитомегаловирусных поражений глаз. *Вестник офтальмологии*. 2003;119(6):43–44. [Kaliberdina L.F., Teplinskaya L.E., Rozanova E.B. Cases of herpetic and cytomegalovirus eye lesions. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 2003;119(6):43–44 (in Russ.)]
6. Мальханов В.Б., Зайнутдинова Г.Х., Шевчук Н.Е., Сергеева О.А. Реактивация цитомегаловирусной инфекции у больных передними увеитами. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011;6(1):38–41. [Mal'khanov V.B., Zainutdinova G.Kh., Shevchuk N.E., Sergeeva O.A. Reactivation of cytomegalovirus infection in anterior uveitis patients. Bashkortostan Medical Journal = *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2011;6(1):38–41 (In Russ.)].
7. Аляпкина Ю.С., Варламов Д.А., Пашко Ю.П., Алексеев Я.И., Евсегнеева Ж.В., Филатова О.Н., Щербо И.В. Разработка и апробация тест-систем CMV-РВ-Количество и HSV1,2-РВ-Количество для выявления и количественного определения герпесвирусов в клиническом материале методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008;9:42–42а. [Alyapkina Yu.S., Varlamov D.A., Pashko Yu.P., Alekseev Ya.I., Evsegneeva Zh.V., Filatova O.N., Shcherbo I.V. Development and testing of the test systems «cmv-pb-quanti-ty» and hsv1,2-pb-quantitv for the detection and measurement of herpesviruses in the clinical material by real-time polymerase chain reaction. Russian Clinical Laboratory Diagnostics = *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2008;9:42–42a (In Russ.)].
8. Мурина Е.А., Голева О.В., Осипова З.А. Методы вирусологической диагностики герпесвирусных инфекций (обзор литературы). *Медицина экстремальных*

Г.М. Чернакова
Контактная информация: Чернакова Галина Мэлсовна chernakova111@yandex.ru

ситуаций. 2015;1:27–40. [Murina E.A., Goleva O.V., Osipova Z.A. Methods virological diagnosis of herpesvirus infections (publications review). Extreme medicine = *Meditsina ekstremal'nykh situatsii*. 2015;1:27–40 (In Russ.)].
9. Пирогов Н.Н., Портенко Е.Г., Столяров Д.И. Хронический фаринготонзиллит на фоне герпетической инфекции. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2017;23(2):33–44. [Pirogov N.N., Portenko E.G., Stolyarov D.I. Chronic pharyngotonsillitis with herpes infection on the back-ground. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2017;23(2):33–44 (In Russ.)].
10. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Ковалева Л.А., Кричевская Г.И., Балацкая Н.В. Клинические аспекты бактериальной язвы роговицы затяжного течения, роль вирусов герпеса в ее патогенезе, тактика лечения. *Офтальмология*. 2019;16(1S):40–44. [Neroev V.V., Katargina L.A., Kovaleva L.A., Krichevskaya G.I., Balatskaya N.V. Clinical aspects of bacterial corneal ulcer prolonged course, the role of herpes viruses in its pathogenesis, treatment. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya*. 2019;16(1S):40–44 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2019-1S-40-44
11. Миронкова Е.А., Макаров П.В., Слепова О.С., Гундорова Р.А., Кугушева А.Э., Демкин В.В., Садохина Т.С. Инфицированность донорского материала вирусами группы герпеса как возможная причина развития болезни трансплантата при сквозной кератопластике. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012;14(4):48–51. [Mironkova E.A., Makarov P.V., Slepova O.S., Gundorova R.A., Kugusheva A.E., Demkin V.V., Sadokhina T.S. Herpes virus contamination of donor's tissue as a potential etiology of corneal graft disease after penetrating keratoplasty. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs = *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2012;14(4):48–51 (In Russ.)]. DOI: 10.15825/1995-1191-2012-4-48-51
12. Robert P.Y., Traccard I., Adenis J.P., Denis F., Ranger-Rogez S. Multiplex detection of herpesviruses in tear fluid using the "stair primers" PCR method: prospective study of 93 patients. *Journal of medical virology*. 2002 Apr;66(4):506–511. DOI: 10.1002/jmv.2173
13. Sugita S., Shimizu N., Watanabe K., Mizukami M., Morio T., Sugamoto Y., Mochizuki M. Use of multiplex PCR and real-time PCR to detect human herpes virus genome in ocular fluids of patients with uveitis. *The British journal of ophthalmology*. 2008;92(7):928–932. DOI: 10.1136/bjo.2007.133967
14. Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Клещева Е.А., Лошкарева А.О., Семенова Т.Б. Рекомендации по ведению пациентов с герпетическим кератитом/кератоувеитом затяжного течения: от проблем к решению. *Офтальмология*. 2019;16(4):537–545. [Chernakova G.M., Maychuk D.Yu., Kleshcheva E.A., Loshkareva A.O., Semenova T.B. Guidelines for the management of patients with herpetic keratitis/keratouveitis in the long term: from problem to solution. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya*.2019;16(4):537–545 (In Russ.)] DOI: 10.18008/1816-5095-2019-4-537-545
15. Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Слонимский Ю.Б., Слонимский А.Ю., Клещева Е.А., Мезенцева М.В. Новые свойства слезозаместителя, содержащего гепарин, в условиях in vitro (потенциальный противовирусный и противовоспалительный эффект). *Офтальмология*. 2018;15(2):182–188. [Chernakova G.M., Maychuk D.Yu., Slonimsky Yu.B., Slonimskiy A.Yu., Kleshcheva E.A., Mezentseva M.V. New Properties of the Heparin-Containing Drug in vitro (Potential Antiviral and Anti-Inflammatory Effects). Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya*. 2018;15(2):182–188 (In Russ.)] DOI: 10.18008/1816-5095-2018-2-182-188
16. Rousseau A., Boutolleau D., Titier K., Bourcier T., Chiquet C., Weber M., Colin J., Gueudry J., M'Garrech M., Bodaghi B., Burrel S., Agut H., Deback C.; HEDGOF (Herpes Eye Disease Group of France), Labetoulle M. Recurrent herpetic keratitis despite antiviral prophylaxis: A virological and pharmacological study. *Antiviral Res*. 2017;146:205–212. DOI: 10.1016/j.antiviral.2017.09.013
17. Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Семенова Т.Б. Клиника, диагностика и терапия герпетического кератитана современном этапе: три грани одной проблемы. *Российский офтальмологический журнал*. 2017;10(1):90–97. [Chernakova G.M., Maychuk D.Yu., Semenova T.B. Clinical manifestations, diagnostics and therapy of herpetic keratitis today: three facets of one problem Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2017;10(1):90–97 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2017-10-1-90-97

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Герпетический центр
Галина Мэлсовна Чернакова
кандидат медицинских наук, доцент
ул. Гримау, 10а стр. 2, Москва, 117292, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-9630-6076

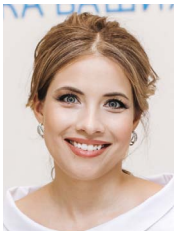
ABOUT THE AUTHOR

Herpesclinic
Chernakova Galina M.
PhD, Associate Professor
Grimau str., 10A, bld. 2, Moscow, 117292, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-9630-6076

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-638-646

поступила 24.04.22
was received 24.04.22

Оценка показателей кровотока макулярной области и диска зрительного нерва у пациентов с сочетанием глаукомы и осевой миопии




Э.Н. Эскина[1,2] А.В. Белогурова[2] В.С. Зинина[2] А.А. Гветадзе[2] В.Б. Смирнова-Сотмари[2]

[1] Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

[2] Офтальмологическая клиника «Сфера»
ул. Старокачаловская, 10, Москва, 117628, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):638–646**

Цель: проанализировать показатели кровотока макулярной области и зрительного нерва у пациентов с сочетанием глаукомы и осевой миопии. **Пациенты и методы.** В работе проанализированы результаты исследования 186 пациентов (343 глаз): 51 пациент (92 глаза) с осевой близорукостью (среднее ПЗО 26,3 ± 1,9 мм) и диагностированной первичной открытоугольной глаукомой различной стадии (группа Глаукома + Миопия), 42 пациента (78 глаз) с осевой близорукостью (среднее ПЗО 26,5 ± 1,8 мм) без иной офтальмопатологии (группа Миопия), 48 пациентов (86 глаз) с рефракцией, близкой к эмметропической, и первичной открытоугольной глаукомой различной стадии (группа Глаукома), 45 пациентов (87 глаз) без какой-либо офтальмопатологии и рефракцией, близкой к эмметропической (группа Эмметропия). **Результаты.** При развитии глаукомы выявлено снижение плотности капиллярной перфузии и плотности сосудов поверхностного сплетения в макулярной области с преимущественным снижением параметра в нижнем секторе и с прогрессивным снижением при увеличении стадии глаукомы. Более выраженные отклонения от показателей контрольных групп зафиксированы в группе сочетанной патологии глаукомы с осевой миопией. В перипапиллярной области пациентов с глаукомой зафиксировано снижение плотности капиллярной перфузии и индекса капиллярного потока в верхнем и особенно в нижнем секторе с более выраженными изменениями при сочетании заболевания с осевой миопией. **Заключение.** Определенные в ходе данного исследования томографические показатели кровотока макулярной и перипапиллярной области позволяют получать более полное представление о течении глаукомного процесса у пациентов с различной рефракцией, а также проводить дифференциальную диагностику и определять стадию данного заболевания у пациентов с различной степенью миопии.

Ключевые слова: глаукома, миопия, оптическая когерентная томография ангиография, плотность сосудов, плотность капиллярной перфузии

Для цитирования: Эскина Э.Н., Белогурова А.В., Зинина В.С., Гветадзе А.А., Смирнова-Сотмари В.Б. Оценка показателей кровотока макулярной области и диска зрительного нерва у пациентов с сочетанием глаукомы и осевой миопии. *Офтальмология.* 2022;19(3):638–646. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-638-646

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Evaluation of Blood Flow Parameters of the Macular Area and Optic Disc in Patients with Combination of Glaucoma and Axial Myopia

E.N. Eskina[1,2], A.V. Belogurova[2], V.S. Zinina[2], A.A. Gvetadze[2], V.B. Smirnova-Sotmari[2]

[1] Academy of Postgraduate Education of Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical-Biological Agency
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

[2] Ophthalmological Clinic "Sphere"
Starokachalovskaya str., 10, Moscow, 117628, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):638–646

Purpose. To analyze the indicators of blood flow in the macular region and the peripapillary region in patients with a combination of glaucoma and axial myopia. **Patients and methods.** The paper analyzes the results of a study of 186 patients (343 eyes): 51 patients (92 eyes) with axial myopia (mean AVR 26.3 ± 1.9 mm) and diagnosed with primary open-angle glaucoma of various stages (Glaucoma + Myopia group), 42 patients (78 eyes) with axial myopia (mean AVR 26.5 ± 1.8 mm) without other ophthalmopathology (Myopia group), 48 patients (86 eyes) with refraction close to emmetropic and primary open-angle glaucoma of various stages (Glaucoma group), 45 patients (87 eyes) without any ophthalmopathology and refraction close to emmetropic (Emmetropia group). **Results.** With the development of glaucoma, a decrease in the density of capillary perfusion and the density of vessels of the superficial plexus in the macular region was revealed, with a predominant decrease in the parameter in the lower sector, with a progressive decrease with the glaucoma severity. More pronounced deviations from the indicators of the control groups were recorded in the group of combined glaucoma and axial myopia. In the peripapillary region of patients with glaucoma, a decrease in capillary perfusion density and capillary flow index in the upper and especially in the lower sector was recorded, with more pronounced changes in the combination of the disease with axial myopia. **Conclusion.** The tomographic indicators of blood flow in the macular and peripapillary areas from this study can be used to obtain the most complete picture of the course of the glaucoma process in patients with different types of refraction, as well as for differential diagnosis and staging of glaucoma in high myopic eyes.

Keywords: glaucoma, myopia, optical coherence tomography angiography, vascular density, capillary perfusion density

For citation: Eskina E.N., Belogurova A.V., Zinina V.S., Gvetadze A.A., Smirnova-Sotmari V.B. Evaluation of Blood Flow Parameters of the Macular Area and Optic Disc in Patients with Combination of Glaucoma and Axial Myopia. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3):638–646. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-638-646

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома является основной причиной глобальной необратимой слепоты во всем мире. Распространенность глаукомы среди населения 40–80 лет составляет 3,54 % [1]. В 2020 году в мире число пациентов данного возраста с диагностированной глаукомой достигло 76 млн, а к 2040 году прогнозируется увеличение заболеваемости до 111,8 млн случаев [1].

Другим серьезным офтальмологическим заболеванием в современном мире является осевая миопия, распространенность которой настолько велика, что по прогнозам к 2050 году каждый второй житель планеты может страдать близорукостью [2]. При этом сочетание осевой миопии с глаукомой утяжеляет течение последней. В литературе неоднократно подтверждаются данные об увеличении частоты формирования глаукомной оптической нейропатии при увеличении переднезадней оси глаза у пациентов с близорукостью [3], а также о прогрессировании дефектов полей зрения, связанных с глаукомой в сочетании с миопией [4]. В связи с этим немаловажным представляется своевременная, максимально ранняя диагностика глаукомы. Однако при интерпретации глаукомных признаков в глазах с близорукостью возникают определенные сложности ввиду их маскирования в глаукомных глазах, касающиеся офтальмоскопической картины ДЗН [5, 6], тонометрических [7] и периметрических данных [8].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — метод, который занял прочную лидирующую позицию в диагностике глаукомы. Анализу ОКТ-параметров при данном заболевании посвящено большое количество работ, исследователями во всем мире сделаны определенные выводы. При этом для выявления наиболее чувствительных анатомических критериев глаукомы при близорукости многими авторами проводилась оценка томографических параметров глаукомы при осевой миопии и у близоруких пациентов без глаукомы. Так, было показано, что толщина комплекса ганглиозных клеток с внутренним плексиформным слоем при миопии снижена незначительно, что делает данный показатель особенно ценным для диагностики глаукомы при миопии [9], что и было подтверждено в исследовании диагностической чувствительности для глаукомы таких параметров, как показатель общего объема потерь КГК и толщина комплекса ганглиозных клеток в нижнем секторе макулярной зоны [10, 11].

Показатель перипапиллярной толщины слоя нервных волокон снижен при осевой миопии по сравнению с эмметропией преимущественно в верхнем и нижнем секторе [12, 13] с более прогрессивным снижением в случаях сочетания глаукомы с осевой миопией [8]. Если оценивать показатель толщины хориоидеи при глаукоме и миопии, то нужно анализировать следующие подтвержденные факты: толщина хориоидеи измеряется в основном мануально, снижается с увеличением возраста, уменьшается при росте осевой длины глаза с височно-носовой асимметрией, истончается при первичной открытоугольной глаукоме и значительно снижена при сочетании глаукомы с осевой миопией [14–18].

При активном внедрении в практику врачей-офтальмологов томографии с функцией ангиографии (ОКТ-А) были изучены показатели кровотока в макулярной и перипапиллярной области сетчатки при глаукоме. Были описаны особенности нарушения макулярного кровотока при разных стадиях глаукомы [19] и ухудшения секторальных перипапиллярных ангиографических показателей при данном заболевании [20, 21].

При этом описания крайне актуального вопроса исследования ангиографических показателей сетчатки при глаукоме в сочетании с осевой миопией носят единичный характер [22, 23] и не демонстрируют детальный сравнительный анализ параметров макулярного и перипапиллярного кровотока у пациентов с разной рефракцией и стадией глаукомы.

Оценка ангиографических показателей сетчатки у пациентов с глаукомой и осевой миопией является, на наш взгляд, нерешенной актуальной задачей офтальмологии.

Цель: проанализировать показатели кровотока макулярной области и зрительного нерва у пациентов с сочетанием глаукомы и осевой миопии.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи.

1. Исследовать ангиографические показатели макулярной и перипапиллярной областей сетчатки у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и без таковой в сочетании с осевой миопией или эмметропией.

2. Изучить сравнительные отличия показателей кровотока макулярной и перипапиллярной зон у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и без таковой в сочетании с осевой миопией или эмметропией.

3. Выявить наиболее информативный параметр макулярного и перипапиллярного кровотока для диагностики пациентов с сочетанием первичной открытоугольной глаукомы и миопии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В работе проанализированы результаты исследования 186 пациентов (343 глаз): 51 пациент (92 глаза) с осевой близорукостью (среднее ПЗО 26,3 ± 1,9 мм) и диагностированной первичной открытоугольной глаукомой различной стадии (группа Глаукома + Миопия), 42 пациента (78 глаз) с осевой близорукостью (среднее ПЗО 26,5 ± 1,8 мм) без иной офтальмопатологии (группа Миопия), 48 пациентов (86 глаз) с рефракцией, близкой к эмметропической, и первичной открытоугольной глаукомой различной стадии (группа Глаукома), 45 пациентов (87 глаз) без какой-либо офтальмопатологии и рефракцией, близкой к эмметропической (группа Эмметропия) (табл. 1).

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование (включающее авторефрактометрию, визометрию, пневмотонометрию, тонометрию по Маклакову и аппланационную тонометрию по Гольдману, гониоскопию, эхобиометрию, биомикроскопию переднего отрезка, непрямую офтальмоскопию с помощью линзы 60D). Дополнительно каждому пациенту для верификации глаукомы, а также ее стадии была выполнена компьютерная периметрия с помощью анализатора поля зрения Humphrey Field Analyzer 3, модель 860 (Carl Zeiss Meditec, США) с оценкой периметрических индексов (среднее отклонение (MD) и паттерн стандартное отклонение (PSD). Программа периметрии — Sita Standard 24-2 с коррекцией аметропии с помощью мягких контактных линз и пресбиопии. А также была выполнена ОКТ сетчатки и зрительного нерва с помощью прибора Cirrus HD-OCT 5000 AngioPlex™ (Carl Zeiss Meditec, США) с функцией ангиографии — ОКТ-А на фоне медикаментозного мидриаза.

С целью точного постадийного определения глаукомы у обследуемых пациентов изучали показатель средней толщины перипапиллярного слоя нервных волокон (СНВ) сетчатки и показатели толщины СНВ по 4 секторам с использованием программы Optic Nerve Head and Retinal Nerve Fiber Layer по протоколу Optic Disc Cube

Таблица 1. Сравнительная характеристика исследуемых групп

Table 1. Comparative characteristics of studied groups

		Глаукома + Миопия / Glaucoma + Myopia group	Миопия / Myopia group	Глаукома / Glaucoma group	Эмметропия / Emmetropia group
Количество пациентов (глаз) / Number of patients (eyes)		51 (92)	42 (78)	48 (86)	45 (87)
Стадия глаукомы, число глаз / Glaucoma stages (eyes)	I	32		36	
	II	42		36	
	III	18		14	
Средний возраст, лет / Average age, years		68,6 ± 9,7	57,3 ± 9,0	64,6 ± 8,3	68,6 ± 10,4
Средняя длина ПЗО, мм / Average axial length, mm		26,3 ± 1,9	26,5 ± 1,8	23,0 ± 0,6	22,8 ± 0,8

200×200,и показатели толщины комплекса ганглиозных клеток с внутренним плексиформным слоем (КГК) по 6 секторам с использованием программы Ganglion Cell Analysis по протоколу Macular Cube 512×128. Результаты анализа СНВ и КГК не представлены в настоящей статье.

Для анализа ОКТ-А поверхностного капиллярного сплетения в макулярной области был использован протокол Angiography 6×6 mm (рис. 1). Были определены следующие показатели: плотность сосудов (superficial vascular density, SVD), плотность поверхностной капиллярной перфузии (superficial perfusion, SP). Оценивали общее значение показателей SVD и SP, их значения для центральной зоны, зон внутреннего и внешнего кольца и по секторам по сетке ETDRS в зоне перифовеа и парафовеа. Анализ ОКТ-А радиальных перипапиллярных капилляров проводили с использованием протокола ONH Angiography 4,5×4,5 mm (рис. 2) с определением показателей: плотность капиллярной перфузии (vessel perfusion density, VPD) и капиллярный индекс потока (capillary flux index, CFI). Определяли значения показателей по 4 секторам для кольца с центром на диске зрительного нерва (диаметры внутреннего и внешнего кругов, формирующих кольцо, составляют 2 и 6 мм соответственно).

Глаукому диагностировали на основании характерных изменений в диске зрительного нерва (ДЗН), выявляемых при офтальмоскопии, с соответствующими функциональными изменениями в полях зрения и сдвигами периметрических индексов [24], изменений в дренажной системе глаза, патологическими колебаниями или повышенным ВГД. Стадийность глаукомы определялась на основании данных офтальмоскопии ДЗН, периметрических дефектов, а также с возможностью опираться на результаты ОКТ параметров головки ДЗН, слоя КГК и СНВ.

В анализ были включены пациенты, которым не проводили антиглаукомные операции и не использовали лазерные методы лечения. В контрольную группу (эмметропия) вошли здоровые лица, не имеющие родственников, страдающих глаукомой, с внутриглазным давлением <19,0 мм рт. ст., нормальным ДЗН, с сохранным состоянием СНВ и КГК, отсутствием дефектов поля зрения либо снижения периметрических индексов. Толщина роговицы у всех пациентов в каждой группе была не ниже 500 и не выше 600 мкм.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программы Statistica 7.0. Описательная статистика количественных признаков представлена средним значением и стандартным отклонением $M \pm SD$. Проверка гипотез при сравнении групп количественных признаков проводилась с использованием непараметрических тестов: при сравнении несвязанных групп попарно — с использованием теста Mann–Whitney U test, при сравнении трех и более несвязанных групп — теста Kruskal–Wallis ANOVA. Критическим уровнем статистической значимости считался $p = 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа параметров кровотока в поверхностном капиллярном сплетении в макулярной области

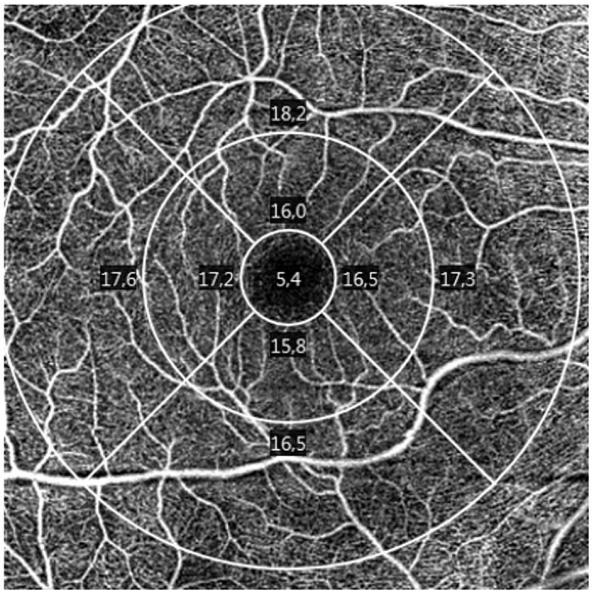


Рис. 1. Плотность сосудов в макулярной области по секторам по сетке ETDRS в зоне перифовеа и парафовеа при использовании протокола Angiography 6×6 mm

Fig. 1. Superficial vascular density in the macular area by sectors according to ETDRS in perifovea and parafovea with Angiography 6×6 mm protocol

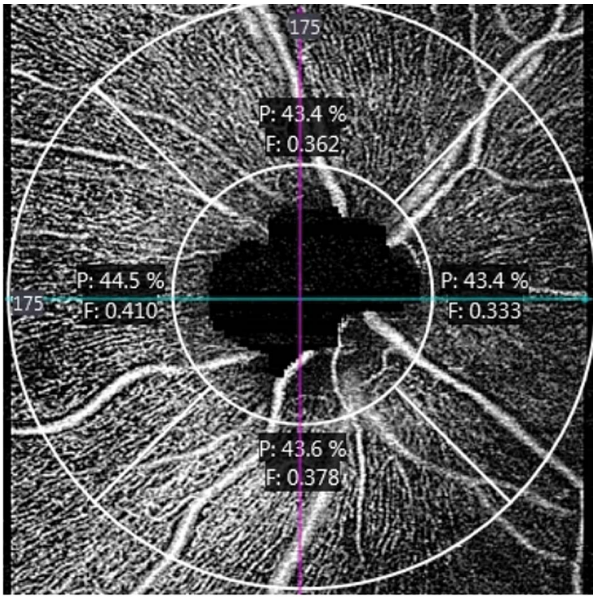


Рис. 2. Плотность капиллярной перфузии и капиллярный индекс потока по 4 секторам перипапиллярной области при использовании протокола ONH Angiography 4,5×4,5 mm

Fig. 2. Vessel perfusion density and capillary flux index in the peripapillary area with ONH Angiography 4,5×4,5 mm protocol

представлены в таблицах 2 и 3. Выявлены определенные закономерности в плотности сосудов и плотности капиллярной перфузии при миопии, глаукоме, а также сочетании данных заболеваний, сформулированные в разделе «Обсуждение и выводы».

По результатам анализа ОКТ-А в перипапиллярной зоне у всех пациентов с диагностированной глаукомой выявлены определенные тенденции, касающиеся снижениия показателя плотности капиллярной перфузии и индекса капиллярного потока, что зафиксировано в таблицах 4 и 5, сформулировано в разделе «Обсуждение и выводы».

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

При анализе существующей литературы по данной проблеме не было выявлено ни одного аналогичного по дизайну исследования с проведением ОКТ-А анализа при сравнении всех четырех групп, включенных в настоящую работу.

По итогам оценки плотности сосудов поверхностного сплетения макулярной области, исследованное с помощью ОКТ-А, выявлены следующие тенденции:

1) у пациентов без глаукомы с любой рефракцией секторальное распределение сосудистой

Таблица 2. Плотность сосудов в макулярной области

Table 2. Superficial vascular density in the macular area

SVD, мм/мм²	Глаукома + Миопия, постадийно / Glaucoma + Myopia group, stages		Миопия / Myopia group	Глаукома, постадийно / Glaucoma group, stages		Эмметропия / Emmetropia group
Центральная зона / Central zone	I	8,7 ± 3,4	8,7 ± 4,6	I	9,8 ± 3,4	9,4 ± 3,7
	II	7,0 ± 1,9		II	8,4 ± 3,2	
	III	6,1 ± 4,8		III	7,7 ± 2,6	
Зона внутреннего кольца / Inner ring zone	I	17,0 ± 1,5	16,3 ± 4,9	I	17,4 ± 1,8	16,8 ± 3,7
	II	14,8 ± 3,8*		II	17,2 ± 1,7	
	III	12,7 ± 5,8*		III	15,9 ± 1,5	
Зона внешнего кольца / Outer ring zone	I	15,8 ± 3,6	15,7 ± 4,2	I	18,1 ± 1,4	16,6 ± 3,5
	II	15,6 ± 2,4		II	16,7 ± 0,8	
	III	13,2 ± 5,1*		III	15,2 ± 2,1	
Верхний сектор перифовеа / Upper sector of perifovea	I	16,1 ± 2,3	16,1 ± 4,1	I	18,3 ± 1,4	16,9 ± 3,9
	II	15,3 ± 4,9		II	16,9 ± 0,6	
	III	13,6 ± 5,6*		III	15,5 ± 2,0	
Височный сектор перифовеа / Temporal sector of perifovea	I	16,2 ± 2,2	16,3 ± 4,3	I	17,3 ± 1,7	16,0 ± 4,5
	II	13,9 ± 4,3*		II	15,1 ± 2,8	
	III	12,0 ± 5,4*		III	13,9 ± 1,6	
Нижний сектор перифовеа / Lower sector of perifovea	I	16,1 ± 2,6	15,5 ± 4,4*	I	17,7 ± 1,4	17,1 ± 3,8
	II	13,6 ± 4,1*		II	16,7 ± 1,2	
	III	12,4 ± 5,3*		III	13,6 ± 1,9	
Носовой сектор перифовеа / Nasal sector of perifovea	I	17,8 ± 3,6	17,8 ± 4,4	I	19,3 ± 1,4	19,3 ± 3,5
	II	16,4 ± 2,3		II	18,3 ± 2,5	
	III	15,0 ± 5,0		III	17,7 ± 2,3	
Верхний сектор парафовеа / Upper sector of parafovea	I	17,2 ± 1,6	16,5 ± 4,9	I	18,9 ± 2,0	17,2 ± 3,9
	II	14,4 ± 4,9*		II	17,6 ± 2,1	
	III	13,1 ± 6,1*		III	16,2 ± 2,3	
Височный сектор парафовеа / Temporal sector of parafovea	I	17,7 ± 2,0	15,9 ± 5,1	I	17,9 ± 1,6	17,6 ± 4,6
	II	14,5 ± 4,5		II	15,7 ± 2,2	
	III	13,2 ± 6,5*		III	15,1 ± 2,3	
Нижний сектор парафовеа / Lower sector of parafovea	I	15,8 ± 2,6	15,7 ± 4,8	I	17,1 ± 1,9	17,9 ± 3,7
	II	15,3 ± 3,0		II	16,3 ± 1,6	
	III	12,0 ± 5,5*		III	15,9 ± 2,0	
Носовой сектор парафовеа / Nasal sector of parafovea	I	17,6 ± 1,3	16,4 ± 5,5	I	18,8 ± 2,9	18,9 ± 3,8
	II	15,3 ± 3,6		II	17,0 ± 2,3	
	III	12,4 ± 5,7*		III	15,4 ± 1,8	

Примечание: * $p < 0,05$.
Note: * $p < 0.05$.

Таблица 3. Плотность капиллярной перфузии в макулярной области

Table 3. Superficial perfusion in the macular area

SP, %	Глаукома + Миопия, постадийно / Glaucoma + Myopia group, stages		Миопия / Myopia group	Глаукома, постадийно / Glaucoma group, stages		Эмметропия / Emmetropia group
Центральная зона / Central zone	I	19,6 ± 8,5	19,4 ± 9,8	I	20,8 ± 5,6	20,5 ± 8,4
	II	15,1 ± 4,9*		II	19,1 ± 9,6	
	III	13,3 ± 11,0*		III	17,8 ± 5,3*	
Зона внутреннего кольца / Inner ring zone	I	41,4 ± 3,0	40,0 ± 11,8	I	41,5 ± 4,7	41,0 ± 9,3
	II	35,0 ± 9,7		II	41,4 ± 6,4	
	III	30,0 ± 14,5		III	38,8 ± 2,2	
Зона внешнего кольца / Outer ring zone	I	39,1 ± 5,8	38,4 ± 10,5	I	40,6 ± 3,4	41,1 ± 8,9
	II	38,6 ± 9,5		II	40,5 ± 4,7	
	III	32,2 ± 13,3*		III	37,1 ± 8,2*	
Верхний сектор перифовеа / Upper sector of perifovea	I	41,1 ± 5,8	40,7 ± 10,4	I	42,7 ± 3,6	42,2 ± 9,8
	II	37,5 ± 12,2		II	42,2 ± 1,5	
	III	33,4 ± 14,9*		III	37,1 ± 7,6*	
Височный сектор перифовеа / Temporal sector of perifovea	I	40,4 ± 5,7	39,6 ± 11,2	I	39,8 ± 4,0	39,3 ± 11,4
	II	34,1 ± 11,4*		II	35,1 ± 6,8*	
	III	29,2 ± 14,0*		III	32,8 ± 5,4*	
Нижний сектор перифовеа / Lower sector of perifovea	I	39,5 ± 6,9	39,1 ± 11,3	I	40,5 ± 3,3	40,2 ± 9,8
	II	34,1 ± 10,5*		II	39,5 ± 3,3	
	III	*30,4 ± 13,5		III	*34,7 ± 7,2	
Носовой сектор перифовеа / Nasal sector of perifovea	I	43,3 ± 9,7	42,1 ± 14,6	I	44,3 ± 3,6	44,2 ± 9,1
	II	40,3 ± 7,5		II	42,8 ± 6,7	
	III	36,0 ± 12,8*		III	39,7 ± 4,8*	
Верхний сектор парафовеа / Upper sector of parafovea	I	38,0 ± 3,5	38,0 ± 12,2	I	39,4 ± 5,0	39,2 ± 9,7
	II	34,6 ± 12,5		II	36,8 ± 7,1	
	III	31,6 ± 15,6*		III	34,5 ± 5,2*	
Височный сектор парафовеа / Temporal sector of parafovea	I	39,8 ± 4,7	37,1 ± 12,4	I	38,8 ± 8,1	37,2 ± 11,4
	II	34,1 ± 11,2*		II	36,5 ± 7,6	
	III	31,3 ± 16,1*		III	32,9 ± 5,9*	
Нижний сектор парафовеа / Lower sector of parafovea	I	39,1 ± 4,8	38,6 ± 11,9	I	39,5 ± 7,7	38,4 ± 9,2
	II	36,5 ± 8,1		II	37,9 ± 5,2	
	III	28,7 ± 13,9*		III	34,6 ± 5,9*	
Носовой сектор парафовеа / Nasal sector of parafovea	I	37,8 ± 3,2	37,4 ± 13,1	I	38,1 ± 7,0	37,3 ± 9,4
	II	34,9 ± 9,3*		II	37,8 ± 4,3	
	III	28,4 ± 13,6*		III	36,7 ± 4,9*	

Примечание: * $p < 0,05$.
Note: * $p < 0.05$.

плотности относительно равномерное внутри каждой из групп;

2) при осевой миопии все оцениваемые параметры плотности сосудов снижены по сравнению с эмметропией со статистически значимым уменьшением сосудистой плотности в нижнем секторе перифовеа и в нижнем, височном и носовом секторе парафовеа;

3) при развитии у пациента глаукомной оптической нейропатии с увеличением стадии глаукомы отмечено уменьшение исследуемого показателя в области внутреннего кольца вне зависимости от стадии заболевания и в области внешнего кольца при далекозашедшей глаукоме, а также во всех секторах макулярной области, с преимущественными изменениями в нижнем и височном секторе пара- и перифовеа;

4) при сочетании глаукомы с осевой миопией исследуемый показатель в описанных локализациях статистически значимо более низкий, чем при глаукоме без близорукости.

Плотность капиллярной перфузии определяется как общая площадь перфузируемой сосудистой сети на единицу площади в области измерения. При ее анализе выявлено:

Таблица 4. Плотность капиллярной перфузии в перипапиллярной области

Table 4. Vessel perfusion density in the peripapillary area

VPD, %	Глаукома + Миопия, постадийно / Glaucoma + Myopia group, stages		Миопия / Myopia group	Глаукома, постадийно / Glaucoma group, stages		Эмметропия / Emmetropia group
Верхний сектор / Upper sector	I	42,0 ± 1,3*	42,5 ± 2,3	I	40,8 ± 3,3*	44,0 ± 1,2
	II	38,2 ± 1,3*		II	38,2 ± 1,8*	
	III	34,3 ± 1,6*		III	34,6 ± 3,2*	
Височный сектор / Temporal sector	I	47,8 ± 0,6	48,1 ± 2,0	I	46,5 ± 2,1	47,4 ± 2,7
	II	45,7 ± 0,8*		II	45,3 ± 1,4	
	III	41,9 ± 1,1*		III	43,3 ± 1,8	
Нижний сектор / Lower sector	I	42,3 ± 1,3°	44,6 ± 1,9	I	41,2 ± 1,9°	45,1 ± 1,8
	II	38,0 ± 0,8°		II	39,4 ± 1,0°	
	III	32,3 ± 1,3°		III	34,0 ± 5,0°	
Носовой сектор / Nasal sector	I	43,4 ± 1,1	43,6 ± 3,2	I	44,8 ± 1,0	44,0 ± 1,9
	II	40,7 ± 0,4*		II	39,9 ± 0,7	
	III	35,8 ± 1,6*		III	39,1 ± 0,4	

Примечание: * $p < 0,05$, ° $p < 0,001$.
Note: * $p < 0.05$, ° $p < 0.001$.

Таблица 5. Индекс капиллярного потока в перипапиллярной области

Table 5. Capillary flux index in the peripapillary area

Индекс капиллярного потока / CFA	Глаукома + Миопия, постадийно / Glaucoma + Myopia group, stages		Миопия / Myopia group	Глаукома, постадийно / Glaucoma group, stages		Эмметропия / Emmetropia group
Верхний сектор / Upper sector	I	0,375 ± 0,040*	0,408 ± 0,030	I	0,405 ± 0,030*	0,432 ± 0,020
	II	0,340 ± 0,030*		II	0,400 ± 0,010*	
	III	0,306 ± 0,030*		III	0,399 ± 0,010*	
Височный сектор / Temporal sector	I	0,403 ± 0,070*	0,429 ± 0,040	I	0,421 ± 0,030*	0,454 ± 0,040
	II	0,368 ± 0,040*		II	0,414 ± 0,040*	
	III	0,342 ± 0,050*		III	0,411 ± 0,040*	
Нижний сектор / Lower sector	I	0,386 ± 0,030°	0,411 ± 0,030	I	0,401 ± 0,030°	0,430 ± 0,020
	II	0,329 ± 0,060°		II	0,399 ± 0,030°	
	III	0,308 ± 0,020°		III	0,394 ± 0,020°	
Носовой Сектор Nasal sector	I	0,375 ± 0,040*	0,405 ± 0,040	I	0,385 ± 0,030*	0,433 ± 0,030
	II	0,338 ± 0,050*		II	0,420 ± 0,020*	
	III	0,302 ± 0,020*		III	0,411 ± 0,020*	

Примечание: * $p < 0,05$, ° $p < 0,001$.
Note: * $p < 0.05$, ° $p < 0.001$.

1) в группе с миопией не было найдено статистически значимых изменений по сравнению с группой без близорукости, что демонстрирует отсутствие влияния рефракции на данный показатель у здоровых испытуемых;

2) на начальных стадиях глаукомы значимого изменения данного параметра выявлено не было ни в одной из глаукомных групп. При этом с увеличением стадии глаукомы зафиксировано прогрессивное снижение показателя, более выраженное при сочетании глаукомы с осевой миопией в центральной зоне, в области внешнего кольца, а также во всех секторах пара- и перифовеа.

В перипапиллярной области плотность капиллярной сети сосудов определяется как доля площади, занимаемой сосудами в области измерения. Индекс капиллярного потока рассчитывается как средний сигнал кровотока в интересующей области. Индекс предоставляет информацию как о площади сосудов, так и о скорости крови. Известно, что индекс кровотока более чувствителен к обнаружению метаболических и физиологических изменений ткани сетчатки [25]. А плотность сосудов может быть ценным показателем для объективной оценки заболеваний, характеризующихся нарушением сосудистой перфузии, к которым относится, в том числе, и глаукома [26].

В исследуемых в работе группах по результатам анализа ОКТ-А в перипапиллярной зоне в отношении показателя плотности капиллярной сети сосудов выявлено:

1) в группе с миопией не было найдено статистически значимых изменений по сравнению с группой без близорукости;

2) у пациентов с глаукомой и эмметропией достоверное снижение показателя плотности капиллярной перфузии в нижнем и верхнем секторе с прогрессивным снижением при увеличении стадийности глаукомы;

3) у пациентов с сочетанием глаукомы и осевой миопии отмечено снижение данного показателя во всех отделах перипапиллярной зоны, с преимущественными изменениями в нижнем и верхнем секторе, также со снижением при увеличении стадии глаукомы.

При анализе индекса капиллярного потока у пациентов исследуемых групп обнаружено:

1) у здоровых пациентов с разной рефракцией отмечено небольшое снижение индекса капиллярного потока в верхнем и нижнем секторе, при этом более низкие показатели были зафиксированы в группе с осевой миопией;

2) при глаукоме, в том числе при сочетании с осевой миопией, выявлено снижение индекса капиллярного потока во всех секторах перипапиллярной области с преимущественными изменениями в верхнем секторе и в нижнем, в котором числовые значения показателя были минимальными.

Выявленное в исследовании снижение плотности сосудов поверхностного сплетения макулярной области при осевой миопии сопоставимо с результатами многих исследований [27–30], в том числе продемонстрировавших снижение данного параметра в нижней парафовеальной зоне [31]. Однако изменение плотности сосудов в перипапиллярной области отличаются от таковых, описанных ранее [30, 32].

Прогрессивное снижение показателей кровотока перипапиллярной и макулярной областей при прогрессировании глаукомы, описанное в настоящей работе, согласуется с мировыми исследованиями по данному вопросу и подтверждает уменьшение плотности сосудов, капиллярной перфузии и индекса кровотока в перипапиллярной и макулярной областях с прогрессированием глаукомы [33–35]. При этом перипапиллярные изменения демонстрируют лучший потенциал в дифференциальной диагностике стадии глаукомы, чем макулярные сосудистые изменения, в том числе при сочетании глаукомы с осевой миопией.

Оценка и интерпретация данных макулярного и перипапиллярного кровотока представляется крайне важной при диагностике и мониторинге глаукомы у пациентов с различной рефракцией, поскольку, согласно сосудистой теории глаукомы, потеря ганглиозных клеток является, в том числе, следствием ухудшения глазного кровотока [36, 37]. Выявленные в ходе данного исследования томографические показатели кровотока, а именно: уменьшение плотности капиллярной перфузии и индекса капиллярного потока в верхнем и нижнем секторе перипапиллярной зоны, а также снижение по мере увеличения стадии глаукомы плотности сосудов в области внутреннего кольца макулярной области, нижнего и височного сектора пара- и перифовеа, снижение плотности капиллярной перфузии во всех секторах пара- и перифовеа могут быть использованы для получения наиболее полного представления о течении глаукомного процесса у пациентов с различной рефракцией, а также для дифференциальной диагностики и определения стадии данного заболевания.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Эскина Э.Н. — подготовка статьи, существенный вклад в замысел и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных;
Белогурова А.В. — подготовка статьи, существенный вклад в замысел и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных;
Зинина В.С. — подготовка статьи, сбор, анализ и интерпретация данных;
Гветадзе А.А. — сбор, анализ и интерпретация данных;
Смирнова-Сотмари В.Б. — сбор, анализ данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology.* 2014;121(11);2081–2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. Holden B.A., Fricke T.R., Wilson D.A. Global prevalence of myopia and high maopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology.* 2016;123(5);1036–1042. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.01.006
3. Jonas J.B., Weber P., Nagaoka N., Ohno-Matsui K. Glaucoma in high myopia and parapapillary delta zone. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175120. DOI: 10.1371/journal.pone.0175120/
4. Haarman A.E.G., Enthoven C.A., Tidelman J.W.L. The complications of myopia: a review and meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(4):49. DOI: 10.1167/iovs.61.4.49
5. Miki A., Ikuno Y., Weinreb R.N. Measurements of the parapapillary atrophy zones in en face optical coherence tomography images. *PLos One.* 2017;12(4):e0175347. DOI: 10.1371/journal.pone.0175347
6. Jonas J.B., Weber P, Nagaoka N., Ohno-Matsui K. Glaucoma in high myopia and parapapillary delta zone. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175120. DOI: 10.1371/journal.pone.0175120
7. Казакова А.В., Эскина Э.Н. Диагностика глаукомы при осевой миопии. *Вестник Оренбургского государственного университета* 2015;12(173):152–155. [Kazakova A.V., Eskina E.N. Glaucoma diagnostics in axial myopia. Annals of Orenburg State University = *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2015;12(173):152–155 (In Russ.)].
8. Казакова А.В., Эскина Э.Н. Диагностика глаукомы у пациентов с близорукостью. *Национальный журнал глаукома.* 2015;14(3):87–100. [Kazakova A.V., Eskina E.N. Glaucoma diagnostics in myopic patients. Russian journal of glaucoma = *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2015;14(3):87–100 (In Russ.)].
9. Шпак А.А., Коробкова М.В. Оптическая когерентная томография у пациентов с аномалиями рефракции. Сообщение 3: Толщина слоя ганглиозных клеток сетчатки. *Офтальмохирургия.* 2018;2:58–62. [Shpak A.A., Korobkova M.V. Optical coherence tomography in patients with refractive errors. Message 3: Thickness of the retinal ganglion cell layer. Ophthalmosurgery = *Oftal'mokhirurgiya.*. 2018;2:58–62 (In Russ.)].
10. Wang W.W., Wang H.Z., Liu J.R. Diagnostic ability of ganglion cell complex thickness to detect glaucoma in high myopia eyes by Fourier domain optical coherence tomography. *Int J Ophthalmol.* 2018;11(5):791–796. DOI: 10.18240/ijo.2018.05.12
11. Rolle T., Bonetti B, Mazzucco A, Dallorto L. Diagnostic ability og OCT parameters and retinal ganglion cells count in identification of glaucoma in myopic preperimetric eyes. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):373. DOI: 10.1186/s12886-020-01616-5
12. Malakar M., Askari S.N., Ashraf H. Optical coherence tomography assisted retinal nerve fibre layer thickness profile in high myopia. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(2):NC01-3. DOI: 10.7860/JCDR/2015/9054.5565
13. Singh D., Mishra S.K., Agarwal E. Assessment of Retinal Nerve Fiber Layer Changes by Cirrus High-definition Optical Coherence Tomography in Myopia. *J Curr Glaucoma Pract.* 2017;11(2):52–57. DOI: 10.5005/jp-journals-10028-1223
14. Harb E., Hyman L., Gwiazda J. Choroidal thickness profiles in myopic eyes of young adults in the correction of myopia evaluation trial cohort. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(1):62–71. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.04.018
15. Курышева Н.И., Арджевнишвили Т.Д., Киселева Т.Н., Фомин А.В. Хориоидея при глаукоме: результаты исследования методом оптической когерентной томографии. *Глаукома.* 2013;3:73–83. [Kurysheva N.I., Ardzhevnishvili T.D., Kiseleva T.N., Fomin A.V. Choroid in glaucoma: results of an optical coherence tomography study. Glaucoma = *Glaukoma*. 2013;3:73–83 (In Russ.)].

16. Курышева Н.И., Арджевнишвили Т.Д., Фомин А.В. Хориоидея при глаукоме. *Национальный журнал Глаукома*. 2014;13(1):60–67. [Kurysheva N.I., Ardzhevnishvili T.D., Fomin A.V. The choroid and glaucoma. National Journal glaucoma = *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2014;13(1):60–67 (In Russ.)].
17. Usui S., Ikuno Y., Miki A. Evaluation of the choroidal thickness using high-penetration optical coherence tomography with long wavelength in highly myopic normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2012; 153(1):10-6.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.05.037
18. Эскина Э.Н., Зыкова А.В. Морфометрический анализ параметров сетчатки и зрительного нерва у пациентов с осевой миопией. *Российская детская офтальмология.* 2014;1:21–24. [Eskina E.N., Zykova A.V. Morphometric analysis of retinal and optic nerve parameters in patients with axial myopia. Russian pediatric ophthalmology= *Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2014;1:21–24 (In Russ.)].
19. Курышева Н.И., Маслова Е.В., Трубилина А.В. Особенности макулярного кровотока при глаукоме. *Вестник офтальмологии.* 2017;2:29–37. [Kurysheva N.I., Maslova E.V., Trubilina A.V. Features of macular blood flow in glaucoma. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2017;2:29–37 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2017133229-37
20. Rao H.L., Pradhan Z.S., Suh M.H. Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma. *Glaucoma.* 2020;29(4):312–321. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001463
21. Курышева Н.И., Маслова Е.В., Трубилина А.В. Снижение перипапиллярного кровотока как фактор развития и прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал.* 2016;9(3):34–41. [Kurysheva N.I., Maslova E.V., Trubilina A.V. Decreased peripapillary blood flow as a factor in the development and progression of primary open-angle glaucoma. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2016;9(3):34–41 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2016-9-3-34-41
22. Lee K., Maeng K.J., Kim J.Y. Diagnostic ability of vessel density measured by spectral-domain optical coherence tomography angiography for glaucoma in patients with high myopia. *Sci Rep.* 2020;10(1):3027. DOI: 10.1038/s41598-020-60051-0
23. Chang P.Y., Wang J.Y., Wang J.K. Optical coherence tomography angiography compared with optical coherence tomography for detection of early glaucoma with high myopia. *Front Med (Lausanne).* 2022;8:793786. DOI: 10.3389/fmed.2021.793786
24. Национальное руководство по глаукоме / Под ред. проф. Е.А. Егорова, проф. Ю.С. Астахова, проф. В.П. Еричева. М.: Гэотар-медиа, 2015. 456 с. [National guidelines for glaucoma / Ed. prof. E.A. Egorova, prof. Yu.S. Astakhova, prof. V.P. Ericheva. Moscow: Geotar media, 2015. 456 p. (In Russ.)].
25. Pechauer A.D., Jia Y., Liu L. Optical coherence tomography angiography of peripapillary retinal blood flow response to hyperoxia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015;56(5):3287–3291. DOI: 10.1167/iovs.15-16655
26. Liu L., Jia Y., Takusagawa H.L. Optical coherence tomography angiography of the peripapillary retina in glaucoma. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133:1045–1052. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.2225
27. Ucak T., Icel E., Yilmaz H. Alterations in optical coherence tomography angiography findings in patients with high myopia. *Eye (Lond.)* 2020;34:1129–1135. DOI: 10.1038/s41433-020-0824-1
28. Yang Y., Wang J., Jiang H., Yang X., Feng L., Hu L., Wang L., Lü F., Shen M. Retinal Microvasculature Alteration in High Myopia. *Investig. Opthalmol. Vis. Sci.* 2016;57:6020–6030. DOI: 10.1167/iovs.16-19542
29. Milani P., Montesano G., Rossetti L., Bergamini F., Pece A. Vessel density, retinal thickness, and choriocapillaris vascular flow in myopic eyes on OCT angiography. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2018;256:1419–1427. DOI: 10.1007/s00417-018-4012-y
30. Min C.H., Al-Qattan H.M., Lee J.Y., Kim J.-G., Yoon Y.H., Kim Y.J. Macular Microvasculature in High Myopia without Pathologic Changes: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *Korean J. Ophthalmol.* 2020;34:106–112. DOI: 10.3341/kjo.2019.0113
31. Zhu Q., Chen C., Yao J. Vessel Density and Retinal Thickness from Optical Coherence Tomography Angiography as New Indexes in Adolescent Myopia. J Ophthalmol. 2021:6069833. DOI: 10.1155/2021/6069833
32. Sung M.S., Lee T.H., Heo H., Park S.W. Clinical features of superficial and deep peripapillary microvascular density in healthy myopic eyes. *PLoS ONE.* 2017;12:e0187160. DOI: 10.1371/journal.pone.0187160
33. Rao H.L., Pradhan Z.S., Weinreb RN. Regional Comparisons of Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Primary Open-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2016;171:75–83. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.08.030
34. Rao H.L., Pradhan Z.S., Weinreb R.N. A comparison of the diagnostic ability of vessel density and structural measurements of optical coherence tomography in primary open angle glaucoma. *PLoS One* 2017;12:e0173930. DOI: 10.1371/journal.pone.0173930
35. Takusagawa H.L., Liu L, Ma K.N. Projection-Resolved Optical Coherence Tomography Angiography of Macular Retinal Circulation in Glaucoma. *Ophthalmology* 2017;124:1589–1599. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.06.002
36. Flammer J., Orgül S., Costa V.P. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res.* 2002;21:359–393. DOI: 10.1016/S1350-9462(02)00008-3
37. Mansouri K. Optical coherence tomography angiography and glaucoma: Searching for the missing link. *Expert Rev. Med. Devices.* 2016;13:879–880. DOI: 10.1080/17434440.2016.1230014

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Офтальмологическая клиника «Сфера» профессора Эскиной
Эскина Эрика Наумовна
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация
ул. Старокачаловская, 6, Москва, 117628, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-7714-6196

Офтальмологическая клиника «Сфера» профессора Эскиной
Белогурова Алёна Вячеславовна
кандидат медицинских наук, главный врач
ул. Старокачаловская, 6, Москва, 117628, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-4434-7404

Офтальмологическая клиника «Сфера» профессора Эскиной
Зинина Валерия Сергеевна
врач-офтальмолог
ул. Старокачаловская, 6, Москва, 117628, Российская Федерация

Офтальмологическая клиника «Сфера» профессора Эскиной
Гветадзе Анна Анзоровна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, лазерный хирург
ул. Старокачаловская, 6, Москва, 117628, Российская Федерация

Офтальмологическая клиника «Сфера» профессора Эскиной
Смирнова-Сотмари Влада Борисовна
процедурная медсестра
ул. Старокачаловская, 6, Москва, 117628, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical-Biological Agency
Ophthalmological Clinic "Sphere"
Eskina Erika N.
MD, Professor of the Ophthalmology department, head of clinic
Volokolamskoe shosse, 91, Moscow, 125371, Russian Federation
Starokachalovskaya str., 10, Moscow, 117628, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-7714-6196

Ophthalmological Clinic "Sphere"
Belogurova Alyona V.
PhD, chief doctor
Starokachalovskaya str., 10, Moscow, 117628, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-4434-7404

Ophthalmological Clinic "Sphere"
Zinina Valeriya S.
ophthalmologist
Starokachalovskaya str., 10, Moscow, 117628, Russian Federation

Ophthalmological Clinic "Sphere"
Gvetadze Anna A.
PhD, ophthalmologist
Starokachalovskaya str.,10, Moscow, 117628, Russian Federation

Ophthalmological Clinic "Sphere"
Smirnova-Sotmari Vlada B.
nurse
Starokachalovskaya str., 10, Moscow, 117628, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-647-657

поступила 07.03.22
was received 07.03.22

Клинические фенотипы пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией и плохим ответом на лечение Афлиберцептом





В.Г. Лихванцева[1,2] А.С. Геворкян[2] С.Г. Капкова[1,2]

Е.Ю. Некрасова[2]

[1] ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

[2] ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):647–657**

Цель работы: выделить и описать клинические фенотипы пациентов в зависимости от их ответа на лечение Афлиберцептом. **Пациенты и методы.** Исследование имело проспективный когортный дизайн, включало 92 глаза (n = 84) с впервые выявленным диагнозом нВМД и признаками активности заболевания. По данным ОКТ верифицировали активность и тип макулярной неоваскуляризации (МНВ). Активность заболевания мониторировали по центральной толщине сетчатки (CRT), наличию субретинальной и интраретинальной жидкости (SRF, IRF), отслойке пигментного эпителия (PED). Глаза, демонстрирующие свежее кровоизлияние офтальмоскопически, ОКТ-признаки SRF, IRC или sub-RPE и протечку красителя на ФАГД, классифицировали как имеющие активную нВМД. Лечили интравитреальными инъекциями (ИВИ) Афлиберцепта 40 мг/мл в режиме "treat and extend". Группу с неудовлетворительным ответом на лечение подразделили на 5 подгрупп: истинные нереспонденты (без изменений активности на протяжении всего курса лечения); частичные нереспонденты (минимальная регрессия SRF и/или IRF) во время лечения; зависимые от анти-VEGF (полная регрессия на фоне инъекций, рецидив спустя 4 недели (увеличение SRF/IRF, суб-RPE жидкости, размера PED); прогрессирование анатомических изменений с экссудацией или кровоизлиянием, несмотря на лечение; снижение ответа на лечение с течением времени. Изучали различия в исходных характеристиках между глазами среди респондентов и нереспондентов и в пяти подгруппах неполных ответчиков. **Результаты.** В ОКТ-характеристике 45,5 % глаз с тахифилаксией выявляли нормальную CRT, отсутствие SRF (90,9 %) и IRF (90,9 %), высокую распространенность фиброваскулярной PED (90,9 %); 90,0 % глаз демонстрировали 1-й тип МНВ. В подгруппе нереспондентов с анатомическим ухудшением чаще присутствовали 2-й и 3-й тип МНВ (p = 0,00001) и на каждом шестом глазу присутствовала фиброваскулярно-геморрагическая PED. Половина (51,2 %) VEGF-зависимых глаз (p = 0,0139) имела фенотип SRF+ и IRF- (91,3 % против 57,9 %, p = 0,0123), доминировал ОКТ-фенотип: SRF+/IRF-, а также 1-й и 2-й тип МНВ (91,3 и 8,7 % соответственно). Глаза частично нереспондентов в 32 % имели нормальную CRT, в 40 % глаз SRF+, в 24 % IRF+, присутствовали разные типы PED, 1-й и 3-й типы МНВ. Глаза истинных нереспондентов отличались 100 % утолщением CRT, пропорции глаз с SRF+/SRF- и IRF+/IRF- распределялись как 28,6 : 71,4 %; доминировала фиброзно-васкулярная PED (71,4 %), реже встречалась серозная PED (28,6 %). **Выводы.** Представленные описания клинических фенотипов глаз с нВМД в зависимости от их ответа на лечение Афлиберцептом могут оказаться полезными в прогнозировании ответа на лечение.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, антиангиогенная терапия, ангиогенез, респонденты, нереспонденты

Для цитирования: Лихванцева В.Г., Геворкян А.С., Капкова С.Г., Некрасова Е.Ю. Характеристика пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией с плохим ответом на лечение Афлиберцептом. *Офтальмология.* 2022;19(3):647–657. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-647-657

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Clinical Phenotypes of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Poor Response to Aflibercept Treatment

V.G. Likhvantseva[1,2], A.S. Gevorgyan[2], S.G. Kapkova[1,2], E.Yu. Nekrasova[2]

[1] A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of Federal Medical-Biological Agency
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

[2] Academy of Postgraduate Education of Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical-Biological Agency
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):647–657**

The purpose: to identify and describe the clinical phenotypes of patients depending on their response to treatment with Aflibercept. **Material and methods**. The study had a prospective cohort design, including 92 eyes (n = 84) with a newly diagnosed diagnosis of nAMD and signs of disease activity. According to the OCT, the activity and type of macular neovascularization (MNV) were verified. Disease activity was monitored by central retinal thickness (CRT), the presence of subretinal and intraretinal fluid (SRF, IRF), and pigment epithelial detachment (PED). Eyes showing fresh hemorrhage ophthalmoscopically, OCT signs of SRF, IRC or sub-RPE, and dye leakage on the FAG were classified as having active nVMD. Treated with intravitreal injections (IVI) of Aflibercept 40 mg/ml in the "treat and extend" mode. The group with an unsatisfactory response to treatment was divided into 5 subgroups: true non-responders (without changes in activity throughout the course of treatment); partial nonrespondents (minimal regression of SRF and/or IRF) during treatment; dependent on anti-VEGF (complete regression on the background of injections, relapse after 4 weeks (increase in SRF/IRF, sub-RPE fluid, PED size); progression of anatomical changes, with exudation or hemorrhage, despite treatment; decreased response to treatment over time. Studied differences in baseline characteristics between the eyes among respondents and non-respondents and in five subgroups of incomplete respondents. **Results.** In the OCT characteristic, 45.5 % of eyes with tachyphylaxis showed normal CRT, lack of SRF (90.9 %) and IRF (90.9 %), high prevalence of fibrovascular PED (90.9 %); 90.0 % of the eyes showed type 1 MNV. In the subgroup of non-respondents with anatomical deterioration, type 2 and 3 of MNV were more often present (p = 0.00001) and fibrovascular-hemorrhagic PED was present in every sixth eye. Half (51.2 %) of the VEGF-dependent eyes (p = 0.0139) had the phenotype SRF+ and IRF- (91.3 % vs. 57.9 %, p = 0.0123), dominated by the OCT phenotype: SRF+/IRF-, as well as type 1 and 2 of MNV (91.3 % and 8.7 %, respectively). The eyes are partially non-respondent in 32 % had normal CRT, in 40 % of the eyes SRF+, in 24 % of IRF+, different types of PED, 1 and 3 types of MNV were present. **Results.** The presented descriptions of clinical phenotypes of eyes with nVMD depending on their response to treatment with Aflibercept may be useful in predicting the response to treatment.

Keywords: age-related macular degeneration, antiangiogenic therapy, angiogenesis, respondents, non-respondents

For citation: Likhvantseva V.G., Gevorgyan A.S., Kapkova S.G., Nekrasova E.Yu. Clinical Phenotypes of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Poor Response to Aflibercept Treatment. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3):647–657. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-647-657

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

There is no conflict of interests

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является основной причиной легальной слепоты в Европе, Великобритании, США и Израиле [1–5]. Этим заболеванием страдают около 30 миллионов человек [6]. Выделяют 2 клинических фенотипа ВМД: сухая и экссудативная или неоваскулярная (нВМД). «Золотым стандартом» лечения нВМД являются интравитреальные инъекции (ИВИ) анти-VEGF-препаратов [7, 8]. Этот стандарт был выработан на основе данных многочисленных многоцентровых клинических испытаний MARINA, ANCHOR, основополагающих испытаний ежемесячной терапии Ранибизумабом (Lucentis; Genentech, Сан-Франциско, США) на глазах с минимально классической, преимущественно классической и скрытой нВМД, VIEW I, VIEW II, SEVEN-UP, HORIZON, IVAN, LUMINOUS и др. [9–16].

Несмотря на то что двухлетние результаты этих исследований продемонстрировали улучшение или сохранение остроты зрения примерно в 70–95 % пролеченных глаз по сравнению с контрольными [9–14], немало сообщений свидетельствует о потере по крайней мере 15 букв (3 строки) в 5–30 % глаз, несмотря на продолжающуюся ежемесячную терапию анти-VEGF [17–21].

Идентификация глаз с хорошим или плохим анатомическим ответом на анти-VEGF-препараты, выделение особенностей различных подгрупп, присутствующих в общей группе больных нВМД в виде исходных ОКТ-характеристик глаз с хорошим и плохим ответом на лечение, позволяет прогнозировать результаты на начальном этапе, определять возможные причины резистентности и своевременно осуществить переход на более эффективную лечебную технологию во время текущего курса.

Цель настоящего проспективного клинического исследования: выделить и описать клинические фенотипы пациентов в зависимости от их ответа на лечение Афлиберцептом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование имело проспективный когортный дизайн, включало 92 глаза 84 пациентов с впервые выявленным диагнозом нВМД и признаками активности заболевания (см. ниже). Все 92 глаза 84 пациентов (100 %) завершили исследование и были включены в анализ.

Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Протокол и дизайн настоящих исследований был одобрен Этическим комитетом ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства. Исследование проходило в рамках НИР (шифр: Профтруд-2; № 10.020.21.800).

Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Всем пациентам выполнили полное офтальмологическое обследование: определяли максимально корригированную остроту зрения (МКОЗ) по таблице Снеллена, измеряли внутриглазное давление, выполняли биомикроскопию переднего и заднего сегмента глаза, офтальмоскопию глазного дна. Кроме того, каждый пациент проходил обследование на оптическом когерентном томографе (ОКТ, DRI OCT Triton plus, Topcon Corporation, Япония, Swept Source).

Томограф создавал полноцветные фотографии глазного дна с высоким разрешением, выполнял флюоресцентную ангиографию и аутофлюоресценцию глазного дна. Скорость сканирования составляла 100 000 А-сканов в секунду, длина волны 1050 нм. Сканирование позволяло получить как широкие (12×9 мм), трехмерные (3D) сканы, так и 1–5-строчные сканы, поперечные/радиальные сканы. Прибор оснащен технологией OCTARA™ — патентованным алгоритмом обработки изображений, обеспечивающим высокочувствительную ангиографическую детекцию. Высокое качество визуализации дало возможность получить четкие изображения сосудистого русла в хориоидее и сетчатке. Применяемая длина волны 1050 нм позволила провести ОКТ-ангиографию пациентам с непрозрачными средами, а технология обработки изображений — отслеживать низкоинтенсивный кровоток в капиллярной сети и обнаруживать микроаневризмы и капиллярные нарушения.

По данным ОКТ верифицировали тип макулярной неоваскуляризации (МНВ) в соответствии с последней международной классификацией [22].

В диагностике опирались на данные флюоресцентной ангиографии глазного дна (ФАГД). Четко очерченные области интенсивной гиперфлюоресценции, появляющиеся рано и демонстрирующие прогрессирующую утечку красителя, были приняты за классическую хориоидальную неоваскуляризацию (кХНВ), тогда как фиброваскулярные PED и поздняя утечка из неопределенного источника оценивались как скрытая (сХНВ). При смешанном типе поражения традиционно выделяли преимущественно классический тип, если более 50 % состояло из классического компонента, и минимально классический, если оно составляло менее или равно 50 % классического компонента. В зависимости от места расположения на ОКТ-сканах выделяли следующие типы неоваскуляризации: тип 1 (субретинальный под пигментным эпителием сетчатки, RPE), тип 2 (субретинальный) и тип 3 (интраретинальный) [22].

Для подтверждения признаков активности заболевания анализировали параметры центральной толщины сетчатки (CRT), наличие субретинальной и интраретинальной жидкости (SRF, IRF), интраретинальных кист (IRC) и отслойку пигментного эпителия (PED) во время каждого визита пациента [23, 24].

Глаза, демонстрирующие свежее кровоизлияние офтальмоскопически, ОКТ-признаки жидкости в виде SRF, IRC или sub-RPE и протечку красителя на ФАГД, классифицировались как имеющие активную нВМД. Лечение проводили интравитреальными инъекциями (ИВИ) Афлиберцепта 40 мг/мл в режиме “treat and extend” («Эйлеа», Bayer, Германия) в условиях операционной.

Контрольные осмотры осуществляли спустя 4 недели после лечения. Проверяли МКОЗ, ОКТ, ФАГД на каждом визите. Инъекции Афлиберцепта повторяли на глазах с признаками персистирующей активности (свежее кровоизлияние, SRF, IRF или жидкость суб-RPE). Глаза, показавшие полную регрессию или резорбцию

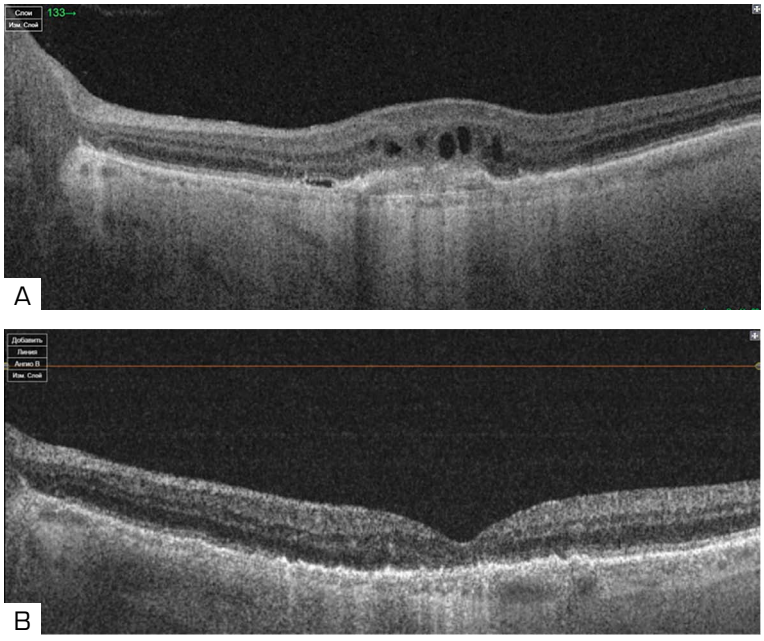


Рис. 1. ОКТ глаза с хорошим ответом на лечение. А — скан до инъекции Афлиберцепта; В — скан после лечения

Fig. 1. OCT of the eye with a good response to treatment. A — scan before Aflibercept injection; B — scan after treatment

при последующем обследовании до или после завершения 3-х загрузочных инъекций, классифицировались как «хорошо реагирующие» (синоним: респонденты) (рис. 1), в то время как глаза с рецидивом, персистированием экссудации или прогрессирующим ухудшением после 3 инъекций были классифицированы как «плохо реагирующие» (синоним: плохие респонденты).

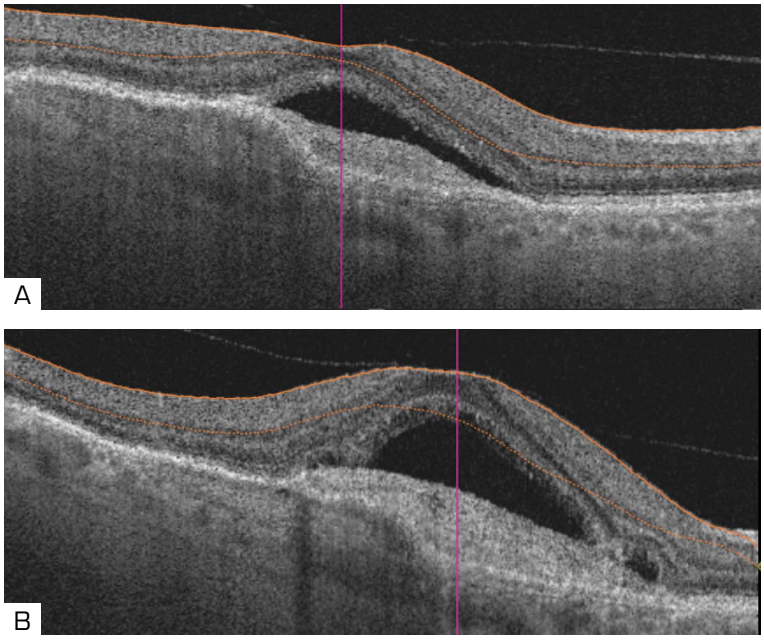


Рис. 2. ОКТ глаза истинного нереспондента. A — скан до лечения; B — скан после лечения; отсутствуют какие-либо изменения по SRF, IRF, PED

Fig. 2. OCT is the eyes of a true non-responsent. A — scan before treatment; B — scan after treatment; there are no changes to SRF, IRF, PED

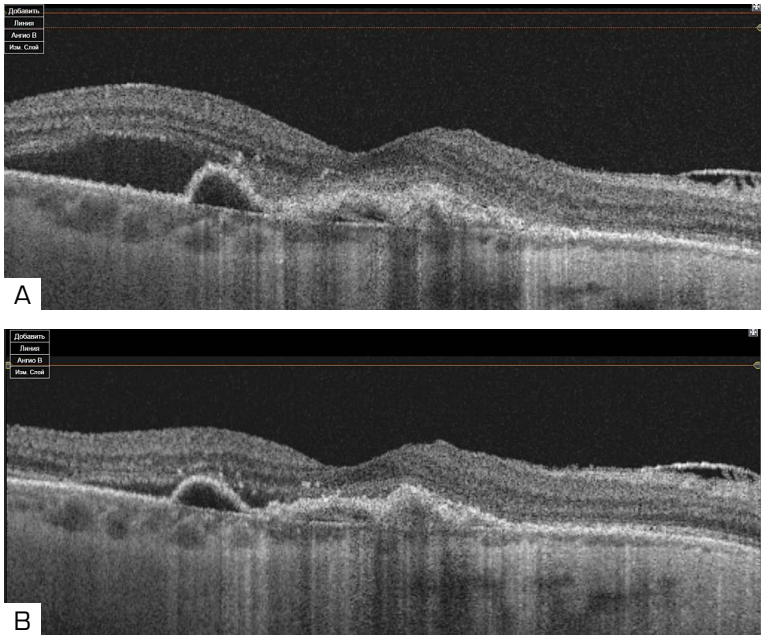


Рис. 3. ОКТ-скан глаза ч**астичного нереспондента с** минимальной регрессией SRF и IRF на фоне лечения. A — скан ОКТ до лечения; B — скан ОКТ после лечения

Fig. 3. OCT scan of the eye of a partial non-responsant with minimal regression of SRF and IRF against the background of treatment. A — scan OCT before treatment; B — scan OCT after treatment

Плохие респонденты были разделены на следующие 5 подгрупп путем анализа анатомических особенностей и характеристик реакции на введение препарата.

1. **Истинные нереспонденты** (глаза без изменений признаков активности (SRF, IRF, жидкость суб-RPE, свежее кровоизлияние) на протяжении всего курса лечения) (рис. 2).

2. **Частичные нереспонденты** — глаза с частичным улучшением (например, минимальная регрессия в SRF и/или IRF) признаков активности во время лечения (рис. 3).

3. **Зависимые от анти-VEGF**: глаза, показавшие полную регрессию признаков активности на фоне регулярных инъекций, но не переносившие интервалов между инъекциями более 4-х недель, на которые они реагировали рецидивом (увеличение SRF/IRF, суб-RPE жидкости или размера PED) (рис. 4).

4. **Ухудшение с прогрессированием анатомических изменений**, с экссудацией или кровоизлиянием, несмотря на лечение ИВИ (рис. 5, 6).

5. **Снижение ответа** на лечение с течением времени (глаза, изначально хорошо реагирующие на лечение, со временем перестающие реагировать или снижающие ответ на введение препарата; феномен тахифилаксии) (рис. 7).

Различия в исходных характеристиках между глазами в двух группах и пяти подгруппах (см. выше) были подвергнуты статистическому анализу.

Прекращали лечить глаза с полной регрессией признаков активности после 3-х ИВИ, и эти глаза считались хорошими ответчиками.

При выявлении признаков активации инъекции начинали снова.

Остроту зрения (МКОЗ) не рассматривали в качестве критерия хорошего или плохого ответа.

Пациентов наблюдали не менее 12 месяцев.

Для статистического анализа использовали пакет программного обеспечения SPSS 15.0. Для оценки результатов использовали *t*-критерий независимых выборок, критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера, при этом значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ответ на введение Афлиберцепта идеальными респондентами проявили себя 25 глаз (27,2 %, из 92 глаз).

В соответствии с изложенной градацией ответа на лечение (см выше) 7 глаз (9,6 %) с нВМД были классифицированы как истинные нереспонденты, 25 (34,24 %) — как частичные нереспонденты, 23 (31,5 %) — как зависимые от анти-VEGF, 7 (9,58) глаз продемонстрировали ухудшение, несмотря на лечение, и на 11 (15,1 %) глазах наблюдали снижение ответа с течением времени.

В общей **группе плохих респондентов** в 2 раза чаще встречались билатеральные формы нВМД (табл. 1; p = 0,0035), доминировали женщины (72,6 %, p = 0,0844), в то время как в группе хороших респондентов мужчины и женщины составляли примерно равные пропорции (46,4 % против 53,6 %; н/д).

Группа плохих респондентов была моложе (*M*ср ± SD: 73,9 ± 8,5 против 77,4 ± 7,2; p = 0,064). В группе в 2 раза чаще встречались факичные глаза, чем в группе хороших респондентов (61,6 % против 31,6 %; p = 0,0084).

В группах хороших и плохих респондентов примерно одинаково распределялись глаза с нормальной толщиной сетчатки и утолщенной сетчаткой в центре (78,9 % против 72,6 %). Это ассоциировалось со среднегрупповыми показателями МКОЗ до и после лечения.

При этом межгрупповые различия МКОЗ между респондентами и нереспондентами отсутствовали. Как, впрочем, и межгрупповые различия в градиенте прироста МКОЗ на фоне лечения в каждой из этих подгрупп.

В группе нереспондентов в 2 раза чаще методом ОКТ выявляли субретинальную жидкость (37 % против 15,8 %, p = 0,0334) (табл. 2),

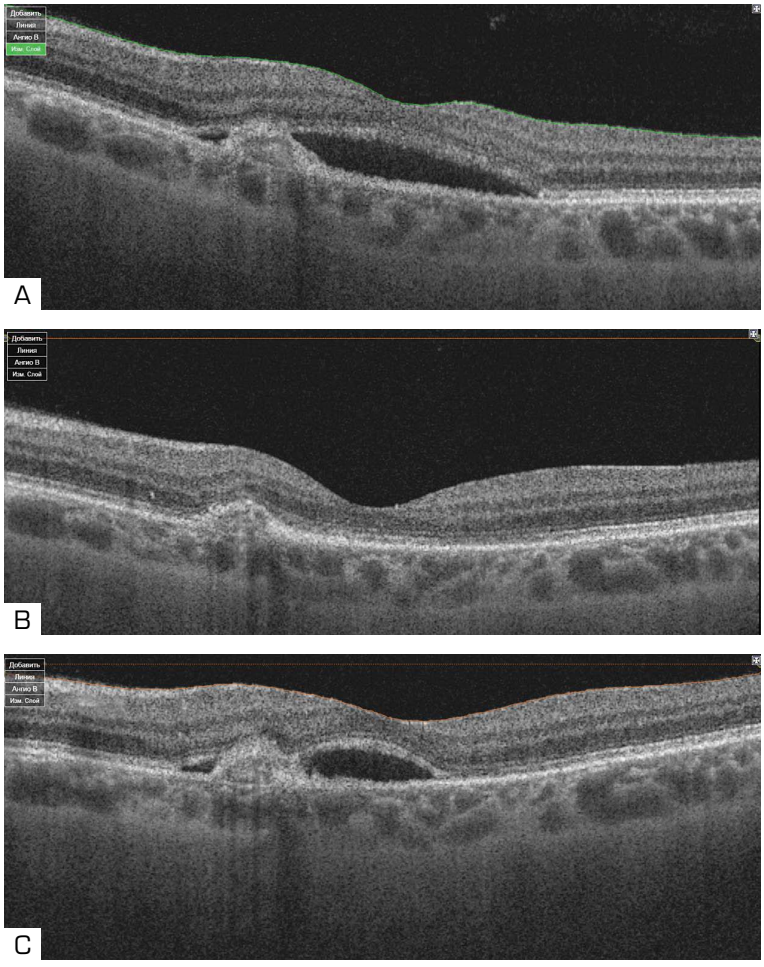


Рис. 4. ОКТ сканы глаза, зависимого от анти-VEGF. A — скан до лечения, B — скан после инъекции Афлиберцепта; C — скан через 4 недели после инъекции

Fig. 4. OCT scans of the eye dependent on anti-VEGF. A — scan before treatment, B — scan after injection of Aflibercept; C — scan 4 weeks after injection

Таблица 1. Демографические характеристики, статус хрусталика, МКОЗ, количество инъекций и периоды наблюдения хороших и плохих респондентов

Table 1. Demographic characteristics, lens status, BCVA, number of injections and observation periods of good and bad respondents

Характеристика / Characteristic	Хорошие респонденты / Good respondents (%)	Плохие респонденты / Bad respondents (%)
Все глаза / All eyes	19 (20,65)	73 (79,35)
Оба глаза / Both eyes	6 (3333)	12 (66,67)*
Пол / Sex		
Мужчины / Men	9 (46,37)	20 (27,4)
Женщины / Women	10 (53,63)	53 (72,6)
Возраст (среднее ± SD) (мин-макс) / Age (average ± SD) (min-max)	77,4 ± 7,2 (66–93)	73,9 ± 8,5 (52–97)
Статус хрусталика / Lens status		
Факичные глаза / Phakic eyes	6 (31,6)	45 (61,6)
Псевдофакичные / Pseudofakic	13 (68,4)	28 (38,4)
МКОЗ до лечения, среднее ± SD / BCVA before treatment, mean ± SD	0,37 ± 0,26	0,44 ± 0,26
МКОЗ после лечения, среднее ± SD / BCVA after treatment, mean ± SD	0,46 ± 0,29	0,48 ± 0,29
Количество инъекций, среднее ± SD (мин-макс) / Number of injections, average ± SD (min-max)	2,7 ± 0,75 (2–4)	2,86 ± 0,93 (2–6)
Время наблюдения, среднее количество месяцев (мин-макс) / Observation time, average number of months (min-max)	7,5 (3–12)	7,5 (3–12)

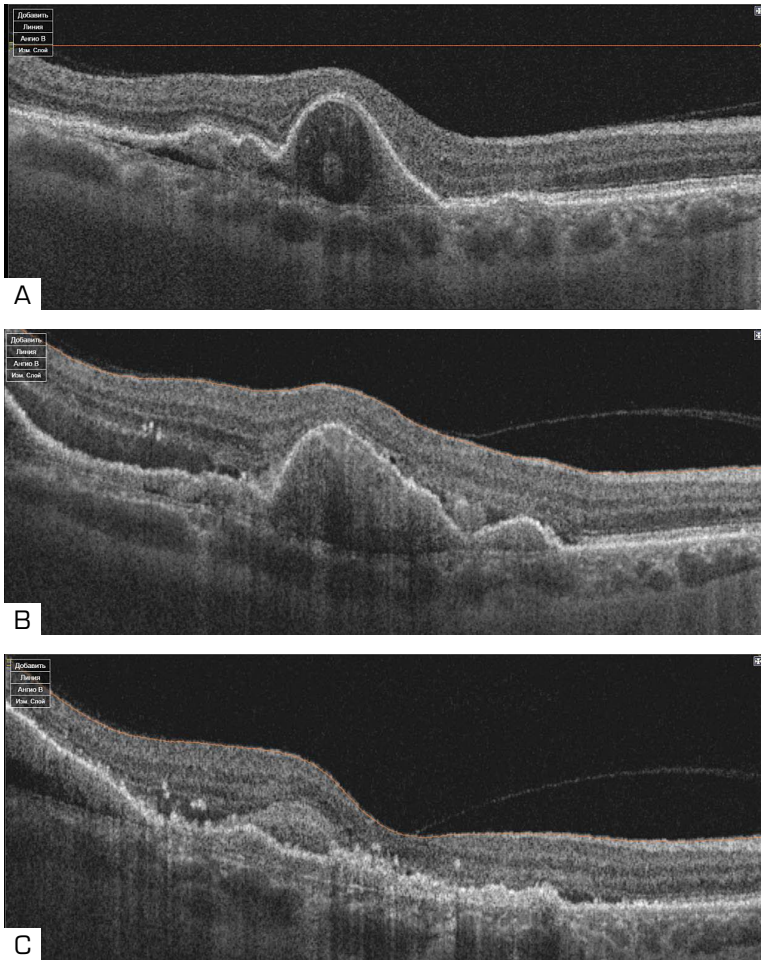


Рис. 5. ОКТ-скан глаза с **прогрессированием анатомических изменений**, с экссудацией или кровоизлиянием, несмотря на лечение. A — скан до введения Афлиберцепта; B — скан после 1-й инъекции; C — скан после 3-й инъекции

Fig. 5. OCT scan of the eye with progression of anatomical changes, with exudation or hemorrhage, despite treatment. A — scan before the introduction of Aflibercept; B — scan after 1 injection; C — scan after 3 injections

но в 2 раза реже встречалась интраретинальная жидкость (20.6 % против 42,1 %; $p = 0{,}0714$)

На всех глазах обеих групп присутствовала отслойка РПЭ (PED). Среди хороших респондентов выявляли только два типа PED: фиброваскулярную (89,5 %) и фиброваскулярно-геморрагическую (10,5 %). В группе нереспондентов спектр типов PED был шире: ≈ в 10 % развивалась экссудативная PED, в 10,9 % — серозная + фиброваскулярная PED, в 4,1 % — фиброзно-геморрагическая PED.

Среди респондентов и нереспондентов одинаково редко выявляли 2-й и 3-й тип макулярной неоваскуляризации (10,5 % против 8,2 % и 0 % против 4,1 %)

Таким образом, в целом существенных межгрупповых различий при разделении на две группы мы не выявили. Иное дело, при распределении плохих респондентов на 5 подгрупп.

Достаточно взглянуть на таблицу 3. Например, чем отличалась подгруппа с признаками тахифилаксии от других подгрупп плохих респондентов на Афлиберцепт?

В ОКТ-характеристике глаз **с тахифилаксией** обращал на себя внимание высокий процент глаз с нормальными показателями толщины сетчатки в центре (45,5 %), с отсутствием субретинальной SRF (90,9 %) и интраретинальной жидкости IRF (90,9 %), высокой распространенностью фиброваскулярной PED (90,9 %); при этом 90,0 % глаз демонстрировали 1-й тип МНВ.

В подгруппе 4 (**плохие респонденты с анатомическим ухудшением**, несмотря лечение), напротив, чаще присутствовали 2-й и 3-й тип МНВ (42,9 % в группе респондентов против 10,9 %, $p = 0{,}00001$) и на каждом шестом глазу присутствовала фиброваскулярно-геморрагическая PED (14,3 против 0,0 %).

В половине **VEGF-зависимых** глаз (51,2 % против 15,8 % у респондентов, $p = 0{,}0139$) присутствовала SRF и отсутствовала IRF (91,3 % против 57,9 %, $p = 0{,}0123$) (ОКТ-фенотип: сочетание SRF+/IRF-), доминировали 1-й и 2-й тип МНВ (91,3 и 8,7 % соответственно).

Глаза с **частичной нереспонденцией** в 32 % (2-я подгруппа, табл. 3) имели нормальную центральную толщину сетчатки по данным ОКТ, субретинальную жидкость SRF (в 40 %), реже IRF (24,0 %), разные типы PED и 1-й и 3-й тип МНВ.

Подгруппа глаз **истинных нереспондентов** отличалась 100 % утолщением сетчатки в центре по данным ОКТ, при этом доля глаз с SRF+/SRF- и IRF+/IRF- распределялась как 28,6 % против 71,4 %; доминировала фиброзно-васкулярная PED (71,4 %), реже встречалась серозная PED (28,6 %).

При этом ОКТ фенотип SRF+/IRF- распределился следующим образом. Всего выявлено 26 глаз с таким фенотипом (100 %), из них 2 глаза распределились в группу респондентов, а 24 (77 %) глаза попали в 2 подгруппы — частичных нереспондентов и VEGF-зависимых.

ОБСУЖДЕНИЕ

Хотя внутривенное введение анти-VEGF препаратов в настоящее время принято в качестве «золотого стандарта» лечения активной нВМД, частота невосприимчивости к лечению по данным различных исследований сильно различается (7,5–68,1 %) [25, 26]. Основной причиной вариабельности показателей является использование разных критериев эффективности при оценке ответа на лечение. Среди клиницистов до сих пор нет единого мнения относительно того, следует ли принимать регресс признаков активности или улучшение остроты зрения за основные критерии ответа на лечение и после какого количества инъекций следует оценивать ответ

Таблица 2. ОКТ-характеристика плохих респондентов в ответ на лечение ангиостатическими препаратами

Table 2. OKT characteristics of poor respondents for treatment with angiostatic drugs

Характеристика / Characteristic	Количество глаз с хорошим ответом на лечение / Number of eyes with a good response to treatment (%)	Количество глаз с плохим ответом на лечение / Number of eyes with poor response to treatment (%)
Центральная толщина сетчатки / Central thickness of the retina		
Увеличенная / Increased	15 (78,9)	53 (72,6)
Нормальная / Normal	4 (21,1)	20 (27,4)
Субретинальная жидкость / Subretinal fluid		
Есть / Yes	3 (15,8)	27 (37,0)*
Нет / No	16 (84,2)	46 (63,0)
Интраретинальная жидкость / Intraretinal fluid		
Есть / Yes	8 (42,1)	15 (20,6)
Нет / No	11 (57,9)	58 (79,5)
Отслойка пигментного эпителия / Detachment of the pigment epithelium		
Нет / No	0	0
Есть / Yes	19 (100)	73 (100)
Тип отслойки РПЭ / Type of RPE detachment		
Серозная / Serous	0	7 (9,6)*
Фиброваскулярная / fibrovascular	17 (89,5)	55 (75,4)
Геморрагическая / Haemorrhagic	0	0
Серозная + фиброваскулярная / Serous + fibrovascular	0	8 (10,9)
Фиброваскулярная + геморрагическая / Fibrovascular + hemorrhagic	2 (10,5)	3 (4,1)
Тип неоваскуляризации ОКТ / Type of neovascularization		
Тип 1 / Type 1	17 (89,5)	64 (87,7)
Тип 2 / Type 2	2 (10,5)	6 (8,2)
Тип 3 / Type 3	0	3 (4,1)

Примечание: * *p* — достоверно.
Note: **p* — reliable.

[27]. Например, в исследованиях MARINA и ANCHOR эффективность ранибизумаба оценивали по МКОЗ. По данным этих исследований 90 % пациентов сохранили или улучшили МКОЗ на 15 букв и более при ежемесячной терапии анти-VEGF в течение 24 месяцев, остальные 10 % демонстрировали потерю более 15 букв. Однако опубликовано всего несколько исследований, в которых МКОЗ принимается в качестве критерия ответа на лечение [28–30]. В ретроспективном исследовании Otsuji и соавт. выявили 10,1 % глаз (n = 218) без увеличения МКОЗ и/или без снижения СРТ, несмотря на 3 последовательные интравитрельные инъекции ранибизумаба с 4-недельными интервалами, как не отвечающие на лечение (отсутствие ответа, нереспонденты) [30]. Y.J. Byun и соавт., опираясь на МКОЗ, проанализировали эффективность лечения 113 глаз с нВМД, получавших ИВИ бевацизумаба в течение 1 года, и указали на 68,1 %

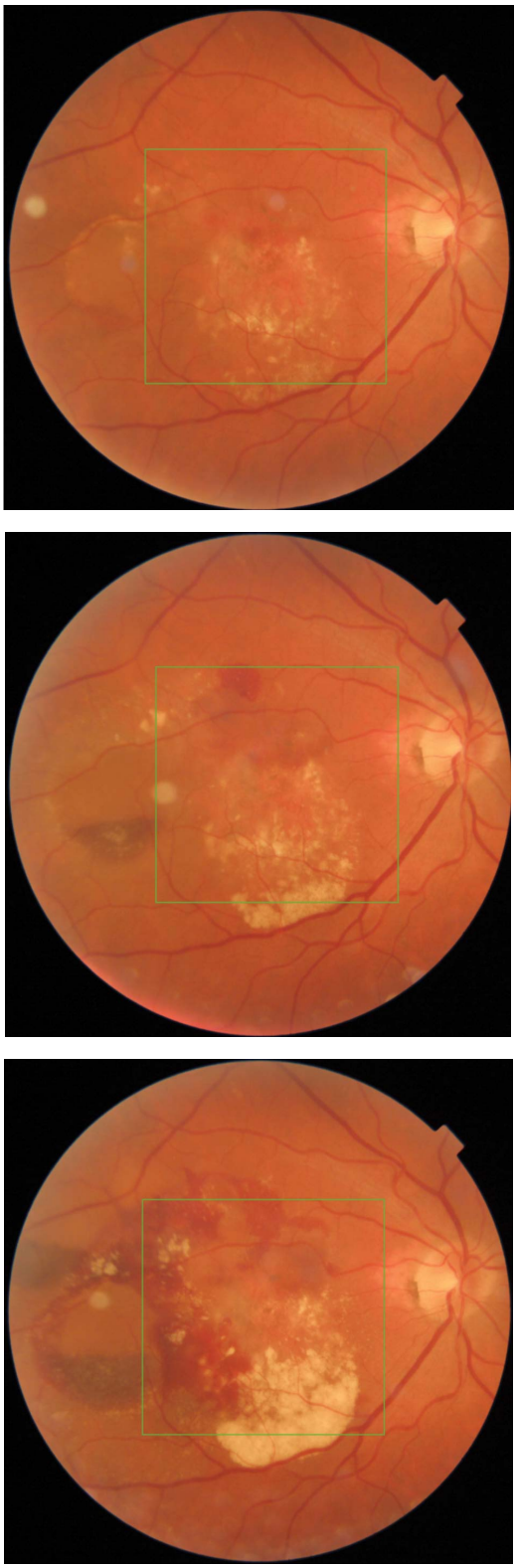


Рис. 6. Цветная фотография глазного дна глаза с прогрессированием анатомических изменений. A — фото до введения Афлиберцепта; B — фото после 1-й инъекции; C — фото через 4 недели после 3-й инъекции

Fig. 6. Color photograph of the fundus of the eye with the progression of anatomical changes. A — photo before the introduction of Aflibercept; B — photo after 1 injection; C — photo 4 weeks after 3 injections

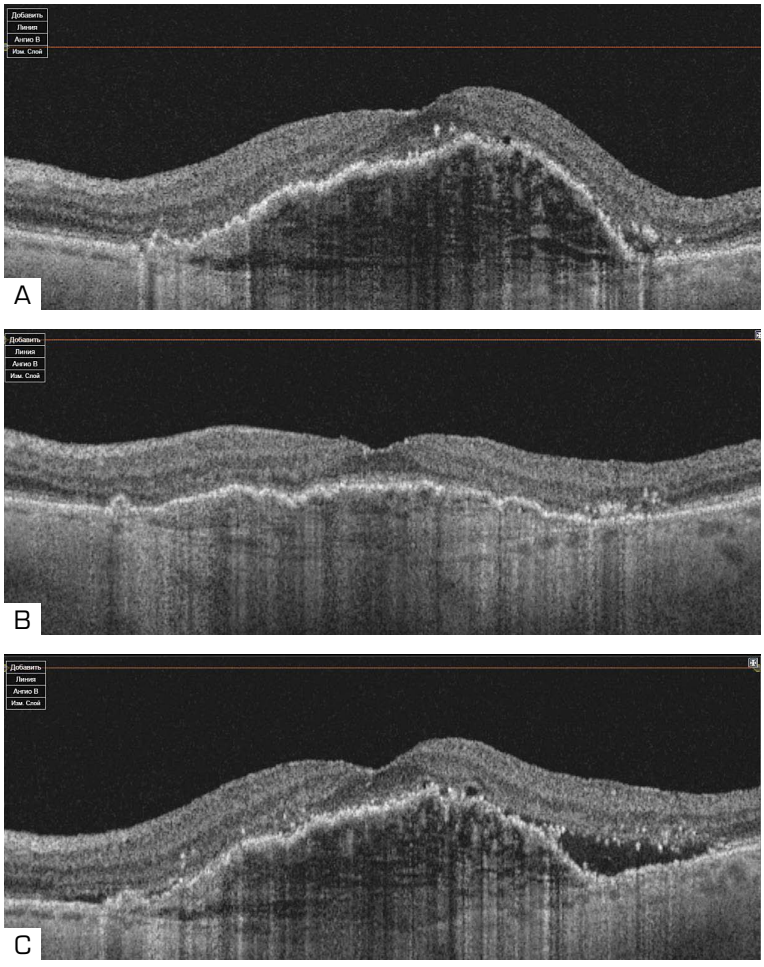


Рис. 7. ОКТ глаза, перестающего отвечать на препарат. A — скан до введения Афлиберцепта; B — скан после 1-й инъекции; C — скан после 3 инъекций

Fig. 7. OCT of a non-responsive eye. A) scan before the introduction of Aflibercept; B) scan after 1 injection; C) scan after 3 injections

нереспондирующих глаз, на которых прибавка в зрении составила менее чем 7–11 букв ETDRS [31].

Большинство клиницистов оценивают ответ и принимают решение о повторении курса при появлении признаков клинической активности, выявляемых офтальмоскопически или на основании анатомо-морфометрических данных ОКТ, а не по МКОЗ. При этом регресс или полное исчезновение этих признаков считается хорошим ответом на лечение [25, 32–45].

Принимая в качестве критерия отсутствия ответа персистирующий и/или повышающийся интраретинальный или субретинальный экссудат, несмотря на 3 последовательных ИВИ, J.Y. Shin и соавт. ретроспективно обнаружили только 7,5 % глаз (n = 267) с нВМД, не реагирующих на анти-VEGF-терапию (ранибизумаб и бевацизумаб) [25].

Более того, ориентируясь на регрессию признаков клинической активности нВМД при оценке ответа на терапию ранибизумабом, Mine Esen Barış не выявил межгрупповых_различий в МКОЗ у хороших и плохих респондентов [46].

Slakter [32] предположил, что в ряде случаев МКОЗ может не повышаться и даже снижаться, несмотря на полную регрессию признаков активности и ремиссию заболевания при анти-VEGF-терапии. Автор объяснил это возникновением субретинального фиброза, образованием рубца или атрофией РПЭ и фоторецепторов, заявив, что именно по этим причинам МКОЗ не является надежным критерием оценки эффективности или ответа на лечение.

Как видно из представленных данных, пропорции респондентов и нереспондентов существенно разнятся в зависимости от критериев оценки результата.

Следует подчеркнуть, что не выработано также единого мнения относительно временного параметра, **когда** оценивать ответ на лечение. В подавляющем большинстве испытаний оценивали после 3 или 6 инъекций [25, 26, 30], и лишь в единичных работах их количество увеличивается до 9, 12 и более [41].

Плохие респонденты получали большее среднее количество ИВИ и более длительно наблюдались по сравнению с хорошими респондентами.

При различных критериях эффективности данные от публикации к публикации различались. Например, по данным Mine Esen Barış распространенность преимущественно классической СНМ была выше среди респондентов, в то время как оккультная СНМ чаще встречалась в группе нереспондентов [46]. A. Lux и соавт. **не обнаружили различий в типе МНВ** на глазах, реагирующих и не реагирующих на лечение. Однако они сообщили, что площадь СНМ на исходном уровне была шире у нереспондентов [29]. T. Otsuji не согласился с ними и показал, что оккультная СНМ более распространена среди нереспондентов, тогда как ответ / отсутствие ответа не связаны с исходными размерами неоваскуляризации [30].

R. Hörster сообщил, что преимущественно классическая СНМ и минимально классическая СНМ требуют большего количества ИВИ, чем оккультная СНМ. Однако эти данные не подтверждаются результатами других исследований [47]. D. Veritti заявил, что менее удовлетворительные результаты были достигнуты в лечении скрытой СНМ по сравнению с другими типами неоваскуляризации [48].

Если анализировать ОКТ-характеристику респондентов и нерепондентов, то по данным Mine Esen Barış утолщенная CRT и наличие IRF чаще присутствуют среди хороших респондентов по сравнению с нереспондентами, в то время как различия по SRF в подгруппах отсутствуют [46]. J.Y. Shin и соавт., разделив глаза, не ответившие на лечение, на две группы: те, у кого была только SRF, и те, у кого преобладала IRF, показали, что глаза с SRF

Таблица 3. ОКТ-характеристика подгрупп глаз с плохим ответом на Афлиберцепт

Table 3. OCT characteristics of eye subgroups with poor response to Aflibercept

ОКТ-признак / OCT-sign	Истинные неответчики, кол-во глаз / True Non-Responders, Number of Eyes (%)	Частично неответчики, кол-во глаз / Partially non- Responders, number of eyes (%)	Зависимые от анти-VEGF, кол-во глаз / Anti-VEGF dependent, number of eyes (%)	Ухудшение анатомическое, несмотря на лечение, кол-во глаз / Anatomical deterioration, despite treatment, number of eyes (%)	Снижение ответа (тахифилаксия), кол-во глаз / Decreased response (tachyphylaxis), number of eyes (%)
	7 (9,58)	**25 (34,24)**	**23 (31,5)**	**7 (9,58)**	**11 (15,1)**
Центральная толщина сетчатки / Central thickness of the retina					
Увеличенная / Increased	7 (100)	17 (68)	17 (73,9)	6 (85,7)	6 (54,5)
Нормальная / Normal	0	8 (32)	6 (26,1)	1 (14,3)	5 (45,5)
Субретинальная жидкость / Subretinal fluid (SRF)					
SRF+	2 (28,6)	10 (40)	12 (51,2)	2 (28,6)	1 (9,1)
SRF-	5 (71,4)	15 (60)	11 (47,8)	5 (71,4)	10 (90,9)
Интраретинальная жидкость / Intraretinal fluid (IRF)					
IRF+	2 (28,6)	6 (24)	2 (8,7)	4 (57,2)	1 (9,1)
IRF-	5 (71,4)	19 (76)	21 (91,3)	3 (42,8)	10 (90,9)
Отслойка пигментного эпителия / Detachment of the pigment epithelium (PED)	7 (100)	25 (100)	23 (100)	7 (100)	11 (100)
Серозная / Serous PED	2 (28,6)	2 (8)	1 (4,35)	1 (14,3)	1 (9,1)
Фиброваскулярная / Fibrovascular PED	5 (71,4)	18 (72)	17 (73,9)	5 (71,4)	10 (90,9)
Геморрагическая / Haemorrhagic PED	0	0	0	0	0
Серозная + фиброваскулярная / Serous + fibrovascular PED	0	4 (16)	4 (17,4)	0	0
Фиброваскулярная + геморрагическая / Fibrovascular + hemorrhagic PED	0	1 (4)	1 (4,35)	1 (14,3)	0
Тип неоваскуляризации / Type of neovascularization					
Тип 1 / Type1	6 (85,7)	23 (92)	21 (91,3)	4 (57,2)	10 (90,9)
Тип 2 / Type2	1 (14,3)	0	2 (8,7)	2 (28,6)	1 (9,1)
Тип 3 / Type 3	0	2 (8)	0	1 (14,2)	0
Клинический ОКТ-фенотип / Clinical OCT Phenotype SRF+/IRF-	2	9	11	1	1

меньше отвечают на лечение по сравнению с глазами с IRF [25]. J. Guber согласился с ними, сообщив, что глаза с IRF лучше реагируют на лечение, с более выраженным снижением CRT, чем глаза с SRF или PED [49]. A. Tannan отметил, что наличие исходной SRF ассоциируется с более длительной терапией [50].

Наряду с этим Mine Esen Barış показал, что, по сравнению с нереспондентами, глаза с хорошей реакцией на лечение реже имели исходно отслойку РПЭ (88,5 % против 47,1 %) и, в частности, фиброваскулярную отслойку РПЭ (77 % против 39,5 %) [45].

Некоторые авторы указывают на возможную связь МКОЗ с видом отслойки PED. Так, M. Inoue и соавт. наблюдали больший прирост МКОЗ в глазах с исходной серозной PED по сравнению с глазами с фиброваскулярной PED [51]. Punjabi и соавт. классифицировали PED как пустые, твердые или смешанные в зависимости от их ОКТ-характеристики, сообщив, что частота полной или частичной регрессии при лечении составляет 3 % для твердых PED и 46 % для пустых PED [52].

Mine Esen Barış предложил распределить пациентов с плохим ответом на анти-VEGF-терапию Ранибизумабом на 5 различных подгрупп. Наиболее частым паттерном было частичное отсутствие ответа (37,2 %), что проявлялось частичным нивелированием признаков активности на фоне лечения. Кроме того, некоторые глаза (16,7 %), хорошо реагирующие на лечение, но требующие повторных инъекций ежемесячно и не переносивших интервалы в лечении более 4 недель, были названы им «анти-VEGF-зависимыми». Приблизительно 5 % глаз в его исследовании демонстрировали хороший первоначальный ответ, снижающийся со временем из-за ослабления эффекта препарата, и были отнесены им к группе «снижение ответа с течением времени» [45], что по сути своей является проявлением феномена тахифилаксии [39].

В своем обзоре 2010 года Slakter заявил, что есть много пациентов, у которых не происходит желаемого ответа на терапию Ранибизумабом, а признаки экссудации сохраняются или даже прогрессируют [32]. Он назвал этих пациентов «нереспондентами на анти-VEGF» и описал 5 подгрупп в этой группе. Автор не привел данные о распространенности и исходных клинических особенностях выделенных им подгрупп, но 3 из описанных подгрупп приведены в исследовании 2020 года [45].

Наше исследование предлагает комплекс данных, проанализированных на протяжении 12 месяцев наблюдения методом ОКТ высокого разрешения. Распределив нереспондентов на 5 подгрупп по принципу, предложенному Mine Esen Barış, по сути, мы повторили его исследование, но при этом применили в лечении Афлиберцепт, а не Ранибизумаб. Что мы получили в качестве «бонуса»?

Удалось довольно точно представить и описать ОКТ-фенотип глаз подгруппы частичных нереспондентов и VEGF-зависимых респондентов, а также подгруппу глаз, потенциально отвечающих снижением ответа на анти VEGF-терапию, то есть с тахифилаксией. Это раскрыло возможности прогнозирования ответа на лечение на исходном этапе диагностики [23, 24].

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Лихванцева В.Г. — научное редактирование;
Капкова С.Г. — написание текста;
Геворкян А.С.— техническое редактирование, сбор и анализ материала;
Некрасова Е.Ю. — сбор и статистический анализ материала, оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vingerling J.R., Dielemans I., Hofman A., Grobbee D.E., Hijmering M., Kramer C.F. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam study. *Ophthalmology.* 1995;102(2):205–210. DOI: 10.1016/s0161-6420(95)31034-2
2. Vingerling J.R., Klaver C.C., Hofman A., Jong P.T. Epidemiology of age-related maculopathy. Epidemiol Rev. 1995;172(2):347–360. DOI: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036198
3. Fleckenstein M., Keenan T.D.L., Guymer R.H., Chakravarthy U., Schmitz-Valckenberg S., Klaver C.C., Wong W.T., Chew E.Y. Age-related macular degeneration. *Nature Reviews Disease Primers.* 2021;7(1):32. DOI: 10.1038/s41572-021-00272-3
4. Bloch S.B., Larsen M., Munch I.C. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in Denmark: year 2000 to 2010. *Am J Ophthalmol.* 2012;**153**(2):209–213.e202. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.10.016
5. Skaat A., Chetrit A., Belkin M., Kinori M., Kalter-Leibovici O. Time trends in the incidence and causes of blindness in Israel. *Am J Ophthalmol.* 2012;153(2):214–221.e211. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.08.035
6. WHO Prevention of Blindness and Visual Impairment. Priority Eye Diseases; 2016. Available from: http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index7.html.
7. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern®Guidelines. Age-Related Macular Degeneration. San Francisco, CA, USA: American Academy of Ophthalmology; 2015. http://www.aao.org/ppp. [Google Scholar]
8. Holz F.G., Figueroa M.S., Bandello F. Ranibizumab treatment in treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration. Results From LUMINOUS, a Global Real-World Study. *RETINA.* 2020;40:1673–1685. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002670
9. Федеральные клинические рекомендации. Возрастная макулярная дегенерация, М., 2017. [Age-related macular degeneration] Moscow, 2017 (In Russ.)].
10. Mehta H., Tufail A., Daien V. Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. Progress in Retinal and Eye Research. 2018;64:127–146. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.12.002
11. Rofagha S., Bhisitkul R.B., Boyer D.S., Sadda S.R., Zhang K. SEVEN-UP Study Group Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology.* 2013;120(11):2292–2299. DOI: 10.18240/ijo.2017.01.14
12. Ying G.S., Huang J., Maguire M.G. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2013;120(1):122–129. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.07.042
13. IVAN Study Investigators I.S., Chakravarthy U., Harding S.P. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. Ophthalmology. 2012;119(**7**):1399–1411. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.04.015
14. Heier J.S., Brown D.M., Chong V., Schmidt-Erfurth U., VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2012;119(12):2537–2548. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.09.006
15. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S. MARINA Study Group Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1419–1431.
16. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Martin D.F., Maguire M.G. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. Ophthalmology. 2012;119(7):1388–1398. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.03.053
17. Kaiser P.K., Brown D.M., Zhang K., Hudson H.L., Holz F.G., Shapiro H., Schneider S., Acharya N.R. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(6):850–857. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.08.012
18. Brown D.M., Michels M., Kaiser P.K., Heier J.S., Sy J.P., Ianchulev T.; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology.* 2009;116 (1):57–65. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.10.018
19. Bressler N.M., Chang T.S., Suñer I.J., Fine J.T., Dolan C.M., Ward J., Ianchulev T.; MARINA and ANCHOR Research Groups. Vision related function after ranibizumab treatment by better- or worse-seeing eye: clinical trial results from MARINA and ANCHOR. *Ophthalmology.* 2010;117 (4):747–756. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.09.002
20. Martin D.F., Maguire M.G., Ying G.S., Grunwald J.E., Fine S.L., Jaffe G.J.; CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2011;364(20):1897–1908. DOI: 10.1056/NEJMoa1102673
21. Mitchell P., Korobelnik J.F., Lanzetta P., Holz F.G., Prünte C., Schmidt-Erfurth U., Tano Y., Wolf S. Ranibizumab (lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(1):2–13. DOI: 10.1136/bjo.2009.159160
22. Spaide R.F., Jaffe G.J., Sarraf D., Freund K.B. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data. *Ophthalmology.* 2019:12:1. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.11.004
23. Bogunovic H., Waldstein S.M., Schlegl T. Prediction of anti-VEGF treatment requirements in neovascular AMD using a machine learning approach. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2017;58(7):3240–3248. DOI: 10.1167/iovs.16-21053
24. Schmidt-Erfurth U., Bogunovic H., Sadeghipour A., Schlegl T., Langs G., Gerendas B.S., Osborne A., Waldstein S.M. Machine learning to analyze the prognostic value of current imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmol Retina. 2018;2(1):24–30. DOI: 10.1016/j.oret.2017.03.015
25. Shin J.Y., Woo S.J., Ahn J., Park K.H. Anti-VEGF-refractory exudative age-related macular degeneration: differential response according to features on optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol.* 2013;27(6):425–432. DOI: 10.3341/kjo.2013.27.6.425
26. Byun Y.J., Lee S.J., Koh H.J. Predictors of response after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol.* 2010;54(6):571–577. DOI: 10.1007/s10384-010-0866-1
27. Amoaku W.M., Chakravarthy U., Gale R., Gavin M., Ghanchi F., Gibson J., Harding S., Johnston R.L., Kelly S.P., Lotery A., Mahmood S., Menon G., Sivaprasad S., Talks J., Tufail A., Yang Y. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. Eye (London). 2015;29(6):721–731. DOI: 10.1038/eye.2015.48
28. Cohen S.Y., Mimoun G., Oubraham H., Zourdani A., Malbrel C., Queré S., Schneider V.; LUMIERE Study Group. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina.* 2013;33(3):474–481. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31827b6324
29. Lux A., Llacer H., Heussen F.M., Joussen A.M. Non-responders to bevacizumab (Avastin) therapy of choroidal neovascular lesions. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(10):1318–1322. DOI: 10.1136/bjo.2006.113902
30. Otsuji T., Nagai Y., Sho K., Tsumura A., Koike N., Tsuda M., Nishimura T., Takahashi K. Initial non-responders to ranibizumab in the treatment of age-related macular degeneration (AMD). *Clin Ophthalmol.* 2013;7:1487–1490. DOI: 10.2147/OPTH.S46317
31. Byun Y.J., Lee S.J., Koh H.J. Predictors of response after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol.* 2010;54(6):571–577. DOI: 10.1007/s10384-010-0866-1
32. Slakter J.S. What to do when anti-VEGF therapy fails. *Retin Physician.* 2010;(6)
33. Keane P.A., Liakopoulos S., Ongchin S.C., Heussen F.M., Msutta S., Chang K.T., Walsh A.C., Sadda S.R. Quantitative subanalysis of optical coherence tomography after treatment with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49 (7):3115–3120. DOI: 10.1167/iovs.08-1689

34. Ying G.S., Huang J., Maguire M.G., Grunwald J.E., Jaffe G.J., Martin D.F.; CATT Research Group. Baseline predictors of visual acuity response to ranibizumab and bevacizumab in the comparison of AMD treatment trial (CATT). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(14):3681.
35. Binder S. Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy: tachyphylaxis or tolerance? *Br J Ophthalmol.* 2012;96 (1):1–2. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2011-301236
36. Gasperini J.L., Fawzi A.A., Khondkaryan A., Lam L., Chong L.P., Eliott D., Walsh A.C., Hwang J., Sadda S.R. Bevacizumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(1):14–20. DOI: 10.1136/bjo.2011.204685
37. Lalwani G.A., Rosenfeld P.J., Fung A.E., Dubovy S.R., Michels S., Feuer W., Davis J.L., Flynn H.W. Jr, Esquiabro M. A Variable-dosing regimen with ıntravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO study. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(1):43–58. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.01.024
38. Jang L., Gianniou C., Ambresin A., Mantel I. Refractory subretinal fluid in patients with neovascular age related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab: visual acuity outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(8):1211–1216. DOI: 10.1007/s00417-014-2789-x
39. Eghoj M.S., Sorensen T.L. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(1):21–23. DOI: 10.1136/bjo.2011.203893
40. Kovach J.L., Schwartz S.G., Flynn H.W. Jr, Scott I.U. Anti-VEGF treatment strategies for wet AMD. *J Ophthalmol.* 2012;2012:786870. DOI: 10.1155/2012/786870
41. Krebs I., Glittenberg C., Ansari-Shahrezaei S., Hagen S., Steiner I., Binder S. Non-responders to treatment with antagonists of vascular endothelial growth factor in age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2013;97 (11):1443–1446. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303513
42. Wang V.M., Rosen R.B., Meyerle C.B., Kurup S.K., Ardeljan D., Agron E., Tai K., Pomykala M., Chew E.Y., Chan C.C., Tuo J. Suggestive association between PLA2G12A single nucleotide polymorphism rs2285714 and response to anti-vascular endothelial growth factor therapy in patients with exudative age related macular degeneration. *Mol Vis.* 2012;18:2578–2585.
43. Wykoff C.C., Clark W.L., Nielsen J.S., Brill J.V., Greene L.S., Heggen C.L. Optimizing anti-VEGF treatment outcomes for patients with neovascular age related macular degeneration. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(2-a Suppl):3–15. DOI: 10.18553/jmcp.2018.24.2-a.s3
44. Schaal S., Kaplan H.J., Tezel T.H. Is there tachyphylaxis to intravitreal antivascular endothelial growth factor pharmacotherapy in age-related macular degeneration? Ophthalmology. 2008;115 (12):2199–2205. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.07.007
45. Forooghian F., Cukras C., Meyerle C.B., Chew E.Y., Wong W.T. Tachyphylaxis after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina.* 2009;29(6):723–731. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181a2c1c3
46. Mine Esen Barış, Menteş J., Afrashi F., Nalçaçı S., Akkın C. Subgroups and Features of Poor Responders to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Turk J Ophthalmol.* 2020 Oct 30;50(5):275–282. DOI: 10.4274/tjo.galenos.2020.38488.
47. Hörster R., Ristau T., Sadda S.R., Liakopoulos S. Individual recurrence intervals after anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011;249(5):645–652. DOI: 10.1007/s00417-010-1588-2
48. Veritti D., Macor S., Menchini F., Lanzetta P. Effects of VEGF inhibition on retinal morphology, neovascular network size, and visual acuity in patients with vascularized pigment epithelium detachment because of occult choroidal neovascularization. Retina. 2013;33(5):982–989. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31826d8ff4
49. Guber J., Henrich P.B., Guber I., Cybulska A., Flammer J., Josifova T. Predictive factors for poor central retinal thickness response to ranibizumab in wet AMD. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(14):51–55.
50. Tannan A., Li C., Stevens T.S. Predicting treatment outcomes in patients with newly diagnosed exudative age-related macular degeneration based on initial presentation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(13):907.
51. Inoue M., Arakawa A., Yamane S., Kadonosone K. Variable response of vascularized pigment epithelial detachments to ranibizumab based on lesion subtypes, including polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina.* 2013;33(5):990–997. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3182755793
52. Punjabi O.S., Huang J., Rodriguez L., Lyon A.T., Jampol L.M., Mirza R.G. Imaging characteristics of neovascular pigment epithelial detachments and their response to anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:1024–1031. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-303155. Epub 2013 Jun 12.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Лихванцева Вера Геннадьевна
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-3175-9592

ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Геворкян Армине Сейрановна
врач-офтальмолог
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Капкова Светлана Георгиевна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Некрасова Екатерина Юрьевна
Ординатор кафедры
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of Federal Medical-Biological Agency
Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical-Biological Agency
Likhvantseva Vera G.
MD, Professor
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russia
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-3175-9592

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical-Biological Agency
Gevorgyan Armine S.
ophthalmologist
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of Federal Medical-Biological Agency
Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical-Biological Agency
Kapkova Svetlana G.
PhD, Associate Professor of the Ophthalmology department
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russia
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical-Biological Agency
Nekrasova Ekaterina Y.
resident of the Department
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-658-664

поступила 22.05.22
was received 22.05.22

Долгосрочные исходы нарушения режима антиангиогенной терапии далекозашедшей неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации





А.Н. Куликов В.Р. Жалимова Д.С. Мальцев

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
ул. Боткинская, 21, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):658–664**

Цель: изучить долгосрочные исходы нарушения режима антиангиогенной терапии далекозашедшей неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (нВМД) у пациентов с низкой остротой зрения. **Пациенты и методы.** В исследование включены пациенты с нВМД и максимально корригированной остротой зрения (МКОЗ) менее 0,1, получавшие антиангиогенную терапию с нарушением режима лечения (13 глаз, группа I), не получавшие лечение (15 глаз, группа II) и пациенты, получавшие антиангиогенную терапию с нарушением режима лечения и последующим прекращением лечения (18 глаз, группа III). В начале и в конце периода наблюдения всем пациентам было выполнено стандартное офтальмологическое обследование и проведена оптическая когерентная томография (ОКТ). **Результаты.** В группе I за период наблюдения 38,9 ± 27,5 месяца было выполнено 7,6 ± 4,3 инъекции. Период наблюдения в группе II составил 31,7 ± 28,6 месяца. В группе III за период лечения 26,9 ± 26,4 месяца было выполнено 4,8 ± 2,2 инъекции, после остановки терапии пациенты наблюдались в среднем 24,6 ± 18,6 месяца. За период наблюдения ни одна из групп не показала статистически значимого изменения МКОЗ или повышения центральной толщины сетчатки ($p > 0,05$). В начале периода наблюдения по данным ОКТ во всех трех группах с высокой частотой определялись тяжелые морфологические изменения в макуле в виде атрофии пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), субретинального фиброза, разрыва ПЭС или гигантских интраретинальных кист. **Заключение.** У пациентов с нВМД, низкой остротой зрения и выраженными анатомическими изменениями в макуле проведение антиангиогенной терапии с нарушением режима не позволяет улучшить функциональный статус по сравнению с естественным течением заболевания.

Ключевые слова: антиангиогенная терапия; неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация; оптическая когерентная томография

Для цитирования: Куликов А.Н., Жалимова В.Р., Мальцев Д.С. Долгосрочные исходы нарушения режима антиангиогенной терапии далекозашедшей неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации). *Офтальмология.* 2022;19(3):658–664. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-658-664

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Long-Term Outcomes of Nonadherence to Anti-VEGF Therapy in Advanced Neovascular Age-Related Macular Degeneration

A.N. Kulikov, V.R. Zhalimova, D.S. Maltsev
Military Medical Academy named after S.M. Kirov
Botkinskaya str., 21, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):658–664**

Purpose: To study long-term outcomes in neovascular age-related macular degeneration (nAMD) patients with low visual acuity and nonadherence to a treatment regimen of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy. **Patients and methods.** In this study we included nAMD patients with best corrected visual acuity lower than 0.1 decimal equivalent, nonadherent to anti-VEGF therapy (13 eyes, group I), treatment-naïve (15 eyes, group II) or nonadherence to anti-VEGF therapy followed by termination of anti-VEGF treatment (18 eyes, group III). All participants received comprehensive ophthalmic examination and optical coherence tomography baseline and at the end of the follow-up period. **Results:** In group I, 7.6 ± 4.3 intravitreal anti-VEGF injections were performed over a mean period of 38.9 ± 27.5 months. In group II, a mean follow-up was 31.7 ± 28.6 months. In group III 4.8 ± 2.2 intravitreal anti-VEGF injections were performed over a mean period of 26.9 ± 26.4 months followed by treatment discontinuation for a mean period of 24.6 ± 18.6 months. None of study groups showed statistically significant changes in BCVA or an increase of central retinal thickness ($p > 0.05$). At baseline all study eyes frequently demonstrated severe morphological changes in the macula including atrophy of retinal pigment epithelium (RPE), subretinal fibrosis, RPE tear, or giant intraretinal cysts. **Conclusion:** In nAMD patients with low BCVA and severe anatomical changes in the macula nonadherence to a treatment regimen of anti-VEGF therapy results in non-superior long-term outcomes compared to natural course of the disease.

Keywords: anti-VEGF therapy, age-related macular degeneration, optical coherence tomography

For citation: Kulikov A.N., Zhalimova V.R., Maltsev D.S. Long-Term Outcomes of Nonadherence to Anti-VEGF Therapy in Advanced Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3):658–664. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-658-664

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — распространенное хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание сетчатки, которое является одной из ведущих причин необратимого снижения зрения и качества жизни у людей старше 60 лет. В России заболеваемость ВМД достигает 15 случаев на 1000 населения, что позволяет рассматривать данную патологию как актуальную медико-социальную проблему [1].

Неоваскулярная форма ВМД (нВМД) характеризуется патологической хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ) — ростом новообразованных сосудов за пределы мембраны Бруха. Новообразованные сосуды прорастают в пространство под пигментным эпителием сетчатки (ПЭС) и субретинальное пространство, приводя к экссудации, аккумуляции жидкости, кровоизлияниям и развитию фиброзных изменений в позднем периоде заболевания.

В настоящее время в качестве основной линии лечения данной патологии применяют интравитреальные инъекции препаратов, блокирующих сигнальный путь фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Как правило, такая терапия начинается с загрузочной схемы (три инъекции с интервалом в один месяц), за которой следуют ежемесячные визиты с проведением контроля и выполнением инъекций при возобновлении активности заболевания. Кроме того, существуют оптимизированные стратегии введения препарата, направленные на сокращение числа визитов без потери эффективности лечения. В целом данное лечение является высокоэффективным, и большинство пациентов получают значительное число интравитреальных инъекций на протяжении многих лет.

Однако достижение оптимальных результатов требует строгого соблюдения режима лечения, что не всегда возможно для лиц пожилого возраста с сопутствующими хроническими заболеваниями. Трудности создают также ограничения в оказании медицинской помощи в периоды эпидемической настороженности по поводу новой коронавирусной инфекции [2]. Часть случаев может демонстрировать прогрессирующее течение даже несмотря на соблюдение режима инъекций. Все эти факторы обусловливают субоптимальные исходы антиангиогенной терапии нВМД в реальной клинической практике.

Помимо того, что антиангиогенная терапия — дорогостоящий вид лечения, собственно интравитреальные инъекции являются инвазивной процедурой, которую сопровождает риск повреждения хрусталика, появления эндофтальмита и офтальмогипертензии. Таким образом, целесообразность проведения антиангиогенной терапии определяется соотношением «риск — польза — экономическая эффективность». Польза, в свою очередь, определяется перспективами функционального восстановления или стабильностью поддержания зрительных функций. Таким образом, возникает вопрос

о целесообразности применения антиангиогенной терапии у пациентов с неблагоприятным функциональным прогнозом в условиях реальной клинической практики.

В настоящее время отсутствуют критерии, по которым антиангиогенная терапия может быть остановлена в связи с бесперспективностью. Существует большое число факторов прогноза антиангиогенной терапии, среди которых исходная острота зрения является ключевым предиктором [3]. Таким образом, пациенты с низкой остротой зрения являются наиболее вероятными кандидатами на приостановление терапии. Целью настоящего исследования было изучение отдаленных анатомо-функциональных исходов у пациентов с нВМД и низкой остротой зрения при существенном нарушении режима лечения или перерыве лечения на длительный срок.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Данное ретроспективное исследование было проведено на базе кафедры офтальмологии имени профессора В.В. Волкова Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. Критерием включения в исследование являлась активная нВМД с максимально корригируемой остротой зрения (МКОЗ) менее 0,1. Для пациентов, ранее получавших антиангиогенную терапию, критерием включения было проведение лечения в режиме *pro re nata* (PRN) без стойкого подавления активности заболевания. Критериями исключения из исследования послужило наличие заболеваний, нарушающих прозрачность оптических сред и препятствующих выполнению оптической когерентной томографии (ОКТ), глаукомы, иной макулярной патологии за исключением нВМД, ранее перенесенные операции по поводу патологии сетчатки.

Все пациенты были разделены на три группы. В первую группу (13 человек) вошли пациенты с МКОЗ < 0,1, получающие антиангиогенную терапию с нарушением режима PRN, во вторую группу (15 человек) были включены пациенты с МКОЗ < 0,1, не получавшие какого-либо лечения, находящиеся только под наблюдением. Пациенты третьей группы (18 человек) первоначально получали инъекции антиангиогенных препаратов с нарушением режима PRN, имея МКОЗ > 0,1, но на фоне лечения МКОЗ снизилась ниже 0,1, а лечение было приостановлено по не зависящим от врача причинам.

Перед началом лечения, а также при каждом контрольном осмотре было выполнено стандартное офтальмологическое обследование, оптическая когерентная томография (ОКТ), проведена визометрия по таблице ETDRS. ОКТ выполняли с помощью томографа RTVue-100 (Optovue, США) с использованием протокола MM6, который позволяет получать оптические срезы сетчатки длиной 6 мм по 12 меридианам. При оценке снимков анализировали центральную толщину сетчатки (ЦТС) и морфологические изменения в центре макулы, включая субретинальный фиброз, атрофию пигментного

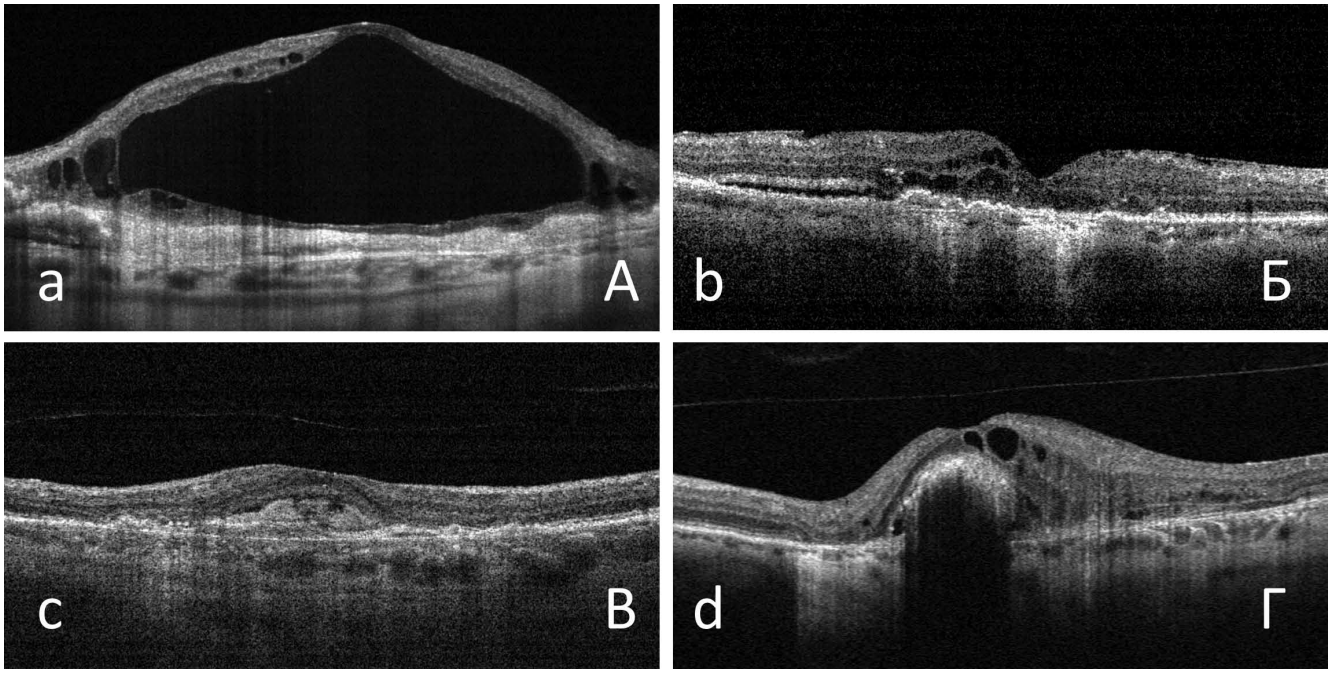


Рис. 1. Кросс-секционные сканы оптической когерентной томографии, демонстрирующие репрезентативные примеры тяжелых морфологических изменений у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией и остротой зрения менее 0,1. А — гигантская интраретинальная киста; Б — атрофия пигментного эпителия сетчатки; В — субретинальный фиброз; Г — разрыв пигментного эпителия сетчатки

Fig. 1. Structural optical coherence tomography scans showing representative examples of severe morphological changes in patients with neovascular age-related macular degeneration and best-corrected visual acuity less than 0.1: a — giant intraretinal cyst; b — retinal pigment epithelium atrophy; c — subretinal fibrosis; d — retinal pigment epithelium tear

эпителия сетчатки (ПЭС), разрыв ПЭС, интраретинальную жидкость (ИРЖ), субретинальную жидкость (СРЖ) и гигантские кисты нейросенсорной сетчатки (НСС).

Гигантская киста НСС (рис. 1А) была определена как гипорефлективная полость, расположенная интраретинально протяженностью более 400 мкм в горизонтальном измерении. Атрофия ПЭС (рис. 1Б) характеризовалась нарушением непрерывности или утратой линии ПЭС и увеличением сигнала от хориоидеи. Под субретинальным фиброзом (рис. 1В) понимали оформленный (слоистый) субретинальный гиперрефлективный материал относительно однородной рефлективности. Разрыв ПЭС (рис. 1Г) характеризовался появлением участков гипертрансмиссии в сосудистой оболочке и склере вследствие ретракции листка ПЭС. Под ИРЖ понимали гипорефлективные округлые участки в НСС, СРЖ представляла собой гипорефлективное пространство между НСС и ПЭС.

Для статистической обработки данных использовали программный пакет MedCalc (MedCalc Software, Бельгия). Нормальность распределения была проверена с помощью теста Колмогорова — Смирнова. В связи с ненормальным распределением данных показатели представлены как медианное значение и 95 % доверительный интервал. Критерий Манна — Уитни использовали для сравнения анатомо-функциональных показателей между исследуемыми группами. Критерий Вилкоксона использовали для оценки статистической достоверности изменения анатомо-функциональных показателей в группах. Значение $p < 0,05$ считали порогом статистической значимости исследуемых различий.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В первую группу пациентов (табл. 1) были включены 13 человек (7 мужчин, 6 женщин), получавших антиангиогенную терапию с нарушением режима PRN, средний возраст которых составил 79,3 ± 8,2 года, с периодом наблюдения 38,9 ± 27,5 месяца. За это время было выполнено 7,6 ± 4,3 инъекции. Медианное значение исходной МКОЗ (табл. 2) составило 0,08 (95 % ДИ 0,05–0,08) и к концу периода наблюдения изменилось статистически незначимо ($p = 0,16$) до 0,03 (95 % ДИ 0,01–0,08). Исходное медианное значение ЦТС (табл. 2) до и после терапии составило 418,0 мкм (95 % ДИ 385,9–500,5) и 318,0 мкм (95 % ДИ 272,3–493,5) соответственно, что оказалось статистически значимым ($p = 0,03$).

Вторая группа (табл. 1) пациентов без лечения включила 15 человек (6 мужчин, 9 женщин) со средним возрастом 79,6 ± 7,8 года и периодом наблюдения 31,7 ± 28,6 месяца. Показатель МКОЗ (табл. 2) изменился статистически незначимо ($p = 1,0$) и составил 0,02 (95 % ДИ 0,02–0,05) как в начале, так и в конце периода наблюдения. Изменения ЦТС (табл. 2) также оказались статистически незначимыми ($p = 0,2$) и составили 306,0 мкм (95 % ДИ 240,5–448,5) в начале наблюдения, 342,0 мкм (95 % ДИ 320,5–450,5) по окончании наблюдения.

В третью группу с остановкой антиангиогенной терапии были включены 18 пациентов (10 мужчин, 8 женщин) (табл. 1), первоначально получавших лечение с нарушением режима PRN. Средний возраст составил 80,9 ± 7,1 года. За период лечения (26,9 ± 26,4 месяца) было выполнено 4,8 ± 2,2 инъекции, после остановки

Таблица 1. Исходные демографические и клинические показатели в группах пациентов

Table 1. Baseline demographical and clinical characteristics of study groups

	Пациенты, получающие терапию / Treated patients (*n* = 13)	Пациенты без терапии / Patients without therapy (*n* = 15)	Пациенты с остановкой терапии / Patients with treatment termination (*n* = 18)
Число наблюдений / Eyes, *n*	13	15	18
Возраст, лет / Age, year	79,3 ± 8,2	79,6 ± 7,8	80,9 ± 7,1
Мужчин/женщин / Males/females	7/6	6/9	10/8
Количество инъекций за период низкой МКОЗ / Number of injections over low-BCVA period, *n*	7,6 ± 4,3	0	4,8 ± 2,2
Период наблюдения при низкой МКОЗ, мес. / Duration of low-BCVA period, months	38,9 ± 27,5	31,7 ± 28,6	24,6 ± 18,6

Таблица 2. Изменения анатомо-функциональных показателей в группах пациентов за весь период наблюдения

Table 2. Changes of anatomical and functional characteristics is study groups

	Пациенты, получающие терапию / Treated patients (*n* = 13)	Пациенты без терапии / Patients without therapy (*n* = 15)	Пациенты с остановкой терапии / Patients with treatment termination (*n* = 18)
Исходная ЦТС, мкм, медиана (95 % ДИ) / Baseline CRT, μm median (95 % CI)	418,0 (385,9–500,5)	306,0 (240,5–448,5)	330,5 (270,4–406,1)
Финальная ЦТС, мкм медиана (95 % ДИ) / Final CRT, μm median (95 % CI)	318,0 (272,3–493,5)	342,0 (320,5–450,5)	297,5 (264,6–394,2)
p	0,03	0,2	0,26
Исходная МКОЗ медиана (95 % ДИ) / Baseline BCVA median (95 % CI)	0,08 (0,05–0,08)	0,02 (0,02–0,05)	0,04 (0,03–0,08)
Финальная МКОЗ медиана (95 % ДИ) / Final BCVA median (95 % CI)	0,03 (0,01–0,08)	0,02 (0,02–0,05)	0,05 (0,01–0,06)
p	0,16	1,0	0,17

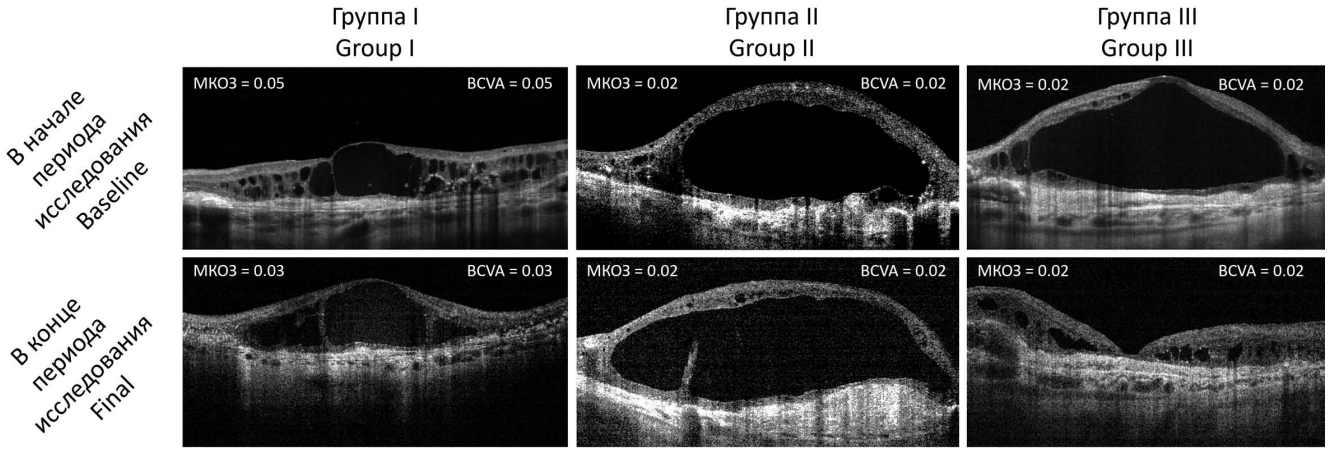


Рис. 2. Репрезентативные примеры динамики морфологических изменений макулярной области в ходе исследования у пациентов исследуемых групп по данным оптической когерентной томографии

Fig. 2. Structural optical coherence tomography scans displaying anatomical changes in study groups over follow-up period

терапии пациенты наблюдались в среднем 24,6 ± 18,6 месяца. Исходное медианное значение МКОЗ (табл. 2) составило 0,04 (95 % ДИ 0,03–0,08) и изменилось до 0,05 (95 % ДИ 0,01–0,06) в конце наблюдения, что оказалось статистически незначимым (p = 0,17). Статистически значимых различий в изменении ЦТС (табл. 2) также выявлено не было (p = 0,2).

В начале периода наблюдения по данным ОКТ во всех трех группах с высокой частотой определялись потенциально неблагоприятные морфологические изменения в макуле (рис. 2) в виде атрофии ПЭС, субретинального фиброза, разрыва ПЭС, гигантских кист НСС, наличия СРЖ и ИРЖ (табл. 3).

В случаях как неадекватного проведения антиангиогенной терапии, так и ее полного прекращения данные структурные изменения сохранились к концу периода наблюдения без статистически значимых изменений частоты встречаемости, за исключением СРЖ, которая появилась в 53,8 % случаев у пациентов первой группы к концу периода наблюдения, что оказалось статистически значимым (p < 0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании было показано, что пациенты с МКОЗ-0,1 и ниже и выраженными анатомическими изменениями в фовеа не получают функциональной прибавки при проведении антиангиогенной терапии в условиях реальной клинической практики при несоблюдении режима инъекций. Пациенты этой группы в нашем исследовании получили около 8 инъекций за 3-летний период, что, очевидно, является недостаточным в условиях сохраняющейся активности заболевания. Мы сравнили пациентов, получавших антиангиогенную терапию в условиях несоблюдения режима лечения, и пациентов с аналогичным анатомо-функциональным статусом, не получавших лечение по не зависящим от врача причинам. Это сравнение можно интерпретировать как сравнение полной остановки лечения и антиангиогенной терапией в неадекватном режиме. Таким образом, для пациентов с низкой остротой зрения и выраженными анатомическими изменениями в макуле антиангиогенная терапия, в случае

Таблица 3. Исходная и финальная частота встречаемости анатомических изменений сетчатки в группах пациентов за весь период наблюдения

Table 3. Baseline and final prevalence of retinal changes in study groups over follow-up period

	Пациенты, получающие терапию / Treated patients (n = 13)		Пациенты без терапии / Patients without therapy (n = 15)		Пациенты с остановкой терапии / Patients with treatment termination (n = 18)	
	начало / beginning	конец / end	начало / beginning	конец / end	начало / beginning	конец / end
интраретинальная жидкость / Intraretinal fluid	53,9 %	69,2 %	40,0 %	60,0 %	44,4 %	50,0 %
Субретинальная жидкость / Subretinal fluid	7,7 %	53,8 %*	0 %	0 %	0 %	22,2 %
Гигантские кисты НСС / Giant intraretinal cysts	23,0 %	15,4 %	20,0 %	20,0 %	5,5 %	11,1 %
Субретинальный фиброз / Subretinal fibrosis	61,5 %	53,8 %	100 %	100 %	61,1 %	50,0 %
Разрыв ПЭС / RPE tear	15,4 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Атрофия ПЭС / RPE atrophy	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

Примечание: * p < 0,05.
Note: * p < 0.05.

невозможности проведения ее в адекватном режиме, по-видимому, может быть остановлена без существенных рисков для дальнейших функциональных потерь.

Исследования, направленные на изучение возможности остановки антиангиогенной терапии у пациентов с активной нВМД, имеют существенный этический аспект, поскольку это лечение не может быть произвольно остановлено по решению лечащего врача, если отсутствуют четкие критерии к прекращению терапии. Поэтому такие исследования представляют существенный интерес. В нашу работу мы включили пациентов, прервавших лечение по не зависящим от врача причинам, таким как тяжелые сопутствующие заболевания, влияющие на возможность своевременного обращения в клинику, пандемия вследствие новой коронавирусной инфекции COVID-19 [2].

При анализе структурных показателей сетчатки (табл. 3) по данным ОКТ было выявлено, что низкая острота зрения и отсутствие ее прибавки связаны с выраженными морфологическими изменениями в макулярной области. Наиболее частыми из тяжелых изменений были СРФ и атрофия ПЭС. Пациенты, уже имея эти изменения, а также ряд других более редких признаков, включая гигантские кисты и разрывы ПЭС, в целом сохраняют свой низкий анатомо-функциональный статус как на фоне лечения, так и без него.

Потеря ПЭС является одним из наиболее распространенных естественных исходов нВМД, который входит в комплекс полной или частичной атрофии наружной сетчатки и СРФ. При полной атрофии ПЭС и наружных слоев сетчатки отмечают отсутствие ПЭС вместе с атрофией наружных слоев сетчатки на площади не менее 250 мкм. При неполной атрофии наблюдается фрагментарная потеря ПЭС, а протяженность поражения составляет менее 250 мкм [4]. В нашем исследовании потеря ПЭС была связана с полной наружной ретинальной атрофией.

Другой важной причиной низкого функционального прогноза является наличие субретинального фиброза. Формирование хориоидальной неоваскуляризации, которая сопровождается активной экссудацией, приводит к воспалительным и дегенеративным изменениям в пространстве под НСС в макулярной области. Данный патологический процесс при нВМД, особенно при позднем начале лечения, характеризуется кровоизлияниями, пролиферацией иммунных клеток, фибробластов, вследствие этого формируется фиброваскулярная ткань, что приводит к разрушению фоторецепторов, потере ПЭС и необратимому снижению остроты зрения [5].

Известно, что существует корреляционная связь между низкой ОЗ и наличием субретинального гиперрефлективного материала с потерей ПЭС по данным ОКТ, что соответствует субретинальному фиброзу [6]. Данные структурные изменения являются морфологическими критериями низкого функционального прогноза у пациентов с нВМД [7, 8] и были отмечены в нашем исследовании в значительном числе случаев.

Одним из осложнений нВМД является разрыв ПЭС. Некоторыми авторами предложена гипотеза, согласно которой на фоне антиангиогенной терапии происходит сокращение неоваскулярной мембраны, которая плотно сцеплена с пигментным эпителием, и под действием тракций формируется разрыв ПЭС на границе его отслойки [9–11]. В нашем исследовании данная патология, сопровождавшаяся резким снижением ОЗ, была обнаружена у 15,4 % пациентов, получавших лечение.

Гигантские кисты НСС также являются морфологическими проявлениями далекозашедшей нВМД. Из исследований, касающихся диабетического макулярного отека, известно, что большой горизонтальный диаметр кист (>450 мкм) является важным негативным прогностическим фактором. Причина, по которой гигантские кисты негативно сказываются на функциональном прогнозе, заключается в физическом разрыве нейронных связей объемом кисты и необратимым нарушением передачи сигнала между фоторецепторами и ганглиозными клетками сетчатки [12].

Несмотря на отсутствие различий между пациентами, получавшими и не получавшими лечение, нельзя однозначно говорить о том, что в каждом индивидуальном случае остановка терапии будет безопасной. С целью прояснить этот вопрос мы дополнительно включили в исследование пациентов с остановкой терапии на фоне низкой остроты зрения, что приближено к реальной судьбе пациентов, которым может быть остановлено лечение. Эти пациенты также получали лечение в неадекватном режиме, что, очевидно, стало причиной неудовлетворительного анатомо-функционального исхода. Анализируя динамику функциональных и анатомических изменений в период после остановки терапии и до конца наблюдения, можно сделать вывод об их стационарном характере. То есть результаты данной группы показали, что для пациентов с низкими функциями и тяжелыми анатомическими изменения в макуле продолжение лечения также выглядит не вполне перспективным.

Антиангиогенная терапия является современным методом лечения нВМД и способствует стабилизации данной патологии с длительным сохранением зрительных функций. Несмотря на проведенное лечение, функциональный и анатомический исход заболевания у некоторых пациентов остается неблагоприятным. Кроме того, данная терапия требует приверженности пациента к соблюдению режима выполнения интравитреальных инъекций, что не всегда возможно в условиях реальной клинической практики ввиду возраста и отягощенного соматического статуса некоторых пациентов. Помимо этого, интравитреальные инъекции связаны с риском внутриглазных осложнений, а высокая частота инъекций увеличивает риск их возникновения. Таким образом, в настоящее время актуальным и не решенным остается вопрос о целесообразности применения антиангиогенной терапии у лиц с низкими зрительными функциями и тяжелыми необратимыми морфологическими

изменениями макулярной области, а также вопрос разработки критериев для остановки лечения. Полученные в нашем исследовании данные могут помочь в оптимизации режима назначений антиангиогенной терапии.

Это исследование имеет несколько ограничений, в частности касается относительно небольшого числа наблюдений и отсутствия группы пациентов с низкой остротой зрения, получавших адекватную антиангиогенную терапию. Последнее ограничение играет большую роль, и полученные данные не могут быть экстраполированы на пациентов с низкой остротой зрения на фоне адекватной антиангиогенной терапии. Сильной стороной этого исследования является длительный период наблюдения в условиях низкой остроты зрения во всех исследуемых группах (от 2 до 3 лет).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования было выявлено, что низкий функциональный статус пациентов с нВМД в исходе антиангиогенной терапии связан с необратимыми морфологическими изменениями макулярной области, которые могут быть обнаружены до начала лечения или развиться в ходе него при неадекватном режиме лечения. При существенном нарушении режима anti-VEGF-терапии долгосрочные функциональные исходы заболевания не превышают исходов естественного течения заболевания.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Жалимова В.Р. — сбор и обработка материалов, написание текста;
Мальцев Д.С. — статистическая обработка материалов, написание текста;
Куликов А.Н. — научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Нероев В.В. Российское наблюдательное эпидемиологическое неинтервенционное исследование пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2011;4(2):4–9. [Neroev V.V. Russia's nationwide epidemiological noninvasive study of patients with wet age related macular degeneration. Russian Ophthalmological Journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2011;4(2):4-9 (In Russ.)].
2. Харакозов А.С., Куликов А.Н., Мальцев Д.С. Влияние перерыва антиангиогенной терапии на анатомо-функциональный статус пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией. *Офтальмологические ведомости*. 2021;14(1):35–42. [Kharakozov A.S., Kulikov A.N., Maltsev D.S. Effects of treatment interruption on anatomical and functional status of eyes with neovascular age-related macular degeneration receiving anti-VEGF therapy. Ophthalmology journal = *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2021;14(1):35–42 (In Russ.)]. DOI: 10.17816/OV59966
3. Харакозов А.С., Куликов А.Н., Мальцев Д.С. Предикторы функционального результата антиангиогенной терапии влажной формы возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмологические ведомости*. 2020;13(4):7–13. [Kharakozov A.S., Kulikov A.N., Maltsev D.S. Predictors of functional outcome of antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology journal = *Oftal'mologicheskie vedomosti* 2020;13(4):7–13 (In Russ.)]. DOI: 10.17816/OV46198
4. Spaide R.F., Jaffe G.J., Sarraf D. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology*. 2020;127(5):616–636. DOI: 10.1016/j.optha.2019.11.004
5. Tenbrock L., Wolf J., Boneva S., Schlecht A., Agostini H., Wieghofer P., Schlunck G., Lange C. Subretinal fibrosis in neovascular age-related macular degeneration: current concepts, therapeutic avenues, and future perspectives. *Cell Tissue Res*. 2022;387(3):361–375. DOI: 10.1007/s00441-021-03514-8
6. Cheung C.M.G., Grewal D.S., Teo K.Y.C., Gan A., Mohla A., Chakravarthy U., Wong T.Y., Jaffe G.J. The evolution of fibrosis and atrophy and their relationship with visual outcomes in Asian persons with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology Retina*. 2019;3(12):1045–1055. DOI: 10.1016/j.oret.2019.06.002
7. Sharma S., Toth C.A., Daniel E., Grunwald J.E., Maguire M.G., Ying G.S., Huang J., Martin D.F., Jaffe G.J. Comparison of Age-related Macular DegenerationTreatments Trials Research Group. Macular morphology and visual acuity in the second year of the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2016;123(4):865–875. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.12.002
8. Okeagu C.U., Agrón E., Vitale S., Domalpally A., Chew E.Y., Keenan T.D.L. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Principal Cause of Poor Visual Acuity after Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Age-Related Eye Disease Study 2 Report Number 23. *Ophthalmology Retina*. 2021;5(1):23–31. DOI: 10.1016/j.oret.2020.09.025
9. Будзинская М.В. Риск развития разрывов ретинального пигментного эпителия на фоне анти-VEGF-терапии у пациентов с экссудативной формой возрастной макулярной дегенерации. *Точка зрения. Восток-Запад*. 2019;2:88–90. [Budzinskaya M.V., Plyukhova A.A., Afanasieva M.A. The risk of developing retinal pigment epithelium tear after anti-vegf therapy in patients with the exudative form of age-related macular degeneration. Point of view. East-West = *Tochka zrenia. Vostok-Zapad*. 2019;2:88–90 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/2410-1257-2019-2-88-90
10. Nagiel A., Freund K.B., Spaide R.F., Munch I.C., Larsen M., Sarraf D. Mechanism of retinal pigment epithelium tear formation following intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy revealed by spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(5):981–988. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.06.02
11. Peng C.H., Cheng C.K., Chiou S.H. Retinal pigment epithelium tear after intravitreal bevacizumab injection for polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye*. 2009;23(11):2126–2129. DOI: 10.1038/eye.2008.401
12. Yalçın G., Özdek Ş., Baran Aksakal F.N. Defining Cystoid Macular Degeneration in Diabetic Macular Edema: An OCT-Based Single-center Study. *Turk J Ophthalmol*. 2019;49(6):315–322. DOI: 10.4274/tjo.galenos.2019.22687

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Куликов Алексей Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры офтальмологии имени профессора В.В. Волкова
ул. Боткинская, 21, г. Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-5274-6993

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Жалимова Валерия Рафаэлевна
врач-офтальмолог клиники офтальмологии
ул. Боткинская, 21, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-8024-0300

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Мальцев Дмитрий Сергеевич
доктор медицинских наук, заведующий отделением лазерной хирургии клиники офтальмологии
ул. Боткинская, 21, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-6598-3982

ABOUT THE AUTHORS

Military Medical Academy named after S.M. Kirov
Kulikov Alexey N.
MD, Professor, head of the Ophthalmology department
Botkinskaya str., 21, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-5274-6993

Military Medical Academy named after S.M. Kirov
Zhalimova Valeria R.
ophthalmologist of the Ophthalmology department
Botkinskaya str., 21, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-8024-0300

Military Medical Academy named after S.M. Kirov
Maltsev Dmitrii S.
MD, head of Medical retina division of Ophthalmology department
Botkinskaya str., 21, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-6598-3982

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-665-671

поступила 06.05.22
was received 06.05.22

Стромальные герпетические кератиты с изъязвлением, ассоциированные с реактивацией вируса Эпштейна — Барр и вируса герпеса человека 6-го типа: опыт диагностики и терапии





Г.М. Чернакова[1] Е.А. Клещева[1,2] В.И. Щеголева[1]

[1] ООО «Герпетический центр»
ул. Гримау, 10а, стр. 2, Москва, 117292, Российская Федерация

[2] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):665–671**

Цель — изучение клинических проявлений герпетических стромальных кератитов с изъязвлением, ассоциированных с реактивацией ВЭБ и ВГЧ-6. **Пациенты и методы.** Под наблюдением находились 172 пациента с офтальмогерпесом переднего отдела глаза, из них у 43 пациентов был определен герпетический стромальный кератит с изъязвлением со средним сроком существования жалоб более 60 дней. В качестве материала для ПЦР (качественной и количественной) на наличие ДНК ВПГ, ВВЗ, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6, ВГЧ-7 использовали пробы слезы, слюны, крови и мочи. Местная терапия острого периода включала инстилляции противовирусных, противовоспалительных средств и корнеопротекторов. Системная противогерпетическая терапия включала пероральное использование селективных аналогов нуклеозидов валацикловира и фамцикловира в повышенных суточных дозировках. **Результаты.** Было получено 87 совокупных положительных результатов детекции герпесвирусов, их них доля детекции ДНК ВЭБ и ВГЧ-6 составила 23 и 28 % соответственно. Комплексная местная терапия с включением препаратов с репаративной активностью (слезозаместитель, содержащий гепарин, и лекарственное средство, содержащее 5 % декспантенол («Корнерегель»)) на фоне системной терапии аналогами нуклеозидов в повышенных суточных дозировках привела к полному купированию объективных симптомов кератита в сроки от 14 до 28 дней. **Выводы.** ВЭБ и ВГЧ-6 определяются в обследуемой когорте пациентов более чем в 50 % случаев, что определяет назначение системной противовирусной терапии в повышенных суточных дозировках и пролонгированным курсом. Патогенез язвенных дефектов может быть связан с непосредственной реактивацией ВГЧ-6 и ВЭБ, что требует применения активной репаративной терапии с первых дней курации данной категории пациентов. Феномен транзиторного вирусного «всплеска», обнаруженный в процессе клинико-лабораторной курации пациентов, может наблюдаться на фоне адекватной системной терапии и является нормальным лабораторным паттерном, свидетельствующим о правильной тактике врача-офтальмолога.

Ключевые слова: герпетический стромальный кератит, герпетическая язва, ПЦР, вирус Эпштейна — Барр, ВЭБ, вирус герпеса человека 6-го типа, ВГЧ-6, ПЦР, декспантенол

Для цитирования: Чернакова Г.М., Клещева Е.А., Щеголева В.И. Стромальные герпетические кератиты с изъязвлением, ассоциированные с реактивацией вируса Эпштейна — Барр и вируса герпеса человека 6-го типа: опыт диагностики и терапии. *Офтальмология.* 2022;19(3):665–671. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-665-671

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Stromal Herpetic Keratitis with Ulceration Associated with Reactivation of Epstein–Barr Virus and Human Herpes Virus Type 6: Experience of Diagnosis and Therapy

G.M. Chernakova[1], E.A. Kleshcheva[1,2], V.I. Shchegoleva[1]

[1] Herpesclinic
Grimau str., 10A, bld. 2, Moscow, 117292, Russian Federation

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):665–671

Objective: to study the clinical manifestations of herpetic stromal keratitis with ulceration associated with EBV and HHV-6 reactivation. **Patients and methods.** 172 patients with anterior ophthalmic herpes were under observation, of which 43 patients had herpetic stromal keratitis with ulceration with an average duration of complaints of more than 60 days. Tear, saliva, blood and urine samples were used as a material for PCR (qualitative and quantitative) for the presence of HSV, VZV, CMV, EBV, HHV-6, HHV-7 DNA. Local therapy of the acute period included instillation of antiviral, anti-inflammatory agents and lubricants. Systemic antiherpetic therapy included oral use of selective nucleoside analogues: valacyclovir and famciclovir in increased daily dosages. **Results.** 87 cumulative positive results were obtained, of which the proportion of EBV and HHV-6 DNA detection was 23 % and 28 %. Complex local therapy with the inclusion of heparin-containing lubricant and a drug containing 5 % dexpanthenol ("Corneregel") combined with systemic therapy with nucleoside analogues in increased daily dosages led to complete relief of objective symptoms within 14 to 28 days. **Conclusions.** EBV and HHV-6 were detected in more than 50 % of cases, which determines systemic antiviral therapy in increased daily dosages and a prolonged course. The pathogenesis of ulcerative defects may be associated with the direct reactivation of HHV-6 and EBV, which requires the use of active reparative therapy from the first days of curation. The phenomenon of a transient viral "surge" detected by PCR during disease course can be observed by adequate systemic therapy and is a normal laboratory pattern indicating the correct tactics.

Keywords: herpetic stromal keratitis, herpetic ulcer, PCR, Epstein–Barr virus, EBV, human herpes virus type 6, HHV-6, PCR, dexpanthenol

For citation: Chernakova G.M., Kleshcheva E.A., Shchegoleva V.I. Stromal Herpetic Keratitis with Ulceration Associated with Reactivation of Epstein–Barr Virus and Human Herpes Virus Type 6: Experience of Diagnosis and Therapy. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(3):665–671. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-665-671

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

There is no conflict of interests

Доминирующей клинической формой офтальмогерпеса переднего отдела глаза является кератит. В случае одновременного поражения стромы и формирования глубокого язвенного дефекта роговичного эпителия развивается одна из тяжелых клинических разновидностей герпетического кератита, обусловленного вирусами простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ-1, 2) — герпетический стромальный кератит с изъязвлением [1–3]. Клиническими признаками развития язвенного стромального поражения могут быть наличие язвенных дефектов эпителия, очаговая или диффузная инфильтрация стромы, складчатость десцеметовой оболочки, преципитация, а также выраженная сосудистая реакция. Гистопатогенез герпетического стромального кератита с изъязвлением включает аутоиммунные реакции и некроз ткани роговицы с формированием глубокого дефекта — язвы [1–3]. Ю.Ф. Майчук и А.А. Каспаров различают отдельную форму глубокого кератита — герпетическую язву роговицы, при которой наблюдается колонизация язвенного дефекта бактериальной и/или грибковой флорой. В свете информации, полученной зарубежными исследователями при применении метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), стало очевидно, что помимо ВПГ герпетические вирусы с выраженной лимфоцитотропностью также могут играть роль в развитии изъязвлений роговицы: вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ) и вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) [4–6]. Отечественные публикации Е.А. Мироновой и соавт. и В.В. Нероева и соавт. указывают на значимую роль ВЭБ и ВГЧ-6 в этиопатогенезе роговичных язвенных поражений [7, 8]. ВЭБ — лимфоцитотропный герпетический вирус, размножающийся преимущественно в эпителии слизистых лимфоидного глоточного кольца; хроническая персистенция ВЭБ обусловливает серьезный вторичный иммунодефицит, который, в свою очередь, может являться фоном для активной продукции ВПГ и других патогенов [9, 10]. ВГЧ-6, согласно работам патологов, реактивируется в эпителии слизистых рото- и носоглотки, а также персистирует в нейронах тройничного и лицевого ганглиев [10, 11]. ВГЧ 6-го типа может иметь значение в развитии и поддержании длительной деэпителизации [7, 8]. Вышесказанное определило цель данной публикации — изучение клинических проявлений герпетических стромальных кератитов с изъязвлением, ассоциированных с реактивацией ВЭБ и ВГЧ-6. Наши наблюдения иллюстрированы клиническими примерами.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под динамическим наблюдением за период с 2013 по 2021 г. находились 172 пациента с офтальмогерпесом переднего отдела глаза, из них у 43 пациентов была определена клиническая форма поражения — герпетический стромальный кератит с изъязвлением, данные пациенты составили целевую когорту. В качестве материала для ПЦР-исследования на наличие ДНК следующих герпесвирусов — вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ), вируса варицелла-зостер (ВВЗ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ), вирусов герпеса человека 6-го и 7-го типа (ВГЧ-6, ВГЧ-7) использовали пробы четырех биологических секретов: соскоба с конъюнктивы («слеза»), соскоба с эпителия щеки («слюна»), венозной крови («кровь») и уретральной порции мочи («моча»). Жалобы и симптомы фиксировали при проведении стандартного офтальмологического обследования до, на фоне терапии и в конце терапии офтальмогерпеса. ПЦР-исследование выполняли до начала терапии и, в зависимости от необходимости, от 2 до 4 раз во время и после терапии. Все исследования проводились в лаборатории ООО «МедЮтас» (заведующая лабораторией кандидат биологических наук Елена Витальевна Коваленко) по соглашению с ООО «Герпетический центр» г. Москвы (главный врач — доктор медицинских наук профессор Татьяна Борисовна Семенова). Выявление ДНК герпесвирусов в биологических секретах проводили методом ПЦР с флуоресцентной детекцией результатов по конечной точке (формат «*Flash*») в качественной и количественной модификации (реагенты предоставлены НПФ «ДНК-технология» и ООО «Изоген», Российская Федерация).

Местная терапия кератита до обращения в «Герпетический центр» характеризовалась бессистемной полипрагмазией. Местная терапия *de novo* острого периода включала инстилляции противовирусного препарата «Офтальмоферон» (в случае, если данный препарат не был назначен ранее) (ЗАО «Фирн-М», Россия) 6 раз в день; нестероидного противовоспалительного препарата «Броксинак» («Сентисс», Швейцария) 2 раза в день, мидриатиков 1–3 раза в день. По мере редукции симптомов кратность всех инстилляций сокращалась, за исключением корнеопротекторов. Корнеопротекторная и репаративная терапия острого периода была представлена лекарственным препаратом «Корнерегель» («Бауш Хелс», Германия) и слезозаменителем «ХИЛОПАРИН-КОМОД®» в частых инстилляциях («Урсафарм Арцнаймиттель ГмбХ», Германия). Выбор корнеопротектора был обусловлен высоким репаративным эффектом 5 % декспантенола (максимальная концентрация данного вещества среди офтальмологических лекарственных средств) в составе препарата «Корнерегель» и доказанными свойствами гепарина [12, 13]. Препарат «Корнерегель» назначали по схеме 4 раза в день в пораженный глаз до стабильной эпителизации (как правило, сроком не менее 10–14 дней), с дальнейшим переходом на 2-кратное пролонгированное применение. В отдаленном периоде пациентам назначали слезозаменитель «Артелак Баланс» («Бауш Хелс», Германия), по схеме 3–4 раза в день в течение 1–2 месяцев в качестве препарата, содержащего цианкобаламин (витамин B_{12}), обладающий нейропротекторным действием в отношении нервных клеток роговицы. Системную противогерпетическую терапию назначали совместно с иммунологом: пероральное использование селективных аналогов нуклеозидов: фамцикловира и валацикловира в повышенных суточных дозировках (стартовая терапия) — фамцикловир 500 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней), далее (поддерживающая терапия) валацикловир в дозе 1 г 3 раза в сутки в течение 10 дней с дальнейшим поэтапным снижением суточных дозировок до 1 г в сутки. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программы SPSS 23-й версии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Доля пациентов с герпетическим стромальным кератитом с изъязвлением составила 25 % (43 пациента из 172), средний срок существования жалоб в данной когорте пациентов составил 61,6 ± 7,5 дня. У каждого пациента могли определяться один или несколько герпесвирусов в биологических секретах. Так, например, если у пациента С. получены положительные результаты детекции ВПГ в слезе и моче, ВГЧ-6 в слюне, эти данные учитывались как продукция двух и более вирусов при анализе моно- и микст-продукции. В зависимости от моно- и микст-продукции все пациенты разделились на три группы: один герпетический вирус в одном или нескольких биологических секретах определялся у 13 пациентов, два и более герпетических вируса — у 28, у 2-х — продукция вирусов не определялась, но по сделанным ранее анализам имелся рост в динамике антител IgG к капсидному белку ВЭБ. Рисунок 1 наглядно отражает значимую долю микст-продукции герпетических вирусов при герпетических стромальных кератитах с изъязвлением.

Для понимания совокупной продукции каждого герпесвируса у пациентов с язвенным стромальным кератитом положительные результаты продукции каждого герпесвируса в разных биологических секретах (например, у того же пациента С. — положительные результаты детекции ВПГ в слезе и моче) учитывались как один положительный результат. Всего было получено 87 совокупных положительных результатов, их них доля ВПГ составила 13 положительных результатов (15 %), ВВЗ — 11 положительных результатов (13 %), ВЭБ — 20 положительных результатов (23 %), ЦМВ — 9 положительных результатов (10 %), ВГЧ-6 — 24 положительных результата (28 %) и ВГЧ-7 — 10 положительных результатов (11 %) ((рис. 2).

Как наглядно продемонстрировано на рисунке 2, ВГЧ-6 и ВЭБ являются наиболее часто определяемыми герпетическими вирусами в исследуемой когорте.



Рис. 1. Доля моно- и микст-продукции герпетических вирусов, определяемая методом ПЦР у пациентов со стромальным герпетическим кератитом (*n* = 43)

Fig. 1. The proportion of mono- and mixed production of herpetic viruses determined by PCR in patients with stromal herpetic keratitis (*n* = 43)

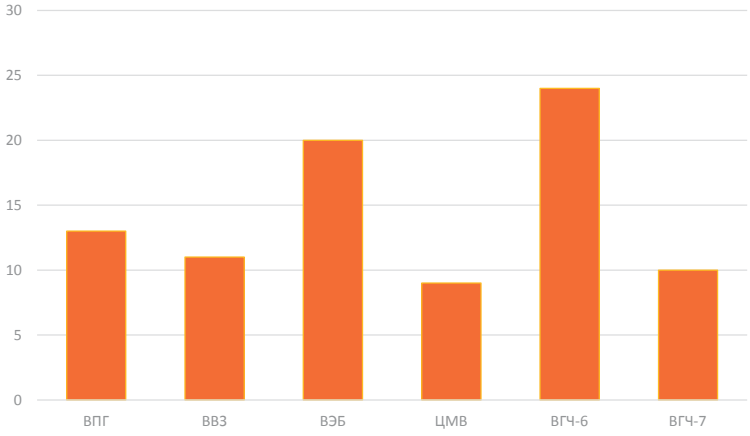


Рис. 2. Частота совокупных положительных результатов детекции методом ПЦР каждого герпесвируса (*n* = 43)

Fig. 2. Frequency of cumulative positive results of PCR detection of each herpesvirus (*n* = 43)

С учетом немалых сроков существования жалоб, обусловленных, как правило, недостаточной предшествующей системной противовирусной терапией, можно предположить, что изначально более высокая продукция ВПГ могла быть подавлена малыми суточными дозами аналогов нуклеозидов, тогда как доля продукции прочих, более устойчивых герпетических вирусов, оставалась высокой. Примечателен факт продукции вируса варицелла-зостер при обычной картине герпетического кератита (без поражения кожи), что свидетельствует о его возможной реактивации без типичной картины Herpes Zoster Ophthalmicus, что следует учитывать при назначении системной противовирусной терапии.

В исследуемой когорте у 22 пациентов (51,1 %) наблюдалась обширная зона изъязвления (2/3 площади поверхности роговицы и более), у 10 пациентов — очаговые изъязвления среднего калибра и у оставшихся 11 — локальные точечные язвенные дефекты. Характерно, что у 23 пациентов данной подгруппы наблюдалось изменение болевой чувствительности в сторону чувства онемения, которое сменялось появлением нормальных болевых ощущений по мере выздоровления и эпителизации, что, по-видимому, связано с нейротропизмом герпетических вирусов и закономерной альтерацией нервных волокон роговицы [14]. На фоне назначаемой системной терапии в повышенных суточных дозировках наблюдался значимый регресс деэпителизации и отека стромы — к 14-му дню терапии у всех пациентов в данной когорте купировался стромальный отек, а площадь изъязвления сократилась. В дальнейшем, в сроки от 14 до 28 дней терапии, у 100 % пациентов объективная биомикроскопическая картина позволяла констатировать реконвалесценцию.

Кроме вышеописанных клинических особенностей язвенных стромальных кератитов при детекции ДНК герпетических вирусов наблюдался феномен транзиторного вирусного «всплеска», который заключался в том, что на фоне назначаемой *de novo* системной противовирусной терапии в повышенных суточных дозировках отмечалось сначала повышение, а затем последовательное понижение и исчезновение герпетических вирусов в биологических секретах, причем повышение количества детектируемых вирусов коррелировало с редукцией выраженности клинических симптомов и жалоб: изъязвлений, инфильтрации стромы, чувства инородного тела, чувства онемения, дискомфорта, светобоязни. Скорее всего, данный феномен связан с детекцией методом ПЦР момента выхода ДНК герпетических вирусов в биологические секреты вследствие массивного лизиса вирус-инфицированных клеток на фоне повышенных доз системной противовирусной терапии аналогами нуклеозидов. Не исключено, что подобный кратковременный феномен (один-два дня) имеет место быть в каждом случае, но без ежедневного мониторинга РТ-ПЦР просто остается вне очевидности. Феномен транзиторного вирусного «всплеска» будет проиллюстрирован ниже в клинических примерах.

Клинический пример 1: герпетический стромальный кератит с изъязвлением, ассоциированный с продукцией вируса Эпштейна — Барр

Пациентка Г-ва, 65 лет. Жалобы на постоянные ночные боли в левом глазу, светобоязнь, низкое зрение левого глаза. Со стороны общего статуса — астения, слабость.

Анамнез заболевания: вышеуказанные жалобы беспокоят в течение 8 месяцев! 1 месяц назад получила

в стационаре курс периокулярных субконъюнктивальных инъекций гентамицина и дексаметазона с отрицательным результатом. Страдает гипотиреозом, постоянно принимает L-тироксин.

Объективно: Vis OS 0,2 н/к, легкая гиперемия OS, блефароспазм, светобоязнь, распространенный интерстициальный отек стромы, два глубоких чистых язвенных дефекта на границе ПОЗ и ЦОЗ, на 11 (меньше по площади) и 14 часах (больший по площади), и один поверхностный от 17 до 18 часов (рис. 3).

Результаты лабораторного обследования: ДНК герпетических вирусов не выявлена. В моче выявлена ДНК *M. hominis*, повышенные титры антител к капсидному белку ВЭБ методом ИФА.

Местная терапия: Броксинак 2 раза в день в течение 2-х месяцев, мидриатики 1–3 раза в день 1 месяц; корнепротекция осуществлялась лекарственным средством «Корнерегель» 4 раза в день 14 дней и затем 2 раза в день еще 14 дней параллельно с препаратом «ХИЛОПАРИН-КОМОД®» 6–8 раз в день 14 дней и далее по понижающей схеме.

Результат терапии: через неделю — полное купирование жалоб (нет боли, светобоязни) при сохранении симптомов (*status ideum,* очаги деэпителизации сохраняются в полном объеме). Отмечается значительное улучшение общего состояния. Промежуточное ПЦР-обследование (через 2 недели после начала терапии) показало продукцию ДНК ВЭБ в слюне в количестве 84 000 коп./мл (транзиторный «всплеск» продукции вируса). В контрольных анализах (через 1,5 месяца) от начала терапии: ДНК ВЭБ не выявлена.

Дальнейшее изменение *status oculorum* можно охарактеризовать как медленное прогредиентное улучшение с постепенной эпителизацией дефектов в течение 3-х месяцев (рис. 4). В периоде стабильной ремиссии пациентке назначали препарат «Артелак Баланс» 3–4 раза в день в течение 1,5 месяцев. Стабильная ремиссия в клиническом течении кератита наблюдается уже 5 лет.

Клинический пример 2: герпетический стромальный кератит с изъязвлением, ассоциированный с продукцией вируса герпеса человека 6-го типа

Пациентка К., 35 лет. Жалобы на низкое зрение на OD, боль, дискомфорт, блефароспазм правого глаза. В общем статусе — астения, слабость.

Анамнез заболевания: считает себя больной в течение 6 месяцев (!), до развития проблем с глазом носила мягкие контактные линзы в течение 10 лет. Перед дебютом кератита на веке левого глаза отмечала появление «корочек» (вероятно, герпетические высыпания). Предшествующая терапия включала местную терапию антибиотиками, противовоспалительными средствами, мидриатиками, комбинациями антибиотиков и глюкокортикоидов без эффекта. Получала ацикловир в виде внутривенных инфузий 250 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней без эффекта. Часто болеет острыми респираторными заболеваниями, страдает хроническим тонзиллитом.

Объективно: Vis OD — счет пальцев у лица, OD раздражен, светобоязнь, блефароспазм, на роговице глубокий кратерообразный дефект, занимающий всю ЦОЗ, с перифокальным валикообразным отеком краев (рис. 5).

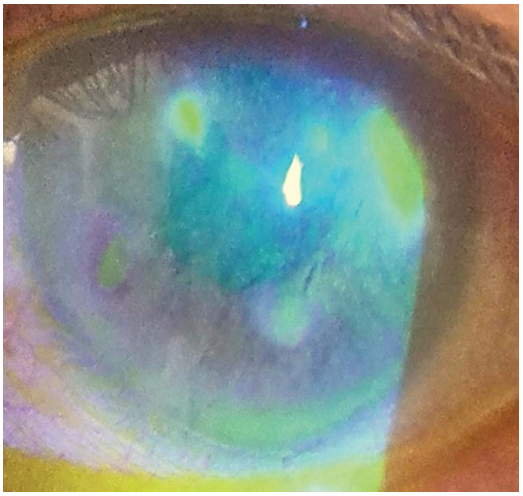


Рис. 3. Биомикроскопическая картина герпетического стромального кератита с изъязвлением: интерстициальный отек стромы, два глубоких чистых язвенных дефекта на границе ПОЗ и ЦОЗ, на 11 (меньше по площади) и 14 часах (больший по площади), и один поверхностный от 17 до 18 часов

Fig. 3. Biomicroscopic picture of herpetic stromal keratitis with ulceration: interstitial edema of the stroma, two deep pure ulcerative defects at 11 h (smaller in area) and 14 h (larger in area), and one superficial from 17 to 18 hours

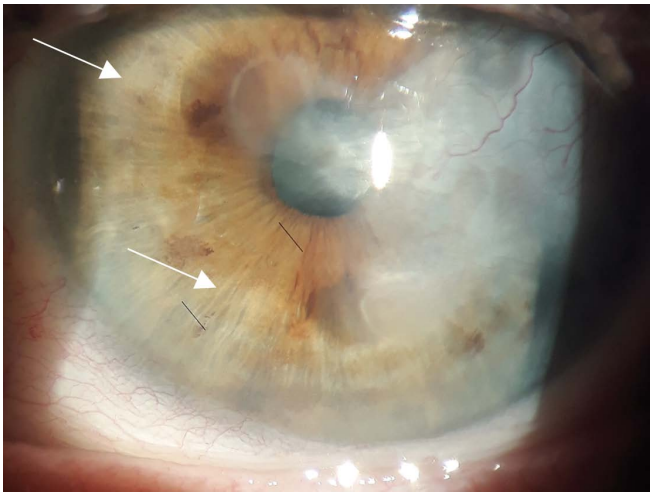


Рис 4. Биомикроскопическая картина через три месяца. Полная эпителизация дефектов со слабовыраженной васкуляризацией с темпоральной стороны наибольшего дефекта на 14 часах. Заметны округлые полупрозрачные помутнения на 11 и 17.30 часах (стрелки)

Fig. 4. Biomicroscopic picture after three months. Complete epithelialization of defects, with weakly expressed vascularization from the temporal side of the largest defect at 14 hours. Rounded translucent opacities are noticeable at 11 and 17.30 h

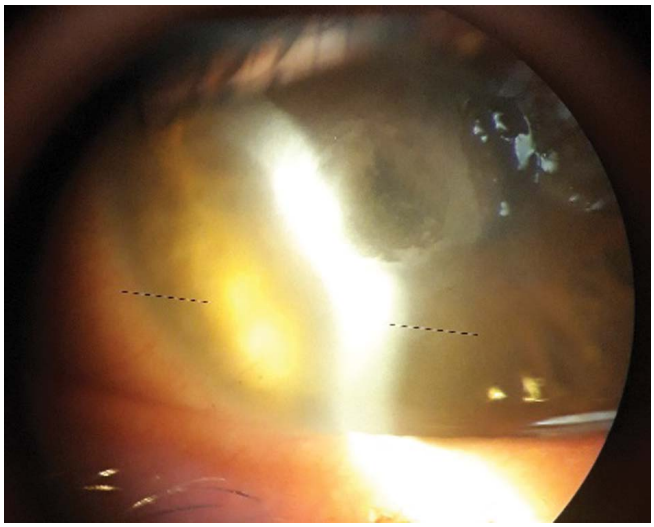


Рис. 5. Биомикроскопическая картина OD: глубокий кратерообразный дефект, занимающий всю ЦОЗ. Роговичный срез утолщен за счет интерстициального отека

Fig. 5. A deep crater-like defect occupying central cornea. The corneal section is thickened due to interstitial edema



Рис. 6. Биомикроскопическая картина эпителизации язвенного дефекта (дефект покрыт свежими грануляциями)

Fig. 6. Biomicroscopic picture of the epithelialization of the ulcerative defect (the defect is covered with fresh granulations)

Результаты лабораторного дообследования: выявлены ДНК ВПГ в слюне и моче, ДНК ЦМВ в слезе и слюне, ДНК ГВЧ-6 в слезе, слюне, крови и моче (табл.). Назначение комплекса системной и местной противовирусной и симптоматической терапии привело к регрессу стромального отека, формированию грануляционного слоя на поверхности бывшей язвы (рис. 6). Взятые примерно в эти сроки промежуточные анализы показали повышение продукции вирусов — транзиторный вирусный «всплеск» (табл.), что совпало с улучшением общего самочувствия. Еще через две недели в анализах наметилась отчетливая тенденция к снижению количества вирусов, а в контрольных обследованиях ДНК вирусов не выявлена. Через 6 месяцев на месте бывшего язвенного дефекта сформировалось полупрозрачное помутнение (рис. 7).

ВЫВОДЫ

Проведенный клинико-лабораторный анализ пациентов с герпетическими стромальными кератитами позволяет сделать ряд значимых заключений.

1. Стромальные герпетические кератиты с изъязвлением могут составлять 1/4 всех клинических форм

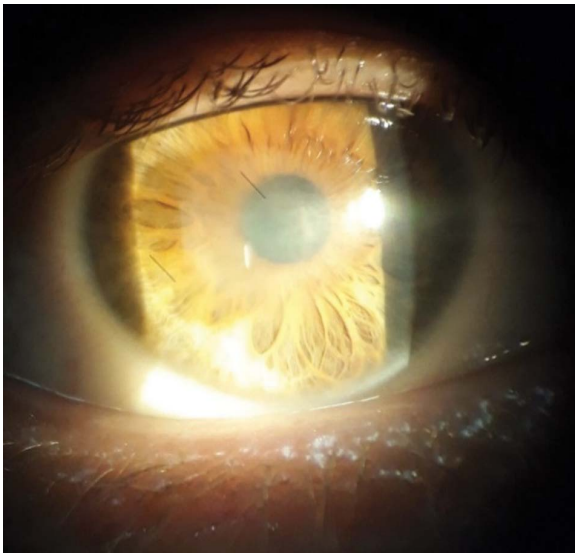


Рис. 7. Полупрозрачное помутнение на месте язвенного дефекта, стабильная ремиссия в течение 3-х лет

Fig. 7. Translucent opacity at the site of the ulcerative defect, stable remission for 3 years

Таблица. Динамика продукции герпес-вируса человека 6-го типа в биологических секретах при стромальном герпетическом кератите с изъязвлением

Table. Dynamics of human herpesvirus type 6 production in biological secretions in stromal herpetic keratitis with ulceration

Среды / Media	Динамика продукции герпес-вируса человека 6-го типа, ПЦР (коп/мл) / Dynamics of human herpesvirus type 6 production, PCR (cop/ml)			
	до терапии / before therapy	во время терапии / during therapy	конец терапии / end point	контроль (в ремиссии) / remission
кровь / Serum	130	4500	Не выявлено / Negative	Не выявлено / Negative
Моча / Urine	14 000	610 000	4900	Не выявлено / Negative
Слюна / Saliva	64 000	32 000	31 000	Не выявлено / Negative
Слеза / Tear	7800	56 000	1600	Не выявлено / Nnegative

офтальмогерпеса переднего отдела глаза, представляя наиболее опасную категорию пациентов с точки зрения угрозы перфорации роговицы. Согласно нашим данным, лимфоцитотропные вирусы ВЭБ и ВГЧ-6 определяются в обследуемой когорте пациентов более чем в 50 % случаев, что закономерно диктует назначение системной противовирусной терапии в повышенных суточных дозировках и пролонгированным курсом.

2. Патогенез формирования стойких язвенных дефектов может быть связан с непосредственной реактивацией ВГЧ-6 и ВЭБ и обусловленного этим истощением витального ресурса клеток роговицы, что требует применения активной корнеопротекторной и репаративной терапии с первых дней лечения данной категории пациентов (комбинация препаратов «Корнерегель» и «ХИЛОПАРИН-КОМОД®»). В дальнейшем, в период реабилитации, восстановительный эффект на нервные клетки роговицы обеспечивает назначение цианкобаламина (витамина B_{12}) в составе препарата «Артелак Баланс», по схеме 3–4 раза в день в течение 1,5 месяца.

3. Феномен транзиторного вирусного «всплеска», обнаруженный в процессе клинико-лабораторной курации пациентов с герпетическим изъязвлением роговицы, может наблюдаться на фоне адекватной системной терапии и является нормальным лабораторным паттерном, свидетельствующим о правильной тактике врача-офтальмолога.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Майчук Ю.Ф. *Герпесвирусные заболевания глаз*. Смоленск: Фармаграфикс; 1997. [Maychuk Yu.F. *Herpesvirus diseases of the eye*. Smolensk: Farmagrafiks; 1997 (In Russ.)].
2. Каспаров А.А. *Офтальмогерпес*. М.: Медицина, 1994. [Kasparov A.A. *Ophthalmogerpes*. Moscow: Meditsina; 1994 (In Russ.)].
3. White M.L., Chodosh J. Herpes simplex virus keratitis: a treatment guideline. American Academy of Ophthalmology; 2014. [обновлено 19 марта 2022; процитировано 19 марта 2022]. Доступно: https://www.aao.org/clinical-statement/herpes-simplex-virus-keratitis-treatment-guideline
4. Okuno T., Hooper L.C., Ursea R., Smith J., Nussenblatt R., Hooks J.J., Hayashi K. Role of human herpes virus 6 in corneal inflammation alone or with human herpesviruses. *Cornea*. 2011;30(2):204–207. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181e2e9be
5. Boto-de-los-Bueis A., Romero Gómez M.P., del Hierro Zarzuelo A., Sanchez E.G., Mediero S., Noval S. Recurrent ocular surface inflammation associated with human herpesvirus 6 infection. *Eye Contact Lens*. 2015;41(3):e11–13. DOI: 10.1097/ICL.0b013e3182a70a1b
6. Yamashita K., Sato R., Fukumoto R., Ofuji Y., Nagamoto T., Kubono H., Kawamura M., Suzuki K. Epstein–Barr viral corneal stromal keratitis occurring during rheumatoid arthritis treatment: a case report. *BMC ophthalmology*. 2022;22(1):31. DOI: 10.1186/s12886-022-02257-6.
7. Миронкова Е.А., Макаров П.В., Слепова О.С., Гундорова Р.А., Кугушева А.Э., Демкин В.В., Садохина Т.С. Инфицированность донорского материала вирусами группы герпеса как возможная причина развития болезни трансплантата при сквозной кератопластике. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012;14(4):48–51. [Mironkova E.A., Makarov P.V., Slepova O.S., Gundorova R.A., Kugusheva A.E., Demkin V.V., Sadokhina T.S. Herpes virus contamination of donor's tissue as a potential etiology of corneal graft disease after penetrating keratoplasty. Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs = *Vestnik transplantologii i iskusstvennyh organov*. 2012;14(4):48–51 (In Russ.)].
8. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Ковалева Л.А., Кричевская Г.И., Балацкая Н.В. Клинические аспекты бактериальной язвы роговицы затяжного течения, роль вирусов герпеса в ее патогенезе, тактика лечения. *Офтальмология*. 2019;16(1S):40–44. [Neroev V.V., Katargina L.A., Kovaleva L.A., Krichevskaya G.I., Balatskaya N.V. Clinical aspects of bacterial corneal ulcer prolonged course, the role of herpes viruses in its pathogenesis, treatment. *Ophthalmology in Russia* = *Oftal'mologiya*. 2019;16(1S):40–44 (In Russ.)] DOI: 10.18008/1816-5095-2019-1S-40-44
9. Kerr J.R. Epstein–Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors. *Journal of clinical pathology*. 2019;72(10):651–658. DOI: 10.1136/jclinpath-2019-205822
10. Chen T., Hudnall S.D. Anatomical mapping of human herpesvirus reservoirs of infection. *Modern pathology*. 2006;19(5):726–737. DOI: 10.1038/modpathol.3800584
11. Ptaszynska-Sarosiek I., Dunaj J., Zajkowska A., Niemcunowicz-Janica A., Krol M., Pancewicz S., Zajkowska J. Post-mortem detection of six human herpesviruses (HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6) in trigeminal and facial nerve ganglia by PCR. *Peer J*. 2019;6:e6095. DOI: 10.7717/peerj.6095
12. Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Слонимский Ю.Б., Слонимский А.Ю., Клещева Е.А., Мезенцева М.В. Новые свойства слезозаместителя, содержащего гепарин, в условиях in vitro (потенциальный противовирусный и противовоспалительный эффект). *Офтальмология*. 2018;15(2):182–188. [Chernakova G.M., Maychuk D.Yu., Slonimsky Yu.B., Slonimskiy A.Yu., Kleshcheva E.A., Mezentseva M.V. New Properties of the Heparin-Containing Drug in vitro (Potential Antiviral and Anti-Inflammatory Effects). *Ophthalmology in Russia* = *Oftal'mologiya*. 2018;15(2):182–188 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-2-182-188
13. Patel M.M., Smart J.D., Nevell T.G., Ewen R.J., Eaton P.J., Tsibouklis J. Mucin/poly(acrylic acid) interactions: a spectroscopic investigation of mucoadhesion. *Biomacromolecules*. 2003;4(5):1184–1190. DOI: 10.1021/bm034028p
14. Hamrah P., Cruzat A., Dastjerdi M.H., Zheng L., Shahatit B.M., Bayhan H.A., Dana R., Pavan-Langston D. Corneal sensation and subbasal nerve alterations in patients with herpes simplex keratitis: an in vivo confocal microscopy study. *Ophthalmology*. 2010;117(10):1930–1936. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.07.010

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ООО «Герпетический центр»
Чернакова Галина Мэлсовна
кандидат медицинских наук, доцент
ул. Гримау, 10а, стр. 2, Москва, 117292, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-9630-6076

ООО «Герпетический центр»
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Клещева Елена Александровна
кандидат медицинских наук, доцент
ул. Гримау, 10а, стр. 2, Москва, 117292, Российская Федерация
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-1392-3432

ООО «Герпетический центр»,
Щеголева Виктория Ивановна
кандидат медицинских наук, дерматолог
ул. Гримау, 10а, стр. 2, Москва, 117292, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-4691-437X

ABOUT THE AUTHORS

Herpesclinic
Chernakova Galina M.
PhD, Associate Professor
Grimau str., 10A, bld. 2, Moscow, 117292, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-9630-6076

Herpesclinic
Russian Medical Academy of Continuing Professional Education»
Kleshcheva Elena A.
PhD, Associate Professor
Grimau str., 10A, bld 2, Moscow, 117292, Russian Federation
2/1 Barricadnaya str., Moscow, 123995, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-1392-3432

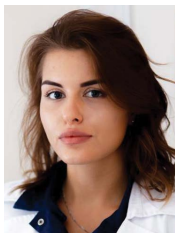
Herpesclinic
Shchegoleva Victoriya I.
PhD, dermatologist
Grimau str., 10A, bld. 2, Moscow, 117292, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-4691-437X

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-672-680

поступила 22.05.22
was received 22.05.22

Преэндотелиальная кератопластика с десцеметорексисом (PDEK), осложненная дислокацией ИОЛ в стекловидное тело. Клинический случай




Ю.Ю. Калинников[1] Т.Х.А. Динь[1,2] А.В. Золотаревский[3] С.Ю. Калинникова[4] С.Х. Нгуен[2]

[1] ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация

[2] Вьетнамская Национальная офтальмологическая больница
ул. Ба Чиеу, 85, Ханой, 100000, Социалистическая Республика Вьетнам

[3] Глазной банк «Айлаб»
Березовая Аллея, 5а, стр. 1–3, Москва, 127273, Российская Федерация

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

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):672–680**

Представлен клинический случай операции преэндотелиальной кератопластики с десцеметорексисом (PDEK) у 72-летнего пациента с буллезной кератопатией, артифакией, оперированной открытоугольной IIIA глаукомой. PDEK — метод эндотелиальной кератопластики, при котором нефункционирующий эндотелиальный слой с десцеметовой мембраной заменяют на донорский материал, состоящий из слоя Дуа, десцеметовой мембраны и эндотелия. В раннем послеоперационном периоде произошла дислокация ИОЛ в стекловидное тело. В данном клиническом случае подробно описана новая техника задней послойной кератопластики и хирургическая тактика, которая была успешно применена в данной ситуации. Изучены клинико-функциональные результаты со сроком наблюдения 6 месяцев.

Ключевые слова: PDEK, DMEK, DSAEK, эндотелиальная дистрофия роговицы, эндотелиальная кератопластика, слой Дуа

Для цитирования: Калинников Ю.Ю., Динь Т.Х.А., Золотаревский А.В., Калинникова С.Ю., Нгуен С.Х. Клинический случай. Преэндотелиальная кератопластика с десцеметорексисом (PDEK), осложненная дислокацией ИОЛ в стекловидное тело. *Офтальмология.* 2022;19(3):672–680. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-672-680

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Pre-Descemet's Endothelial Keratoplasty (PDEK), Complicated by Dislocation of the IOL into the Vitreous. Case Report

Yu.Yu. Kalinnikov[1], T.H. Anh Dinh[1,2], A.V. Zolotarevsky[3], S.Yu. Kalinnikova[4], X.H. Nguyen[2]

[1] A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Delegatskaya str., 20, p. 1, Moscow, 127473, Russian Federation

[2] Vietnam National Eye Hospital
Ba Trieu str., 85, Hanoi, 100000, Socialist Republic of Vietnam

[3] Eye bank "iLab"
Berezovaya Avenue, 5A, bld. 1–3, Moscow, 127273, Russian Federation

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):672–680

This paper presents a case report of Pre-descemet's endothelial keratoplasty (PDEK) performed on a 72-year-old patient diagnosed with bullous keratopathy, artiphakia, operated open-angle IIIA glaucoma. PDEK is a method of endothelial keratoplasty in which the non-functioning endothelial layer with Descemet's membrane is replaced with a donor material consisting of Dua's layer, Descemet's membrane and endothelium. In the early postoperative period the IOL dislocated into the vitreous body. Both the technique of posterior lamellar keratoplasty and the surgical tactics that were successfully applied in this situation are described in detail. Clinical and functional results were studied with a follow-up period of 6 months.

Keywords: PDEK, DMEK, DSAEK, endothelial corneal dystrophy, endothelial keratoplasty, Dua layer

For citation: Kalinnikov Yu.Yu., Dinh T.H. Anh, Zolotarevskiy A.V., Kalinnikova S.Yu., Nguyen X.H. Pre-Descemet's Endothelial Keratoplasty (PDEK), Complicated by Dislocation of the IOL into the Vitreous. Case Report. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3):672–680. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-672-680

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Эндотелиальная кератопластика (ЭК) представляет собой технологию трансплантации роговицы, которая дает возможность селективно заменять пораженный слой эндотелия роговицы. По сравнению со сквозной кератопластикой (СКП) ее проводят через относительно небольшой разрез, что обеспечивает более быстрое восстановление зрения и сохранение структурной целостности глаза [1, 2]. В клинической практике наиболее часто выполняют ЭК по технологии DSAEK или DMEK. DSAEK отличается технической простотой, меньшим количеством осложнений, но при этом не удается добиться максимально возможной остроты зрения [3]. Техника операции DMEK более сложная, процент дезадаптации трансплантата выше, тем не менее отсутствие стромальной ткани позволяет достичь высокой остроты зрения [4]. В связи с этим в настоящее время идет поиск альтернативных хирургических методик, схожих по эффективности, но технически более простых, чем DMEK.

В 2014 году профессор H.S. Dua и соавт. опубликовали статью, в которой сообщили об обнаружении у человека шестого слоя роговицы толщиной около 10–15 мкм, который находится между стромой и десцеметовой мембраной [5]. Этот слой получил название «слой Дуа» или «предесцеметовый слой». Авторы выдвинули гипотезу о возможности использования данного слоя в комплексе с десцеметовой мембраной и эндотелием для задней послойной кератопластики.

В том же 2014 году профессор из Индии Amar Agarwal впервые успешно применил новую технологию преэндотелиальной кератопластики с десцеметорексисом (PDEK) на практике [6]. Он отделил предесцеметовый слой, десцеметовую мембрану и эндотелий от остаточной стромы донорской ткани с помощью техники Big bubble type 1 («большой пузырь»). После этого на роговице реципиента производят десцеметорексис, полученный трансплантат вводят в переднюю камеру глаза и фиксируют воздухом. Операция не требует подбора донора определенного возраста, техника проста, а функциональные результаты сопоставимы с DMEK.

Цель работы: представить клинический случай преэндотелиальной кератопластики с десцеметорексисом (PDEK), осложненной дислокацией ИОЛ в стекловидное тело.

ПАЦИЕНТ И МЕТОДЫ

Больной М., 72 лет, обратился в клинику с жалобами на прогрессирующее снижение остроты зрения и периодическую боль в правом глазу. Со слов больного, проблемы со зрением на обоих глазах имели место в течение последних 10 лет. Диагноз: OD — буллезная кератопатия, артифакия, оперированная открытоугольная IIIA глаукома; OS — артифакия, оперированная открытоугольная IVA глаукома левого глаза. Visus OD = 0,01 н/к, ВГД — 14 мм рт. ст. При биомикроскопии: умеренная смешанная инъекция, конъюнктива гиперемирована,

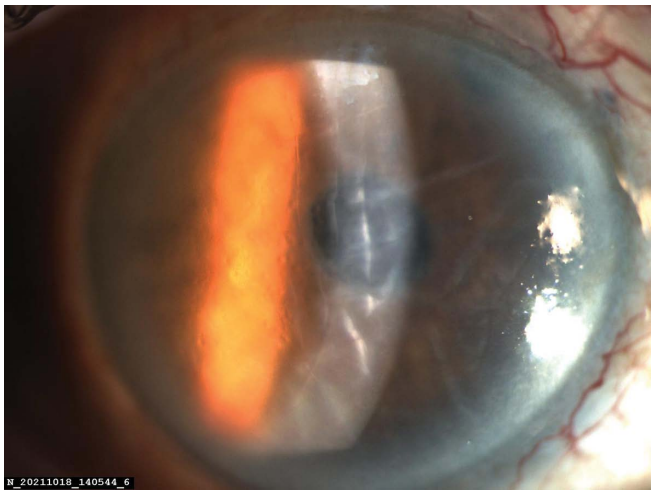


Рис. 1. Биомикроскопическая картина правого глаза до операции

Fig.1. Biomicroscopic picture of the right eye before surgery

роговица отечна, оптический срез утолщен, множественные складки десцеметовой мембраны, единичные эпителиальные буллы. Передняя камера глубокая, влага прозрачная (рис. 1). Visus OS = движение руки у лица, ВГД — 16 мм рт. ст.

Решение о проведении эндотелиальной кератопластики по технологии PDEK было принято с учетом тяжести заболевания и возможности использования донора молодого возраста с большим количеством эндотелиальных клеток, меньшего риска неприлегания пересаживаемого материала и достижения максимальной остроты зрения в послеоперационном периоде.

ТЕХНИКА ОПЕРАЦИИ PDEK

Подготовка глаза реципиента

Операция проводилась под местной субтеноновой анестезией (4 мл, бупивакаин 0,5%). С целью улучшения визуализации удаляли поверхностный эпителий роговицы скарификатором. Затем выполнили основной роговичный тоннельный разрез размером 2,8 мм и 2 боковых парацентеза. Следующим этапом производили круговой десцеметорексис с помощью обратного крючка Сински по предварительной разметке диаметром 8 мм, с учетом вертикального диаметра роговицы — 11,2 мм. Остатки десцеметовой мембраны тщательно удаляли обратным цанговым пинцетом. Для профилактики зрачкового блока в нижнем сегменте формировали базальную колобому радужки с помощью предварительно загнутой инсулиновой иглы и крючка для разворота ИОЛ.

Подготовка кератопластического материала

Материал для восстановления роговицы: возраст донора 36 лет, плотность эндотелиальных клеток — 3125 кл/мм^2. Корнеосклеральный диск разместили эндотелием кверху на пластиковое основание. Иглу 30G, соединенную с 5-мл шприцем, заполненным стерильным воздухом, ввели со стороны склерального кольца в средние слои стромы (скошенный кончик иглы направлен к эндотелию). Воздух вводили в роговицу до тех пор, пока не сформировался большой пузырь 1-го типа, затем выполнили парацентез пузыря, ввели краситель трипановый синий и по кругу пузыря с помощью ножниц выкроили отслоенную ткань. Полученный кератопластический материал диаметром 7,5 мм заправили в стеклянный картридж для последующего введения в переднюю камеру глаза.

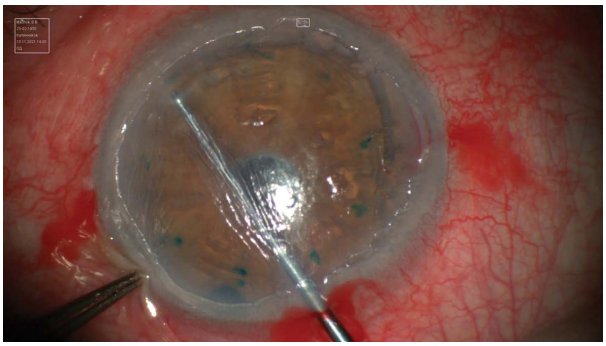
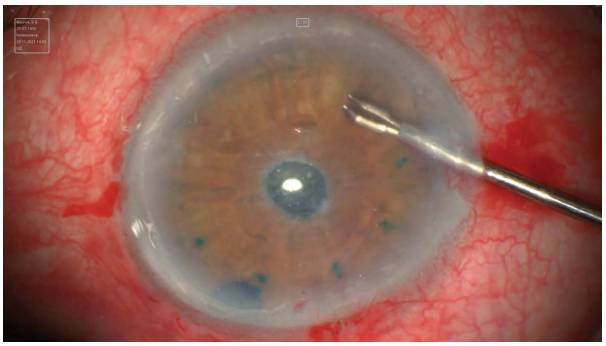
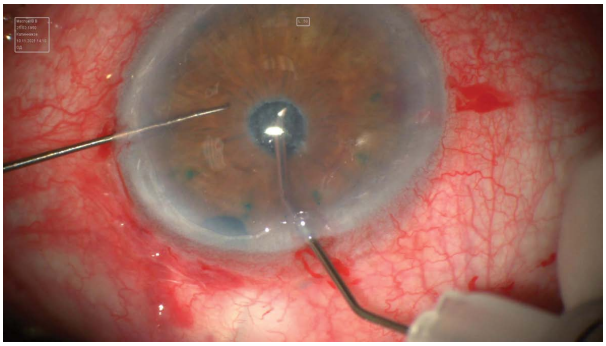
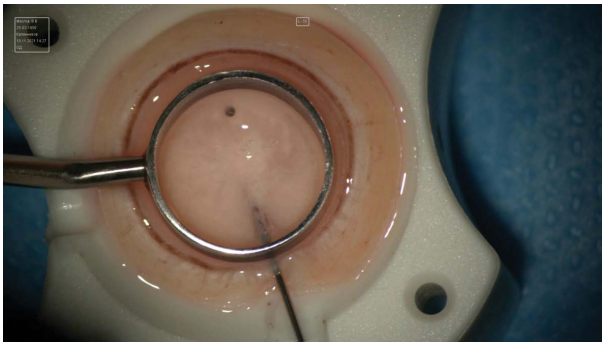
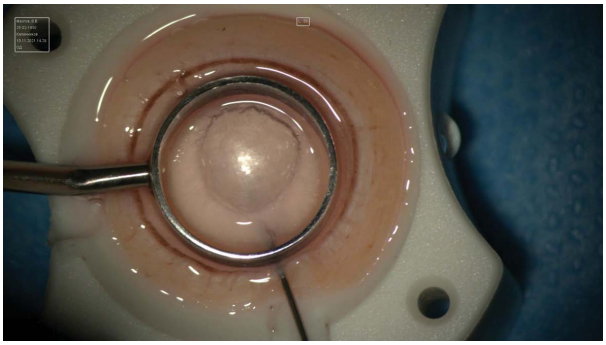
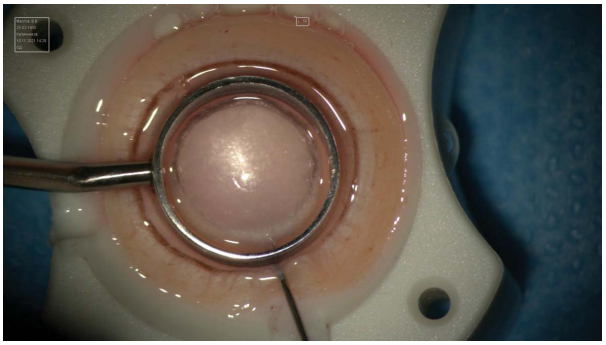
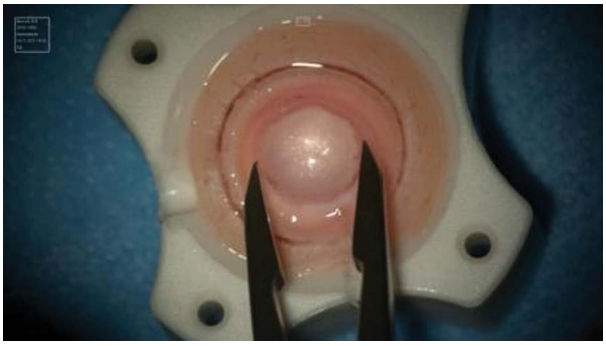
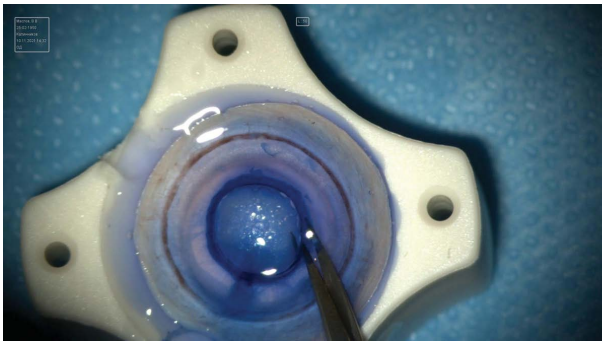
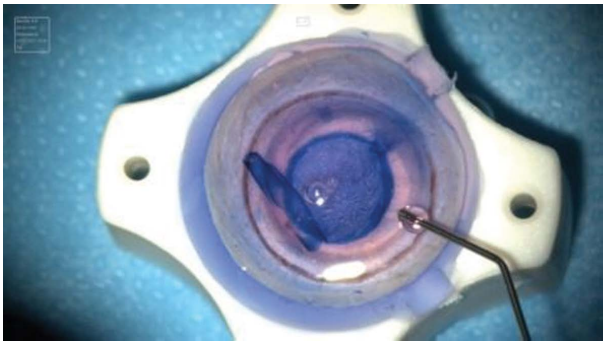
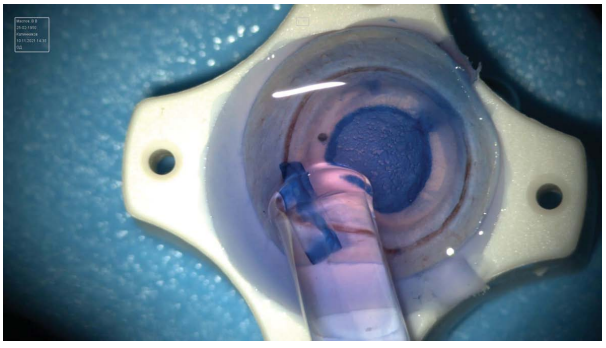
В передней камере пересаживаемый материал расправили и центрировали путем легких ударов канюлей и шпателем по наружной поверхности роговицы. Ввели газовоздушную смесь (20 % SF6) для плотного прилегания к стромальному ложу. Наложили узловые швы (нейлон 10/0) на основные разрезы для полной герметизации (рис. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В первые сутки после операции при биомикроскопическом исследовании наблюдалась смешанная инъекция сосудов глазного яблока, частичная резорбция отека роговицы, кератопластический материал полностью прилежал на всем протяжении, однако воздух в передней камере (ПК) полностью отсутствовал, а край гаптики ИОЛ визуализировался в плоскости зрачка. Vis OD = счет пальцев у лица. ВГД 10 мм рт. ст. В-сканирование показало смещение ИОЛ в переднюю треть стекловидного тела. По результатам ОКТ пересаженный материал прилегал к задним слоям роговицы на всем протяжении.

Несмотря на то что ИОЛ до операции находилась в капсульном мешке и в правильном положении, мы предполагаем, что причинами послеоперационного осложнения явились не выявленная ранее слабость цинновых связок и миграция газовоздушной смеси через большую колобому радужки, что привело к дислокации ИОЛ. Было принято решение через 2 недели после операции PDEK в плановом порядке выполнить переднюю витрэктомию, центрацию и подшивание ИОЛ к радужке. Для расширения зрачка интраоперационно установили 4 ирис-ретрактора. Через прокол склеры в *pars plana* шпателем была поднята ИОЛ и прижата в горизонтальном положении в плоскости зрачка. Выполнили шовную фиксацию ИОЛ к радужке с использованием скользящих узлов (9/0, полипропилен). Измененный фимозированный капсульный мешок был рассечен изогнутыми остроконечными цанговыми ножницами. Витреотомом удалены часть капсульного мешка и стекловидного тела в передних отделах глаза (рис. 3).

Через 1,5 месяца после кератопластики: OD Vis = 0,01 sph -3,0 cyl -6,0 axis 120° = 0,28; ВГД: 20 мм рт. ст.; ПЭК: 2343 кл/мм^2. При биомикроскопическом исследовании: умеренная конъюнктивальная инъекция, роговица прозрачна во всех слоях, без признаков отека стромы. Пересаженная роговичная ткань прозрачная, на ОКТ полностью прилежит к задней поверхности роговицы

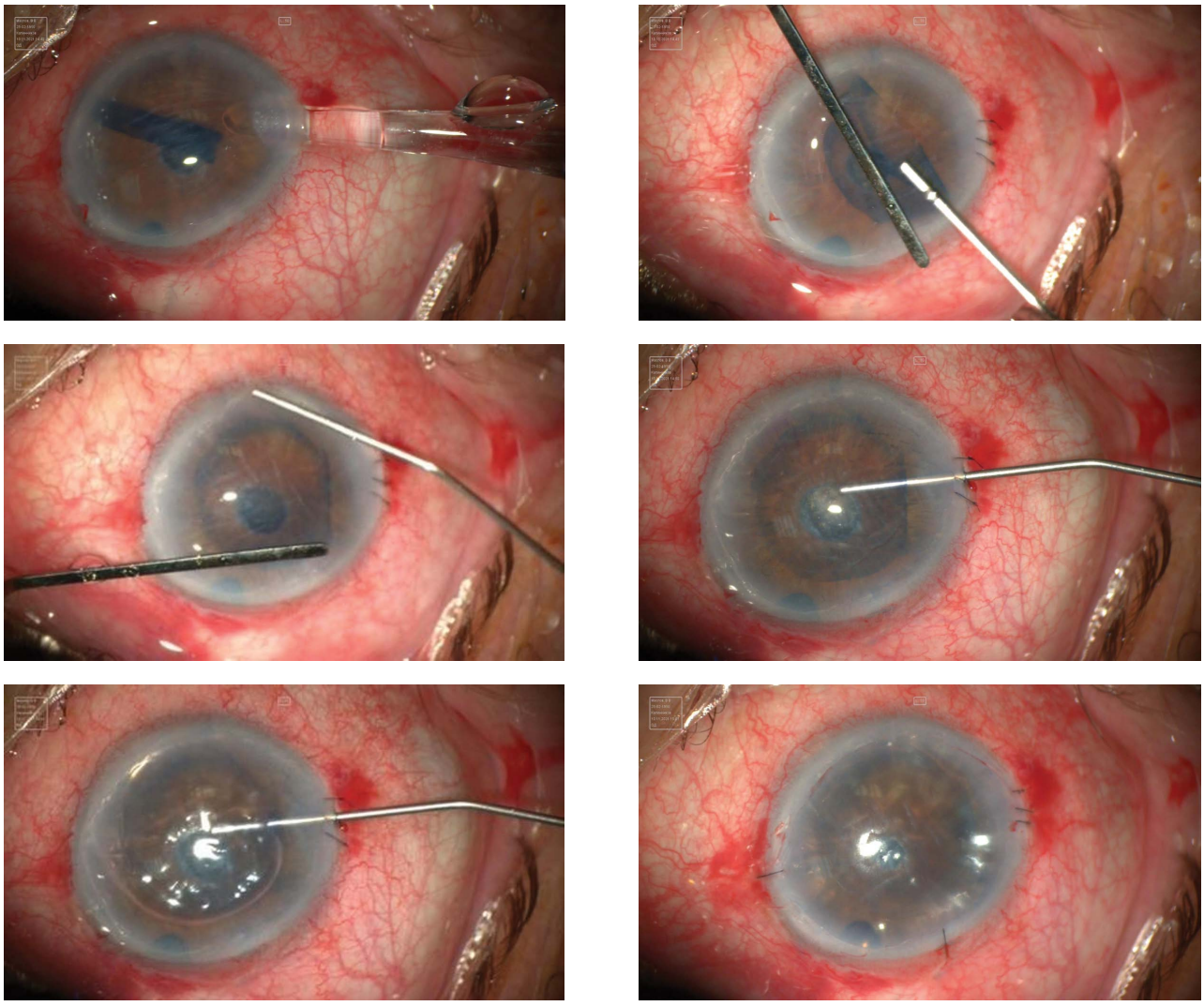


Рис. 2. Операция — преэндотелиальная кератопластика с десцеметорексисом (PDEK)

Fig. 2. Operation — Preendothelial Keratoplasty with Descemetorhexis (PDEK)

(рис. 4), пахиметрия — 560 мкм. ИОЛ центрирована, розовый рефлекс с глазного дна.

Через 6 месяцев после операции отмечена положительная динамика, субъективное улучшение зрения. OD Vis = 0,01 sph -3,0 cyl -6,0 axis 120° = 0,5–0,6; ВГД: 20 мм рт. ст.; ПЭК: 2215 кл/мм^2. Глаз спокоен, роговица прозрачная. ОКТ переднего отрезка: пахиметрия — 555 мкм, пересаженная ткань полностью прилежит к задним слоям роговицы (рис. 5). ИОЛ в правильном положении, фиксирована к радужке швами, с глазного дна розовый рефлекс. Глазное дно: глаукомная атрофия зрительного нерва, ЦХРД (сухая форма) (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Благодаря высоким функциональным результатам операция DMEK для многих хирургов является предпочтительной методикой лечения буллезной кератопатии. Однако трудность выкраивания трансплантата, сложность при манипуляции с тонкой изолированной десцеметовой мембраной, что требует мастерства и деликатности от хирурга, и относительно большой процент отслойки трансплантата препятствуют активному выполнению данного вида ЭК. Так, необходимость повторного введения воздуха наблюдалось у 5 из 15 пациентов после DMEK [7]. Кроме того, наличие такой сопутствующей патологии у пациентов с ЭД, как несостоятельность иридохрусталиковой диафрагмы, оперированная глаукома, авитрия, являются относительными противопоказаниями для проведения DMEK [8]. В связи с тем что при DMEK используют довольно тонкий трансплантат, высока вероятность его неполного прилегания и дислокации в задний сегмент глаза, так как газовоздушная смесь не удерживается в передней камере и смещается в заднюю камеру через дефекты иридохрусталиковой диафрагмы. Наличие глаукомы значительно снижает процент успешности выполнения DMEK [9]. Так, F.W. Price Jr и соавт. сообщали о возможности миграции трансплантата по трубке антиглаукомного

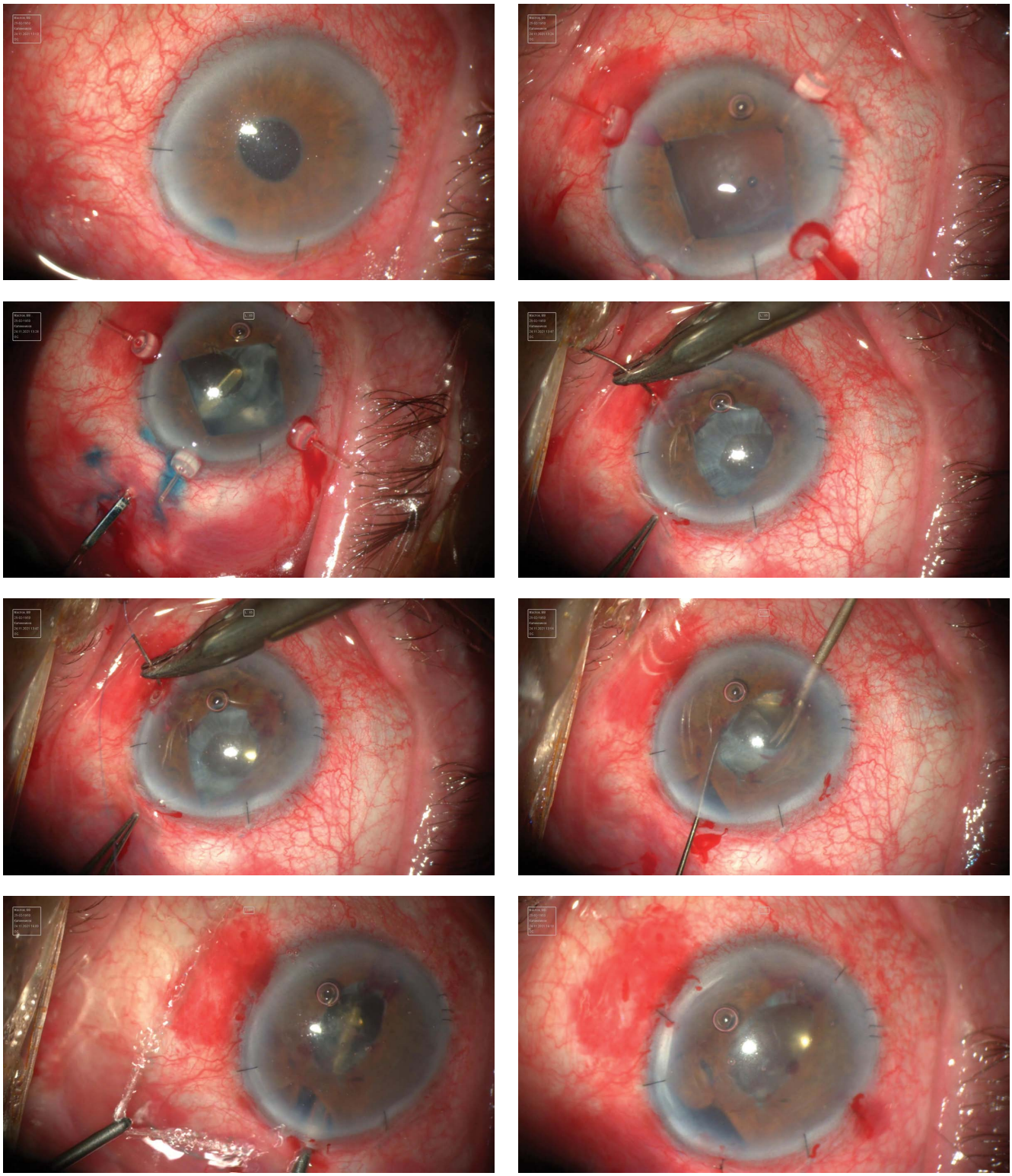


Рис. 3. Операция — передняя витрэктомия, подшивание и центрирование ИОЛ (2 недели после PDEK)

Fig. 3. Operation — anterior vitrectomy, suturing and centering the IOL (2 weeks after PDEK)

имплантата в отверстие склерэктомии при повышенном давлении в передней камере во время расправления трансплантата [10]. На глаукомных глазах часто присутствуют передние периферические синехии и мелкая передняя камера, которые мешают провести необходимые хирургические манипуляции в полном объеме [8]. При проникающих и непроникающих антиглаукомных операциях возрастает риск перемещения газовоздушной

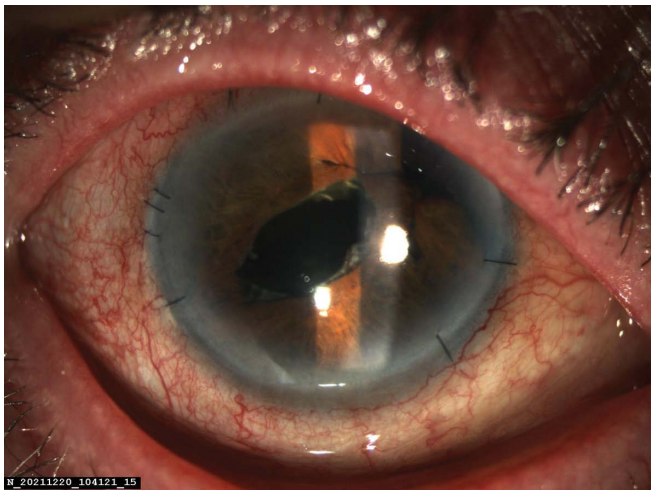


Рис. 4. Глаз пациента через 1,5 месяца после PDEK

Fig. 4. Patient's eye 1.5 months after PDEK

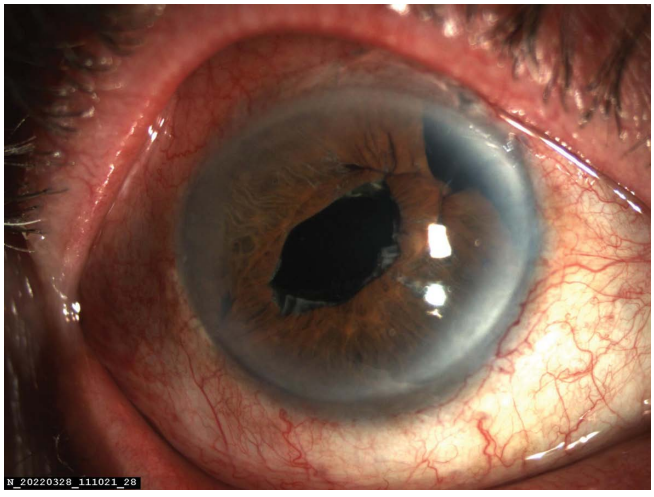


Рис. 6. Глаз пациента через 6 месяцев после операции PDEK

Fig. 6. Patient's eye 6 months after PDEK surgery

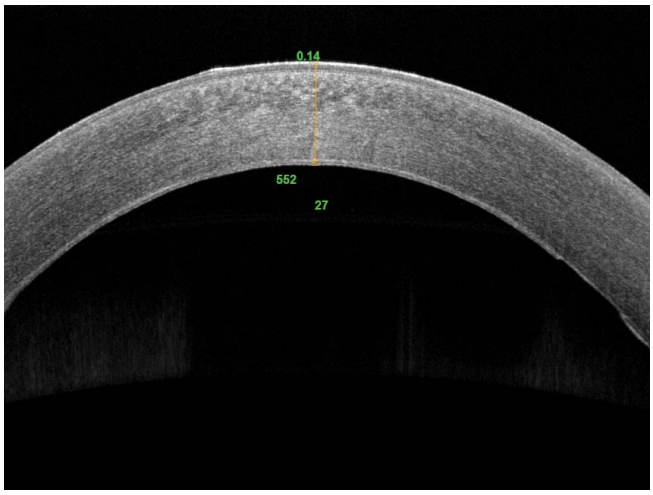


Рис. 5. ОКТ переднего отрезка: трансплантат полностью прилежит к задним слоям роговицы (6 месяцев после PDEK)

Fig. 5. OCT of the anterior segment: the graft is completely adjacent to the posterior layers of the cornea (6 months after PDEK)

смеси под склеральный лоскут, в связи с этим происходит неполная адгезия трансплантата к строме и возрастает процент образования периферических отслоек трансплантата. При близком расположении шунта в передней камере относительно задней поверхности роговицы не исключается риск механического повреждения эндотелиальных клеток шунтом, что приводит к развитию недостаточности трансплантата и требует проведения повторной кератопластики.

Следует отметить, что количество пациентов с буллезной кератопатией, артифакией и ранее оперированной глаукомой быстро растет. В 1980-х и 1990-х годах только 3 % пациентов с псевдофакичным отеком роговицы были прооперированы ранее по поводу глаукомы, тогда как в период с 2003 по 2005 г. количество пациентов с вышеуказанной сочетанной патологией возросло в 10 раз (у 33 % пациентов была проникающая АГО) [11]. Кератопластика и глаукома всегда были взаимосвязанными процессами: глаукома может спровоцировать декомпенсацию роговицы и ускорить отторжение трансплантата, в то время как кератопластика может усложнить контроль внутриглазного давления (ВГД) в связи с длительным применением кортикостероидных капель [12]. Таким образом, наличие сопутствующей глаукомы создает множество дополнительных интраоперационных и послеоперационных трудностей, которые требуют повышенного внимания со стороны хирурга на всех этапах ведения таких пациентов.

До открытия предесцеметового слоя (слоя Дуа) офтальмологи отдавали предпочтение DSAEK для осложненных случаев эндотелиальной хирургии [8]. Однако DSAEK не дает высоких зрительных результатов [3]. PDEK является относительно новой техникой, применяемой для лечения эндотелиальных дисфункций роговицы [6]. Благодаря наличию в составе донорского трансплантата слоя Дуа с десцеметовой мембраной и эндотелиальными клетками трансплантат при PDEK ведет себя в передней камере подобно трансплантату при DSAEK, быстро расправляется и центрируется в передней камере. Бóльшая толщина трансплантата при PDEK, чем трансплантата при DMEK, создает дополнительную прочность и способствует лучшей адгезии к строме роговицы реципиента, не снижая при этом остроту зрения, так как слой Дуа имеет толщину всего лишь в 15–25 мк [5]. Трансплантат PDEK, полученный от молодых доноров с большим количеством эндотелиальных клеток, способствует лучшему состоянию трансплантата [13]. Технической трудностью является этап получения трансплантата PDEK. Есть вероятность разрыва трансплантата на этапе пневмодиссекции в случае неопытности хирурга [14]. Однако по длительности выкраивания и освоения техника PDEK превосходит DMEK.

В представленном клиническом случае, осложненном сопутствующей оперированной глаукомой, артифакией со слабостью цинновых связок, фимозом капсулы хрусталика, большой колобомой радужки, для ЭК была выбрана технология PDEK. Несмотря на смещение пузыря газовоздушной смеси в заднюю камеру, в первые сутки понадобилось несколько часов для полной адгезии кератопластического материала к задним слоям роговицы. Объяснением такой эффективной адгезии может быть наличие слоя Дуа. Восстановление прозрачности роговицы реципиента наступило уже к 14-му дню после PDEK. Выбранный диаметр кератопластического материала (7,5 мм) был оптимальным для небольшого размера (11,2 мм) роговицы пациента. Высокая плотность эндотелиальных клеток и молодой возраст донора являлись важным фактором выживаемости пересаженной роговичной ткани и реэндотелизации периферии роговицы реципиента. К сожалению, выраженный дооперационный отек роговицы не позволил полноценно оценить состояние цинновых связок и размер базальной колобомы, что потребовало проведения дополнительного хирургического вмешательства в раннем послеоперационном периоде. Был высок риск отслоения трансплантата. Однако, несмотря на активные манипуляции в передней камере, пересаженная роговичная ткань сохранила свое положение, оставалась прозрачной, а потеря эндотелиальных клеток не была значительной. Через 1,5 месяца после кератопластики острота зрения восстановилась до максимально возможной с учетом сопутствующей патологии и сохранялась такой до 6 месяцев наблюдения.

ВЫВОДЫ

В настоящее время DMEK/DSAEK являются наиболее популярными методами лечения эндотелиальных дисфункций роговицы. Представленный клинический случай указывает на то, что в осложненных случаях альтернативной операцией выбора может быть преэндотелиальная кератопластика с десцеметорексисом (PDEK). Стоит отметить, что функциональные результаты при PDEK аналогичны DMEK, но превосходят DSAEK. Трансплантат толще, чем DMEK, что делает его менее склонным к смещению в случае повреждения иридохрусталиковой диафрагмы, и обладает лучшей адгезией за счет слоя Дуа. Техника формирования трансплантата для PDEK намного проще и быстрее, чем для DMEK, однако требуется отработка навыков хирурга, чтобы избежать разрыва трансплантата на этапе пневмодиссекции.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Калинников Ю.Ю. — идея и концепция публикации, хирургия, написание и редактирование текста;
Динь Т.Х.А. — идея и концепция публикации, написание текста, оформление библиографии;
Золотаревский А.В.— идея и концепция публикации;
Калинникова С.Ю. — написание текста, оформление библиографии; подготовка иллюстраций;
Нгуен С.Х — сбор и обработка материала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Elder M.J., Stack R.R. Globe rupture following penetrating keratoplasty: how often, why, and what can we do to prevent it? *Cornea*. 2004;23:776–780. DOI: 10.1097/01.ico.0000133996.99520.c4
2. Terry M.A. Trauma and wound rupture in endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2008;27:127–128. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31806c7981
3. Koenig S.B., Covert D.J., Dupps W.J. Jr. Visual acuity, refractive error, and endothelial cell density six months after Descemet stripping and automated endothelial keratoplasty (DSAEK). *Cornea*. 2007 Jul;26(6):670–674. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3180544902
4. Price M.O., Giebel A.W., Fairchild K.M. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective multicenter study of visual and refractive outcomes and endothelial survival. *Ophthalmology*. 2009 Dec;116(12):2361–2368. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.07.010
5. Dua H.S., Faraj L.A., Said D.G. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*. 2013 Sep;120(9):1778–1785. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.01.018
6. Agarwal A., Dua H.S., Narang P. Pre-Descemet's endothelial keratoplasty (PDEK). *Br J Ophthalmol*. 2014 Sep;98(9):1181–1185. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2013-304639
7. Guerra F.P., Anshu A., Price M.O. Endothelial keratoplasty: fellow eyes comparison of Descemet stripping automated endothelial keratoplasty and Descemet membrane endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2011 Dec;30(12):1382–1386. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31821ddd25
8. Anshu A., Price M.O., Tan D.T. Endothelial keratoplasty: a revolution in evolution. *Surv Ophthalmol*. 2012 May-Jun;57(3):236–252. DOI: 10.1016/j.survophthal.2011.10.005
9. Cohen E., Trinh T., Santaella G. Four-Year Survival of Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty in Patients With Previous Glaucoma Surgery. *Am J Ophthalmol*. 2020 Oct;218:7–16. DOI: 10.1016/j.ajo.2020.05.020
10. Price Jr F.W., Price M.O. (eds) DSEK: What You Need to Know About Endothelial Keratoplasty. Thorofare, NJ, Slack Inc., 2009.
11. Price M.O., Price F.W. Keratoplasty with Glaucoma—Survive or Dive? *US Ophthalmic Review*. 2016;9(1):23–24.
12. Vajaranant T.S., Price M.O., Price F.W. Visual acuity and intraocular pressure after Descemet's stripping endothelial keratoplasty in eyes with and without preexisting glaucoma. *Ophthalmology*. 2009;116:1644–1650. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.05.034
13. Agarwal A., Agarwal A., Narang P. Pre-Descemet Endothelial Keratoplasty With Infant Donor Corneas: A Prospective Analysis. *Cornea*. 2015 Aug;34(8):859–865. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000486
14. Pereira N.C., Forseto A.D.S., Maluf R.C.P. Pre-Descemet's endothelial keratoplasty: a simple, Descemet's membrane scoring technique for successful graft preparation. *Br J Ophthalmol*. 2022 Jun;106(6):786-789. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-317613

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Калинников Юрий Юрьевич
доктор медицинских наук, профессор кафедры глазных болезней
ул. Делегатская, 20/1, Москва, 127473, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-7624-7163

ABOUT THE AUTHORS

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Kalinnikov Yuri Y.
MD, Professor Eye diseases department
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-7624-7163

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Вьетнамская Национальная офтальмологическая больница
Динь Тхи Хоанг Ань
аспирант кафедры глазных болезней, врач-офтальмолог
ул. Делегатская, 20/1, Москва, 127473, Российская Федерация
ул. Ба Чиеу, 85, Ханой, 100000, Социалистическая Республика Вьетнам
https://orcid.org/0000-0002-1774-3439

Глазной банк «Айлаб»
Золотаревский Андрей Валентинович
доктор медицинских наук, профессор, директор
Березовая Аллея, 5а, стр. 1–3, Москва, 127273, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-2415-1404

ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Калинникова Светлана Юрьевна
аспирант, врач-офтальмолог
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-9109-2400

Вьетнамская Национальная офтальмологическая больница
Нгуен Суан Хиеп
доктор медицинских наук, профессор, директор
ул. Ба Чиеу, 85, Ханой, 100000, Социалистическая Республика Вьетнам

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Vietnam National Eye Hospital
Dinh Thi Hoang Anh
postgraduate student, ophthalmologist.
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation
Ba Trieu str., 85, Hanoi, 100000, Socialist Republic of Vietnam
https://orcid.org/0000-0002-1774-3439

Eye Bank “iLab”
Zolotarevskiy Andrey V.
MD, Professor, director
Berezovaya ave., 5A, bld. 1–3, Moscow, 127273, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-2415-1404

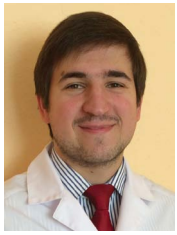
S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Kalinnikova Svetlana Yu.
postgraduate student, ophthalmologist
Beskudnikovsky blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-9109-2400

Vietnam National Eye Hospital
Nguyen Xuan Hiep
DSc, Professor, director
Ba Trieu str., 85, Hanoi, 100000, Socialist Republic of Vietnam

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-681-686

поступила 01.11.21
was received 01.11.21

Применение метода MALDI-TOF масс-спектрометрии в определении возбудителя эндофтальмита. Клинический случай


А.В. Лизунов[1] В.О. Пономарев[1] В.Н. Казайкин[1]

С.М. Розанова[2], М.В. Кырф[2], Д.Г. Хасанова[1]

[1] АО «Екатеринбургский центр МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова»
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

[2] ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр»
ул. 8 Марта, 78в, Екатеринбург, 620144, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):681–686**

Инфекционный эндофтальмит (ЭФ) — серьезная проблема современной офтальмологии, способная приводить к необратимым последствиям для зрительных функций пациента. Вовремя поставленный диагноз и своевременно начатое лечение — ключ к успешному разрешению патологического процесса и увеличению шансов на хороший функциональный результат. В настоящее время одним из актуальнейших методов быстрой и точной диагностики возбудителя является метод матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации с времяпролетной масс-спектрометрией (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization. Time Of Flight Mass-Spectrometry, или MALDI-TOF MS) — десорбционный метод, направленный на определение массы исследуемых «неизвестных» молекул путем ионизации с последующим разделением и определением соотношения их массы к заряду (m/z) положительных и отрицательных ионов. Метод позволяет ионизировать биологические макромолекулы (пептиды, белки, ДНК, олигонуклеотиды, олиго- и липополисахариды и др.) в присутствии особого вещества — матрицы — под воздействием лазера. Полученные ионы разделяются во времяпролетном анализаторе за счет разной скорости перемещения, обратно пропорциональной массе иона. На основании информации о пути перемещения иона от источника ионизации до детектора, а также о времени этого перемещения вычисляется скорость движения иона и отношение массы к заряду (m/z) для каждого иона: чем тяжелее молекула, тем больше по длительности ее полет. Для идентификации бактерий определяется спектр белков напрямую из бактериальной клетки без предварительной длительной пробоподготовки. Для каждого вида микроорганизмов формируется характерный набор белков (биомаркеров), полученный на основе анализа не менее 50 масс-спектров этого вида (практически 100 % точность). Подобный механизм приводит к тому, что разные биологические микроорганизмы формируют паттерны, или спектры, что позволяет идентифицировать их по типу «отпечаток пальца», при этом время самого исследования обычно не превышает нескольких минут. В данной статье представлен клинический случай использования MALDI-TOF MS в диагностике эндофтальмита.

Ключевые слова: MALDI-TOF MS, эндофтальмит, бактериология

Для цитирования: Лизунов А.В., Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Розанова С.М., Кырф М.В., Хасанова Д.Г. Применение метода MALDI-TOF масс-спектрометрии в определении возбудителя эндофтальмита. Клинический случай. *Офтальмология.* 2022;19(3):681–686. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-681-686

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Application of the MALDI-TOF Mass Spectrometry Method in the Determination of the Causative Agent of Endophthalmitis. Clinical Case

A.V. Lizunov[1], V.O. Ponomarev[1], V.N. Kazaykin[1], S.M. Rozanova[2], M.V. Kirf[2], D.G. Hasanova[1]

[1] Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
A. Bardina str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

[2] Clinical and Diagnostic Center
8 Marta str., 78V, Ekaterinburg, 620144, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):681–686

Infectious endophthalmitis (EF) is a serious problem in modern ophthalmology, which can lead to irreversible consequences for the patient's visual functions. Timely diagnosis and timely treatment are the "key" to the successful resolution of the process. Matrix-assisted laser desorption/ionization method using matrix laser desorption/ionization. Time-of-flight mass spectrometry, or MALDI-TOF MS, aimed at determining the mass of the investigated "unknown" molecules by ionization, followed by separation and determination of the ratio of their mass to charge (m/z) with positive and negative signs. The method allows ionizing biological macromolecules (peptides, proteins, DNA, oligonucleotides, oligo- and lipopolysaccharides, etc.) as part of a special substance — a matrix — under the influence of a laser. The resulting ions are separated during the time-of-flight analyzer due to different velocity of movement, inversely proportional to the mass of the ion. Based on the source of the ionization source before the detector, the speed of movement and the ratio of mass to charge (m/z) for each ion are calculated: the heavier the molecule, the longer its flight duration. To identify bacteria, the spectrum of proteins is determined directly from the bacterial cell without preliminary long-term sample preparation. For each type of microorganism, a characteristic set of proteins (biomarkers) is formed, obtained on the basis of analysis of at least 50 mass spectra of this type (almost 100 % accuracy). This mechanism leads to the fact that different biological microorganisms form patterns, or spectra, which makes it possible to identify them by the type of "fingerprint", while the research time itself is usually not several minutes. This article presents a clinical case of the use of MALDI-TOF MS in the diagnosis of endophthalmitis.

Keywords: MALDI-TOF MS, endophthalmitis, bacteriology

For citation: Lizunov A.V., Ponomarev V.O., Kazaykin V.N., Rozanova S.M., Kirf M.V., Khasanov D.G. Application of the MALDI-TOF Mass Spectrometry Method in the Determination of the Causative Agent of Endophthalmitis. Clinical Case. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3):681–686. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-681-686

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционный эндофтальмит (ЭФ) — серьезная проблема современной офтальмологии, способная приводить к необратимым последствиям для зрительных функций пациента [1]. Вовремя поставленный диагноз и своевременно начатое лечение — ключ к успешному разрешению патологического процесса и увеличению шансов на хороший функциональный результат [2]. Правильно выбранная тактика во многом базируется на этиотропном подходе при определении возбудителя. Выявление этиологии инфекционного процесса в микробиологии, как правило, осуществляется традиционными бактериологическими методами, которые включают идентификацию возбудителя и определение его чувствительности к антибактериальным препаратам. В силу ряда обстоятельств (количество и качество собранного материала для бактериологического посева, условия транспортировки, особенности культивирования микроорганизма и многое другое) около 50 % результатов посевов оказываются отрицательными. Более того, стандартные методики идентификации возбудителя занимают, как правило, более 2 суток, в лучшем случае 24 часа. Вышеописанные методы верификации микрофлоры сформировали лечебный подход, заключающийся в превентивно начатом лечении — использовании АБ, перекрывающих весь спектр возможных возбудителей ЭФ [3–5]. В настоящее время, в эру развития современных технологий, такой подход требует совершенствования, так как точность и время — основополагающие характеристики успеха в лечении этого грозного инфекционного заболевания.

MALDI Biotyper — программно-аппаратный комплекс, предназначенный для быстрой идентификации микроорганизмов с использованием MALDI-ToF масс-спектрометров серии FLEX производства Bruker. Метод выявляет уникальный набор белков исследуемых микроорганизмов — своеобразный «отпечаток пальца». Идентификация микроорганизма происходит в основном по рибосомальным белкам, которые встречаются во всех микроорганизмах. Как следует из названия, масс-спектрометр — прибор, позволяющий измерять массу вещества. Проще говоря, масс-спектрометр — очень точные и чувствительные весы, способные «взвешивать» различные молекулы, в частности пептиды, белки, нуклеиновые и жирные кислоты [6–8]. Платформы для MALDI идентифицируют микроорганизмы, сопоставляя профили их белков с профилями, содержащимися в зарегистрированной базе данных (содержит 2800+ видов микроорганизмов) [9–11]. Результат может быть

получен в тот же день (за четыре часа вместо 10–20 часов), и это позволяет быстрее начать лечение. По сравнению с традиционными биохимическими методами это дает выигрыш в скорости, цене и точности.

В 2002 году за разработку метода идентификации и анализа биологических макромолекул японский инженер K. Tanaka получил Нобелевскую премию в области химии, и можно сказать, что с этого моменты началась эпоха MALDI в клинической микробиологии.

В офтальмологии MALDI-TOF MS также применяется в качестве метода диагностики, в частности при верификации возбудителя, находящегося в витреальной полости при ЭФ, в том числе на экспериментальных моделях [12–14]. Быстрая идентификация микроорганизмов при бактериальных эндофтальмитах имеет решающее значение при лечении пациентов.

ПАЦИЕНТ И МЕТОД

В качестве примера применения масс-спектрометрии в клинической практике демонстрируется клинический случай пациента Екатеринбургского центра МНТК «Микрохирургия глаза» с диагнозом «эндофтальмит», этиология которого была верифицирована с помощью метода MALDI. Субстратом послужил аспират стекловидного тела.

Диагностика проведена на базе государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Клинико-диагностический центр» на технической базе автоматического анализатора MALDITOF-MS (Bruker Biotyper Microflex, США) (рис. 1).

ПОДГОТОВКА ПРОБ ДЛЯ МАСС-СПЕКТРОМЕТРИИ

Экстракция белков с использованием трифторуксусной кислоты

1. Готовят и маркируют микропробирки, соответствующие числу исследуемых проб.
2. В каждую пробирку вносят 300 мкл жидкого образца.
3. В микропробирку добавляют 50 мкл 80 %-ной ТФУ и перемешивают пипетированием.
5. Инкубируют при комнатной температуре в течение 30 мин.
6. Добавляют 150 мкл ультрачистой H_2O.
7. Добавляют 200 мкл ацетонитрила и перемешивают пипетированием.
8. Центрифугируют микропробирки в течение 2 мин при 13 000 об./мин.
9. В лунку MSP-чипа вносят 1 мкл полученного супернатанта. Для каждой исследуемой единицы используют 5 лунок для получения достоверного результата.
10. Сразу после высыхания нанесенной на чип капли супернатанта сверху наносят 1 мкл матрицы.

Прямое нанесение образцов на мишень

Данный метод применяют для микроорганизмов III–IV группы патогенности. Одну изолированную колонию возбудителя захватывают одноразовой микробиологической петлей (стерильной зубочисткой) и равномерно наносят на лунку MSP-чипа, не выходя за края. Для каждой исследуемой единицы (колония, штамм) используют 5 лунок для получения достоверного результата.

Сразу после высыхания нанесенной на чип биомассы сверху наносят 1 мкл матрицы (рис. 2.1).

Идентификацию проводили на MALDI-ToF масс-спектрометре серии FLEX производства Bruker (рис. 2.2).

На первом этапе идентификации программные продукты, прилагаемые к масс-спектрометрам, производят сбор исходных спектров исследуемых образцов. Для получения одиночного масс-спектра используют 40 импульсов лазера (частота 60 Гц), анализируемый диапазон масса/заряд составляет 2000–20 000 Да. С каждой лунки чипа снимается исходный спектр, представляющий собой сумму шести одиночных спектров (240 импульсов лазера). Для получения достоверных результатов идентификации с каждого образца необходимо получить не менее пяти исходных спектров.

УЧЕТ И ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

С помощью программ проводится автоматическая идентификация на основании сравнения собранных исходных спектров с референсными спектрами базы данных. По окончании процесса идентификации программа отображает результат идентификации, приводя наиболее ревалентную исходному спектру таксономическую

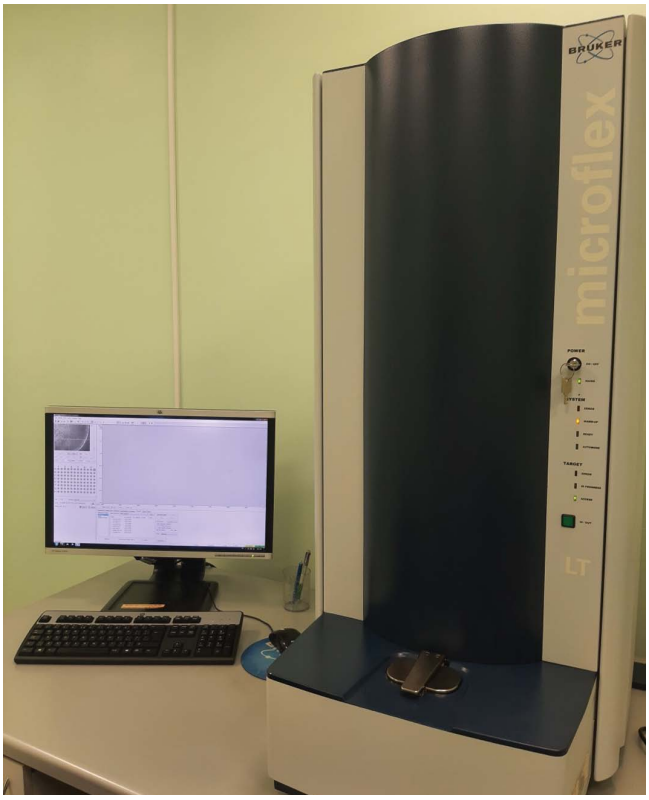


Рис. 1. Внешний вид анализатора MALDITOF-MS

Fig. 1. External view of the MALDITOF-MS analyzer

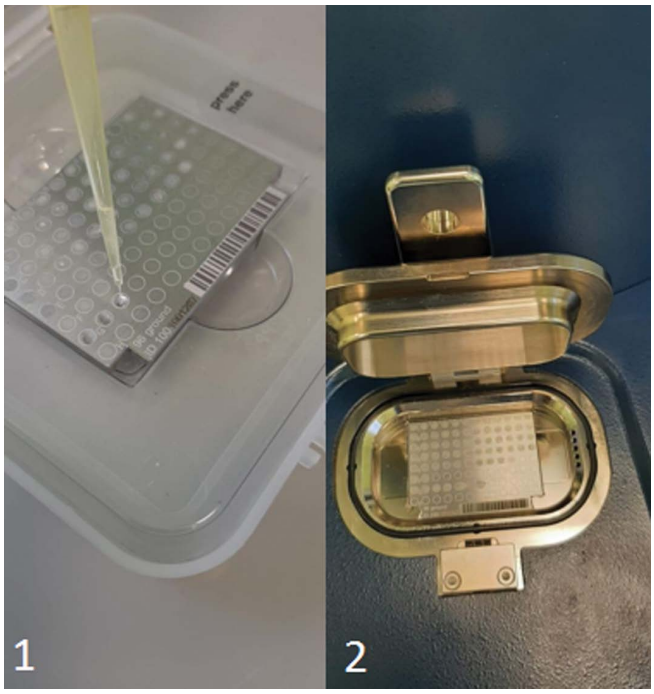


Рис. 2. 1 — нанесение биологического материала на матрицу из α-циано-4-гидроксикоричной кислоты на металлическую палетку; 2 — внешний вид тест-камеры аппаратного анализатора MALDITOF-MS

Fig. 2. 1 — application of biological material onto a matrix of α-cyano-4-hydroxycinnamic acid on a metal palette; 2 — external view of the test chamber of the hardware analyzer MALDITOF MS

единицу базы данных с указанием значения коэффициента соответствия. Чем выше коэффициент соответствия, тем вероятнее классификация вида. Для лучшего восприятия результаты идентификации помечены одним из трех цветов: зеленый, желтый или красный. Значение коэффициента соответствия большее или равное 2,0 рассматривается как достоверная идентификация (зеленый цвет).

После завершения процесса идентификации результат выводится в таблицу классификации, показывающую наилучший результат идентификации полученных спектров. Достоверность полученных результатов характеризуется значением «Score» и соответствующим цветовым, символьным и буквенным обозначением (табл.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В мае 2021 года в клинику поступила пациентка с жалобами на затуманенное зрение правого глаза, за две недели до этого оперированного по поводу катаракты (ФЭК). Объективно МКОЗ правого глаза составила 0,1 (по выписке после ФЭК = 0,45). При осмотре были выявлены воспалительные явления переднего отрезка глаза: перикорнеальная инъекция, феномен Тиндаля II степени с единичными нитями фибрина в области зрачка, ИОЛ центрирована, глазное дно не просматривалось. По В-сканированию витреальная полость интактна. На себя внимание обратил «провисший» шов, находящийся на основном разрезе, с фокальными инфильтратами. Шовный материал был удален, поставлен диагноз: Острый иридоциклит и назначено соответствующее лечение. На следующий день МКОЗ уже составила «движение руки у лица», появилась болезненность в глазу. Объективно: роговица отечная, феномен Тиндаля II–III степени, грубая экссудативная мембрана в области зрачка, гипопион 2 мм, по результатам В-сканирования имеется гиперэхогенная неоднородная взвесь в полости стекловидного тела (рис. 3). Поставлен диагноз: Эндофтальмит правого глаза. В качестве неотложной тактики произведена интравитреальная инъекция антибиотиков, перекрывающих весь спектр

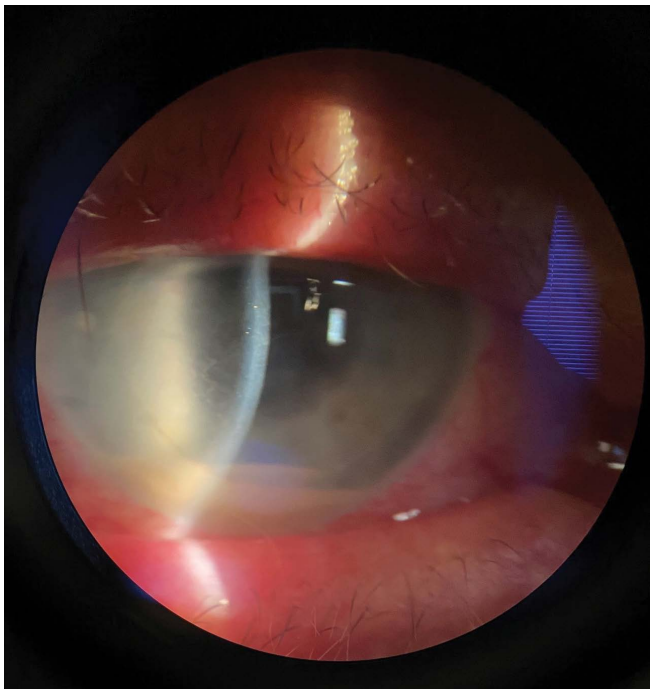


Рис. 3. Состояние переднего отрезка до начала лечения

Fig. 3. State of the anterior segment before the start of treatment

Таблица. Градация достоверности полученного результата

Table. Gradation of the reliability of the obtained result

Диапазон / Score	Описание / Description	Символы / Symbols	Цвет / Color
2,300–3,000	Высокий уровень видовой идентификации / High level of species identification	+++	Зеленый / Green
2,000–2,299	Надежная родовая идентификация, возможная видовая идентификация / Reliable generic identification, possible species identification	++	Зеленый / Green
1,700–1,999	Возможная родовая идентификация / Possible generic identification	+	Желтый / Yellow
0,000–1,699	Ненадежная идентификация / Insecure identification	-	Красный / Red

возможных возбудителей инфекции. На следующие сутки из-за отсутствия положительной динамики выполнена субтотальная витрэктомия и промывание передней камеры с предварительной аспирацией содержимого витреальной полости для верификации возбудителя. Материал отправлен в бактериологическую лабораторию.

В результате проведенной спектрометрии, занявшей по времени 6 минут, выявлена *Rhizobium radiobacter* (также известная как *Agrobacterium tumefaciens*), которая является условно-патогенным грамотрицательным микроорганизмом (облигатно аэробные палочковидные бактерии рода *Rhizobium*). Примечательно, что у человека данный возбудитель регистрировался у ВИЧ-инфицированных пациентов. С учетом данных масс-спектрометрии была назначена этиотропная терапия в виде однократной интравитреальной инъекции антибиотика, активного в отношении данного возбудителя, в виде эпибульбарных инстилляций моксифлоксацина 5 раз в день, а также в виде внутривенных капельных вливаний в дозе 400 мг. На момент выписки МКОЗ — 0,25, передний отрезок спокоен, оптические среды без особенностей (рис. 4). Через 1 месяц после лечения МКОЗ правого глаза составила 0,45.

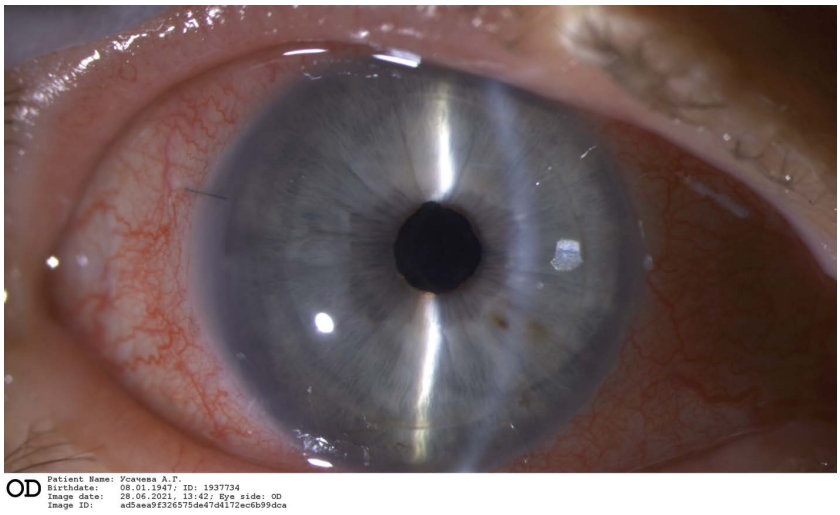


Рис. 4. Внешний вид глаза после лечения

Fig. 4. Appearance of the eye after treatment

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

MALDI-TOF MS по праву занимает значимое место в современной микробиологии, сравнительно малая стоимость метода, скорость определения, точность, а также возможности машинного обучения и наличие постоянно обновляющейся базы МО определяют перспективы развития данного метода на годы вперед. В офтальмологии применение масс-спектрометрии более чем оправданно. Данный клинический случай показывает, насколько быстрая идентификация микроорганизма обеспечивает благоприятный результат для пациента с инфекционным эндофтальмитом. В настоящее время можно утверждать, что при таком виде патологии MALDI-TOF MS может входить в стандарт лабораторной диагностики.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Лизунов А.В. — написание текста, техническое и научное редактирование оформление библиографии;
Пономарев В.О. — научное редактирование, написание текста;
Казайкин В.Н. — научное редактирование;
Розанова С.М. — научное редактирование, написание текста;
Кырф М.В. — научное редактирование, написание текста;
Хасанова Д.Г. — написание текста, техническое редактирование;

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sheu S.-J. Endophthalmitis. *Korean J Ophthalmol.* 2017;31(4):283–289. DOI: 10.3341/kjo.2017.0036. PMID: 28752698
2. Vaziri K., Kishor K., Schwartz S.G., Maharaj A.S., Moshfeghi D.M., Moshfeghi A.A., Flynn H.W. Incidence of blebassociated endophthalmitis in the United States. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2015;9:317–322.
3. Barry P., Cordoves L., Gardner S. ESCRS Guidelines for Prevention and Treatment of Endopthalmitis Following Cataract Surgery. Co Dublin: Temple House, Temple Road, Blackrock, 2013.
4. Durand M.L. Bacterial and Fungal Endophthalmitis. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(3):597–613. DOI: 10.1128/CMR.00113-16
5. Sharma S., Jalali S., Adiraju M.V., Gopinathan U., Das T. Sensitivity and predictability of vitreous cytology,biopsy, and membrane filter culture in endophthalmitis. *Retina Phila Pa.* 1996;16(6):525–529.
6. Karas M., Bachmann D., Bahr D. and Hillenkamp F. Matrix-assisted ultraviolet-laser desorption of nonvolatile compounds. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.* 1987;78:53–68.
7. Sandle T. Microbial Identification: Laboratory Techniques and Methods. In Chesca, A. (Ed.) Methods for Diseases: Diagnostic with Applicability in Practice, Lambert Academic Publishing, Germany. 2014:15–26
8. Schubert S. Novel, improved sample preparation for rapid, direct identification from positive blood cultures using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (MALDI-TOF) mass spectrometry. *J. Mol. Diagn.* 2011;13:701–706.
9. Ford B.A., Burnham C.A. Optimization of routine identification of clinically relevant Gram-negative bacteria by use of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry and the Bruker Biotyper. *J. Clin. Microbiol.* 2013;51:1412–1420. DOI: 10.1128/JCM.01803-12
10. Schmitt B.H., Cunningham S.A., Dailey A.L., Gustafson D.R., Patel R. Identification of anaerobic bacteria by Bruker Biotyper matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry with on-plate form.ic acid preparation. *J. Clin. Microbiol.* 2013;51:782–786. DOI: 10.1128/JCM.02420-12
11. Schulthess B., Ledermann R., Mouttet F., Zbinden A., Bloemberg G.V., Böttger E.C., Hombach M. Use of the Bruker MALDI Biotyper for identification of molds in the clinical mycology laboratory. *J. Clin. Microbiol.* 2014;52:2797–2803. DOI: 10.1128/JCM.00049-14
12. UK Standards for Microbiology Investigations: Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation -Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) Test Procedure, Standards Unit, Microbiology Services, *Public Health England*, UK, 2015.
13. Zhenyu Song, Xiuping Liu, Minyu Zhu, Yiwei Tan, Kaili Wu Using MALDI-TOF-MS to test Staphylococcus aureus–infected vitreous. *Molecular Vision.* 2017;23:407–441.
14. Chun L. Rapid pathogen identification and antimicrobial susceptibility testing in *in vitro* endophthalmitis with matrix assisted laser desorption-ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry and VITEK 2 without prior culture. *PLoS ONE.* 2019;14(12):e0227071. DOI: 10.1371/journal.pone.0227071

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО «Екатеринбургский центр МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова»
Лизунов Александр Владиленович
врач-офтальмолог
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-7019-3002

АО «Екатеринбургский центр МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова»
Пономарев Вячеслав Олегович
кандидат медицинских наук, врач-офтальмохирург, заведующий диагностическим отделением
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-2353-9610

АО «Екатеринбургский центр МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова»
Казайкин Виктор Николаевич
доктор медицинских наук, заведующий витреоретинальным отделением
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-9569-5906

ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр»
Розанова Софья Марковна
кандидат биологических наук, доцент, заведующая лабораторией
ул. 8 Марта, 78в, Екатеринбург, 620144, Российская Федерация

ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр»
Кырф Марина Валерьевна
врач-бактериолог
ул. 8 Марта, 78в, Екатеринбург, 620144, Российская Федерация

АО «Екатеринбургский центр МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова»
Хасанова Диана Гильзатуловна
врач-офтальмолог
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Lizunov Alexandr V.
ophthalmologist
A. Bardina str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-7019-3002

Ekaterinburg Eye Microsurgery Center
Ponomarev Vjacheslav O.
PhD, surgeon, head of Diagnostic department
A. Bardina str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-2353-9610

Ekaterinburg Eye Microsurgery Center
Kazajkin Viktor N.
MD, head of Vitreoretinal department
A. Bardina str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-9569-5906

Clinical and Diagnostic Center
Rozanova Sofia M.
PhD in Biology, Associate Professor, head of the Laboratory
8 Marta str., 78V, Ekaterinburg, 620144, Russian Federation

Clinical and Diagnostic Center
Kirf Marina V.
bacteriologist
8 Marta str., 78V, Yekaterinburg, 620144, Russian Federation

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Hasanova Diana G.
ophthalmologist
A. Bardina str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-687-691

поступила 31.05.22
was received 31.05.22

Самопроизвольный отрыв клапана от тракционного разрыва после лазерной ретинопексии во время острой задней отслойки стекловидного тела






В.А. Шаимова[1,2] В.Н. Трубилин[1,3] Г.Р. Исламова[2] С.Х. Кучкильдина[2]

Т.Б. Шаимов[2], Р.Б. Шаимов[2], Т.Г. Кравченко[4], С.В. Титова[5]

[1] ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

[2] ООО «Центр зрения»
Комсомольский проспект, 99д, Челябинск, 454021, Российская Федерация

[3] ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

[4] ГБУЗ «Многопрофильный центр лазерной медицины» Министерства здравоохранения Челябинской области
проспект Победы, 287, Челябинск, 454138, Российская Федерация

[5] ГБУЗ «Городская клиническая больница № 5 г. Челябинск»
ул. Каслинская, 60а, Челябинск, 454084, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):687–691**

Периферические клапанные ретинальные разрывы представляют наибольшую опасность (61–83 %) в возникновении регматогенной отслойки сетчатки (РОС), так как всегда являются результатом динамической витреоретинальной тракции. Основным методом профилактики регматогенной отслойки сетчатки при клапанных разрывах является лазерное лечение. Профилактическая лазерная ретинопексия проводится для создания области достаточной хориоретинальной спайки, полностью окружающей разрыв сетчатки. В настоящее время широко применяется метод бесконтактной навигационной лазерной ретинопексии, которая является безопасной и хорошо переносимой процедурой, обладающей не меньшей эффективностью по сравнению с традиционной лазерной коагуляцией. Причиной развития отслойки сетчатки, возникающей несмотря на профилактическую терапию, может быть недостаточное сращение вокруг ретинального разрыва либо активное воздействие силы тракции во время развития задней отслойки стекловидного тела (ЗОСТ). В литературе представлена методика выполнения ретинотомии клапана с использованием современных ИАГ-лазерных систем с коаксиальным освещением, но публикаций по самопроизвольному отрыву клапана тракционного разрыва после лазерной ретинопексии во время ЗОСТ нет. Представлен клинический случай самопроизвольного отрыва клапана от тракционного разрыва после бесконтактной лазерной ретинопексии. Пациентка 55 лет обратилась с жалобами на плавающие помутнения, фотопсии в левом глазу в течение суток. Проведено мультимодальное обследование: визометрия, периметрия, сканирующая лазерная офтальмоскопия, ультразвуковое В-сканирование, оптическая когерентная томография сетчатки, фоторегистрация глазного дна с помощью фундус-камеры. Лазерное лечение проведено на навигационной лазерной системе Navilas 577s с применением бесконтактного объектива ncPRP. **Результаты.** При обследовании выявлен клапанный разрыв в верхненосовом сегменте с субретинальной жидкостью вокруг и точечной геморрагией на фоне острой задней отслойки стекловидного тела. Проведена профилактическая бесконтактная лазерная коагуляция сетчатки в шесть рядов слитно по всей границе разрыва. Через 11 дней после операции пациентка обратилась повторно с жалобами на усиление фотопсий в течение суток. Во время осмотра выявлен самопроизвольный отрыв клапана от основания, полное прилегание сетчатки, отсутствие гемофтальма. **Вывод.** Своевременная диагностика и проведение профилактической лазерной ретинопексии периферического клапанного разрыва сетчатки способствовала профилактике развития РОС.

Ключевые слова: клапанный разрыв, лазерная ретинопексия, самопроизвольный отрыв клапана, тракционный разрыв, задняя отслойка стекловидного тела

Для цитирования: Шаимова В.А., Трубилин В.Н., Исламова Г.Р., Кучкильдина С.Х., Шаимов Т.Б., Шаимов Р.Б. Кравченко Т.Г., Титова С.В. Самопроизвольный отрыв клапана от тракционного разрыва после лазерной ретинопексии во время острой задней отслойки стекловидного тела. *Офтальмология.* 2022;19(3):687–691. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-687-691

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Spontaneous Breakaway of Tractional Flap Tear during Acute Posterior Vitreous Detachment after Laser Retinopexy

V.A. Shaimova[1,2], V.N. Trublin[1,3], G.R. Islamova[2], S.Kh. Kuchkildina[2], T.B. Shaimov[2], R.B. Shaimov[2], T.G. Kravchenko[4], S.V. Titova[5]

[1] Academy of Postgraduate Education of Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical-Biological Agency
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

[2] "Center Zreniya" Medical Clinic
Komsomolsky ave., 99D, Chelyabinsk, 454021, Russian Federation

[3] A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of Federal Medical-Biological Agency
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

[4] Multidisciplinary Center for Laser Medicine
Pobedy ave., 287, Chelyabinsk, 454138, Russian Federation

[5] City Clinical Hospital No. 5
Kaslinskaya str., 60A, Chelyabinsk, 454084, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):687–691

Flap tears in the peripheral retina are the most dangerous for the occurrence of regmatogenous retinal detachment (61–83 %), as they are always the result of dynamic vitreoretinal traction. The main method of preventing of regmatogenous retinal detachment in patients with flap tears is laser treatment. Prophylactic laser retinopexy is performed to create an area of sufficient chorioretinal adhesion completely surrounding the retinal break. Currently, the method of non-contact navigated laser retinopexy is widely used. It is safe and well-tolerated procedure equally effective to traditional laser coagulation. The reason for the progression of retinal detachment, which occurs despite preventive therapy, may be insufficient fusion around the retinal break, or the active traction force during the progression of posterior vitreous detachment (PVD). The method of flap retinotomy using modern YAG laser systems with coaxial illumination have been reported in the literature, but there are no publications on spontaneous breakaway of tractional flap tear during acute PVD progression. The case of spontaneous breakaway of tractional flap tear during acute posterior vitreous detachment after laser retinopexy is presented. A 55-year-old woman complained of floaters and photopsias in her left eye within a day. Multimodal examination was performed: visometry, perimetry, scanning laser ophthalmoscopy, ultrasound B-scanning, optical coherence tomography of the retina, fundus photoregistration. Laser treatment was performed with the Navilas Laser System 577s using the non-contact ncPRP lens. **Results:** The examination revealed a flap tear in the upper nasal segment with subretinal fluid around and spot hemorrhage. Preventive non-contact laser coagulation of the retina was performed in six rows together along the entire border of the tear. 11 days after the operation, the patient applied again with complaints of increased photopsias within a day. During the examination, spontaneous breakaway of the flap from the base, complete retinal attachment, absence of intraocular hemorrhage were revealed. **Conclusion:** Timely diagnosis and preventive laser retinopexy of peripheral retinal flap tear contributed to the prevention of development of the rhegmatogenous retinal detachment

Keywords: flap tear, laser retinopexy, spontaneous flap breakaway, traction tear, posterior vitreous detachment

For citation: Shaimova V.A., Trublin V.N., Islamova G.R., Kuchkildina S.Kh., Shaimov T.B., Shaimov R.B., Kravchenko T.G., Titova S.V. Spontaneous Breakaway of Tractional Flap Tear during Acute Posterior Vitreous Detachment after Laser Retinopexy. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3):687–691. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-687-691

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

There is no conflict of interests

Острая задняя отслойка стекловидного тела (ЗОСТ) может привести к развитию разрывов сетчатки с частотой от 8,2 до 47,6 % [1–3].

Наибольшая частота (85–95 %) выявления разрывов сетчатки приходится на осмотр непосредственно после острой ЗОСТ [4], реже — на первые 2–6 недель [5], но описаны единичные случаи их выявления в течение 10 лет [6, 7]. Клапанные ретинальные разрывы представляют наибольшую опасность (61–83 %) в возникновении регматогенной отслойки сетчатки (РОС), так как всегда являются результатом динамической витреоретинальной тракции [8]. Основным методом профилактики регматогенной отслойки сетчатки при клапанных ретинальных разрывах является барьерная лазерная коагуляция сетчатки [9–11]. Лазерная фокальная лазерная ретинопексия проводится для создания области достаточной хориоретинальной спайки, полностью окружающей разрыв сетчатки, как для противодействия витреоретинальной тракции, так и для предотвращения попадания разжиженного стекловидного тела в субретинальное пространство, что может вызвать РОС [12, 13].

По данным большинства авторов, причиной развития отслойки сетчатки, возникающей несмотря на профилактическую терапию, может быть недостаточное сращение вокруг ретинального разрыва [12, 14] либо активное воздействие силы тракции во время развития ЗОСТ [9]. В настоящее время разработана методика выполнения ретинотомии клапана с использованием современных ИАГ-лазерных систем с коаксиальным освещением [8, 9]. Однако в литературе не представлены случаи самопроизвольного отрыва клапана тракционного разрыва после проведения профилактической лазерной ретинопексии во время аномальной ЗОСТ. В связи

с этим представляем клинический случай своевременного и адекватного проведения бесконтактной профилактической лазерной коагуляции (ретинопексии) клапанного разрыва с субклинической отслойкой сетчатки на цифровой навигационной лазерной системе Navilas 577s, что способствовало самопроизвольному отрыву клапана от тракционного разрыва и переводу тракционного разрыва в безопасное состояние дырчатого разрыва с крышечкой.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Д., 55 лет, обратилась с жалобами на плавающие помутнения, фотопсии в левом глазу в течение суток. Проведено традиционное и дополнительное обследование. МКОЗ OS = 0,8; P_0 = 17 мм рт. ст. Передние отделы не изменены. В стекловидном теле плавающие помутнения, частичный гемофтальм, кольцо Вейса, частичная ЗОСТ, в верхненосовом сегменте — клапанный разрыв с субретинальной жидкостью вокруг и точечной геморрагией (рис. 1).

Проведена профилактическая бесконтактная лазерная коагуляция сетчатки на цифровой навигационной лазерной системе Navilas 577s (длина волны 577 нм) с помощью специального объектива ncPRP (OD-OS, Германия).

Лазерные коагуляты наносили в шесть рядов слитно по отношению друг к другу по всей границе разрыва или по краю дегенерации (рис. 2). Интенсивность коагуляции соответствовала 2–3-й степени по L`Esperance [15]. Параметры лазерной ретинопексии включали время экспозиции — 30 мс, диаметр пятна — 310 мкм, количество коагулятов — 751, мощность излучения — 240–280 мВт (мощность менялась в зависимости от пигментации).

Пациентка осмотрена через 30 минут. Глаз спокоен. Лазерные коагуляты видны хорошо. Назначена явка через 2 недели на плановый осмотр. Пациентка обратилась через 11 дней с жалобами на усиление фотопсий в течение суток. Во время осмотра выявлен самопроизвольный отрыв клапана от основания (рис. 2), сетчатка полностью прилежит, гемофтальма нет.

Клинический случай показал, что адекватная лазерная коагуляция сетчатки на 360 градусов вокруг разрыва образовала достаточную прочную спайку для оказания сопротивления тракционному воздействию со стороны ЗГМ во время ее продолжающегося отслоения от сетчатки, что привело к отрыву клапана у основания тракционного разрыва, переходу его в состояние дырчатого разрыва с крышечкой, прилеганию субклинической отслойки сетчатки.

Таким образом, своевременная диагностика и проведение профилактической лазерной ретинопексии периферического клапанного разрыва сетчатки способствовали профилактике развития РОС. Для подтверждения необходимо изучение результатов лазерного лечения на большом количестве исследований.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Шаимова В.А. — написание текста, научное редактирование;
Трубилин В.Н. — научное редактирование;
Исламова Г.Р. — обследование и лечение, написание текста;
Кучкильдина С.Х. — анализ литературы, написание текста, подготовка иллюстраций;
Шаимов Т.Б. — сбор и обработка данных, научное редактирование;
Шаимов Р.Б. — написание текста, научное редактирование;
Кравченко Т.Г. — написание текста, техническое редактирование;
Титова С.В. — обследование и лечение, подготовка иллюстраций.

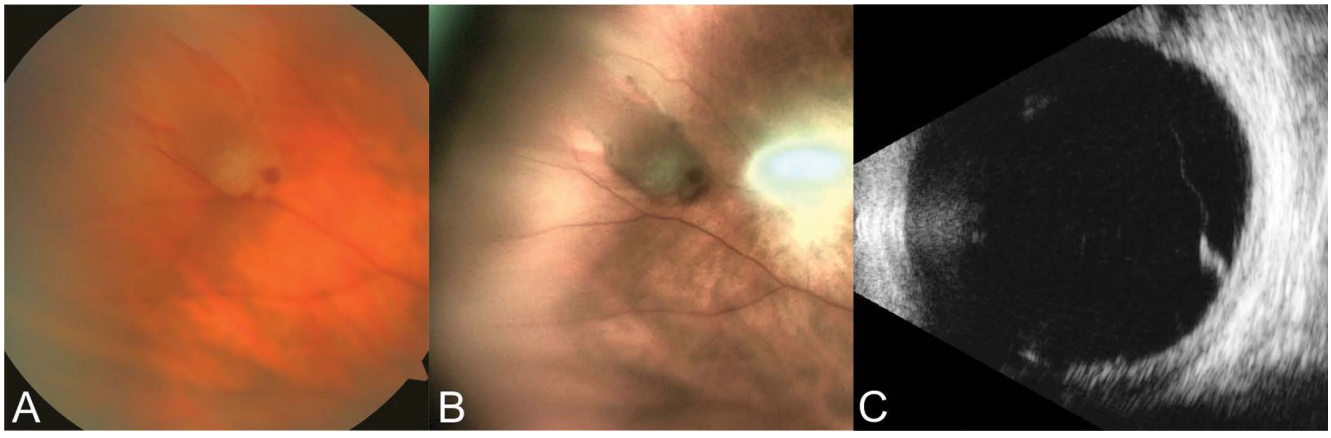


Рис. 1. Мультимодальное изображение клапанного разрыва с субклинической отслойкой сетчатки левого глаза во время аномальной ЗОСТ (пациентка Д., 55 лет). А — цветная фотография с фундус-камеры Visucam 500: визуализируется крупный клапанный разрыв с локальной субклинической отслойкой сетчатки и геморрагией на вершине клапана; В — СЛО-изображение с навигационной лазерной системы Navilas 577s; С — эхограмма в режиме В-сканирования (B-Scan Plus): гиперэхогенное мембраноподобное помутнение (клапан от тракционного разрыва), верхушка клапана сращена с задней гиалоидной мембраной (ЗГМ)

Fig. 1. Multimodal image of a flap tear with subclinical retinal detachment in the left eye during abnormal posterior vitreous detachment (patient D., 55 years old). A — color fundus photo (Visucam 500): a large flap tear with local subclinical retinal detachment and hemorrhage at the top of the flap is visualized; B — scanning laser ophthalmoscopy with Navilas 577s navigation laser system; C — B-scan ultrasound image (B-Scan Plus): hyperechogenic membrane-like floater (flap of the tractional tear), the flap apex is fused with the posterior hyaloid membrane (PHM)

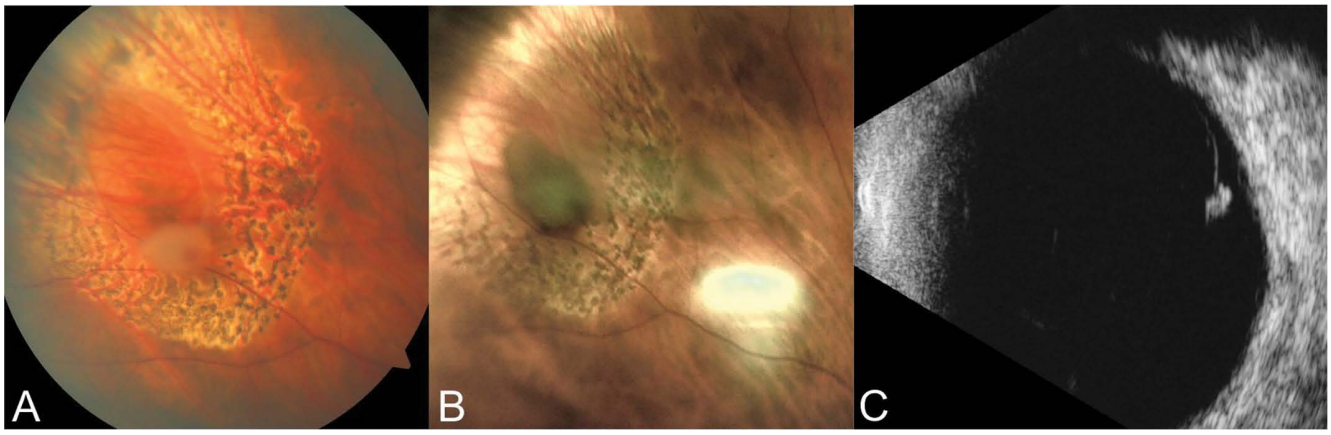


Рис. 2. Самопроизвольный отрыв клапана от тракционного разрыва после лазерной коагуляции сетчатки (пациентка Д., 55 лет). А — цветная фотография с фундус-камеры Visucam 500: визуализируется оторванный клапан в виде крышечки над сквозным дырчатым разрывом, сетчатка по краям прилегла, лазерные коагуляты создают прочную спайку; В — СЛО-изображение с навигационной лазерной системы Navilas 577s; С — эхограмма в режиме В-сканирования (B — Scan Plus): гиперэхогенное мембраноподобное помутнение (оторванный клапан от тракционного разрыва), фиксированное с одной стороны к ЗГМ

Fig. 2. Spontaneous breakaway of tractional flap tear after laser coagulation of the retina (patient D., 55 years old). A — color fundus photo (Visucam 500): the teared off flap is visualized as an operculum over the round hole, the retina is attached at the edges, laser coagulates created the strong adhesion; B — scanning laser ophthalmoscopy with Navilas 577s navigation laser system; C — B-Scan ultrasound image (B — Scan Plus): hyperechoic membrane-like floater (the operculum of the tractional flap tear), fixed on one side to the posterior hyaloid membrane

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Brod R.D., Lightman D.A., Packer A.J., Saras H.P. Correlation between vitreous pigment granules and retinal breaks in eyes with acute posterior vitreous detachment. *Ophthalmology*. 1991;98(9):1366–1369. DOI: 10.1016/s0161-6420(91)32124-9
2. Dayan M.R., Jayamanne D.G., Andrews R.M., Griffiths P.G. Flashes and floaters as predictors of vitreoretinal pathology: is follow-up necessary for posterior vitreous detachment? *Eye (Lond)*. 1996;10 (Pt 4):456–458. DOI: 10.1038/eye.1996.100
3. Coffee R.E., Westfall A.C., Davis G.H., Mieler W.F., Holz E.R. Symptomatic posterior vitreous detachment and the incidence of delayed retinal breaks: case series and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2007;144(3):409–413. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.05.002
4. Blindbaek S., Grauslund J. Prophylactic treatment of retinal breaks — a systematic review. *Acta Ophthalmologica*. 2015:93(1):3–8. DOI: 10.1111/aos.12447
5. van Overdam K.A., Bettink-Remeijer M.W., Klaver C.C., Mulder P.G., Moll A.C., van Meurs J.C. Symptoms and findings predictive for the development of new retinal breaks. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(4):479–484. DOI: 10.1001/archopht.123.4.479
6. Carrero J.L., Perez-Flores I., Cid- Galano M., Fernandez-Fernandez M., Heras-Raposo F., Vazquez-Nuñez R., Lopez-Fuentes M. B-Scan Ultrasonography to screen for retinal tears in acute symptomatic age-related posterior vitreous detachment. *Ophthalmology*. 2009;116(1):94–99. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.08.040
7. Byer N.E. Natural history of posterior vitreous detachment with early management as the premier line of defense against retinal detachment. *Ophthalmology*. 1994(9);101:1503–1514. DOI: 10.1016/s0161-6420(94)31141-9
8. Дога А.В., Крыль Л.А., Янилкина Ю.Е. ИАГ-лазерная хирургия в лечении клапанных разрывов сетчатки *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2016;21(4):1500–1504. [Doga A.V., Kryl L.A., Yanilkina Yu.E. Laser surgery in the treatment of retinal breaks *Tambov University Reports. Series Natural and Technical Sciences = Vestnik Tambovskogo Universiteta*. 2016;21(4):1500–1504 (In Russ.)]. DOI: 10.20310/1810-0198-2016-21-4-1500-1504
9. Дога А.В., Володин П.Л., Крыль Л.А., Янилкина Ю.Е., Буряков Д.А. Лазерная ретинотомия на установке «ULTRA Q REFLEX» в профилактике регматогенной отслойки при осложненных клапанных разрывах сетчатки. *Офтальмология*. 2018;15(1):24–31. [Doga A.V., Volodin P.L., Kryl L.A., Yanilkina Y.E., Buryakov D.A. Laser retinotomy with "ultra q reflex" system for the prevention of rhegmatogenous retinal detachment due to the peripheral horseshoe tears *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya*. 2018;15(1):24–31 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-1-24-31
10. Шаимова В.А., Шаимов Т.Б., Шаимов Р.Б., Бойко Э.В., Зарезина А.С., Кравченко Т.Г., Галин А.Ю., Кучкильдина С.Х., Шаимова Т.А., Аксенфельд Г.В., Фомин А.В. Отдаленные результаты профилактического лазерного лечения тракционных симптоматических клапанных разрывов сетчатки. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(3):32–38. [Shaimova V.A., Shaimov T.B., Shaimov R.B., Boĭko É.V., Zarezina A.S., Kravchenko T.G., Galin A.Iu., Kuchkildina S.Kh., Shaimova T.A., Aksenfeld G.V., Fomin A.V. Preventive laser treatment of tractional symptomatic retinal flap tears: long-term outcomes. Annals of Ophthalmology = *Vestnik Oftalmologii*. 2020;136(3):32–38 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma202013603132
11. Шаимова В.А., Шаимов Т.Б., Куликов А.Н., Шаимов Р.Б., Мальцев Д.С., Зарезина А.С., Кравченко Т.Г., Галин А.Ю., Исламова Г.Р., Малиновская М.А., Дмух Т.С., Кучкильдина С.Х., Титова С.В., Панин М.А. Первый опыт бесконтактной навигационной лазерной ретинопексии периферических разрывов и регматогенных дегенераций сетчатки. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(1):46–52. [Shaimova V.A., Shaimov T.B., Kulikov A.N., Shaimov R.B., Maltsev D.S., Zarezina A.S., Kravchenko T.G., Galin A.Y., Islamova G.R., Malinovskaya M.A., Dmukh T.S., Kuchkildina S.K., Titova S.V., Panin M.A. Non-contact navigated laser retinopexy for peripheral retinal tears and rhegmatogenous degenerations: first experience. Annals of Ophthalmology = *Vestnik Oftalmologii*. 2021;137(1):46–52 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma202113701146
12. Silva R.A., Blumenkranz M.S. Prophylaxis for Retinal Detachments [site]. American Academy of Ophthalmology. October 29, 2013. Accessed April 29, 2022. http://www.aao.org/munnerlyn-laser-surgery-center/prophylaxis-retinal-detachments
13. Wilkinson C.P. Interventions for asymptomatic retinal breaks and lattice degeneration for preventing retinal detachment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(9):CD003170. DOI: 10.1002/14651858.CD003170.pub4
14. Brinton D.A., Willkinson C.P. Retinal Detachment: Principles and Practice,3-d ed. Oxford: University Press in cooperation with American Acadamy of Ophthalmology, 2009. 258 p.
15. L`Esperance F.A. Jr. *Ophthalmic Lasers. Photocoagulation, Photoradiation and Surgery*. St. Louis: Mosby; 1983. 606 p.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Шаимова Венера Айратовна
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-5586-5042

ABOUT THE AUTHORS

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical-Biological Agency
Shaimova Venera A.
MD, Professor of the Ophthalmology department
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-5586-5042

Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Трубилин Владимир Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-9123-909X

ООО «Центр зрения»
Исламова Гульнара Ринатовна
врач-офтальмолог
Комсомольский проспект, 99д, Челябинск, 454021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-7611-343X

ООО «Центр зрения»
Кучкильдина Сирина Хакимжановна
врач-офтальмолог
Комсомольский проспект, 99д, Челябинск, 454021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-4760-1391

ООО «Центр зрения»
Шаимов Тимур Булатович
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог
Комсомольский проспект, 99д, Челябинск, 454021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-7020-5349

ООО «Центр зрения»
Шаимов Руслан Булатович
кандидат медицинских наук, директор, офтальмохирург
Комсомольский проспект, 99д, Челябинск, 454021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-9123-2354

ГБУЗ «Многопрофильный центр лазерной медицины» Министерства здравоохранения Челябинской области
Кравченко Татьяна Геннадьевна
кандидат биологических наук, старший научный сотрудник
проспект Победы, 287, Челябинск, 454138, Российская Федерация;
https://orcid.org/0000-0002-9351-9789

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 5 г. Челябинск»
Титова Светлана Владимировна
врач-офтальмолог, заведующая отделением офтальмологии
ул. Каслинская, 60а, Челябинск, 454084, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-8315-1768

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical-Biological Agency
Trubilin Vladimir N.
MD, Professor, head of the Ophthalmology department
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-9123-909X

“Center Zreniya” Medical Clinic
Islamova Gylnara R.
ophthalmologist
Komsomolsky ave., 99D, Chelyabinsk, 454021, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-7611-343X

“Center Zreniya” Medical Clinic
Kuchkildina Sirina Kh.
ophthalmologist
Komsomolsky ave., 99D, Chelyabinsk, 454021, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-4760-1391

“Center Zreniya” Medical Clinic
Shaimov Timur B.
PhD, ophthalmologist
Komsomolsky ave., 99D, Chelyabinsk, 454021, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-7020-5349

“Center Zreniya” Medical Clinic
Shaimov Ruslan B.
PhD, director, ophthalmologist
Komsomolsky ave., 99D, Chelyabinsk, 454021, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-9123-2354

Multidisciplinary Center for Laser Medicine
Kravchenko Tatyana G.
PhD in Biology, senior researcher
Pobedy ave., 287, Chelyabinsk, 454138, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-9351-9789

City Clinical Hospital No. 5
Titova Svetlana V.
head of ophthalmology department
Kaslinskaya str., 60A, Chelyabinsk, 454084, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-8315-1768

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-692-698

поступила 30.05.22
was received 30.05.22

Первые результаты клинического применения ультрафиолетового кросслинкинга роговичного коллагена в лечении язвенных поражений роговицы и трансплантата у детей



А.В. Плескова



Л.А. Катаргина



Е.Н. Иомдина

А.Ю. Панова, И.Р. Мамакаева, А.А. Зайцева, А.А. Сорокин

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

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(3):692–698**

Язвенные поражения роговицы и трансплантата у детей являются серьезной проблемой детской офтальмологии, поскольку приводят к тяжелым последствиям вплоть до анатомической гибели глаза. Проблема эффективного лечения данной патологии и регенерации роговичной ткани у детей остается актуальной, несмотря на большой арсенал лекарственных препаратов. В последнее время в качестве альтернативного метода лечения язв роговицы у взрослых предлагается использовать процедуру ультрафиолетового (УФА) кросслинкинга роговичного коллагена (PACK-CXL). В детской практике кросслинкинг роговичного коллагена до настоящего времени применяется только для лечения начальных стадий кератоконуса. Нами данный способ лечения был впервые использован для лечения детей с язвой роговицы и трансплантата. **Цель:** провести анализ результатов лечения язвенных поражений роговицы и трансплантата у детей с помощью нового устройства для локального УФА кросслинкинга. **Пациенты и методы**. Для динамического наблюдения пациентов использована биомикроскопия с флюоресцеиновым тестом, фоторегистрация и оптическая когерентная томография переднего отдела глаза. Процедура локального УФА кросслинкинга для лечения язвенных поражений роговицы с помощью нового устройства выполнена у 9 детей в возрасте 2–16 лет (в среднем 8,3 ± 2,8 года) с язвами роговицы различной этиологии. **Результаты**. Применение у детей 3–5 процедур локального УФА воздействия (на фоне инстилляций 0,1 % раствора рибофлавина) длительностью 5–7 минут с интервалом 1–3 дня позволило обеспечить эпителизацию роговицы и трансплантата и повысить остроту зрения. **Заключение**. Первые результаты лечения язвы роговицы и трансплантата у детей с помощью нового портативного устройства для локального УФА кросслинкинга показали его высокую терапевтическую эффективность и перспективность дальнейшего использования в клинической практике.

Ключевые слова: язва роговицы, ультрафиолетовый кросслинкинг, дети, трансплантат

Для цитирования: Плескова А.В., Катаргина Л.А., Иомдина Е.Н., Панова А.Ю., Мамакаева И.Р., Зайцева А.А., Сорокин А.А. Первые результаты клинического применения ультрафиолетового кросслинкинга роговичного коллагена в лечении язвенных поражений роговицы и трансплантата у детей. *Офтальмология.* 2022;19(3):692–698. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-692-698

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

First Results of Clinical Application of Ultraviolet Corneal Collagen Crosslinking in the Treatment of Corneal and Graft Ulcers in Children

A.V. Pleskova, L.A. Katargina, E.N. Iomdina, A.Yu. Panova, I.R. Mamakaeva, A.A. Zaiceva, A.A. Sorokin

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

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(3):692–698**

Ulcerative lesions of the cornea and graft in children are a serious problem in pediatric ophthalmology, leading to serious consequences, up to the anatomical death of the eye. The problem of effective treatment of this pathology and corneal tissue regeneration in children remains relevant, despite the large arsenal of drugs. Recently, ultraviolet (UVA) corneal collagen crosslinking has been proposed as an alternative treatment for corneal ulcers in adults. RASH-CXL is the official name used exclusively for crosslinking in cornea inflammatory diseases. In children, corneal collagen crosslinking is still used only for the treatment of keratoconus. We were the first to use this method to treat corneal ulcers and graft ulcers in children. **Purpose:** to analyze the results of treatment of ulcerative corneal lesions and graft in children using a new device for local UVA crosslinking. **Material and methods.** For dynamic observation of patients, biomicroscopy with a fluorescein test, photo registration and optical coherence tomography of the eye anterior part were used. The procedure of local UVA crosslinking for the treatment cornea ulcerative lesions was carried out using a new device on the basis of the permission of the Ethics Committee of the National Medical Reseach Center of eye deseases named after Helmholtz of the Ministry of Health of Russia (protocol No. 56 of 21.10.2021). **Results.** The use of 3–5 procedures of local UVA exposure (against the background of instillations of 0.1 % riboflavin solution) lasting 5–7 minutes with an interval of 1-3 days ensured epithelization of the cornea and the graft and increased visual acuity in children. **Conclusion.** The first treatment results of corneal ulcers and graft in children using a new portable device for local UVA crosslinking have shown its high therapeutic efficiency and prospects for further use in clinical practice.

Keywords: corneal ulcer, ultraviolet crosslinking, children, transplant

For citation: Pleskova A.V., Katargina L.A., Iomdina E.N., Panova A.Yu., Mamakaeva I.R., Zaiceva A.A., Sorokin A.A. First Results of Clinical Application of Ultraviolet Corneal Collagen Crosslinking in the Treatment of Corneal and Graft Ulcers in Children. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3):692–698. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-692-698

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

There is no conflict of interests

Язвенные поражения роговицы и трансплантата являются серьезной проблемой детской офтальмологии, поскольку приводят к тяжелым последствиям вплоть до анатомической гибели глаза [1]. Распространенность данного заболевания у взрослых достаточно велика и составляет от 47 до 70 % всех поражений роговицы, точные данные о распространенности данной патологии у детей отсутствуют [2].

Проблема эффективного лечения язв роговицы и регенерации роговичной ткани остается актуальной, несмотря на большой арсенал лекарственных препаратов как в России, так и за рубежом.

Традиционным подходом к лечению данной патологии является интенсивное медикаментозное лечение с использованием антибактериальных, противовоспалительных, десенсибилизирующих препаратов, а также средств, улучшающих трофику и регенерацию роговицы, и слезозаменителей [3, 4].

В последнее время в качестве альтернативного или дополнительного метода лечения язвенных поражений роговицы у взрослых предлагается процедура ультрафиолетового (УФА) кросслинкинга роговичного коллагена [5–7]. Долгое время ведутся споры о возможности и эффективности его применения у больных с кератитами. PACK-CXL — это официальное название метода, использующегося исключительно при воспалительных заболеваниях роговицы. Кросслинкинг роговицы был впервые разработан и предложен группой ученых из Германии и Швейцарии для лечения прогрессирующих кератоэктазий, в частности кератоконуса. Метод является уникальным и эффективным, позволяющим остановить или замедлить прогрессирование кератэктазии [8] за счет «склеивания» стромального коллагена в биологическом окислительном процессе под воздействием ультрафиолета А-диапазона (длин волны 315–400 нм), что приводит к повышению биомеханической и ферментативной устойчивости роговицы.

У детей кросслинкинг роговичного коллагена до настоящего времени применяется только для лечения кератоконуса преимущественно начальных стадий [9, 10].

Проведенные масштабные исследования убедительно доказали эффективность и безопасность УФА кросслинкинга роговичного коллагена в лечении кератоконуса 2–3-й стадии у взрослых [11–13]. Эффективность и безопасность метода в детском возрасте менее изучена, однако немногочисленные случаи его применения продемонстрировали хорошие результаты при лечении начальных стадий кератоконуса [14–17]. Успешное применение кросслинкинга при коррекции эктазии роговицы способствовало поиску новых направлений его использования, в частности для лечения инфекционных поражений роговицы. Антибактериальный эффект кросслинкинга

объясняется действием как рибофлавина, так и ультрафиолетового излучения. При фотоактивации рибофлавин проявляет антимикробный эффект в результате высвобождения активных форм кислорода, воздействующих на нуклеиновые кислоты ДНК, РНК и клеточные мембраны микроорганизмов, препятствуя их размножению. В последние годы данное свойство УФА кросслинкинга стали использовать в комбинированном лечении язв роговицы у взрослых [18–20]. Однако публикации, посвященные исследованию эффективности этого воздействия при язвах роговицы у детей, в доступной литературе отсутствуют.

В данной работе нами впервые применено новое устройство для локального УФА кросслинкинга при лечении язвенных поражений роговицы и трансплантата у детей. Устройство позволяет выбрать оптимальные параметры режима УФА воздействия в соответствии с наиболее эффективным лечебным алгоритмом.

Новое портативное устройство, разработанное сотрудниками ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» совместно с ОАО «Елатомский приборный завод» с диапазоном технических характеристик излучения, в том числе соответствующих Дрезденскому протоколу (длина волны — 370 нм, мощность излучения — 3,0 мВт/см^2), позволяет выбирать и контролировать продолжительность процедуры УФА кросслинкинга с помощью микроконтроллера, а также регулировать площадь зоны воздействия, поскольку снабжено специальными сменными насадками, предназначенными для ее точного формирования в зависимости от размера и локализации пораженного участка роговицы [21]. Устройство является портативным (ручным), характеризуется небольшими габаритами (длина — 180 ± 10 мм, ширина — 26 ± 4 мм, высота — 26 ± 4 мм), его вес составляет не более 80 г).

В отличие от существующего протокола проведения УФА кросслинкинга при кератоконусе или гнойной язве роговицы, согласно которому процедура проводится с помощью стационарной светодиодной установки в условиях операционной и предусматривает неподвижное горизонтальное положение пациента (положение лежа), а воздействие направлено в основном на центральную зону роговицы [22, 23], разработанное портативное устройство позволяет в амбулаторных условиях в ручном режиме целенаправленно осуществлять кросслинкинг зоны язвенного поражения роговицы любой локализации [5, 21]. На экспериментальной модели бактериальной язвы роговицы три процедуры, проведенные с помощью нового устройства, с интервалом три дня в течение одной недели общей продолжительностью 17 мин. (5, 6 и 6 мин. соответственно), позволили достаточно быстро (на 9 сутки) купировать воспалительный процесс и достичь эпителизации язвенного дефекта. При этом в исходе воспаления отмечалось незначительное легкое помутнение роговицы, в то время как при антибиотикотерапии в 90 % случаев в проекции язвенного дефекта наблюдалось грубое помутнение с васкуляризацией [24].

Цель: оценить эффективность и безопасность УФ кросслинкинга роговичного коллагена в лечении язвенных поражений роговицы и трансплантата в детском возрасте.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением в период с октября 2021 по январь 2022 года в отделе патологии глаз у детей НМИЦ им. Гельмгольца находились 9 детей с язвой роговицы различной этиологии: 1 — посттравматическая, 1 — герпетическая, 3 — на фоне токсико-аллергического кератоконъюнктивита, 2 — на фоне ношения контактных линз, 2 детей были с язвой трансплантата после сквозной кератопластики. Возраст детей, 2 девочек и 7 мальчиков, колебался от 2 до 16 лет (в среднем 8,3 ± 2,8 года).

Всем детям было проведено стандартное офтальмологическое обследование. Для динамического наблюдения клинического течения язвы роговицы и трансплантата после кератопластики использованы биомикроскопия глаз с флюоресцеиновым тестом, фоторегистрация и оптическая когерентная томография (ОКТ) (OCT Spectralis, Heidelberg Engineering, Германия).

Использование локального УФА кросслинкинга для лечения язвенных поражений роговицы с помощью нового устройства основано на разрешении Этического комитета ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (протокол № 56 от 21.10.2021). Процедура проводилась в соответствии с разработанной методикой. Из комплекта устройства для локального кросслинкинга выбирали насадку световода нужного диаметра (в соответствии с диаметром язвы), а также необходимую продолжительность УФА воздействия. За 20 минут до начала процедуры роговицу пациента с помощью периодических инстилляций насыщали 0,1 % раствором рибофлавина. В ручном режиме пятно УФА проецировали на зону язвенного дефекта, при этом конец сменной насадки располагался на расстоянии не менее 10 мм от поверхности роговицы. Для проведения повторных инстилляций раствора рибофлавина во время процедуры устройство переводили в режим паузы. После полного окончания предустановленного времени воздействия микроконтроллер устройства посылал управляющий сигнал для выключения светодиода, и процедура прекращалась (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При поступлении все дети жаловались на покраснение глаза, боль, светобоязнь, слезотечение и снижение остроты зрения. Семь человек заболели впервые, 2 ранее проходили лечение по поводу токсико-аллергического кератоконъюнктивита с временным улучшением. Одному ребенку с синдромом Ушера 1,5 месяца назад была проведена сквозная субтотальная кератопластика по поводу васкуляризированного помутнения роговицы неясной этиологии. Еще один ребенок с кератоконусом 4 ст. 3 месяца назад перенес сквозную кератопластику. Язва трансплантата образовалась на фоне инфильтрата в области шва на границе «реципиент — хозяин». Все



Рис. 1. Процедура проведения роговичного кросслинкинга

Fig. 1. Procedure for corneal crosslinking

дети лечились по месту жительства с использованием местной антибактериальной, противовирусной, кератотрофической терапии и нестероидных противовоспалительных средств. Учитывая отсутствие положительной динамики, пациенты были направлены на консультацию с последующий госпитализацией в ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца».

В 7 наблюдаемых случаях при биомикроскопии отмечался умеренный отек и гиперемия век, смешанная инъекция глазного яблока, инфильтрат занимал центральное положение и большую площадь роговицы, края язвенного дефекта были отечны, размер варьировал от 2,5 до 4,5 мм, доходил до средних слоев стромы с отеком, распространяющимся до глубоких отделов роговицы. Деструкция стромы роговицы составляла более 1/2 толщины роговицы. В 2 случаях инфильтраты располагались парацентрально. Посев соскоба с роговицы на флору роста не дал. Чувствительность роговицы определялась во всех отделах у 8 пациентов, лишь у одного ребенка с герпетической язвой чувствительность роговицы была снижена. Острота зрения у большинства — счет пальцев у лица; у 2 пациентов — с локализацией инфильтратов в парацентральной зоне — 0,1–0,6.

Внутриглазное давление (ВГД) обоих глаз пальпаторно в норме (рис. 2).

В отделе патологии глаз детей ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» всем пациентам была назначена антибактериальная, противовоспалительная, кератотрофическая терапия, мидриатики, препараты искусственной слезы и проведен УФА кросслинкинг роговичного коллагена с использованием нового портативного устройства. Непосредственно перед процедурой в течение 20 минут проводили инстилляции 0,1 % раствора рибофлавина по 1 капле каждые 2 минуты. Во время процедуры инстилляции рибофлавина осуществлялись по 1 капле каждые 30–40 с. Пациентам было выполнено 3–5 процедур УФА кросслинкинга роговичного коллагена

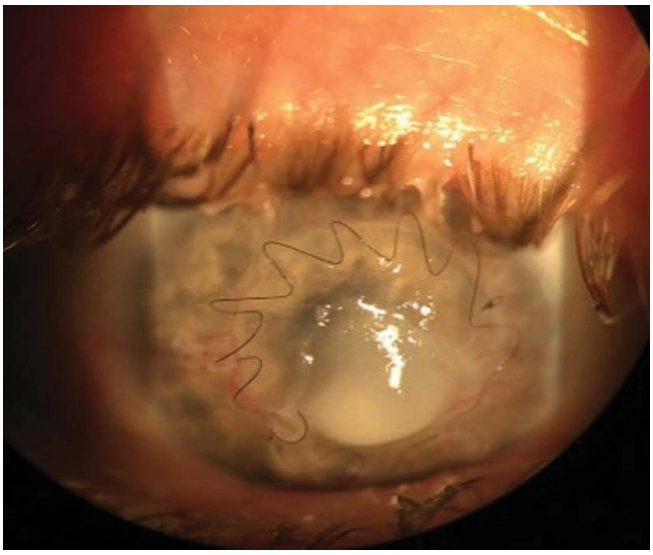


Рис. 2. Язва роговицы у девочки после кератопластики. В центре трансплантата язва диаметром 4 мм с подрытыми краями и положительной флюоресцеиновой пробой. По данным ОКТ переднего отрезка глаза роговица в зоне инфильтрата утолщена до 678 мкм с истончением в центре до 345 мкм

Fig. 2. Corneal ulcer in a girl after keratoplasty. In the center of the graft there is an ulcer 4 mm in diameter with undermined edges and a positive fluorescein test. According to OCT data of the anterior segment, the cornea in the infiltrate zone was thickened up to 678 μm, with thinning in the center up to 345 μm

продолжительностью 3–7 минут. Интервал между процедурами составлял 1–3 дня.

Клиническое состояние глаз улучшалось с каждой последующей процедурой. Отмечалось купирование воспаления: исчезли светобоязнь, слезотечение, блефароспазм, отмечалось постепенное нарастание эпителия с периферии роговицы с формированием нежного полупрозрачного помутнения, поверхность флюоресцеином не окрашивалась, уменьшилась сосудистая активность. Острота зрения повысилась до 0,05–0,1 в 4 случаях, в 5 случаях осталась неизменной. Дети выписаны на амбулаторное долечивание с назначением кератопротекторов и препаратов искусственной слезы. При обследовании через 2–3 месяца активных жалоб не было, острота зрения сохранилась на достигнутом после лечения уровне, глаза спокойны, инфильтраты не определялись, на их месте сформировалось нежное облачковидное полупрозрачное васкуляризированное помутнение, в том числе у ребенка после кератопластики (рис. 3), сосуды запустели. Предложено продолжать инстилляции противовоспалительных, кератотрофических препаратов и слезозаменителей.

У 8 пациентов была выполнена ОКТ переднего отрезка глаза до лечения и через 1 и 3 месяца после него. Результаты ОКТ показывают, что сформировавшееся помутнение занимает верхние слои стромы, и в дальнейшем такие дети могут быть направлены на переднюю послойную кератопластику. Динамика изменения толщины роговицы в период наблюдения отражена в таблице.

а б

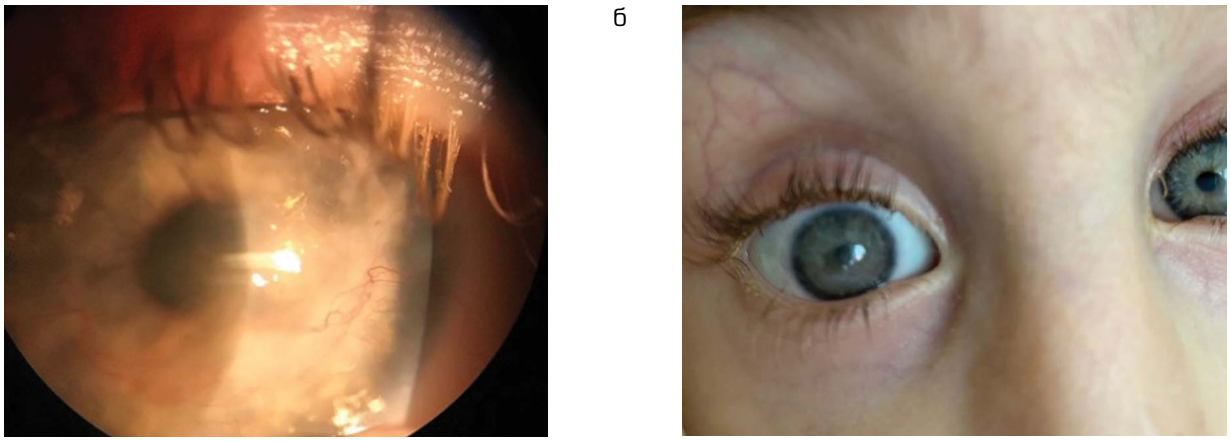


Рис. 3. Облачковидное полупрозрачное васкуляризированное помутнение у ребенка после кератопластики через 1 (а) и 3 (б) мес. после лечения язвы

Fig. 3. Cloudy semitransparent vascularized opacity in a child after keratoplasty 1 (a) и 3 (б) months later after ulcer treatment

Как следует из данных таблицы, толщина помутнения у всех детей уменьшилась (в среднем на 46 %), также снизилась толщина роговицы в центре и по краю помутнения за счет уменьшения отека. Одному ребенку с язвой роговицы после кератопластики (№ 2) было выполнено хирургическое иссечение участка утолщенной мутной роговицы с последующим выполнением курса процедур УФА кросслинкинга (рис. 1, 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты лечения язвенных поражений роговицы и трансплантата у детей с помощью 3–5 процедур локального УФА воздействия (на фоне инстилляций 0,1 % раствора рибофлавина) длительностью 3–7 минут с интервалом 1–3 дня показали высокую терапевтическую эффективность, обеспечили стабильную эпителизацию роговицы в короткие сроки и повышение остроты зрения в исходе воспалительного процесса, уменьшение сосудистой активности. Полученные результаты показывают, что локальный УФА кросслинкинг роговицы с помощью нового устройства может существенно расширить возможности лечения язвы роговицы и трансплантата у детей, и свидетельствуют о перспективности и безопасности его дальнейшего использования в клинической практике. Требуется проведение проспективного когортного клинического исследования с большой выборкой пациентов для подтверждения данных результатов с дальнейшим его внедрением в стандарты ведения пациентов с язвенными поражениями роговицы и трансплантата у детей.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Плескова А.В. — концепция и дизайн исследования, обработка материала, написание текста, подготовка иллюстраций;
Катаргина Л.А — автор идеи;
Иомдина Е.Н. — автор идеи, редактирование текста статьи;
Панова А.Ю. — сбор и обработка материала, проведение процедуры, редактирование, оформление библиографии;
Мамакаева И.Р. — дизайн исследования, сбор и обработка материала, проведение процедуры;
Зайцева А.А. — сбор материала;
Сорокин А.А. — сбор материала, проведение процедуры.

Таблица. Динамические изменения параметров роговицы (толщина инфильтрата / толщина роговицы в центре, толщина роговицы по краю инфильтрата) у детей на фоне лечения язвы роговицы с применением роговичного кросслинкинга

Table. Dynamic changes in corneal parameters (infiltrate thickness / corneal thickness in the center, corneal thickness along the edge of the infiltrate) in children during the treatment of corneal ulcer using corneal crosslinking

Пациент / Patient	Толщина роговицы при поступлении, мкм / Corneal thickness at admission, μm	Толщина роговицы через 1 мес. после лечения, мкм / Corneal thickness 1 month after treatment, μm	Толщина роговицы через 3 мес. после лечения, мкм / Corneal thickness 3 months after treatment, μm
1	90/268/427	56/282/402	
2	557/1098/256	256/662/507	206/662/555
3	258/963/918	188/782/697	
4	203/865/875	154/690/704	
5	183/685/825	109/590/682	
6	159/483/540	131/403/528	
7	100/485/554	46/550/479	
8	385/869/1059	152/488/608	162/559/639
Среднее / Average	241,88 ± 59,78 / 714,50 ± 107,10 / 681,75 ± 104,80	130,60 ± 21,90 / 555,90 ± 61,40 / 557,00 ± 51,70	

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Слонимский А.Ю., Слонимский Ю.Б., Долгий С.С. Сквозная пересадка роговицы при гнойных процессах переднего отрезка глазного яблока. *Российский медицинский журнал «Клиническая офтальмология».* 2010;1:11–14. [Slonimsky A.Yu., Slonimsky Yu.B., Dolgiy S.S. Pass-through corneal transplant for purulent processes of the anterior segment of the eyeball. Russian Ophthalmological Journal Clinical Ophthalmology = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal "Klinicheskaya oftal'mologiya".* 2010;1:11–14 (In Russ.)].
2. Pascolini D., Mariotti S.P. Global estimates of visual impairment. The British journal of ophthalmology. 2012;96(5):614–618.
3. Майчук Ю.Ф. Терапевтические алгоритмы при инфекционных язвах роговицы. Вестник офтальмологии. 2000;3:35–37. [Maychuk Yu.F. Therapeutic algorithms for infectious corneal ulcers. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2000;3:35–37 (In Russ.)].
4. Ситник Г.В. Современные подходы к лечению язв роговицы. Медицинский журнал. 2007;4:100–104. [Sitnik G.V. Modern approaches to the treatment of corneal ulcers. Medical journal in Russia = *Medicinskiy zhurnal.* 2007;4:100–104 (In Russ.)].
5. Яни Е.В., Иомдина Е.Н., Позднякова В.В., Голикова В.А., Селиверстова К.Е. Лечение язв роговицы затяжного течения с помощью ультрафиолетового кросслинкинга роговичного коллагена. Клинические случаи. *Российский офтальмологический журнал.* 2021;14(3):106–112. [Yani E.V., Iomdina E.N., Pozdnyakova V.V., Golikova V.A., Seliverstova K.E. Treatment of protracted corneal ulcers with ultraviolet crosslinking of corneal collagen. Clinical cases. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2021;14(3):106–112 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2021-14-3-106-112
6. Нероев В.В., Петухова А.Б., Данилова Д.Ю., Селиверстова К.Е., Гундорова Р.А. Кросслинкинг роговичного коллагена в лечении трофических и бактериальных язв роговицы. *Российский медицинский журнал «Клиническая офтальмология».* 2013;2:25–28. [Neroev V.V., Petukhova A.B., Danilova D.Yu., Seliverstova K.E., Gundorova R.A. Corneal collagen crosslinking in the treatment of trophic and bacterial corneal ulcers. Russian Ophthalmological Journal Clinical Ophthalmology = *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal "Klinicheskaya oftal'mologiya".* 2013;2:25–28 (In Russ.)].
7. Iseli H.P., Thiel M.A., Hafezi F., Kampmeier J., Seiler T. UltravioletA/riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts. *Cornea.* 2008;27(5):590–594. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318169d698
8. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A–induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *American journal of ophthalmology.* 2003;135(5):620–627. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1
9. Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Усубов Э.Л., Лукьянова Е.Э., Оганисян К.Х. Результаты лечения кератоэктазий методом кросслинкинга роговицы у детей и подростков. *Офтальмохирургия.* 2015;3:43–46. [Bikbov M.M., Zainutdinova G.Kh., Usubov E.L., Lukyanova E.E., Oganisyan K.Kh. Results of treatment of keratoectasias by corneal crosslinking in children and adolescents. Ophthalmosurgery = *Oftal'mohirurgiya.* 2015;3:43–46 (In Russ.)].
10. Маркова Е.Ю., Костенёв С.В., Григорьева А.Г., Перфильева Е.А. Современные тенденции в лечении кератоконуса у детей. *Офтальмология.* 2017;14(3):188–194. [Markova E.Yu., Kostenev S.V., Grigoryeva A.G., Perfilyeva E.A. Current trends in the treatment of keratoconus in children. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya.* 2017;14(3):188–194 (In Russia)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-188-194
11. Wittig-Silva C., Chan E., Islam F.M., Wu T., Whiting M., Snibson G.R. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology. 2014;121*(4):812–821. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.10.028
12. Kymionis G.D., Grentzelos M.A., Liakopoulos D.A., Paraskevopoulos T.A., Klados N.E., Tsoulnaras K.I., Pallikaris I.G. Long-term follow-up of corneal collagen cross-linking for keratoconus—the Cretan study. *Cornea. 2014;33*(10):1071–1079. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000248
13. Vinciguerra R., Romano M.R., Camesasca F.I., Azzolini C., Trazza S., Morenghi E., Vinciguerra P. Corneal cross-linking as a treatment for keratoconus: four-year morphologic and clinical outcomes with respect to patient age. *Ophthalmology.* 2013;120(5):908–916. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.10.023
14. Chatzis N., Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of corneal collagen cross-linking in children and adolescents. *Journal of Refractive Surgery. 2012;28*(11):753 –758. DOI: 10.3928/1081597X-20121011-01
15. Kodavoor S.K., Arsiwala A.Z., Ramamurthy D. One-year clinical study on efficacy of corneal cross-linking in Indian children with progressive keratoconus. *Cornea. 2014;33*(9):919–922. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000197
16. McAnena L., Doyle F., O'Keefe M. Cross-linking in children with keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Acta ophthalmologica. 2017;95*(3):229–239. DOI: 10.1111/aos.13224
17. Mazzotta C., Traversi C., Baiocchi S., Bagaglia S., Caporossi O., Villano A., Caporossi A. Corneal Collagen Cross-Linking With Riboflavin and Ultraviolet A Light for Pediatric Keratoconus: Ten-Year Results. *Cornea.* 2018;37(5):560–566. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001505
18. Tabibian D., Richoz O., Hafezi F. PACK-CXL: Corneal cross-linking for treatment of infectious keratitis. *Journal of ophthalmic & vision research. 2015;10*(1):77–80. DOI: 10.4103/2008-322X.156122
19. Chan T.C., Lau T.W., Lee J.W., Wong I.Y., Jhanji V., Wong R.L. Corneal collagen cross-linking for infectious keratitis: an update of clinical studies. *Acta Ophthalmol.* 2015 Dec;93(8):689–696. DOI: 10.1111/aos.12754
20. Knyazer B., Krakauer Y., Baumfeld Y., Lifshitz T., Kling S., Hafezi F. Accelerated corneal cross-linking with photoactivated chromophore for moderate therapy-resistant infectious keratitis. *Cornea. 2018;37*(4):528–531. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001498
21. Иомдина Е.Н., Ханджян А.Т., Яни Е.В., Голикова В.А., Сотникова Л.Ф., Гончарова А.В., Бровкин А.А. Устройство для кросслинкинга роговицы. *Патент на полезную модель RU* 199825, 2020). [Iomdina E.N., Khandzhyan A.T., Yani E.V., Golikova V.A., Sotnikova L.F., Goncharova A.V., Brovkin A.A. Corneal crosslinking device. *RU patent* 199825, 2020 (In Russ.)].
22. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol.* 2006 Aug;17(4):356–360. DOI: 10.1097/01.icu.0000233954.86723.25
23. Spoerl E., Hoyer A., Pillunat L.E., Raiskup F. Corneal cross-linking and safety issues. *Open Ophthalmol J.* 2011;5:14–16. DOI: 10.2174/1874364101105010014
24. Нероев В.В., Яни Е.В., Иомдина Е.Н., Хорошилова-Маслова И.П., Голикова В.А., Кирюхин А.В. Лечение язв роговицы с помощью локального ультрафиолетового кросслинкинга (экспериментальное исследование). *Российский офтальмологический журнал.* 2020;13(4):48–57. [Neroev V.V., Yani E.V., Iomdina E.N., Khoroshilova-Maslova I.P., Golikova V.A., Kiryukhin A.V. Treatment of corneal ulcers by local ultraviolet crosslinking (an experimental study). Russian Ophthalmological Journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2020;13(4):48–57 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2020-13-4-48-57

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Плескова Алла Вячеславовна
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-4458-4605

ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Катаргина Людмила Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела патологии глаз у детей, заместитель директора по научной работе
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-4857-0374

ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Иомдина Елена Наумовна
доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-8143-3606

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Alla V. Pleskova
MD, senior researcher, Department of children's eye pathology
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-4458-4605

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Lyudmila A. Katargina
MD, Professor, head of the Department of children's eye pathology, deputy director for research
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-4857-0374

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Elena N. Iomdina
Dr. Sci. (Biology), Professor, principal researcher Department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmo-ergonomics
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-8143-3606

ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Панова Анна Юрьевна
кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-2103-1570

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Anna Yu. Panova
PhD, junior reseacher, Department of children's eye pathology
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-2103-1570

ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Мамакаева Индира Рахимжановна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела патологии глаз у детей
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-0874-6504

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Indira R. Mamakaeva
PhD, reseacher, Department of children's eye pathology.
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-0874-6504

ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Зайцева Алина Андреевна
врач-офтальмолог взрослого консультативно-поликлинического отделения
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-8852-3305

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Alina A. Zaiceva
opthalmologist of Adults' consultative and outpatient department
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-8852-3305

ФГБУ «Научно-медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сорокин Александр Александрович
аспирант отдела патологии глаз у детей
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-8213-8518

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Aleksandr A. Sorokin
postgraduate at Department of children's eye pathology
Sadovaya-Chernogriazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-8213-8518

ПАТЕНТЫ/PATENTS

Чтобы ознакомиться с полными текстами зарубежных патентов, следует пройти по ссылке https://ru.espacenet.com/?locale=ru_RU с указанием номера документа, отраженного в реферате

WO2022174380 (A1) — 2022-08-25

EYE EXERCISING INSTRUMENT FOR REPAIRING/RECOVERING/ENHANCING VISUAL ACUITY

Discloses is an eye exercising instrument for repairing/recovering/enhancing visual acuity, belonging to the technical field of eye exercising. Eyes are allowed to follow the movement trajectory of a moving light spot (5) to carry out a coordinated motion of spirally distributed rotation and annular rotation, and/or eyes are allowed to follow the movement trajectory of a moving light spot (5) to carry out a coordinated motion of left-right symmetrical rotation and symmetrical annular rotation, so that muscles connected to the eyes are activated and nerves connected to the eyes are stretched, and the muscles connected to the eyes then become elastic and powerful by means of exercising. Left and right eyes are allowed to follow the movement trajectory of the moving light spot (5) to make a left-right transverse homodromous movement and/or a left-right symmetrical transverse movement and/or a left-right symmetrical oblique movement and/or a left-right homodromous oblique movement and/or a vertical up-down homodromous movement and/or a vertical up-down symmetrical movement for synchronous motion so as to pull eyeballs to extend outwards, adjust the focal length inside the eyeball and allow the eyes to change focus automatically and flexibly. The aim of repairing/recovering/enhancing visual acuity can be achieved by means of regular long-term exercise of the eyes.

WO2022178055 (A1) — 2022-08-25

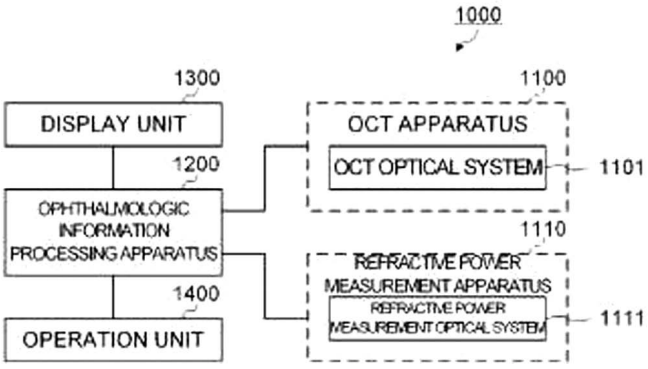
SYSTEM FOR MEASURING BINOCULAR ALIGNMENT WITH ADJUSTABLE DISPLAYS AND EYE TRACKERS

A system to determine a binocular alignment, comprises a first optical unit, including a first display, to display images for a first eye, actuatable along a longitudinal direction according to a simulated distance and an optical power of the first eye, and a first eye tracker assembly, to track a gaze direction of the first eye, adjustable in a horizontal lateral direction to accommodate a pupillary distance of the first eye; and a second optical unit, including a second display, to display images for a second eye, actuatable along the longitudinal direction according to a simulated distance and an optical power of the second eye, and a second eye tracker assembly, to track a gaze direction of the second eye, adjustable in the horizontal lateral direction to accommodate a pupillary distance of the second eye; and a computer, to determine the binocular alignment based on the gaze directions.

WO2022176828 (A1) — 2022-08-25

OPHTHALMIC INFORMATION PROCESSING DEVICE, OPHTHALMIC DEVICE, OPHTHALMIC INFORMATION PROCESSING METHOD, AND PROGRAM

This ophthalmic information processing device comprises a generation unit, an extraction unit, and a phase correction unit. The generation unit generates a phase difference profile by performing a depth-direction averaging process on phase differences obtained by performing calculation at respective A-line depth positions between two adjacent B-frames of complex OCT data regarding an eye being examined. The extraction unit extracts a phase drift from the phase difference profile generated by the generation unit. The phase correction unit corrects the phase of first complex OCT data of one of the aforementioned two B-frames on the basis of the phase drift extracted by the extraction unit.



WO2022178539 (A1) — 2022-08-25

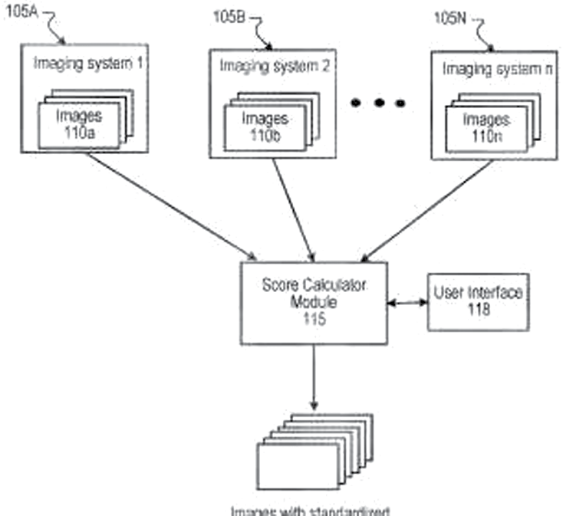
STAPHYLOMA SUPPORTING DEVICE AND METHOD FOR MODIFYING THE AXIAL LENGTH AND CURVATURE OF AN EYE

Surgical implants and methods to improve, support, or help to preserve vision by altering the axial length or curvature of an eye are provided. Staphyloma supporting devices or implants can be of unitary construction from a single base material such as titanium alloy and can have a macular indenter plate wider than the implant body and an anchor structure wider than the macular indenter plate. A compound concavity scleral contact surface can approximate the outer surface of the eye with an anterior radius of curvature and can restore macular shape and axial length with a second posterior radius of curvature that can be less than the anterior radius of curvature.

US2022265137 (A1) — 2022-08-25

GRADING CORNEAL FLUORESCEIN STAINING

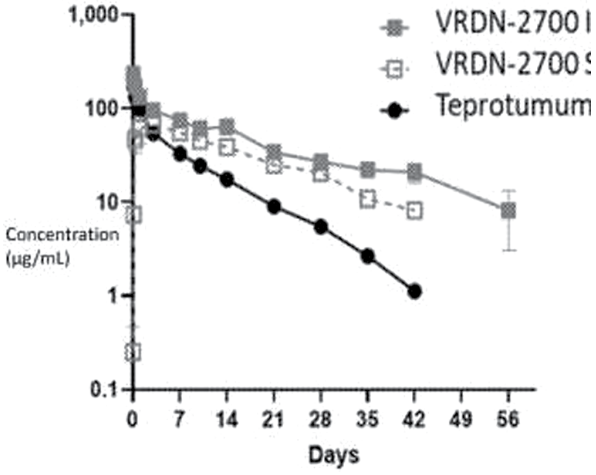
The technology described in this document can be embodied in systems and computer-implemented methods for determining a score representing an amount of staining of the cornea. The methods include obtaining a digital image of the cornea stained with a tracer material, receiving a selection of a portion of the image, and processing, by a processing device, the selection to exclude areas with one or more artifacts to define an evaluation area. For each of a plurality of pixels within the evaluation area, a plurality of Cartesian color components are determined and a hue value in a polar coordinate based color space is calculated from the components. An amount of staining of the cornea is then determined as a function of the hue value. The methods also include assigning a score to the evaluation area based on the amount of staining calculated for the plurality of pixels.



US2022267450 (A1) — 2022-08-25

COMPOSITIONS AND METHODS FOR TREATMENT OF THYROID EYE DISEASE

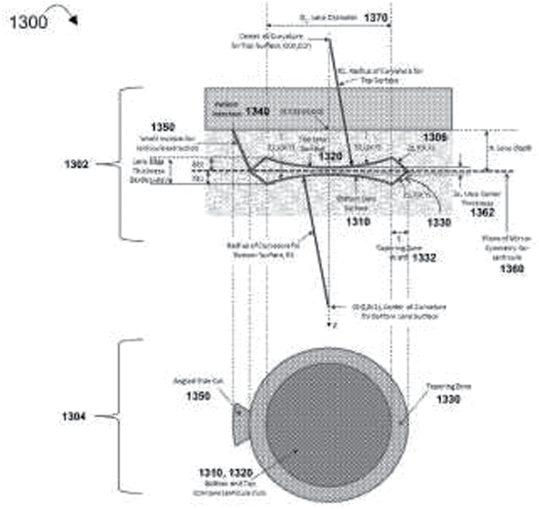
Antibodies and compositions against IGF-1R and uses thereof are provided herein



AU2022211815 (A1) — 2022-08-25

IMPROVED METHODS FOR LENTICULAR LASER INCISION

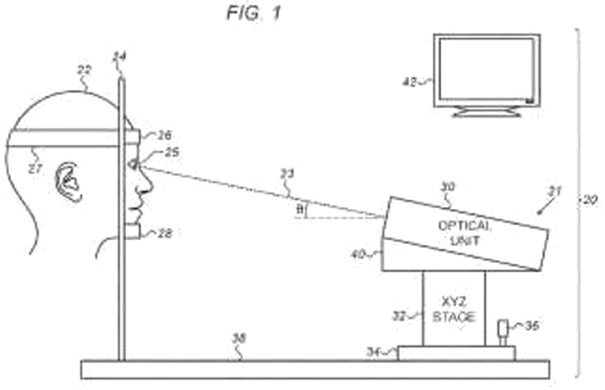
Embodiments generally relate to ophthalmic laser procedures and, more particularly, to systems and methods for lenticular laser incision. In an embodiment, an ophthalmic surgical laser system comprises a laser delivery system for delivering a pulsed laser beam to a target in a subject's eye, an XY-scan device to deflect the pulsed laser beam, a Z-scan device to modify a depth of a focus of the pulsed laser beam, and a controller configured to form a top lenticular incision and a bottom lenticular incision of a lens in a corneal stroma.



AU2022211843 (A1) — 2022-08-25

DIRECT SELECTIVE LASER TRABECULOPLASTY

A system (20) includes a radiation source (48) and a controller (44), configured to display a live sequence of images of an eye (25) of a patient (22), while displaying the sequence of images, cause the radiation source to irradiate the eye with one or more aiming beams (84), which are 5 visible in the images, subsequently to causing the radiation source to irradiate the eye with the aiming beams, receive a confirmation input from a user, and in response to receiving the confirmation input, treat the eye by causing the radiation source to irradiate respective target regions of the eye with a plurality of treatment beams. Other embodiments are also described.



ЕКАТЕРИНБУРГСКИЙ ЦЕНТР
МНТК «МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА»
СОЗВЕЗДИЕ ПРОФЕССИОНАЛОВ



WETLAB

3–14 октября, 7–18 ноября 2022

КУРСЫ «СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИИ КАТАРАКТЫ. ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИЯ», 72 ч
в учебно-симуляционном центре Екатеринбургского центра МНТК «Микрохирургия глаза»

Обучение проводится в рамках совместной деятельности АО «Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза» и ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ по реализации дополнительных профессиональных образовательных программ.

После прохождения полного курса обучения и успешной итоговой аттестации курсантам выдается документ о повышении квалификации установленного образца с внесением сведений об образовании в Федеральную информационную систему «Федеральный реестр сведений о документах об образовании и/или о квалификации, документах об обучении».

Обучение в Wetlab – это уникальная возможность в кратчайшие сроки освоить современную технологию хирургии катаракты, приобрести профессиональные навыки без тревоги за пациента. Теорию и практику в учебном центре преподают лучшие специалисты ЕЦ МНТК «Микрохирургия глаза» и УГМУ.

ОТПРАВИТЬ ЗАЯВКУ

Отправить заявку можно через сайт Центра www.eyeclinic.ru
Раздел Специалистам – Учебно-симуляционный центр – WETLAB»

Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. Академика Бардина, 4а.
e-mail: 2310167@mail.ru

Лицензия на образовательную деятельность 90ЛО1 0009411 (рег. № 2348) от 19.08.2016
ФГБУ ВО «УГМУ» МЗ РФ.

Реальные решения
для защиты полей зрения



без консервантов

с гиалуроновой кислотой



Дорзиал

дорзоламид 20 мг/мл

на **два месяца** применения

10 мл



Дорзиал плюс

дорзоламид 20 мг/мл
+ тимолол 5 мг/мл

5 мл

- **Не содержат консервантов**, безопасны для роговицы при длительном применении
- **Гиалуроновая кислота** в составе:
  - увлажняет эпителий роговицы
  - повышает стабильность слезной пленки
  - обеспечивает комфорт терапии

Больше информации
из мира офтальмологии
на портале:
www.glaucoma.ru

ООО «Гротекс»
Россия, 195279, Санкт-Петербург
Индустриальный пр., д. 71, к. 2, лит. А
Тел.: +7 812 385 47 87
www.solopharm.com

SOLOPHARM

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

SENJU

Произведено в Японии



НА ВЕРШИНЕ ИННОВАЦИЙ, НА СТРАЖЕ ЗДОРОВЬЯ

НАКВАН® оригинальный японский препарат для борьбы с воспалением, содержащий минимальное количество консерванта и обладающий максимальной силой эффекта и удобством применения.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

TRADOMED INVEST

30 лет объединяем лучших!

SCHWIND ATOS® с технологией SmartSight

Интеллектуальная фемтосекундная лазерная технология от SCHWIND

SCHWIND eye-tech-solutions





SmartSight — технология выкраивания лентикулы фемтосекундным лазером с её последующей экстракцией через малый разрез, включающая в себя интеллектуальный трекинг глазного яблока и автоматическую компенсацию циклоторсии

Преимущества

- Высокий уровень безопасности за счёт продвинутой системы слежения и автоматической компенсации циклоторсии
- Точное центрирование лентикулы с учётом угла каппа
- Высокая гладкость и гомогенность формируемой поверхности
- Экономичный расход ткани за счет улучшенной геометрии лентикулы
- Изогнутое контактное стекло интерфейса пациента
- Компактный и гибкий в использовании

Эксклюзивный дистрибьютор компании «SCHWIND» (Германия) в России и странах СНГ — фирма «Трейдомед Инвест»

Реклама

109147, Москва, ул. Марксистская, д. 3, стр. 1, офис 412. Тел.: (495) 662-78-66
E-mail: publication@tradomed-invest.ru www.tradomed-invest.ru

TRADOMED INVEST

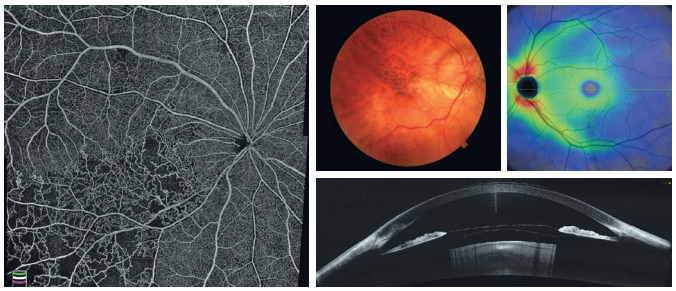
30 лет объединяем лучших!

Инновационные методы диагностики и лечения патологий сетчатки

Оптический когерентный томограф нового поколения SOLIX



- Повышенная скорость сканирования — 120 000 А-сканов в секунду
- Встроенная фундус-камера
- Программное обеспечение MCT (Motion Correction Technology) — алгоритмы сканирования для пациентов с плохой фиксацией взора
- Диапазон сканирования в режиме ангио-ОКТ — от 3x3 до 18x18 мм
- Размер зоны сканирования в аксиальном направлении — 6,25 мм
- Программа AngioAnalitics™ для количественного анализа сосудов сетчатки
- Полноразмерное сканирование передней камеры
- Оптическая пахиметрия, картирование эпителия и стромы роговицы в зоне диаметром 10 мм

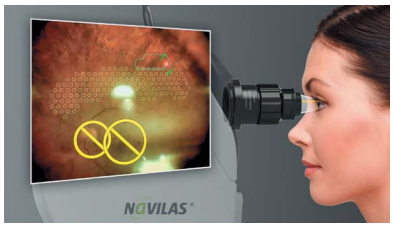


SOLIX OPTOVUE

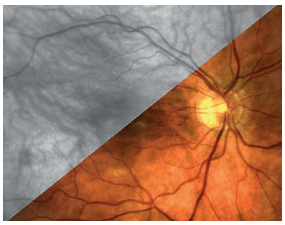
Уникальная навигационная лазерная система Navilas 577s

NAVILAS® 577s

- Жёлтый 577 нм лазер с микроимпульсным режимом
- Трекинг и цифровое картирование сетчатки
- Высокая точность и скорость лечения
- Максимальный комфорт для пациента
- Повышенная клиническая эффективность
- Импорт сторонних изображений сетчатки с любых диагностических приборов
- Возможность удалённого управления и наблюдения (опция)
- Полностью бесконтактное лазерное лечение сетчатки в центре и на периферии



Бесконтактный объектив для периферии



Цветная и ИК-визуализация

OD-OS RETINA NAVIGATION COMPANY



Реклама

109147, Москва, ул. Марксистская, д. 3, стр. 1, офис 412. Тел.: (495) 662-78-66
E-mail: publication@tradomed-invest.ru www.tradomed-invest.ru

Гранд Оптикс

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОРУДОВАНИЕ И РАСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ



BAUSCH + LOMB

Офтальмологическая хирургическая система Stellaris



TOPCON

Офтальмологический трехмерный оптический когерентный томограф DRI OCT Triton



Лазерный фотодеструктор «Q-Las»



TOPCON

Операционный микроскоп OMS-800

Интраокулярная линза ENVISTA® / ENVISTA® TORIC

Линза Akreos AO

Линза Akreos AO MI60

ООО «ГРАНД ОПТИКС»
РФ, 127055, г. Москва, ул. Образцова, д. 3
www.grand-optics.ru

info@grand-optics.ru
тел.: +7 (495) 737-08-40
факс: +7 (495) 737-08-41

BAUSCH+ Health



Окувайт® Форте – сбалансированный состав полезных для глаз компонентов в одной таблетке

Сбалансированная формула, в основе которой лежат 4 международных крупномасштабных исследования[1]

Микрокапсулирование обеспечивает высвобождение активных веществ в нужном месте и в нужное время[2]

Удобный режим приема – взрослым по 1 таблетке всего 1 раз в день[2]

ДС №МГ RU.001.П4730 от 13.05.2022; СГР № RU.77.99.88.003.R.000500.02.20 от 20.02.2020.
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

1. AREDS (2001 г., 3640 чел.); AREDS2 (2013 г., 4203 чел.): субстанция, в дальнейшем используемая для производства ОКУВАЙТ®, предоставлена компанией Bausch+Lomb в рамках программы R&D. Исследования на продукте Окувайт®: LUNA (2007 г., 136 чел.); CARMA: (2009 г., 433 чел.).
2. Инструкция по применению Окувайт® Форте.

ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 495 510 2879; bauschhealth.ru

RUS-OPH-OCU-OCU-10-2022-3246

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

BAUSCH Health

Корнерегель

СПОСОБСТВУЕТ ЗАЖИВЛЕНИЮ РОГОВИЦЫ

благодаря максимальной концентрации декспантенола 5%



Дистрофия роговицы

Рецидивирующие эрозии

Поражение роговицы при ношении контактных линз

В качестве вспомогательной терапии для стимуляции заживления роговицы и конъюнктивы при их травмах и ожогах (химических и термических)

Вспомогательное средство при лечении инфекционных поражений роговицы бактериального, вирусного или грибкового происхождения

- Обладает регенерирующим эффектом благодаря декспантенолу в максимальной концентрации 5%[1–4]
- Способствует заживлению без образования рубца на фоне снижения воспаления тканей[2, 5]
- Гелевая основа (карбомер) способствует увлажнению и облегчению неприятных ощущений, пролонгирует контакт действующего вещества с роговицей[2, 6]

Лекарственное средство. РУ П №015841/01 от 30.09.2009.

[1] Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Корнерегель. [2] Егорова Г. Б., Митичкина Т. С., Шамсудинова А. Р. Корнеопротекция при применении контактных линз. Вестник офтальмологии. 2014. № 2. [3] 5% — максимальная концентрация декспантенола среди глазных форм лекарственных средств и медицинских изделий, по данным Государственного реестра лекарственных средств, Государственного реестра медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий, а также по данным из открытых источников производителей (официальных сайтов, публикаций), январь 2018. [4] Корнерегель применяется при первых признаках повреждения глазной поверхности (Брженский В. В., Егорова Г. Б., Егоров Е. А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности. Клиника, диагностика, лечение. ГЭОТАР-Медиа. 2016. С. 360, 368). [5] Лоскутов И. А. Клинические аспекты использования препарата Корнерегель. Эффективная фармакотерапия. 2012. №1. [6] Астахов Ю. С. Руководство для врачей: Офтальмология. Фармакотерапия без ошибок. 2016. С. 248.

Полную информацию вы можете получить в ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 495 510 2879; http://bauschhealth.ru/.

RUS-OPH-CRN-CRN-12-2021-3321

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

BAUSCH + Health



Травиолан®

Взгляд в светлое будущее

Лекарственное средство. Рег уд. №ЛП-006629 от 07.12.2020.



Травиолан® — травопрост 0,04 мг/мл в мультидозовом флаконе для терапии глаукомы

Специальное устройство многодозового контейнера Травиолана позволяет отказаться от консервантов в составе

- Обеспечивает дозирование препарата при соблюдении стерильности
- Поддерживает постоянный размер капель в течение всего курса применения, что улучшает комплаентность
- Сохраняет привычный метод использования глазных капель

RUS-OPH-TRA-TRA-12-2021-3317

Полную информацию вы можете получить в ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 495 510 2879; http://bauschhealth.ru/.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



VEGF играет центральную роль в патогенезе нВМД[1,2]

Вся жидкость в сетчатке рассматривается как патологическая и требует контроля[3]

Жидкость – важный биомаркер в ведении нВМД[3-5]

Накопление жидкости ведет к повреждению сетчатки и тяжелой потере зрения[3,5]

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, нВМД – неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация.

1. Jager, Rama D. "MD, and Joan W. Miller, MD: Age-Related Macular Degeneration: Medical Progress." N Engl J Med 358 (2008): 2606-17. **2.** Penn, J. S., et al. "Vascular endothelial growth factor in eye disease." Progress in retinal and eye research 27.4 (2008): 331-371. **3.** Kodjikian, L., Parravano, M., Clemens, A. et al. Fluid as a critical biomarker in neovascular age-related macular degeneration management: literature review and consensus recommendations. Eye 35, 2119–2135 (2021). **4.** Клинические рекомендации "Макулярная дегенерация возрастная". http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/398-vozrastnaya-makulyarnaya-degeneratsiya. [Электронный ресурс]. **5.** Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, Larsen M, Souied E, Schlingemann 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 Sep; 98(9):1144-67.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения на территории РФ в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

Обсудите с вашими пациентами роль жидкости в нВМД

Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма».
ООО «Новартис Фарма», 123215, г. Москва, Ленинградский пр-кт, д 70.
Тел.: +7 (495) 967-12-70, факс +7 (495) 967-12-68. www.novartis.ru
496512/ALL/07.22/0

ОКОМИСТИН®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ, УШНЫЕ, НАЗАЛЬНЫЕ

ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ



ВОЗМОЖНО ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА*

- у новорожденных
- в период беременности
- в период кормления грудью



0+

НЕ СОДЕРЖИТ КОНСЕРВАНТОВ

"ИНФАМЕД"
"INFAMED"

ООО «Инфамед»
тел: 8-800-700-48-12

www.okomistin.ru

*ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ОКОМИСТИН®.
РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР ЛСР-004896/09 ОТ 19.06.2009 г.
МАТЕРИАЛЫ НОСЯТ ИНФОРМАЦИОННЫЙ ХАРАКТЕР И ПРЕДНАЗНАЧЕНЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

ЯСНЫЙ ВЗГЛЯД!

Северная ЗВЕЗДА



АЛЬФА-АДРЕНОМИМЕТИК

Фенилэфрин-СЗ

капли глазные

2,5% 5 мл



ПРОТИВОГЛАУКОМНОЕ СРЕДСТВО

Латанопрост

капли глазные

0,005% 2,5 мл

Больше информации на сайте

Реклама

ОТПУСКАЮТСЯ ПО РЕЦЕПТУ.
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.