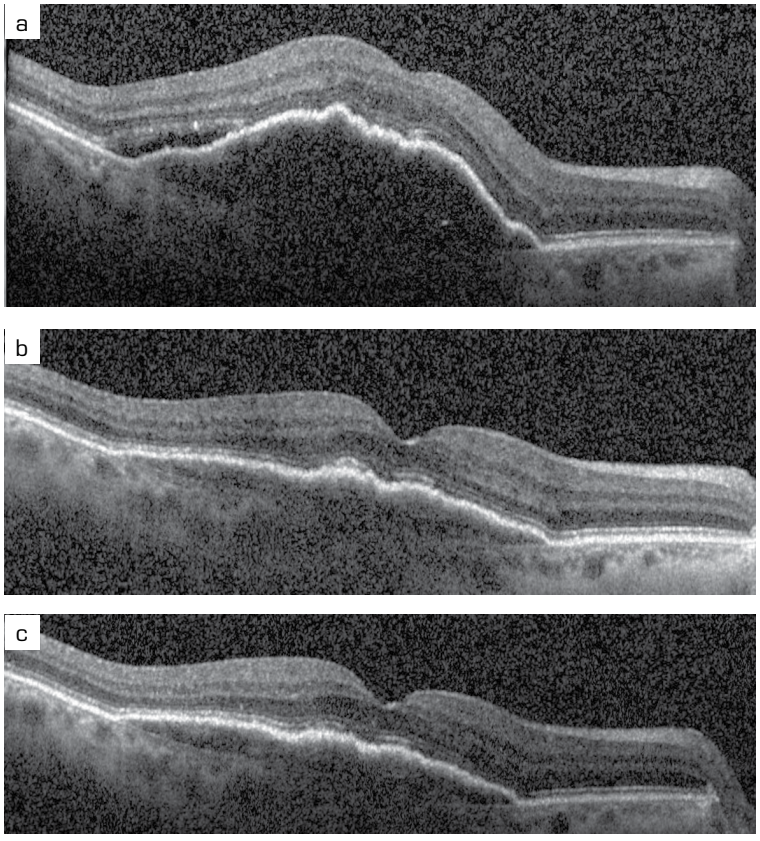
ISSN 1816-5095 (print)
ISSN 2500-0845 (online)

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ
OPHTHALMOLOGY
IN RUSSIA

Volume 19, Number 4 (December), 2022
Том 19, номер 4 (декабрь), 2022 год



ОКТ макулярной области сетчатки правого глаза: a — до лечения; b — после 3 ИВИ бролуцизумаба; c — после 5 ИВИ бролуцизумаба
OCT of the right eye: a — before treatment; b — after 3 IVI of brolucizumab; c — after 5 IVI of brolucizumab (p. 852)

http://www.ophthalmojournal.com

ГИГИЕНА ВЕК – ОСНОВА ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА СУХОГО ГЛАЗА И БЛЕФАРИТОВ!

ВЕКИНГЕЛЬ® VEKINGEL®

НОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ГЕЛЕЙ ДЛЯ ВЕК

- при блефаритах разной этиологии, включая демодекоз
- при синдроме сухого глаза
- при дисфункции мейбомиевых желез
- при ношении контактных линз
- при подготовке к офтальмохирургическому вмешательству

Ag+ Содержат серебро и гиалуроновую кислоту





Декспантенол – увлажнение и питание кожи век



Препарат серы – при лечении демодекоза

ГИПОАЛЛЕРГЕННЫЙ СОСТАВ

айби фарм®

Реклама.
Больше информации на сайте.

www.vekingel.ru

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ
OPHTHALMOLOGY IN RUSSIA
Том 19, номер 4, 2022 Volume 19, Number 4, 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: 22.12.2022

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 4, 2022 Volume 19, Number 4, 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: December 22, 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 4, 2022 Volume 19, Number 4, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРЫ

А. Суд, Р.О. Паливал, Р.Й. Мишра
Воспроизводимость данных при измерении слоя нервных волокон сетчатки и толщины желтого пятна с помощью спектральной оптической когерентной томографии 705

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 2 719

М.М. Бикбов, Э.Л. Усубов, И.И. Кандарова
Изменение качества жизни у пациентов с кератоконусом. Обзор литературы 727

М.В. Будзинская, А.А. Плюхова
Новые препараты для лечения ДМО и роль биомаркеров в прогнозировании их эффективности 734

Т.Н. Киселева, М.С. Зайцев
Инновационные технологии в мониторинге возрастной катаракты 740

ОФТАЛЬМОХИРУРГИЯ

А.С. Головин, Е.И. Беликова
Научное обоснование, разработка, оценка безопасности и клинической эффективности технологии витрэктомии у пациентов с тяжелыми формами пролиферативной диабетической ретинопатии, находящихся на гемодиализе 746

Е.А. Ивачев, И.П. Денисова, Е.В. Анисимова, А.Ю. Краснова
Результаты имплантации новой линзы Synthesis в хирургии катаракты 753

И.В. Иволгина
Блефаропластика при инволюционном спастическом завороте нижнего века 759

В.Н. Никитин, Д.И. Иванов
Сравнительная оценка влияния положения ИОЛ на показатели аберрометрии после шовной фиксации комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» к радужной оболочке 768

К.Б. Першин, Н.Ф. Пашинова, А.Ю. Цыганков, Е.А. Антонов, И.В. Косова, Е.А. Корнеева
Недифракционная интраокулярная линза с расширенной глубиной фокуса, формирующая волновой фронт: первый опыт имплантации 774

С.Н. Светозарский, А.Н. Андреев, А.В. Швайкин
Частота и клиническое течение ретинальных осложнений внутрикамерного применения цефуроксима в хирургии катаракты 782

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.Г. Лихванцева, О.А. Анурова, С.Е. Астахова, М.В. Верещагина, В.Э. Ованесян, Е.В. Степанова
Изучение фенотипа эндотелиальных клеток в сосудах увеальной меланомы 789

А.С. Апостолова, А.В. Малышев, А.А. Сергиенко, А.Е. Опарина, М.А. Славова
Особенности тонометрических показателей при использовании технологии визуализации роговицы CorVis ST, Oculus в реальной клинической практике 797

О.Л. Фабрикантов, И.В. Лев, Н.М. Агарков, Р.Э. Османов
Матриксные металлопротеиназы в прогнозировании непролиферативной диабетической ретинопатии в пожилом возрасте 803

В.О. Пономарев, В.Н. Казайкин, К.А. Ткаченко, А.С. Вохминцев, И.А. Вайнштейн, С.М. Розанова, М.В. Кырф, С.В. Марышева
Оценка антиинфекционной активности биоконъюгатов на основе квантовых точек CdTe/Cd MPA 710 и Левофлоксацина в отношении стафилококковой инфекции роговицы. Экспериментальное исследование 808

И.Л. Симакова, А.Н. Куликов, И.А. Тихоновская
Оценка эффективности различных вариантов периметрии с удвоением пространственной частоты при мониторинге глаукомного процесса 815

И.Г. Трифаненкова, А.В. Терещенко
Прогностическая модель типа течения активной ретинопатии недоношенных на основе данных ангиологических исследований 822

О.Л. Фабрикантов, Н.М. Агарков, И.В. Лев, Т.С. Гурко, С.И. Николашин
Ассоциация пролиферативной диабетической ретинопатии в пожилом возрасте с системой комплемента крови 829

Н.Б. Чеснокова, Т.А. Павленко, О.В. Беснос, С.Ю. Петров, А.М. Бессмертный, О.М. Филиппова, О.М. Калинина, В.И. Котелин
Мультифункциональный белок альфа2-макроглобулин в слезной жидкости и сыворотке крови при первичной открытоугольной глаукоме 835

М.Ф. Шурыгина, А.М. Хотеева, И.А. Мишина, В.А. Письменская
От светобоязни до ахроматопсии. Как установить правильный диагноз 841

ОФТАЛЬМОФАРМАКОЛОГИЯ

М.В. Будзинская, А.А. Плюхова, Ю.С. Андреева, А.Г. Кургузова, К.А. Будзинская
Опыт применения бролуцизумаба при неоваскулярной форме возрастной макулярной дегенерации 849

И.А. Добромыслов
Современные аспекты применения глазных капель на основе пиреноксина для лечения и профилактики катаракты в практике врача-офтальмолога 857

Н.Г. Зумбулидзе, В.М. Хокканен, И.Б. Литвин
Опыт применения и оценка терапевтической эффективности лекарственного препарата на основе парааминобензойной кислоты в комплексной терапии герпесвирусных конъюнктивитов и кератитов 864

Г.М. Чернакова, Е.А. Клещева, З.Д. Турдалиева, В.И. Щеголева
Герпетический кератит затяжного течения при хронических латентных синуситах и тонзиллитах: опыт практических решений 875

С.В. Янченко, А.В. Малышев, А.А. Малышев, Г.Ю. Карапетов, А.Ф. Тешев
Оценка эффективности и безопасности нутрицевтической поддержки у пациентов с «сухой» формой ВМД 885

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.С. Головин, Е.И. Беликова
Динамика состояния глазного дна пациента с пролиферативной диабетической ретинопатией и терминальной стадией хронической почечной недостаточности на фоне проведения гемодиализа (клинический случай) 893

Евг.А. Каспарова, Н.Р. Марченко, М.Н. Нарбут, З.В. Сурнина, Д.А. Криволапова
Острый гнойный кератит смешанной этиологии, развившийся на фоне ношения контактных линз. Клинический случай 898

Н.В. Макашова, А.Е. Васильева
Клинический опыт хирургического и терапевтического лечения начальной стадии глаукомы при наблюдении пациента в течение 22 лет 906

Е.В. Булава, И.В. Воробьева, А.В. Пинчук
Состояние сетчатки и зрительных функций до и после сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки при пролиферативной стадии диабетической ретинопатии (клинический случай) 917

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Л.Д. Микрюкова
Эпидемиологические исследования патологии глаз за длительный период наблюдения у населения, подвергшегося хроническому радиационному воздействию на Южном Урале 923

Г.Ш. Аржиматова, Э.А. Салихов, М.Ю. Шемякин, А.И. Ибраимов
Ретроспективный анализ результатов и причин сквозной кератопластики нативным донорским материалом в условиях многопрофильной больницы (на примере МГОЦ ГБУЗ «ГКБ им. Боткина» ДЗМ) 931

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ
OPHTHALMOLOGY
IN RUSSIA

Том 19, номер 4, 2022 Volume 19, Number 4, 2022

CONTENTS

OVERVIEW

A. Sood, R.O. Paliwal, R.Y. Mishra
Reproducibility of Retinal Nerve Fiber Layer and Macular Thickness Measurement by Spectral Domain Optical Coherence Tomography 705

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 2 719

M.M. Bikbov, E.L. Usubov, I.I. Kandarova
Quality of Life Change in Patients with Keratoconus. Literature Review 727

M.V. Budzinskaya, A.A. Plyukhova
New Drugs for the Treatment of DME and the Role of Biomarkers in Predicting Their Effectiveness 734

T.N. Kiseleva, M.S. Zaitsev
Innovative Technologies in the Monitoring of the Age-Related Cataract 740

OPHTHALMOSURGERY

A.S. Golovin, E.I. Belikova
Scientific Substantiation, Development, Evaluation of the Safety and Clinical Efficacy of Vitrectomy Technology in Patients with Severe Forms of Proliferative Diabetic Retinopathy Who are on Hemodialysis 746

E.A. Ivachev, I.P. Denisova, E.V. Anisimova, A.Yu. Krasnova
Cataract Surgery Results of New Lens Implantation "Synthesis" 753

I.V. Ivolgina
Blepharoplasty in Involutional Spastic Lower Lid Entropion 759

V.N. Nikitin, D.I. Ivanov
Comparative Assessment of the Influence of the IOL Position on the Aberrometry Parameters after Suture Fixation of the IOL-Capsule Bag Complex to the Iris 768

K.B. Pershin, N.F. Pashinova, A.Iu. Tsygankov, E.A. Antonov, I.V. Kosova, E.A. Korneeva1
Non-Diffractive Wavefront-Shaping Intraocular Lens with Extended Depth of Focus: First Implantation Experience 774

S.N. Svetozarskiy, A.N. Andreev, A.V. Shvaikin
The Incidence and the Clinical Course of Retinal Complications of Intracameral Cefuroxime in Cataract Surgery 782

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES

V.G. Likhvantseva, O.A. Anurova, S.E. Astakhova, M.V. Vereshchagina, V.E. Ovanesyan, E.V. Stepanova
Study of the Phenotype of Endothelial Cells in the Vessels of Uveal Melanoma 789

A.S. Apostolova, A.V. Malyshev, A.A. Sergienko, A.E. Oparina, M.A. Slavova
Features of Tonometric Indicators Obtained by the Corneal Biomechanical Properties Analyzer Using Corneal Imaging Technology CorVis ST, Oculus in Real Clinical Practice 797

O.L. Fabrikantov, I.V. Lev, N.M. Agarkov, R.E. Osmanov
Matrix Metalloproteinases in Predicting Nonproliferative Diabetic Retinopathy in Old Age 803

V.O. Ponomarev, V.N. Kazaykin, K.A. Tkachenko, A.S. Vokhmintsev, I.A. Vainshtein, S.M. Rozanova, M.V. Kirf, S.V. Marysheva
Evaluation of Anti-Infectious Activity of Bioconjugates Based on Quantum Dots CdTe / Cd MPA 710 and Levofloxacin against Staphylococcal Corneal Infection. Experimental Research 808

I.L. Simakova, A.N. Kulikov, I.A. Tikhonovskaya
Assessment of the Effectiveness of Different Variants of Frequency Doubling Technology Perimetry in Monitoring the Glaucoma Process 815

A.V. Tereshchenko, I.G. Trifanenkova
Predictive Model for the Type of Active Retinopathy of Prematurity Based on Data from Angiological Studies 822

O.L. Fabrikantov, N.M. Agarkov, I.B. Lev, T.S. Gurko, S.I. Nikolashin
Association of Proliferative Diabetic Retinopathy in the Elderly with the Blood Complement System 829

N.B. Chesnokova, T.A. Pavlenko, O.V. Beznos, S.Yu. Petrov, A.M. Bessmertny, O.M. Filippova, O.M. Kalinina, V.I. Kotelin
Multifunctional Protein Alpha2-Macroglobulin in Tear Fluid and Blood Serum of Patients with Glaucoma 835

M.F. Shurygina, A.M. Khoteeva, I.A. Mishina, V.A. Pismenskaya
From Photophobia to Achromatopsia. How to Establish the Correct Diagnosis 841

OPHTHALMOPHARMACOLOGY

M.V. Budzinskaya, A.A. Plyukhova, Yu.S. Andreeva, A.G. Kurguzova, K.A. Budzinskaya
Experience with Brolucizumab Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration 849

I.A. Dobromyslov
Modern Aspects of Use of Pirenoxine Eye Drops for the Treatment and Prevention of Cataracts in the Practice of an Ophthalmologist 857

N.G. Zumbulidze, V.M. Hokkanen, I.B. Litvin
Experience in the Use and Evaluation of the Therapeutic Efficacy of a Drug Based on Para-Aminobenzoic Acid in the Complex Therapy of Herpesvirus Conjunctivitis and Keratitis 864

G.M. Chernakova, E.A. Kleshcheva, Z.D. Turdalieva, V.I. Shchegoleva
Prolonged Herpetic Keratitis in Chronic Sinusitis and Tonsillitis: Experience of Practical Solutions 875

S.V. Yanchenko, A.V. Malyshev, A.A. Malyshev, G.Yu. Karapetov, A.F. Teshev
Efficacy and Safety of Nutraceutical Support in Age-Related Macular Degeneration Patients 885

CLINICAL CASE

A.S. Golovin, E.I. Belikova
Dynamics of the State of the Eye Fundus of a Patient with Proliferative Diabetic Retinopathy and End-Stage Chronic Renal Failure after Hemodialysis (Clinical Case) 893

Evg.A. Kasparova, N.R. Marchenko, M.N. Narbut, Z.V. Surnina, D.A. Krivolapova
Acute Purulent Keratitis of Mixed Etiology Developed during Contact Lens Wearing. Clinical Case 898

N.V. Makashova, A.E. Vasilyeva
The Clinical Experience of 22 Years Analysis of Therapeutic and Surgical Treatment of the Early Glaucoma 906

E.V. Bulava, I.V. Vorobyeva, A.V. Pinchuk
State of the Retina and Visual Functions before and after Pancreatic Transplantation (Clinical Case) 917

EPIDEMIOLOGICAL RESEARCH

L.D. Mikryukova
Epidemiological Studies of the Eye Pathology over a Long-Term Follow-Up Period in the Population Affected by Chronic Radiation Exposure in the Southern Urals 923

G.Sh. Arzhimatova, E.A. Salikhov, M.Y. Shemyakin, A.I. Ibraimov
Retrospective Analysis of the Results and Causes of Penetrating Keratoplasty with Native Donor Material in a Multidisciplinary Hospital (Along the Example of MCOC Botkin Hospital) 931

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-705-718

was received 22.07.21
поступила 22.07.21

Reproducibility of Retinal Nerve Fiber Layer and Macular Thickness Measurement by Spectral Domain Optical Coherence Tomography

A. Sood, R.O. Paliwal, R.Y. Mishra

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):705–718**

Purpose: To assess the reproducibility of retinal nerve fiber layer (RNFL) and macular thickness by spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) when the same investigator does scan thrice in a span of one hour without reference to the previous scan, is able to get similar results or not, without using the repeat function. **Methods.** In this prospective observational study 200 subjects who fulfilled the inclusion & exclusion criteria were scanned 3 times as per pre-defined guidelines at 0 minutes, 30 minutes; 60 minutes on the same day, by the same investigator using SD-OCT for measurements of RNFL and macular thickness & observations were statistically analyzed & correlated. **Results.** In RNFL thickness, temporal sector shows the worst reproducibility as compared to other sectors. The RNFL thickness was greatest in superior quadrant and thinnest in temporal quadrant. Female values were significantly higher than males in RNFL superior and RNFL symmetry. For macular thickness, temporal sector (mid-zone) showed the worst reproducibility and in outer-zone, Inferior sector showed the worst reproducibility. It also shows that macular thickness was thinnest at the central zone (innermost 1 mm ring), thickest within the inner 3 mm ring and diminished peripherally. **Conclusion.** RNFL and macular thickness measurements by SD-OCT by the same observer at 0 minutes, 30 minutes and 60 minutes were very reproducible except in the sectors specifically mentioned. The greater the thickness of RNFL in any sector, the better will be the reproducibility in that sector. For macular thickness, temporal sector (mid-zone) showed the worst reproducibility & with an increase in age the macular thickness measurements decreases.

Keywords: macular thickness, reproducibility, retinal nerve fibre layer, spectral domain optical coherence tomography

For citation: Sood A., Paliwal R.O., Mishra R.Y. Reproducibility of Retinal Nerve Fiber Layer and Macular Thickness Measurement by Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):705–718. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-705-718

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

There is no conflict of interests

CC BY 4.0

Воспроизводимость данных при измерении слоя нервных волокон сетчатки и толщины желтого пятна с помощью спектральной оптической когерентной томографии

А. Суд, Р.О. Паливал, Р.Й. Мишра

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(4):705–718**

Цель: оценить воспроизводимость данных, касающихся слоя нервных волокон сетчатки (RNFL) и толщины макулы, с помощью оптической когерентной томографии SD-OCT, когда один и тот же исследователь выполняет сканирование трижды в течение одного часа без привязки к предыдущему сканированию. **Методы.** В этом проспективном обсервационном исследовании участвовали 200 человек, которые были просканированы трижды в соответствии с заранее определенными рекомендациями в 0, 30, 60 минут в один и тот же день одним исследователем с использованием SD-OCT для измерения RNFL и толщины макулы. Данные были статистически проанализированы и сопоставлены. **Результаты**. В толщине RNFL височный сектор показывает наихудшую воспроизводимость по сравнению с другими секторами. Толщина RNFL была наибольшей в верхнем квадранте и наименьшей в височном квадранте. Значения у женщин были значительно выше, чем у мужчин, в верхнем отделе CHBC, это касается и симметрии CHBC. В отношении толщины макулы височный сектор (средняя зона) показал наихудшую воспроизводимость. Во внешней зоне нижний сектор показал наихудшую воспроизводимость. Это также показывает, что толщина макулы была самой тонкой в центральной зоне (внутреннее кольцо 1 мм), самой большой в пределах внутреннего кольца, 3 мм, и уменьшалась на периферии. **Заключение.** Измерения CHBC и толщины желтого пятна с помощью SD-OCT одним и тем же наблюдателем через 0, 30 и 60 минут были высоковоспроизводимыми, за исключением отдельных упомянутых секторов. Чем больше толщина RNFL в любом секторе, тем лучше будет воспроизводимость в этом секторе. Для толщины макулы височный сектор (средняя зона) показал наихудшую воспроизводимость, и с возрастом измерения толщины макулы уменьшаются.

Ключевые слова: толщина макулы, воспроизводимость, слой нервных волокон сетчатки, оптическая когерентная томография спектральной области

Для цитирования: Суд А., Паливал Р.О., Мишра Р.Й. Воспроизводимость данных при измерении слоя нервных волокон сетчатки и толщины желтого пятна с помощью спектральной оптической когерентной томографии. *Офтальмология.* 2022;19(4):705–718. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-705-718

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

Конфликт интересов отсутствует

INTRODUCTION

Optical coherence tomography (OCT), first introduced by Huang et al. in 1991, has become an invaluable tool today for the early diagnosis and follow-up of cases of neuro-degenerative disorders like glaucoma, optic neuritis, multiple sclerosis etc. It allows for non-invasive, micrometer resolution of the cross-sectional images of the retinas in living human beings [1]. With this also increases the responsibility of the ophthalmologists to be sure of the subtle axonal loss results so that undue lifelong treatment is not initiated in suspected and duly diagnosed cases on the basis of the OCT results.

The basic principle of OCT is the measurement of the echo time delay of reflected infrared light with an interferometer and a low coherence light source. Though the axial resolution of the Stratus Time-Domain TD-OCT systems is reached at around 10 μm, may not be sufficient to detect early changes in the retinal nerve fibre layer (RNFL), because the peri-papillary RNFL thickness is less than 200 μm [2, 3].

Spectral-Domain SD-OCT also known as Fourier-Domain OCT or High Definition OCT, an improvement upon the Time-Domain OCT, is a spatially encoded frequency domain OCT system. As a result of the Fourier relation, the depth scan can be immediately converted to spectral information by Fourier transformation without movement of the reference arm. Thus, spectral domain OCT can provide much faster and more detailed structural information than any other available ophthalmic instrument [4]. It offers significant advantages in terms of a markedly improved image resolution (around 6μm), imaging speed, scan coverage and retinal segmentation algorithms over the conventional TD-OCT [5]. It also provides three-dimensional (3D) cubic data. When analyzing OCT scans, reproducibility of the results is a very important consideration for diagnosis and judging progression, regardless of the imaging instrument used. Though the systems are computerized and programmed to evaluate the scans automatically, yet the role of the investigator / operator is very significant. The segmentation / reference marking of the retinal tissues is pre-programmed (automatic segmentation), but the investigator needs to check it visually and make manual correction of the segment if necessary. Single or multiple operators need to be careful in their assessment of the scans. The OCT software can identify previous scan locations (follow-up mode) and guide the OCT system to scan the same locations repeatedly during follow-up visits [6]. Thus first time OCT scanning is of paramount importance to establish a good baseline confidence. Assessment of reproducibility of RNFL and macular thickness by OCT is of paramount importance because reproducibility affects accuracy as well as the ability to monitor disease progression.

In this study on healthy subjects in Indian population, a relatively larger sample size is being taken to assess the reproducibility

of RNFL and macular thickness by Cirrus SD-OCT under the same conditions (same machine and investigator) without using the repeat function. The purpose of this study is to establish that whether the same investigator, when does the scanning thrice in a span of one hour, without reference to the previous scan, is able to get same or similar results or not.

METHODS

For this prospective, observational study, after calculating the minimum required sample size with 80 % power of study and 5 % level of significance, 200 subjects (400 eyes) of Indian origin with minimum 40 subjects of each gender were included who visited ophthalmology department of our tertiary care teaching hospital during the study period.

Inclusion criteria

- Age over 16 years and below 60 years;
- No previous retinal or choroidal pathology;
- Normal healthy eyes;
- Subjects with a spherical equivalent between -5.0 diopters and +5.0 diopters with an astigmatism less than 2 diopters (regular astigmatism).

Exclusion criteria

- Anterior segment dysgenesis;
- Corneal scarring or opacities;
- Proliferative or non proliferative diabetic retinopathy;
- Myopic refractive error of greater than 5.0 diopters;
- Dilated pupil diameter of less than 2 mm.

Study methodology

Written informed consent was obtained from all subjects before inclusion in the study. An information sheet approved by the ethics committee for the purpose of the study was given to the participants to obtain their consent. It was then duly signed and dated by the researcher obtaining the consent as well as that of the witness. History was taken to rule out previous Retinal or Choroidal pathology and any other intraocular intervention.

Assessment of subjects was done regarding:

- Distance visual acuity;
- Refractive error;
- Slit lamp examination;
- Fundus examination;
- Goldmann applanation tonometry.

After pharmacological pupillary dilation and instillation of artificial tears, each subject was scanned 3 times (at 0 minutes, 30 minutes, 60 minutes) on the same day, by the same investigator using Cirrus spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) 400 machine (Fig. 1). The scans of each individual subject were categorized independently as A (taken at 0 minutes), B (taken at 30 minutes), C (taken at 60 minutes). These scans were then correlated & analysed for the study. All scans had an image quality factor of 50/100 or greater.

For RNFL thickness measurement (Fig. 2), the OPTIC DISC CUBE 200 × 200 scan acquisition protocol was used. In this protocol a 3.4 mm diameter circular scan centered on the optic disc is obtained. Cirrus SD-OCT presents RNFL thickness on two circular charts, one with 12 equal sectors each representing one clock hours and the other with four equal 90 degree sectors, each representing one quadrant. The chart displays RNFL thickness in micro-meters (um) and average RNFL thickness.

For macular thickness measurement (Fig. 3), MACULAR CUBE 512 × 128 protocols was used. According to Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) map, macula is divided into 9 regions with 3 concentric rings measuring 1 mm (innermost ring), 3 mm (inner ring) and 6 mm in diameter (outer ring) centered on the fovea. The innermost 1 mm ring is the fovea (central zone) while the 3 mm inner ring (mid zone) and 6mm outer ring (outer zone) are further divided into four equal regions [7]. The patient must fixate on the target for 2.4 seconds for this type of acquisition. During the scan, the screen shows the operator an external view of the eye, a real-time fundus image, OCT images of the central crosshair, and the top and bottom B-scans. After capture, the "REVIEW" screen provides qualitative information on the scan. If a subject blinks during the scan, the horizontal segments will appear black on the OCT image. If a subject loses fixation, saccades will be present where the blood vessels are not contiguous. If blinks or numerous artifacts are present, the operator clicks the "Try Again" button to return to the "Scan Acquisition" screen.



Fig. 1. Optical coherence tomography (OCT)

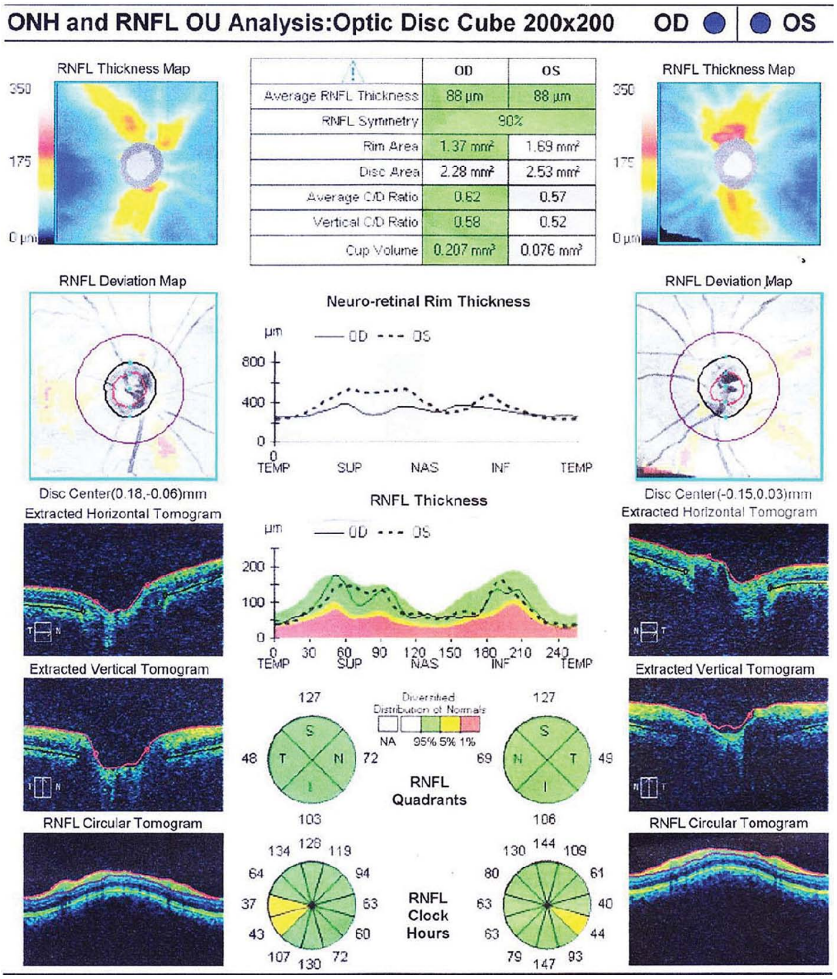


Fig. 2. ONH and RNFL analysis by OCT

Statistical Methods

Categorical variables will be presented in number and percentage (%) and continuous variables are presented as mean ± SD and median. Normality of data will be tested by Kolmogorov—Smirnov test. If the normality is rejected then non parametric test was used. Statistical tests were applied as follows:

1. Square root of the mean within subject variance was the common standard deviation of the repeated measurements.
2. Reliability analysis using a one-way random model was used to determine intra class correlation coefficient.
3. Pearson correlation coefficient (Spearman rank correlation coefficient for non parametric data) was used to correlate standard deviation of three measurements with RNFL thickness value.
4. Linear regression analysis was used to determine an association of mean macular thickness with age. Multi-variant analysis with age and gender as independent variables was performed to determine the variations in thickness measurements by gender when controlled for age and the associations of age with mean macular thickness, when controlled for gender.
5. Independent T-test Mann—Whitney test (for non-parametric data) was used to find out difference in thickness measurements by gender.
6. A p value of <0.05 was considered statistically significant.

The data was entered in MS Excel spread sheet and analysis was done using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 21.0.

RESULTS

400 eyes of 200 healthy subjects (90 males, 110 females) were analysed. 40 eyes were excluded owing to the low signal strength of the images, and 14 eyes were excluded because of blinks during the scanning process. The mean subject age was 40.70 ± 12.53 years (range, 16 to 60 years). First reading has been labeled as baseline reading (Table 1 & Table 2).

Table 3 tabulates change in values of RNFL thickness measurements at 30 min and 60 min from baseline values of 0 min.

Table 1. Baseline values of RNFL thickness measurements

	Global	Symmetry	Superior	Inferior	Nasal	Temporal
Mean	90.06	84.97	121.2	115.63	70.86	54.72
Standard deviation	5.9	7.75	12.01	12.96	8.8	7.57
COV (%)	6.55	9.12	9.91	11.21	12.42	13.83

* COV: Coefficient of variation.

Table 2. Baseline values of macular thickness measurements

	Central	Macula S	Macula I	Macula N	Macula T	Outer S	Outer I	Outer N	Outer T
Mean	233.98	309.53	306.73	297.23	294.8	274.22	260.12	289.52	253.3
Standard deviation	11.75	21.43	16.22	27.43	15.15	9.48	13.14	8.98	11.34
COV (%)	5.02	6.92	5.29	9.23	5.14	3.46	5.05	3.10	4.48

Here COV given is the variation in values between the subjects at first reading.

Table 4 tabulates change in values of macular thickness measurements at 30 min and 60 min from baseline values of 0 min.

Table 5 demonstrates that in RNFL thickness, temporal sector shows the worst reproducibility as compared to other sectors. For macular thickness, temporal sector (mid-zone) showed the worst reproducibility and in outer-zone, inferior sector showed the worst reproducibility.

Table 6 demonstrates that in the RNFL thickness was greatest in superior quadrant and thinnest in temporal quadrant. It also shows that macular thickness was thinnest at the central zone (innermost 1 mm ring), thickest within the inner 3 mm ring and diminished peripherally.

Table 7 shows variation in RNFL and macular thickness.

Table 8 tabulates correlation between mean values and standard deviation of three repeated measurements. In Table 8 mean values of average RNFL, RNFL (nasal), RNFL (temporal) and central zone (macular thickness) had a significant negative correlation with standard deviation (that is with increase in mean values, standard deviation in the readings significantly decreases). It also shows mean values of outer-zone (superior), outer- zone (inferior) and

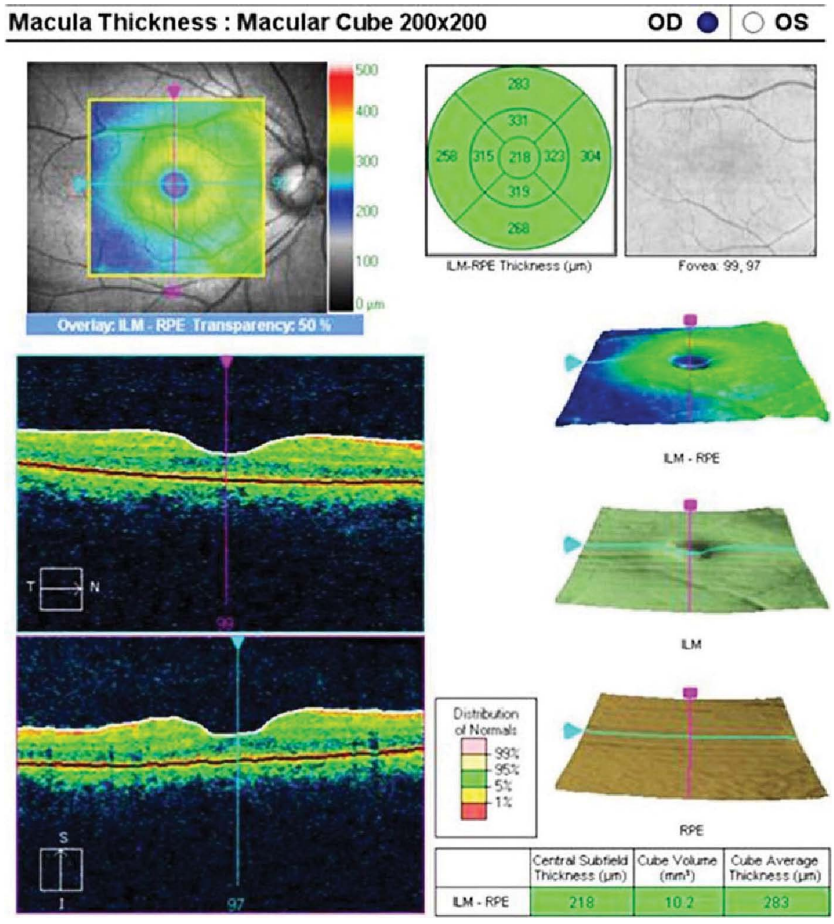


Fig. 3. Macula thickness analysis by OCT

Table 3. Change in values of RNFL thickness measurements at 30 min and 60 min from baseline values of 0 min

	Mean ± SD	Median	Min-Max	Inter quartile range
Age	40.7 ± 12.53	43	16–60	30–51
Avg. RFNL Thickness 0 M	90.06 ± 5.9	90	74–99	87–94
Avg. RFNL Thickness 30 M	90.46 ± 6.09	90	74–100	87–95
Avg. RFNL Thickness 60 M	90.3 ± 5.87	91	74–100	87–94
RNFL symmetry 0 M	84.97 ± 7.75	89	68–93	86–90
RNFL symmetry 30 M	84.74 ± 6.85	88	71–93	87–89
RNFL symmetry 60 M	84.48 ± 7.17	87.5	70–91	87–89
RNFL Thickness I 0M	115.63 ± 12.96	122	88–145	103–125
RNFL Thickness I 30M	116.27 ± 13.68	122	87–142	102–127
RNFL Thickness I 60M	115.96 ± 13.4	122.5	88–140	103–126
RNFL Thickness N 0M	70.86 ± 8.8	72	51–83	66–77
RNFL Thickness N 30M	71.52 ± 8.57	72	52–85	66–78
RNFL Thickness N 60M	71.38 ± 8.88	73	52–84	65–77
RNFL Thickness S 0M	121.2 ± 12.01	123	97–148	111–127
RNFL Thickness S 30M	120.43 ± 11.78	123	100–144	107–126
RNFL Thickness S 60M	120.51 ± 11.79	123	97–145	107–126
RNFL Thickness T 0M	54.72 ± 7.57	54	46–70	48–61
RNFL Thickness T 30M	55.08 ± 7.82	54	39–69	48–62
RNFL Thickness T 60M	55.86 ± 7.47	54	46–69	48–63

* Avg.: Average, † SD: Standard deviation.

Table 4. Change in values of macular thickness measurements at 30 min and 60 min from baseline values of 0 min

	Mean ± SD	Median	Min-Max	Inter-quartile range
Central zone				
0 Minute	233.98 ± 11.75	236	210–253	225–245
30 Minute	233.86 ± 12.17	238	211–251	223–246
60 Minute	233.97 ± 12.61	237	212–254	222–247
Mid zone				
Inferior 0 Minute	306.73 ± 16.22	303	283–338	287–318
Inferior 30 Minute	308.24 ± 18.12	305	283–350	289.5–320
Inferior 60 Minute	307.04 ± 17.78	302	280–343	288–318
Nasal 0 Minute	297.23 ± 27.43	305	237–337	280–315
Nasal 30 Minute	298.46 ± 27.75	304	240–345	281–316
Nasal 60 Minute	298.73 ± 27.56	304	241–340	282–317
Superior 0 Minute	309.53 ± 21.43	314.5	278–343	283.5–323
Superior 30 Minute	311.5 ± 20.99	314	281–347	288–324
Superior 60 Minute	312.36 ± 20.61	317	282–347	286.5–325
Temporal 0 Minute	294.8 ± 15.15	287	276–325	281–306
Temporal 30 Minute	295.92 ± 19.23	286	272–335	275.5–310
Temporal 60 Minute	295.2 ± 19.25	285	272–337	276.5–310
Outer zone				
Inferior 0 Minute	260.12 ± 13.14	257	248–309	250–259
Inferior 30 Minute	259.01 ± 11.17	260	246–318	251–260
Inferior 60 Minute	259.15 ± 11.58	258	247–317	250.5–261
Nasal 0 Minute	289.52 ± 8.98	287	279–312	283–292
Nasal 30 Minute	289.85 ± 11.86	287	278–319	281–291
Nasal 60 Minute	290.1 ± 11.27	288	278–317	281–292
Superior 0 Minute	274.22 ± 9.48	274	259–297	269–278
Superior 30 Minute	275.17 ± 10.04	274	261–301	270–279
Superior 60 Minute	274.99 ± 10.67	274	259–302	270–279.5
Temporal 0 Minute	253.3 ± 11.34	253	237–278	243–263
Temporal 30 Minute	253.32 ± 12.65	250	235–280	244–264
Temporal 60 Minute	253.38 ± 12.38	247	236–280	244–265

Table 5. Intra class correlation coefficient, coefficient of variation and test-retest variability of RNFL and Macular thickness measurements with the Cirrus HD-OCT in healthy eyes

	ICC	95 % CI		*P* value	Coefficient of variation (%)	Test retest variability
		Lower bound	Upper bound			
RNFL						
Avg RNFL	.991	.989	.992	<.001	1.01 ± 0.46	1.8 ± 0.81
RNFL symmetry	.993	.991	.994	<.001	1.18 ± 0.48	2.00 ± 0.81
RNFL Thickness S	.991	.989	.992	<.001	1.46 ± 0.79	3.49 ± 1.88
RNFL Thickness I	.995	.994	.996	<.001	1.25 ± 0.63	2.88 ± 1.48
RNFL Thickness N	.995	.994	.996	<.001	1.38 ± 0.84	1.9- ± 1.05
RNFL Thickness T	.987	.984	.989	<.001	2.38 ± 1.55	2.57 ± 1.53
Macula						
Central zone	.989	.987	.991	<.001	0.84 ± 0.42	3.89 ± 1.96
Mid zone						
Superior	.996	.995	.996	<.001	0.68 ± 0.41	4.15 ± 2.52
Inferior	.994	.993	.995	<.001	0.59 ± 0.44	3.70 ± 2.97

Table 5 (continued)

	ICC	95 % CI		*P* value	Coefficient of variation (%)	Test retest variability
		Lower bound	Upper bound			
Nasal	.999	.998	.999	<.001	0.49 ± 0.30	2.93 ± 1.99
Temporal	.991	.989	.992	<.001	0.9 ± 0.40	5.32 ± 2.54
Outer zone						
Superior	.993	.992	.994	<.001	0.40 ± 0.30	2.25 ± 1.71
Inferior	.932	.920	.943	<.001	1.10 ± 1.54	5.88 ± 8.31
Nasal	.984	.981	.987	<.001	0.64 ± 0.43	3.79 ± 2.69
Temporal	.993	.992	.994	<.001	0.57 ± 0.36	2.88 ± 1.84

* Avg.: Average, † ICC: Intra class correlation coefficient.

Table 6. Average value of RNFL and macular thickness

	Mean ± SD	Median	Min-Max	Inter quartile range
RNFL				
Avg. RNFL	90.28 ± 5.90	90.67	74.33–99.67	87.000–94.333
RNFL symmetry	84.73 ± 7.21	88.00	70.00–91.67	86.667–88.667
RNFL S	120.72 ± 11.76	123.00	98.67–145.67	108.000–126.000
RNFL I	115.95 ± 13.28	122.33	88.33–142.00	103.667–126.000
RNFL N	71.25 ± 8.71	72.67	51.67–84.00	65.000–77.333
RNFL T	55.22 ± 7.54	53.67	44.67–68.67	48.000–62.000
Macula				
Central zone	233.94 ± 12.05	238.00	212.00–251.33	223.667–246.000
Mid zone				
Superior	311.13 ± 20.95	315.00	280.67–343.33	284.500–324.000
Inferior	307.33 ± 17.30	303.00	282.67–341.33	286.833–318.667
Nasal	298.14 ± 27.55	304.33	239.33–340.67	281.000–315.667
Temporal	295.31 ± 17.83	284.67	274.33–331	277.333–308.333
Outer zone				
Superior	274.79 ± 10.02	274.00	259.67–299.67	269.667–279.167
Inferior	259.43 ± 11.26	258.67	247.67–314.67	250.333–260.333
Nasal	289.82 ± 10.61	288.00	279.00–314.67	281.333–291.000
Temporal	253.34 ± 12.05	249.50	236.67–278.67	244.000–264.000

* Avg.: Average, † SD: Standard deviation.

Table 7. Variation in RNFL and macular thickness

	Mean ± SD	Median	Min-Max	Inter quartile range
RNFL				
SD Avg RFNL	0.90 ± 0.40	1.00	0–2.31	0.577–1.000
SD RNFL symmetry	1.00 ± 0.40	1.00	0–2.52	0.577–1.155
SD RNFL S	1.74 ± 0.94	1.53	0–4.73	1.000–2.517
SD RNFL I	1.44 ± 0.74	1.16	0–3.51	1.000–2.000
SD RNFL N	0.95 ± 0.52	0.58	0–2.65	0.577–1.528
SD RNFL T	1.29 ± 0.76	1.00	0–4.93	1.000–1.732
Macula				
SD central zone	1.95 ± 0.98	1.73	0–6.08	1.528–2.517

Table 7 (continued)

	Mean ± SD	Median	Min-Max	Inter quartile range
Mid zone				
SD Superior	2.08 ± 1.26	2.00	0.58–6.66	1.000–2.646
SD Inferior	1.85 ± 1.48	1.53	0–8.08	1.000–2.082
SD Nasal	1.46 ± 1.00	1.53	0–6.11	1.000–1.528
SD Temporal	2.66 ± 1.27	2.52	1.00–7.23	1.732–3.215
Outer zone				
SD Superior	1.12 ± 0.86	1.00	0–5.13	0.577–1.528
SD Inferior	2.94 ± 4.15	1.53	0–15.88	0.577–2.082
SD Nasal	1.90 ± 1.35	1.53	0.58–7.55	1.000–2.082
SD Temporal	1.44 ± 0.92	1.00	0–5.13	0.789–1.732

***** Avg.: Average, † SD: Standard deviation.

Table 8. Correlation between mean values and standard deviation of three repeated measurements

	Spearman correlation coefficient	*P* value
RNFL		
Avg RNFL	-.172**	0.001
RNFL symmetry	-0.035	0.486
RNFL S	-0.074	0.139
RNFL I	0.043	0.389
RNFL N	-.516**	<.0005
RNFL T	.102*	0.041
Macula		
Central zone	-.321**	<.0005
Mid zone		
Superior	-0.316	<.0005
Inferior	0.218	<.0005
Nasal	0.282	<.0005
Temporal	0.140	0.005
Outer zone		
Superior	.236**	<.0005
Inferior	.695**	<.0005
Nasal	.548**	<.0005
Temporal	0.023	0.646

* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).
** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

outer-zone (temporal) had a significant positive correlation with standard deviation (that is with increase in mean values, standard deviation in the readings significantly increases).

In Table 9 there was significant difference in values of males and females. Females' values were significantly lesser than male values in the following:

1) Average RNFL thickness;
2) RNFL inferior;
3) RNFL nasal;
4) RNFL temporal.

Females' values were significantly higher than males in RNFL superior and RNFL symmetry.

In Table 10 there is significant difference in values of males and females. Female values are significantly lesser than the male values.

Table 11 shows mean macular thickness was 272.95 ± 8.40 μm in females and 289.42 ± 12.32 μm in males.

Table 12 shows all the measurements except RNFL (nasal) were significantly associated with age as *P* value <0.05. It also shows negative beta coefficient that means with increase in age the value of measurements significantly decreases.

Table 13 shows multivariate regression analysis with age and gender as independent variables was performed to determine the variations in thickness measurements by gender

Table 9. Difference in gender values of RNFL thickness measurements with probability value

	Female (*N* = 220)	Male (*N* = 180)	*P* value
Avg RNFL			
Mean ± SD	87.90 ± 6.12	93.18 ± 4.04	<.0005
Median	87.33	93.33	
Min-Max	74.33–98.67	86.00–99.67	
Inter quartile range	87.000–91.333	87.667–97.500	
RNFL I			
Mean ± SD	111.62 ± 14.00	121.24 ± 10.11	<.0005
Median	103.67	122.33	
Min-Max	88.33–134.00	107.33–142.00	
Inter quartile range	101.333–126.667	108.000–124.000	
RNFL N			
Mean ± SD	67.77 ± 7.86	75.5 ± 7.77	<.0005
Median	72.33	78.33	
Min-Max	51.67–74.67	64.00–84.00	
Inter quartile range	64.333–73.333	66.333–81.667	
RNFL S			
Mean ± SD	122.29 ± 11.22	118.79 ± 12.14	<.0005
Median	125.33	123.00	
Min-Max	98.67–137.00	107.33–145.67	
Inter quartile range	120.167 — 126.333	108.000–123.333	
RNFL T			
Mean ± SD	51.87 ± 6.39	59.32 ± 6.78	<.0005
Median	48.67	61.83	
Min-Max	44.67–64.67	47.67–68.67	
Inter quartile range	47/000–57.000	49.667–64.500	
FL symmetry			
Mean ± SD	88.51 ± 1.00	80.11 ± 8.70	<.0005
Median	88.33	86.33	
Min-Max	87.00–91.67	70.00–90.00	
Inter quartile range	88.000–89.000	70.667–88.000	

* Avg.: Average, † SD: Standard deviation.

Table 10. Difference in gender values of macular thickness measurements with probability value

	Female (*N* = 220)	Male (*N* = 180)	*P* value
Central zone			
Mean ± SD	228.61 ± 10.64	240.45 ± 10.38	<.0005
Median	224.33	246ю00	
Min-Max	212.00–249.67	222.67–251.33	
Inter quartile range	222.333–238.000	223.667–246.333	
Mid zone			
Inferior			
Mean ± SD	297.21 ± 13.05	319.71 ± 13.38	<.0005
Median	297.33	318.67	
Min-Max	282.67–320.00	301.67–341.33	
Inter quartile range	285.667–310.667	303.000–337.000	

Table 10 (continued)

	Female (*N* = 220)	Male (*N* = 180)	*P* value
Nasal			
Mean ± SD	296.36 ± 15.12	300.32 ± 37.46	<.0005
Median	303.33	315.67	
Min-Max	280/00–318.67	239.33–340.67	
Inter quartile range	281.000–305.333	240.333–325.333	
Superior			
Mean ± SD	294.79 ± 12.36	331.11 ± 7.88	<.0005
Median	297.00	333.67	
Min-Max	280.67–315.67	322.33–343.33	
Inter quartile range	283.667–304.333	324.000–339.667	
Temporal			
Mean ± SD	285.63 ± 12.27	307.14 ± 16.39	<.0005
Median	283.33	308.83	
Min-Max	274.33–307.67	282.67–331.000	
Inter quartile range	276.333–295.667	284.000–323.667	
Outer zone			
Inferior			
Mean ± SD	252.29 ± 4.46	268.16 ± 10.90	<.0005
Median	250.33	268.83	
Min-Max	247.67–276.33	258.33–314.67	
Inter quartile range	249.667–255.667	259.000–277.833	
Nasal			
Mean ± SD	286.88 ± 7.72	293.41 ± 12.43	<.0005
Median	286.67	288.17	
Min-Max	279.00–312.67	281.33–314.67	
Inter quartile range	279.667–291.000	282.667–311.000	
Superior			
Mean ± SD	269.21 ± 7.03	281.62 ± 8.83	<.0005
Median	270.00	279.67	
Min-Max	259.67–294.67	274.00–299.67	
Inter quartile range	261.000–272.333	275.333–292.833	
Temporal			
Mean ± SD	245.56 ± 7.44	262.85 ± 9.52	<.0005
Median	244.00	264.83	
Min-Max	236.67–260.00	247.67–278.67	
Inter quartile range	239.000–246.000	250.000–268.333	

* Avg.: Average, † SD: Standard deviation.

Table 11. Variation in Macular thickness with gender

	Female (*N* = 220)	Male (*N* = 180)	*P* value
Mean macular thickness			
Mean ± SD	272.95 ± 8.40	289.42 ± 12.32	<.0005
Median	270.70	289.46	
Min-Max	265.00–288.19	272.30–307.78	
Inter quartile range	266.30–275.04	272.67–305.22	

Table 12. Univariate linear regression with age

	Unstandardized coefficients		*P* value	95.0 % confidence interval for B	
	B	Std. error		Lower bound	Upper bound
Avg RNFL	-.190	.022	<.0005	-.233	-.148
RNFL symmetry	-.059	.029	.041	-.115	-.002
RNFL S	-.121	.047	.010	-.213	-.030
RNFL I	-0.769	.037	<.0005	-0.841	-0.697
RNFL N	.007	.035	.839	-.061	.076
RNFL T	-.223	.028	<.0005	-.278	-.168

* Avg.: Average, † B: Scan taken at 30 minutes.

Table 13. Multivariate regression with age and gender

		Unstandardized coefficients		*P* value	95.0 % confidence interval for B	
		B	Std. error		Lower bound	Upper bound
Avg RNFL	Age	-.213	.018	<.0005	-.249	-.177
	Sex	5.811	.462	<.0005	4.903	6.719
RNFL symmetry	Age	-.027	.024	.261	-.073	.020
	Sex	-8.332	.594	<.0005	-9.500	-7.164
RNFL S	Age	-.109	.046	.020	-.200	-.017
	Sex	-3.237	1.169	.006	-5.535	-0.939
RNFL I	Age	-0.814	.029	<.0005	-0.870	-0.757
	Sex	11.615	0.720	<.0005	10.200	13.030
RNFL N	Age	-.023	.031	.463	-.085	.039
	Sex	7.784	.790	<.0005	6.230	9.338
RNFL T	Age	-.254	.023	<.0005	-.299	-.208
	Sex	8.075	.582	<.0005	6.931	9.218

* Avg.: Average, † B: Scan taken at 30 minutes.

when controlled for age and the associations of age with mean macular thickness, when controlled for gender. All the associations were coming significant except RNFL (nasal) with age, and RNFL symmetry with age.

1) In RNFL (superior) and RNFL symmetry female values were significantly higher than males after adjusting for age.

2) Female values were significantly lesser than male values after adjusting for age in the following:

Average RNFL:

· RNFL (inferior),

· RNFL (nasal),

· RNFL (temporal).

3) Average RNFL, RNFL (superior), RNFL (inferior) and RNFL (temporal) significantly decreases with increase in age after adjusting for gender.

Table 14 shows all the macular thickness measurements were significantly associated with age as *P* value <0.05. It also shows negative beta coefficient that means with increase in age the value of macular thickness measurements significantly decreases.

Table 15 shows multivariate regression analysis with age and gender as independent variables was performed to determine the variations in macular thickness measurements by gender when controlled for age and the associations of age with mean macular thickness when controlled for gender. All the associations came out to be significant.

DISCUSSION

Our sample size of 400 eyes of healthy subjects is reasonably large and statistically acceptable with Cirrus HD-OCT. Cirrus HD-OCT, with an 840-nm super luminescent diode as an optical source, acquires 27 000 A-scans/s. Since the acquisition speed of spectral domain OCTs such as the Cirrus HD-OCT is high, images can be taken at extremely low light exposures. Repeated measurements on normal healthy eyes may be safe because the power incident of the scan on the eye is limited to less than 725 μw, which is within the American National Standards Institute maximum permissible exposure limit for continuous exposure at that wavelength [8]. The Cirrus HD-OCT shows probability code results of RNFL thickness using a white-green-yellow-red colour code. For instance, when the thinnest 1 % of a normal age-matched population has a similar RNFL thickness, the red code ("outside normal limits") is indicated. Yellow code represents "suspect" (1 % ≤ yellow < 5 %), green code represents "normal" (5 % ≤ green ≤ 95 %), and white code represents the thickest 5 % of the population (white > 95 %). Theoretically, if the

Table 14. Univariate linear regression with age for Macular thickness

	Unstandardized coefficients		*P* value	95.0 % confidence interval for B	
	B	Std. error		Lower bound	Upper bound
Central zone	-.540	.040	<.0005	-.618	-.461
Mid zone					
Superior	-.450	.081	<.0005	-.609	-.291
Inferior	-.795	.057	<.0005	-.906	-.684
Nasal	-1.585	.076	<.0005	-1.735	-1.435
Temporal	-.825	.058	<.0005	-.940	-.711
Outer zone					
Superior	-.209	.039	<.0005	-.285	-.133
Inferior	-.312	.042	<.0005	-.395	-.229
Nasal	-.656	.027	<.0005	-.709	-.603
Temporal	-.371	.044	<.0005	-.459	-.284

* Std. Error: Standard Error, † B: Scan taken at 30 minutes.

Table 15. Multivariate regression with age and gender for macular thickness

		Unstandardized coefficients		*P* value	95.0 % confidence interval for B	
		B	Std. error		Lower bound	Upper bound
Central zone	Age	-.591	.030	<.0005	-.650	-.532
	Sex	13.288	.758	<.0005	11.798	14.778
Mid zone						
Superior	Age	-.596	.030	<.0005	-.656	-.537
	Sex	37.782	.760	<.0005	36.289	39.276
Inferior	Age	-.890	.029	<.0005	-.947	-.834
	Sex	24.673	.719	<.0005	23.259	26.088
Nasal	Age	-1.616	.075	<.0005	-1.764	-1.468
	Sex	7.921	1.891	<.0005	4.203	11.640
Temporal	Age	-.917	.034	<.0005	-.985	-.850
	Sex	23.752	.860	<.0005	22.061	25.443
Outer zone						
Superior	Age	-.260	.029	<.0005	-.316	-.203
	Sex	13.047	.728	<.0005	11.616	14.477
Inferior	Age	-.377	.026	<.0005	-.429	-.326
	Sex	16.794	.657	<.0005	15.501	18.086
Nasal	Age	-.688	.021	<.0005	-.730	-.645
	Sex	8.212	.540	<.0005	7.150	9.275
Temporal	Age	-.443	.026	<.0005	-.493	-.392
	Sex	18.381	.645	<.0005	17.113	19.650

* Std. Error: Standard Error, † B: Scan taken at 30 minutes.

RNFL thickness measurements are stable, the probability code results will also be stable.

Reproducibility is a crucial reliability index in any OCT system as reproducibility of the measurements is very important for diagnosis of disease and monitoring of disease progression. In our study for average RNFL thickness, the ICC (Intra class correlation coefficient) value is 0.99 and the test-retest variability is 1.8 μm. For quadrants, the ICC values of the Cirrus HD-OCT ranged from 0.991 superior to 0.995 inferior and 0.995 nasal to 0.987 temporal. CV's (coefficient of variation) were 1.46 % superior, 1.25 % inferior, 1.38 % nasal and 2.38 % temporal. Therefore, temporal sector has the least reliability as compared to other sectors.

In this study for quadrants, the ICC values of the Cirrus HD-OCT ranged from 0.98 to 0.99, whereas previous studies by other authors [9, 10], using Stratus TD-OCT ranged from 0.67 to 0.97. The differences between the two systems become more prominent in the nasal sector because the nasal

ICC values of the Stratus TD-OCT (range, 0.67 to 0.88) were lower than those of the Cirrus HD-OCT (0.99), and the nasal test-retest variability of the Stratus TD-OCT (16.0 μm) was much larger than that of the Cirrus HD-OCT (1.9 μm).

For macular thickness central zone, ICC was 0.989, CV was 0.84 %, and test-retest variability was 3.89 μm. For mid-zone, ICC ranged from 0.996 superior to 0.994 inferior and 0.999 nasal to 0.991 temporal. CV's were 0.68 % superior, 0.59 % inferior, 0.49 % nasal and 0.90 % temporal. Test-retest variability ranged from 4.15 superior to 3.70 inferior μm and 2.93 nasal to 5.32 temporal μm. For outer-zone, ICC ranged from 0.993 superior to 0.932 inferior and 0.984 nasal to 0.993 temporal. CV's were 0.40 % superior, 1.10 % inferior, 0.64 % nasal and 0.57 % temporal. Test-retest variability ranged from 2.25 superior to 5.88 inferior μm and 3.79 nasal to 2.88 temporal μm. Therefore our study shows that in RNFL thickness, temporal sector shows the worst reproducibility as compared to other sectors which is not in agreement with the study conducted by Samin Hong et al. in 2010 [4]. For macular thickness, Temporal sector (mid-zone) showed the worst reproducibility and in Outer-zone, Inferior sector showed the worst reproducibility.

In this study, our results show a mean macular thickness of 272.95 ± 8.40 μm (females) and 289.42 ± 12.32 μm (males) and mean macular thickness of central zone (foveal thickness) of 228.61 ± 10.64 μm (females) and 240.45 ± 10.38 μm (males). Sull AC et al. in 2010 conducted a study that has shown a decrease in macular thickness with age [9]. A.C. Sull et al. in 2010 [9], A. Chan et al. in 2006 [10], S. Grover et al. in 2009 [11], have shown no association of macular thickness with age and / or gender, suggesting that studies comparing macular thickness measurements should carefully control for age-based and gender-based variations [12, 13]. Our results also showed an association with age, that is decrease in macular thickness with age, which is in agreement with the study conducted by Duan XR et al. in 2010 [14]. It also shows that male gender to be associated with greater macular thickness (central zone) and mean macular thickness as compared to female gender in healthy eyes which is in agreement with the study conducted by Mehreen Adhi et al. in 2012 [7]. Thus, demographic variations may be important parameters when comparing macular thickness measurements, and diagnosing and monitoring macular pathologies. The literature shows that of the commercially available OCT system, a documented variability in macular thickness measurements which has been demonstrated by A.C. Sull et al. in 2010 [9], J.E. Legarreta et al. in 2008 [15], C.K. Leung et al. in 2008 [16] and A. Giani et al. in 2008 [17]. Stratus TD-OCT selects the inner segment / outer segment junction as the outer retinal boundary for macular thickness measurements, spectral domain OCT system select RPE as the outer retinal boundary for thickness measurements, thus leading to an increase in macular thickness reported with these OCT systems, when compared with the TD-OCT systems.

The present study concludes that:

1. RNFL and macular thickness measurements by SD-OCT by the same observer on the same day at 0 minutes, 30 minutes and 60 minutes were very reproducible in normal healthy eyes; except in the sectors specifically mentioned.
2. The RNFL thickness in temporal sector had worst reproducibility as compared to other sectors.
3. The average mean thickness values of RNFL, that of nasal and temporal sectors had a significant negative correlation with standard deviation (that is with an increase in thickness values, standard deviation in the readings significantly decreases).
4. Superior and inferior RNFL sectors showed no correlation with standard deviation. In other words, the greater the thickness of RNFL in any sector, the better will be the reproducibility in that sector.
5. For macular thickness, temporal sector (mid-zone) showed the worst reproducibility and that in outer-zone, Inferior sector showed the worst reproducibility.
6. An association of macular thickness with age that is, with increase in age the macular thickness measurements decreases.
7. The male gender was associated with greater macular thickness (central zone) and mean macular thickness as compared to female gender in healthy eyes.

LIMITATIONS

Our study has showed that in RNFL thickness evaluation, temporal sector had worst reproducibility, which is thin naturally as compared to other sectors. Therefore, the question arises whether in diseases such as glaucoma and neurodegenerative disorders where RNFL thinning occurs, will the reproducibility be good or not? This suggests that reproducibility in diseased states needs to be evaluated separately by any future investigator.

REFERENCES

1. Wu H., de Boer J.F., Chen T.C. Reproducibility of retinal nerve fiber layer thickness measurements using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma.* 2011 Oct;20(8):470–476. DOI: 10.1097/IJG.0b013e3181f3eb64
2. Jaffe G.J., Caprioli J. Optical coherence tomography to detect and manage retinal disease and glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2004 Jan;137(1):156–169. DOI: 10.1016/s0002-9394(03)00792-x
3. Greenfield D.S., Weinreb R.N. Role of optic nerve imaging in glaucoma clinical practice and clinical trials. *Am J Ophthalmol.* 2008 Apr;145(4):598–603. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.12.018
4. Hong S., Kim C.Y., Lee W.S., Seong G.J. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness with spectral domain cirrus high-definition optical coherence tomography in normal eyes. *Jpn J Ophthalmol.* 2010 Jan;54(1):43–47. DOI: 10.1007/s10384-009-0762-8
5. Wojtkowski M., Srinivasan V., Fujimoto J.G., Ko T., Schuman J.S., Kowalczyk A., Duker J.S. Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2005 Oct;112(10):1734–1746. DOI: 10.1016/j.ophtha.2005.05.023
6. Serberac N., Beutelspacher S.C., Aboul-Enein F.C. Reproducibility of high–resolution OCT measurements of the nerve fiber layer with the new Heidelberg Spectralis OCT. *Br J Ophthalmol* June 1,2011 95:804–810. DOI: 10.1136/bjo.2010.186221
7. Adhi M., Aziz S., Muhammad K., Adhi M.I. Macular thickness by age and gender in healthy eyes using spectral domain optical coherence tomography. *PLoS One.* 2012;7(5):e37638. DOI: 10.1371/journal.pone.0037638
8. Z136 Committee. American national standard for safe use of lasers: ANSI Z136.1-2000. New York: Laser Institute of America: 2007.

9. Sull A.C., Vuong L.N., Price L.L., Srinivasan V.J., Gorczynska I., Fujimoto J.G. Comparison of spectral/Fourier domain optical coherence tomography instruments for assessment of normal macular thickness. *Retina.* 2010 Feb;30(2):235–245. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181bd2c3b
10. Chan A., Duker J.S., Ko T.H., Fujimoto J.G., Schuman J.S. Normal macular thickness measurements in healthy eyes using Stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 2006 Feb;124(2):193–198. DOI: 10.1001/archopht.124.2.193
11. Grover S., Murthy R.K., Brar V.S., Chalam K.V. Normative data for macular thickness by high-definition spectral-domain optical coherence tomography (spectralis). *Am J Ophthalmol.* 2009 Aug;148(2):266–271. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.03.006
12. Kashani A.H., Zimmer-Galler I.E., Shah S.M., Dustin L., Do D.V., Eliott D. Retinal thickness analysis by race, gender, and age using Stratus OCT. *Am J Ophthalmol.* 2010 Mar;149(3):496–502.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2009.09.025
13. Song W.K., Lee S.C., Lee E.S., Kim C.Y., Kim S.S. Macular thickness variations with sex, age, and axial length in healthy subjects: a spectral domain-optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Aug;51(8):3913–3918. DOI: 10.1167/iovs.09-4189
14. Duan X.R., Liang Y.B., Friedman D.S., Sun L.P., Wei W.B., Wang J.J. Prevalence and associations of epiretinal membranes in a rural Chinese adult population: the Handan Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009 May;50(5):2018–2023. DOI: 10.1167/iovs.08-2624
15. Legarreta J.E., Gregori G., Punjabi O.S., Knighton R.W., Lalwani G.A., Puliafito C.A. Macular thickness measurements in normal eyes using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2008 Jul–Aug;39(4 Suppl):S43–49. DOI: 10.3928/15428877-20080715-02
16. Leung C.K., Cheung C.Y., Weinreb R.N., Lee G., Lin D., Pang C.P. Comparison of macular thickness measurements between time domain and spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008 Nov;49(11):4893–4897. DOI: 10.1167/iovs.07-1326
17. Giani A., Cigada M., Choudhry N., Deiro A.P., Oldani M., Pellegrini M. Reproducibility of retinal thickness measurements on normal and pathologic eyes by different optical coherence tomography instruments. *Am J Ophthalmol.* 2010 Dec;150(6):815–824. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.06.025

ABOUT THE AUTHORS

Indian Institute of Science, Bangalore, India
Sood A.
Professor of Physics

Autonomous State Medical College Shahjahanpur, Kanth Road, Shahjahanpur Uttar Pradesh, India
Dr. Rahul Omprakash Paliwal
MBBS MD, Associate Professor, Department of anatomy

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Индийский институт науки, Бангалор, Индия
А.К. Суд
профессор физики

Автономный государственный медицинский колледж
Шахджаханпур, Кант-роуд, Шахджаханпур, Уттар-Прадеш, Индия
Рахул Омпракаш Паливал
бакалавр медицины, доцент кафедры анатомии

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/10.18008/1816-5095-2022-4-719-726

поступила 20.07.21
was received 20.07.21

Клинические вариации увеитов при иммуновоспалительных заболеваниях. Обзор литературы. Часть 2







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(4):719–726**

В предыдущей части обзора обсуждались актуальные клинические и диагностические аспекты некоторых неинфекционных увеитов у больных с иммуновоспалительными заболеваниями. В этой части будет продолжено обсуждение современного состояния вопроса в отношении глазных манифестаций ряда других иммуновоспалительных состояний. Помимо увеитов, ассоциированных со спондилоартропатиями, ревматоидным артритом, болезнью Стилла, ювенильным идиопатическим артритом и системным саркоидозом, описанных в предыдущей части, нередки также глазные проявления при системных васкулитах, системной красной волчанке, синдроме Фогта — Коянаги — Харада. Несмотря на разработанные многочисленные схемы диагностики и алгоритмы терапии, многое в патогенезе увеитов, связанных с иммуновоспалительными заболеваниями, остается неизученным. Не теряет актуальность необходимость разработки персонализированных и мультидисциплинарных подходов для лечения и диагностики неинфекционных увеитов при многочисленных системных иммуновоспалительных заболеваниях. Углубленное понимание механизмов этиопатогенеза иммуновоспалительных процессов позволит определить новые подходы в лечении пациентов с увеитами.

Ключевые слова: неинфекционный увеит, иммуновоспалительные заболевания, болезнь Бехчета, системная красная волчанка, синдром Фогта — Коянаги — Харада, аутовоспалительные синдромы

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 2. *Офтальмология.* 2022;19(4):719–726. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-719-726

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 2

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(4):719–726**

In the previous part of the review clinical and diagnostic aspects of some non-infectious uveitis in patients with immunoinflammatory diseases were discussed. In this part we proceed the discussion of ocular manifestations of a number of other immunoinflammatory conditions. In addition to uveitis associated with spondyloarthropathies, rheumatoid arthritis, Still's disease, juvenile idiopathic arthritis and systemic sarcoidosis described in the previous part, ocular manifestations are also common in systemic vasculitis, systemic lupus erythematosus, Vogt—Koyanagi—Harada syndrome. Despite the numerous diagnostic schemes and therapy algorithms developed to date, much in the pathogenesis of uveitis associated with immuno-inflammatory diseases remains unclear. The need to develop personalized and multidisciplinary approaches for the treatment and diagnosis of non-infectious uveitis in numerous systemic immuno-inflammatory diseases remains relevant. In-depth understanding of etiopathogenetic mechanisms of immunoinflammatory processes will allow to develop new approaches in the treatment of patients with uveitis.

Keywords: non-infectious uveitis, immune-inflammatory diseases, Behcet's syndrome, systemic lupus erythematosis, Vogt—Koyanagi—Harada syndrome, autoinflammatory syndrome

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 2. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):719–726. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-719-726

Financial Disclosure: The work was carried out within the framework of the scientific topic reg. № НИОКТР АААА-А19-119021190151-3.

There is no conflict of interests

Увеит представляет собой клинически полиморфное воспалительное заболевание, которое, начинаясь с сосудов хориоидеи, может распространиться на другие структуры глаза, такие как роговица, склера, зрительный нерв, сетчатка и ее сосуды.

Мировая заболеваемость увеитами колеблется в пределах от 38 до 714 человек на 100 000 населения, а в общей структуре офтальмологических заболеваний на долю увеитов приходится от 5 до 15 % [1]. В Соединенных Штатах Америки (США) увеит — одна из ведущих причин слепоты, тогда как в странах Западной Европы слепота вследствие увеита возникает у 15 %. Кроме того, согласно многочисленным исследованиям, отмечается постоянный рост заболеваемости увеитами [2–5].

Для классификации увеитов наиболее широко используемыми являются классификация группы экспертов SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature Working Group) от 2005 года и упрощенная этиологическая классификация Международной исследовательской группы по изучению увеитов (International Uveitis Study Group (IUSG)) от 2008 года. Согласно последней выделяют инфекционные, неинфекционные увеиты, а также имитирующие увеит состояния, так называемые «маскарадные синдромы». Однако в 35–40 % случаев установить причину увеита не представляется возможным, в таком случае увеит относится к идиопатическому [2, 3]. Неинфекционные увеиты выявляются чаще, чем инфекционные. Среди них увеиты, ассоциированные с системными иммуновоспалительными заболеваниями, составляют 25–30 %.

По анатомической локализации воспалительного процесса чаще всего встречаются передние увеиты, которые составляют 37–62 %, реже — задние и генерализованные (9–38 и 7–38 % соответственно), периферические увеиты наблюдают в 4–17 % случаев. Хронизация процесса наступает у 50–60 % пациентов.

Увеит может развиваться как часть симптомокомплекса при таких иммуновоспалительных заболеваниях, как спондилоартриты (СпА), реактивные артриты (РеА), артриты при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), ревматоидный артрит (РА), системные васкулиты, в частности, болезнь Бехчета, аутовоспалительные синдромы, синдром Фогта — Коянаги — Харада (ФКХ), системная красная волчанка (СКВ), синдром тубулоинтерстициального нефрита и увеита (ТИНУ), рассеянный склероз [4]. В ряде случаев НИУ может проявляться как изолированный внутриглазной воспалительный процесс, что характерно для HLA-B27-ассоциированного увеита, факогенного, идиопатического, увеита Фукса, глаукомоциклитического криза, симпатической офтальмии. НИУ может быть также следствием травм, сахарного диабета и распада внутриглазной опухоли.

Преимущественно передняя локализация увеита характерна для СпА (аксиальный спондилоартрит (аксСпА), псориатического артрита (ПсА)), ВЗК, саркоидоза, синдрома ТИНУ. Периферический отдел сосудистой

оболочки часто поражается при саркоидозе и рассеянном склерозе. Поражение заднего отдела с развитием генерализованного увеита характерно для системных аутоиммунно-аутовоспалительных заболеваний, в частности для болезни Бехчета, синдрома Фогта — Коянаги — Харада, саркоидоза. Кроме того, при проведении дифференциальной диагностики важно помнить об инфекционных причинах увеита и при необходимости исключать их. Так, передний увеит часто вызывают вирусы герпеса человека (ВГЧ): вирус простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ), вирус варицелла-зостер (VZV) [6, 7]; периферический: вирусы герпеса и Лайм-боррелиоз; задний и генерализованный: туберкулез, токсоплазмоз, грибковая и вирусная инфекция.

Иммунные механизмы, участвующие в патогенезе НИУ, запускаются как экзогенными, так и эндогенными факторами. Экзогенные факторы включают факторы окружающей среды, в частности инфекции, токсины, лекарственные средства, травмы глазного яблока. Важными эндогенными факторами считаются генетическая предрасположенность — антигены главного комплекса гистосовместимости человека (Human Leukocyte Antigens (HLA), I класс связан с передним увеитом, II класс — с задним); система комплемента; молекулярная мимикрия; нарушения в системе иммунной привилегированности глаза, что может привести к подавлению функции регуляторных Т-лимфоцитов, активации Т-хелперов, преимущественно 1-го и 17-го типа, и продукции ими провоспалительных цитокинов.

Активация тех или иных Т-хелперных субпопуляций и синтез соответствующих иммуномедиаторов, прежде всего интерлейкинов (IL-1, -2, -4, -5, -6, -7, -10, -13, -17, -23), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), определяет клиническую форму НИУ и особенности его течения. Иммунокомпетентные клетки инфильтрируют внутренние оболочки глаза диффузно (негранулематозный тип воспаления) или очагово (гранулематозный тип воспаления), вызывая в последующем деструкцию ткани с развитием фиброза, неоангиогенеза, атрофии [4].

Важно отметить, что при несвоевременном начале терапии увеита высока вероятность значительного ухудшения зрительных функций вплоть до полной потери зрения и ухудшения качества жизни.

ОСОБЕННОСТИ УВЕИТОВ ПРИ НЕКОТОРЫХ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Системные васкулиты

Системные васкулиты — гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а клинические проявления зависят от типа, калибра, локализации пораженных сосудов и активности системного воспаления.

Поражение глаз встречается преимущественно при АНЦА-ассоциированных васкулитах: гранулематозе с полиангиитом Вегенера (ГПА Вегенера), эозинофильном гранулематозе с полиангиитом (ЭГПА Черджа — Строс), микроскопическом полиангиите, узелковом полиартериите (УП), болезни Кавасаки и редком гипокомплементемическом уртикарном васкулите (анти-C1q васкулит). Офтальмологические проявления при системных васкулитах представлены в основном конъюнктивитом, склеритом, эписклеритом, ПЯК и увеитом. Около 20 % пациентов с УП имеют ПЯК, мультифокальный ретиноваскулит и передний увеит. У 28–87 % больных ГПА и ЭГПА выявляется гранулематозное поражение орбиты, у 10–20 % — гранулематозный передний увеит (преципитаты среднего и крупного размера на эндотелии роговицы, гранулемы радужки — узелки Кеппе и Бусакка, задние синехии с утолщением радужки), у 5–12 % — задний увеит с кровоизлияниями в сетчатку. Для микроскопического полиангиита более характерны склерит и эписклерит.

Болезнь Бехчета

Болезнь/синдром Бехчета (ББ) — системный васкулит неизвестной этиологии, характеризующийся поражением сосудов любого типа и калибра, проявляющийся рецидивами язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и других органов [8, 9]. И наряду с поражением центральной нервной системы, является наиболее инвалидизирующим из-за высокого риска снижения зрения больных [10–13]. В большинстве случаев глаза вовлекаются в первые 2 года болезни, а через 5 лет риск развития увеита снижается [14]. В 10–20 % случаев ББ дебютирует с увеита. Чаще (83–95 %) поражение глаз встречается у молодых мужчин [15]. В 63–100 % случаев воспаление билатерально [16–19].

Изолированный передний увеит описывают довольно редко [18]. Воспалительная реакция в передней камере имеет негранулематозный характер [15]. Хотя передний увеит при ББ обычно описывают как острый увеит с гипопионом, более частым проявлением является иридоциклит без гипопиона, который наблюдается в двух третях случаев [20]. Передний увеит у этой группы больных обычно возникает очень быстро и может разрешаться спонтанно, даже без терапии, примерно через 2–3 недели. Хроническое воспаление не характерно для этого процесса [21].

Гипопион встречается у 20–30 % больных ББ, обычно он маленький и «скользкий», т.е. меняет свое положение при наклоне головы пациента [22], и нередко сочетается с тяжелым поражением сетчатки [23]. В качестве наиболее частых осложнений переднего увеита описывают возникновение передних и задних синехий, вторичную глаукому, катаракту и макулярный отек.

Менее частыми проявлениями поражения переднего отдела глаза у больных ББ являются конъюнктивит, синдром сухого глаза, эписклерит, склерит, кератит, поражение век и экстраокулярных мышц [24].

У пациентов с ББ наиболее часто выявляют хронический или рецидивирующий негранулематозный задний

или генерализованный (в 40–60 %) двусторонний (78–95 %) увеит [24–27].

Основными признаками генерализованного и/или заднего увеита являются диффузный витреит с помутнением стекловидного тела или без него, васкулит сетчатки, окклюзия крупных или периферических вен сетчатки и, реже, артериол, поверхностные/глубокие инфильтраты сетчатки, папиллит зрительного нерва и макулярный кистовидный отек [23, 28].

Диффузный витреит — обязательный признак поражения заднего сегмента глаза. Помутнение стекловидного тела — признак активного воспаления, которое наиболее ярко проявляется в начале обострения и постепенно уменьшается [19, 29]. По мере того как воспаление стекловидного тела регрессирует, воспалительные конгломераты в стекловидном теле организовываются, принимая вид «снежных комков», и могут образовывать нити, подобные жемчужному ожерелью, в нижних отделах стекловидного тела [18, 23]. Это является патогномоничным и указывает на то, что приступ начался около недели назад и в настоящее время регрессирует. В отличие от помутнений типа «снежных комков» при парспланите, они меньше по размеру, имеют организованное расположение, в основном выявляются в нижневисочном отделе и спонтанно резорбируются без рубцевания [30].

Наиболее часто встречающееся и прогностически неблагоприятное проявление заднего увеита — облитерирующий некротизирующий васкулит, обычно сопровождающийся ретинитом [15, 28–31].

Вены (перифлебит) поражаются больше, чем артерии (периартериит). Периартериит не рассматривается изолированно, он всегда сопровождается перифлебитом. Часто также выявляется капиллярит [32]. Перифлебит при ББ — экссудативный, окклюзирующий и рецидивирующий процесс, который может вовлекать сосуды любого размера и любой локализации. Окклюзирующий васкулит может приводить к возникновению геморрагий и появлению «мягкого» экссудата на сетчатке в остром периоде (ретинит сетчатки), к окклюзии ветвей вен сетчатки или, реже, окклюзии центральной вены сетчатки. После стихания воспалительного процесса выявляются окклюзированные сосуды и может наблюдаться ишемия сетчатки [30]. Возможно поражение сосудов хориоидеи [33].

Макулярный отек сетчатки присутствует от 20 до 75 % случаев, при этом часто он выявляется только при проведении флюоресцентной ангиографии [34], является наиболее частым признаком и осложнением, проявляющимся в макулярной области при болезни Бехчета, и может привести к необратимому снижению остроты зрения пациента за счет возникающих впоследствии ишемических изменений [26, 34, 35].

Зрительный нерв поражен как минимум у четверти пациентов с ББ. Оптическая нейропатия при ББ может возникать отдельно или совместно с другим поражением ЦНС, быть вторичной из-за других поражений глаза, таких как увеит, отек диска зрительного нерва из-за тромбоза дурального синуса, облитерирующего васкулита сетчатки или вторичной глаукомы.

Это состояние может проявляться либо в виде изолированного папиллита, либо в виде тромбоза сагиттального синуса при неврологическом поражении [36–38].

Папиллит с гиперемией диска зрительного нерва и «стертостью» его границ — наиболее частый вариант поражения зрительного нерва. Отек диска зрительного нерва может возникнуть в результате микроваскулита артериол, его кровоснабжающих. Хотя это проявление воспалительного процесса наблюдается не очень часто, оно может привести к прогрессирующей атрофии зрительного нерва.

Основными осложнениями увеита у больных ББ являются: неоваскуляризация, отслойка сетчатки, катаракта и вторичная глаукома [18, 39].

Системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ) — системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения внутренних органов. В странах Европы заболевание встречается с частотой 39,2 случая, в США — 241 на 100 000 населения.

Поражение глаз как проявление основного заболевания встречается у 25–47 % пациентов с СКВ. Передний увеит у этой группы больных определяется редко, это негранулематозное воспаление, обычно протекающее в легкой форме, но в редких случаях может приводить к ухудшению зрения и формированию гипопиона [40].

Характерным проявлением вовлечения глаз у больных СКВ является волчаночная ретинопатия в двух разновидностях. Первая — ретинопатия, аналогичная диабетической и гипертонической ангиоретинопатии, которая развивается с частотой 7–26 % у пациентов с СКВ [41–43].

Ретинопатия характеризуется возникновением «ватообразных» инфильтратов на сетчатке (гистологически — цитоидные тельца), образующихся в результате локальной ишемии вследствие окклюзии мелких артериол сетчатки инфильтрирующими воспалительными клетками. «Ватообразные» инфильтраты офтальмоскопируются преимущественно в заднем полюсе сетчатки и в области диска зрительного нерва [43]. К проявлениям ретинопатии при СКВ также относят появление интраретинальных геморрагий в виде точек, пятен и пламеобразных, преретинальных геморрагий, микроаневризм, фокальных сужений ретинальных сосудов, артериальных окклюзий (в том числе окклюзия ЦАС или ее ветвей), окклюзии вен сетчатки (в том числе окклюзия ЦВС или ее ветвей). Осложнениями этого процесса считаются неоваскуляризация сетчатки, тракционная отслойка сетчатки, гемофтальм, васкулит ДЗН, ишемия переднего

отдела глаза с развитием вторичной глаукомы и др. (в том числе неоваскулярной) [44].

Вторая разновидность — ретиноваскулит, воспаление артериол или венул сетчатки, который, как правило, проявляется в острой форме, офтальмоскопически экссудацией по ходу сосудов, лучше видимой при проведении флюоресцентной ангиографии [45]. Поражение хориоидеи описывают редко [46], так же как и изолированный оптический неврит, возникающий на фоне СКВ [47].

Некоторые авторы сообщают о волчаночной хориоидопатии и центральной серозной хориоретинопатии [48, 49].

Поражение зрительного нерва у пациентов с СКВ может проявляться в форме неврита зрительного нерва, ишемической оптической невропатии и отека диска зрительного нерва, и это встречается примерно у 1 % пациентов с СКВ [47, 50].

Описаны также проявления СКВ в виде синдрома Девика (демиелинизирующий оптикомиелит, проявляющийся селективным поражением зрительного нерва (острый и подострый неврит) и поражением спинного мозга (обширный поперечный миелит) [51–53].

Часто при СКВ выявляется сухой кератоконъюнктивит в рамках сопутствующего синдрома Шегрена [54], а также эписклерит и склерит [55, 56], кератит [50, 57].

Синдром Фогта — Коянаги — Харада

Синдром Фогта — Коянаги — Харада (ФКХ) или увоменингеальный синдром — это редкое мультисистемное заболевание, поражающее органы, содержащие меланоциты, такие как глаз, центральная нервная система, внутреннее ухо и кожа. Заболевание чаще встречается у людей с более темной пигментацией кожи. Болеют преимущественно женщины в возрасте от 20 до 50 лет.

Причина синдрома ФКХ остается неизвестной, но считается, что болезнь является результатом опосредованного Т-клетками аутоиммунного процесса, направленного против меланоцитов [58, 59]. HLA DRB1*0405 является наиболее распространенным аллелем, ассоциирующимся с синдромом ФКХ [60].

В 2007 году предложены единые критерии для постановки диагноза болезни Фогта — Коянаги — Харада [61].

Синдром Фогта — Коянаги — Харада — это Th1-аутоиммунное заболевание, направленное против меланин-связанных белков в меланоцитах стромы хориоидеи. Первичная воспалительная реакция происходит исключительно в сосудистой оболочке (в частности, в хориоидее).

Классическое клиническое течение заболевания можно разделить на 4 стадии: продромальную, острую увеальную, стадию реконвалесценции (выздоровления или обратного развития) и хроническую рецидивирующую [62].

Первая или продромальная стадия включает такие симптомы, как головная боль, лихорадка и светобоязнь, может имитировать вирусную инфекцию, процесс в хориоидее развивается бессимптомно. Первично поражаются меланоциты стромы хориоидеи, что может быть выявлено только с помощью ангиографии с индоцианин-зеленым [63]. Вторая или глазная стадия — экссудативная. На этом этапе массивная инфильтрация хориоидеи вызывает избыточное, обычно «взрывное», воспаление в примыкающих структурах, например в сетчатке. Это вторичное воспаление проявляется как тяжелый двусторонний диффузный гранулематозный генерализованный увеит, обычно проявляющийся двусторонней серозной экссудативной отслойкой сетчатки (чаще мультифокальной), папиллитом, возникновением узелков Далена — Фукса (небольших отграниченных точечных участков атрофии на периферии сетчатки), передним увеитом. В острой фазе передний увеит, наблюдаемый у некоторых пациентов, часто проявляется как негранулематозный процесс [64, 65]. Эта стадия сопровождается внеглазными проявлениями: двусторонней нейросенсорной тугоухостью, менингитом, плеоцитозом спинномозговой жидкости. Третья хроническая стадия может проявляться двумя вариантами. Стадия 3a — с острыми рецидивами, которая выглядит так же, как экссудативная стадия, но с развитием переднего двустороннего гранулематозного увеита, манифестного или скрытого рецидива в заднем полюсе, тяжелым поражением заднего полюса глаза — диффузной атрофией пигментного эпителия сетчатки (глазное дно по типу «заходящее солнце»), рубцов от узелков Далена — Фукса, экстраокулярных проявлений (витилиго/алопеция/полиоз). Если лечение оказывается неэффективным, заболевание переходит в медленно прогрессирующую стадию (3b) и 4-ю стадию «выжженной земли»: вялотекущий хориоидит, глазное дно по типу «заходящего солнца», рубцы от узелков Далена — Фукса, из экстраокулярных проявлений — витилиго, алопеция, полиоз [65].

В острой фазе передний увеит, наблюдаемый у некоторых пациентов, обычно проявляется как субактивный негранулематозный воспалительный процесс. Рецидивирующие эпизоды гранулематозного переднего увеита характерны для хронической рецидивирующей фазы.

Обострения синдрома ФКХ обычно проявляются в виде рецидивирующего переднего увеита с вовлечением или без вовлечения заднего отрезка глаза [66, 67]. Причина возникновения рецидивов остается неизвестной, но она не может быть однозначно отражением реактивации синдрома, поскольку сосудистая оболочка и сетчатка в каждом случае остаются не задействованными. Ряд исследователей предполагает, что это может быть вторичное иммунное событие. Было высказано предположение, что разрушение ткани сетчатки может высвобождать антиген, который инициирует иммунный ответ ткани глаза [66, 68, 69].

Осложнения заднего увеита при синдроме ФКХ включают оптическую нейропатию и пролиферативную ретинопатию. Пролиферация может проявляться

в разных клинических формах — как рост новообразованных сосудов на ДЗН и как неоваскуляризация сетчатки. Пролиферативная ретинопатия у пациентов указывает на стойкое неконтролируемое течение воспалительного процесса. Правильно подобранной терапии увеита в ряде случаев достаточно для достижения регресса неоваскуляризации сетчатки [70].

Аутовоспалительные синдромы

Аутовоспалительные заболевания/синдромы человека (Human Autoinflammatory Disease) — ABC/HAIDS — гетерогенная группа редких генетически детерминированных, наследственно обусловленных состояний, характеризующихся периодическими приступами воспаления и манифестирующих лихорадкой и клинической симптоматикой, имитирующей ревматическую, при отсутствии аутоиммунных или инфекционных причин. Большинство заболеваний, относимых сейчас к аутовоспалительным, имеет наследственное моногенное происхождение.

АВС чаще всего дебютируют в детском возрасте, иногда на первом году жизни, и являются в основном педиатрической проблемой. В то же время эти заболевания могут начинаться и у взрослых или, дебютируя у детей, сопровождать больного на протяжении многих лет жизни.

Поражение глаз по типу увеита характерно, прежде всего для таких криопирин-ассоциированных периодических синдромов (Cryopyrin Assotiated Periodic Syndromes — CAPS), как хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром / младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (Chronic Infantile Onset Neurologic Cutneous Articular / Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease — CINCA/NOMID) и синдром Макла — Уэлса (Muckle—Wells Syndrome — MWS), развитие которых обусловлено мутацией гена CIAS1, расположенного на длинном плече 1-й пары хромосом и кодирующего белок криопирин. Перечисленные синдромы характеризуются ранним началом (как правило, на первом году жизни), рецидивирующей или персистирующей лихорадкой, уртикарной сыпью, широким спектром поражения суставов от артралгий до рецидивирующего и персистирующего артрита при тяжелых вариантах, а также поражением центральной и периферической нервной системы. Офтальмологические проявления синдрома CINCA/NOMID включают конъюнктивит, передний (50 %) или задний (20 %) увеит, отек и атрофию зрительного нерва, приводящую к снижению зрения у 25 % и слепоте у половины пациентов [58].

У больных с MWS поражение глаз проявляется конъюнктивитом, эписклеритом или иридоциклитом. Офтальмологические проявления по типу конъюнктивита, периорбитального отека, реже — переднего увеита описаны при периодическом синдроме, ассоциированном с мутацией гена рецептора ФНО-α (TNF (TNF-receptor associated periodic syndrome — TRAPS)).

Еще одним АВС, характеризующимся поражением глаз, является синдром Блау или саркоидоз с ранним началом (Blau Syndrome) (СБ) — моногенное наследственное заболевание, возникающее вследствие мутации в гене паттерн-распознающего рецептора NOD2/CARD15, фенотипически проявляющееся триадой в виде гранулематозного полиартрита, дерматита и увеита. Основой для диагностики СБ, как и саркоидоза в целом, является морфологическое исследование. При СБ выявляются эпителиоидноклеточные гранулемы без некроза, напоминающие саркоидные. У 60–80 % пациентов с СБ в возрасте 4 лет и старше диагностируется увеит, который, как правило, является двусторонним, представлен гранулематозным иридоциклитом в сочетании с задним увеитом, в последующем эволюционирует в тяжелый панувеит с мультифокальным хориоидитом. При биомикроскопии глаза выявляется узелковый периферический кератит с преципитатами в области лимба, фокальные синехии, могут выявляться узелки в радужке. В отличие от увеита при ЮИА, который почти всегда ограничивается передним отрезком, для СБ характерно вовлечение всего увеального тракта с развитием панувеита в 75 % случаев. Часто в патологический процесс вовлекается стекловидное тело, и витреит может персистировать в течение длительного времени. У трети пациентов развиваются осложнения в виде лентовидной дегенерации роговицы, глаукомы, катаракты, атрофии зрительного нерва, отека макулы, отслойки сетчатки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на изученность увеита при многих ИВЗ, таких как спондилоартриты, системные васкулиты, ЮИА, синдром ФКХ, остается актуальным дальнейшее изучение особенностей глазных проявлений с целью определения и разработки новых терапевтических мишеней, формирования персонализированных терапевтических подходов. Крайне важным для пациентов с НИУ на фоне ИВЗ является также развитие мультидисциплинарного подхода, требующего тесного сотрудничества целого ряда специалистов.

Углубленное понимание иммунопатологических механизмов, как лежащих в основе ИВЗ, так и влияющих на манифестацию со стороны глаз, позволит иначе взглянуть на применяемые терапевтические подходы и в ряде случаев отказаться от низкоэффективных и высокотоксичных агентов, а также использовать в первой линии препараты, обычно назначающиеся только в рефрактерных случаях.

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. 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
2. McCannel C.A., Holland G.N., Helm C.J., Cornell P.J., Winston J.V., Rimmer T.G., UCLA Community-Based Uveitis Study Group. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. *Am J Ophthalmol*. 1996 Jan;121(1):35–46. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)70532-x
3. 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
4. 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
5. Конькова А.Ю., Гаврилова Т.В., Черешнева М.В. Состояние заболеваемости увеитами в Пермском крае. *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. 2015;2(4(11)):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.)].
6. 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
7. 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
8. Hamdan A., Mansour W., Uthman I., Masri A.F., Nasr F., Arayssi T. Behçet's disease in Lebanon: clinical profile, severity and two-decade comparison. *Clin Rheumatol*. 2006 May;25(3):364–367. DOI: 10.1007/s10067-005-0058-4
9. Mousa A.R., Marafie A.A., Rifai K.M., Dajani A.I., Mukhtar M.M. Behçet's disease in Kuwait, Arabia. A report of 29 cases and a review. *Scand J Rheumatol*. 1986;15(3):310–332. DOI: 10.3109/03009748609092599
10. 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
11. 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
12. Verity D.H., Wallace G.R., Vaughan R.W., Stanford M.R. Behçet's disease: from Hippocrates to the third millennium. *Br J Ophthalmol*. 2003 Sep;87(9):1175–1183. DOI: 10.1136/bjo.87.9.1175
13. Taylor S.R., Singh J., Menezo V., Wakefield D., McCluskey P., Lightman S. Behçet disease: visual prognosis and factors influencing the development of visual loss. *Am J Ophthalmol*. 2011 Dec;152(6):1059–1066. DOI: 10.1016/j.ajo.2011.05.032
14. Desbois A.C., Terrada C., Cacoub P., Bodaghi B., Saadoun D. Les manifestations oculaires de la maladie de Behçet [Ocular manifestations in Behçet's disease]. *Rev Med* Interne. 2018 Sep;39(9):738–745. French. DOI: 10.1016/j.revmed.2018.02.022
15. Abd El Latif E., Abdel Kader Fouly Galal M., Tawfik M.A., Elmoddather M., Nooreldin A., Shamselden Yousef H. Pattern of Uveitis Associated with Behçet's Disease in an Egyptian Cohort. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:4005–4014. Published 2020 Nov 20. DOI: 10.2147/OPTH.S287298
16. Khairallah M., Accorinti M., Muccioli C., Kahloun R., Kempen J.H. Epidemiology of Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012 Oct;20(5):324–335. DOI: 10.3109/09273948.2012.723112
17. Davatchi F., Shahram F., Chams-Davatchi C., Shams H., Abdolahi B.S., Nadji A., Faezi T., Akhlaghi M., Ghodsi Z., Karimi N., Kavosi H., Mohtasham N., Masoumi M., Shadmanfar S., Mousavi M. Behcet's disease in Iran: Analysis of 7641 cases. *Mod Rheumatol*. 2019 Nov;29(6):1023–1030. DOI: 10.1080/14397595.2018.1558752
18. Tugal-Tutkun I., Onal S., Yaycioglu A.R., Altunbas H.H., Urgancioglu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(3):373–380. DOI: 10.1016/j.ajo.2004.03.022
19. Yang P., Fang W., Meng Q., Ren Y., Xing L., Kijlstra A. Clinical features of chinese patients with Behçet's disease. *Ophthalmology*. 2008 Feb;115(2):312–318.e4. DOI: 10.1016/j.ophtha.2007.04.056
20. Namba K., Goto H., Kaburaki T., Kitaichi N., Mizuki N., Asukata Y., Fujino Y., Meguro A., Sakamoto S., Shibuya E., Yokoi K., Ohno S. A Major Review: Current Aspects of Ocular Behçet's Disease in Japan. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23 Suppl 1:S1–23. DOI: 10.3109/09273948.2014.981547
21. Foster C.S., Vitale A.T. *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. 2nd Edition. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013. P. 863–864.
22. Hayashi T., Mizuki N. *Ocular Manifestations in Behçet's Disease*. *JMAJ*. 2006:49(7–8):260–268.
23. Onal S., Tugal-Tutkun I. Behçet Disease. In: Biswas J., Majumder P.D. (eds). Uveitis: An Update. India: Springer. 2016. P. 17–31.
24. Sota J., Cantarini L., Vitale A. Long-Term Outcomes of Behçet's Syndrome-Related Uveitis: A Monocentric Italian Experience May 2020 Mediators of Inflammation 2020;8:1–8. DOI: 10.1155/2020/6872402
25. Çakar Özdal P. Behçet's Uveitis: Current Diagnostic and Therapeutic Approach. *Turk J Ophthalmol*. 2020 Jun 27;50(3):169–182. DOI: 10.4274/tjo.galenos.2019.60308
26. Pathanapitoon K., Kunavisarut P., Saravuttikul F. A., Rothova A. Ocular manifestations and visual outcomes of Behçet's uveitis in a Thai population. *Ocular Immunologyand Inflammation*. 2019:27(1):2–6. DOI: 10.1080/09273948.2017.1351570
27. Wakefield D., Cunningham E.T., Tugal-Tutkun I., Khairallah M., Ohno S., Zierhut M. Controversies in Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2012;20(1):6–11. DOI: 10.3109/09273948.2011.649153
28. Ozdal P.C., Ortaç S., Taşkintuna I., Firat E. Posterior segment involvement in ocular Behçet's disease. *Eur J Ophthalmol*. 2002 Sep-Oct;12(5):424–431. DOI: 10.1177/112067210201200514
29. Sachdev N., Kapali N., Singh R., Gupta V., Gupta A. Spectrum of Behçet's disease in the Indian population. *Int Ophthalmol*. 2009;29(6):495–501. DOI: 10.1007/s10792-008-9273-8
30. Tugal-Tutkun I. Behçet's Uveitis. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2009;16:219–224. DOI: 10.4103/0974-9233.58425
31. Rosenbaum J.T., Sibley C.H., Lin P. Retinal vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016 May;28(3):228–235. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000271
32. Pantanelli S.M., Khalifa Y.M. Retinal manifestations of autoimmune and inflammatory disease. *Int Ophthalmol Clin*. 2012 Winter;52(1):25–46. DOI: 10.1097/IIO.0b013e31823bbbe9
33. Stübiger N., Zierhut M., Kötter I. Ocular manifestations in Behçet's disease. In: Zierhut M, Ohno S, editors. Immunology of Behçet's Disease. Lisse, Netherlands: Swets & Zeitlinger; 2003. P. 36–45.
34. Kahloun R., Ben Yahia S., Mbarek S., Attia S., Zaouali S., Khairallah M. Macular involvement in patients with Behçet's uveitis. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2012;2(3):121–124. DOI: 10.1007/s12348-012-0075-9
35. Krause L., Köhler A.K., Altenburg A., Papoutsis N., Zouboulis C.C., Pleyer U., Stroux A., Foerster M.H. Ocular involvement in Adamantiades-Behçet's disease in Berlin, Germany. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 May;247(5):661–666. DOI: 10.1007/s00417-008-0983-4
36. Kidd D.P. Optic neuropathy in Behçet's syndrome. *J Neurol*. 2013 Dec;260(12):3065–3070. DOI: 10.1007/s00415-013-7070-4
37. Khanfir M.S., Belfeki N., Said F., Ben Salem T., Ben Ghorbel I., Lamloum M., Hamzaoui A., Houman M.H. Inflammatory optic neuropathy in Behçet's disease. *Reumatismo*. 2015 Dec 23;67(4):156–160. DOI: 10.4081/reumatismo.2015.835
38. Siva A., Kantarci O.H., Saip S., Altintas A., Hamuryudan V., Islak C., Koçer N., Yazici H. Behçet's disease: diagnostic and prognostic aspects of neurological involvement. *J Neurol*. 2001 Feb;248(2):95–103. DOI: 10.1007/s004150170242
39. Kaçmaz R.O., Kempen J.H., Newcomb C., Gangaputra S., Daniel E., Levy-Clarke G.A., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T., Suhler E.B., Thorne J.E., Jabs D.A., Foster C.S.; Systemic Immunosuppressive Therapy for Eye Diseases Cohort Study Group. 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
40. Zink J.M., Singh-Parikshak R., Johnson C.S., Zacks D.N. Hypopyon uveitis associated with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005 Apr;243(4):386–388. DOI: 10.1007/s00417-004-1022-8
41. Albert D.M., Miller J., Azar D., Young L.H. Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology. 1994. WB Saunders: Philadelphia, 2894–2901.
42. Yacoub Wasef S.Z. Gender differences in systemic lupus erythematosus. *Gend Med*. 2004 Aug;1(1):12–17. DOI: 10.1016/s1550-8579(04)80006-8
43. Ushiyama O., Ushiyama K., Koarada S., Tada Y., Suzuki N., Ohta A., Oono S., Nagasawa K. Retinal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2000 Sep;59(9):705–708. DOI: 10.1136/ard.59.9.705
44. Bishko F. Retinopathy in systemic lupus erythematosus. A case report and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 1972 Jan-Feb;15(1):57–63. DOI: 10.1002/art.1780150109
45. Durukan A.H., Akar Y., Bayraktar M.Z., Dinc A., Sahin O.F. Combined retinal artery and vein occlusion in a patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Can J Ophthalmol*. 2005 Feb;40(1):87–89. DOI: 10.1016/s0008-4182(05)80126-7
46. Baglio V., Gharbiya M., Balacco-Gabrieli C., Mascaro T., Gangemi C., Di Franco M., Pistolesi V., Morabito S., Pecci G., Pierucci A. Choroidopathy in patients with systemic lupus erythematosus with or without nephropathy. *J Nephrol*. 2011 Jul-Aug;24(4):522–529. DOI: 10.5301/JN.2011.6244
47. Feinglass E.J., Arnett F.C., Dorsch C.A., Zizic T.M., Stevens M.B. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease. *Medicine* (Baltimore). 1976 Jul;55(4):323–339. DOI: 10.1097/00005792-197607000-00004
48. Cunningham E.T. Jr., Alfred P.R., Irvine A.R. Central serous chorioretinopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Ophthalmology*. 1996 Dec;103(12):2081–2090. DOI: 10.1016/s0161-6420(96)30385-0
49. Nguyen Q.D., Uy H.S., Akpek E.K., Harper S.L., Zacks D.N., Foster C.S. Choroidopathy of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2000;9(4):288–298. DOI: 10.1191/096120300680199024
50. Sivaraj R.R., Durrani O.M., Denniston A.K., Murray P.I., Gordon C. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* (Oxford). 2007 Dec;46(12):1757–1762. DOI: 10.1093/rheumatology/kem173

51. Karim S., Majithia V. Devic's syndrome as initial presentation of systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci*. 2009 Sep;338(3):245–247. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181a8be1d
52. Jacobi C., Stingele K., Kretz R., Hartmann M., Storch-Hagenlocher B., Breitbart A., Wildemann B. Neuromyelitis optica (Devic's syndrome) as first manifestation of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(2):107–109. DOI: 10.1191/0961203306lu2265cr
53. Adawi M., Bisharat B., Bowirrat A. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Complicated by Neuromyelitis Optica (NMO — Devic's Disease): Clinic-Pathological Report and Review of the Literature. *Clin Med Insights Case Rep*. 2014 Jun 2;7:41–47. DOI: 10.4137/CCRep.S15177
54. Jensen J.L., Bergem H.O., Gilboe I.M., Husby G., Axéll T. Oral and ocular sicca symptoms and findings are prevalent in systemic lupus erythematosus. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 1999:28(7)317–322. DOI: 10.1111/j.1600-0714.1999.tb02047.x
55. Sitaula R., Shah D.N., Singh D. The spectrum of ocular involvement in systemic lupus erythematosus in a tertiary eye care center in Nepal. *Ocul Immunol Inflamm*. 2011 Dec;19(6):422–425. DOI: 10.3109/09273948.2011.610023
56. Palejwala N.V., Walia H.S., Yeh S. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus: a review of the literature. *Autoimmune Dis*. 2012;2012:290898. DOI: 10.1155/2012/290898
57. Silpa-archa S., Lee J.J., Foster C.S. Ocular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jan;100(1):135–141. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-306629
58. Dollfus H., Häfner R., Hofmann H.M., Russo R.A., Denda L., Gonzales L.D., De-Cunto C., Premoli J., Melo-Gomez J., Jorge J.P., Vesely R., Stubna M., Dufier J.L., Prieur A.M. Chronic infantile neurological cutaneous and articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease syndrome: ocular manifestations in a recently recognized chronic inflammatory disease of childhood. *Arch Ophthalmol*. 2000 Oct;118(10):1386–1392. DOI: 10.1001/archopht.118.10.1386
59. Abad S., Wieërs G., Colau D., Wildmann C., Delair E. Absence of recognition of common melanocytic antigens by T cells isolated from the cerebrospinal fluid of a Vogt-Koyanagi-Harada patient. *Mol Vis*. 2014 Jul 2;20:956–969. PMID: 24991188; PMCID: PMC4077848
60. Liu B., Deng T., Zhu L., Zhong J. Association of human leukocyte antigen (HLA)-DQ and HLA-DQA1/DQB1 alleles with Vogt-Koyanagi-Harada disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* (Baltimore). 2018 Feb;97(7):e9914. DOI: 10.1097/MD.0000000000009914
61. Rao N.A., Sukavatcharin S., Tsai J.H. Vogt-Koyanagi-Harada disease diagnostic criteria. *Int Ophthalmol*. 2007 Apr-Jun;27(2-3):195–199. DOI: 10.1007/s10792-006-9021-x
62. Mota L.A., Santos A.B. Vogt-Koyanagi-Harada's syndrome and its multisystem involvement. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2010 Sep-Oct;56(5):590–595. English, Portuguese. DOI: 10.1590/s0104-42302010000500023
63. Balci O., Gasc A., Jeannin B., Herbort C.P. Jr. Enhanced depth imaging is less suited than indocyanine green angiography for close monitoring of primary stromal choroiditis: a pilot report. *Int Ophthalmol*. 2017 Jun;37(3):737–748. DOI: 10.1007/s10792-016-0303-7
64. Lodhi S.A., Reddy J.L., Peram V. Clinical spectrum and management options in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Clin Ophthalmol*. 2017 Aug 7;11:1399–1406. DOI: 10.2147/OPTH.S134977
65. Attia S., Khochtali S., Kahloun R., Zaouali S., Khairallah M. Vogt–Koyanagi–Harada disease. Expert Review of Ophthalmology. 2012;7:565–585. DOI: 10.1586/eop.12.63
66. Bacsal K., Wen D.S., Chee S.P. Concomitant choroidal inflammation during anterior segment recurrence in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol*. 2008 Mar;145(3):480–486. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.10.012
67. Takemoto Y., Namba K., Mizuuchi K., Iwata D., Uno T., Ohno S., Hirooka K., Hashimoto Y., Saito W., Sugiyama K., Ishida S. Choroidal circulation impairment during the anterior recurrence of Vogt-Koyanagi-Harada disease confirmed with indocyanine green angiography and laser speckle flowgraphy. *Acta Ophthalmol*. 2016 Nov;94(7):e629–e636. DOI: 10.1111/aos.13024
68. Taylor S., Lightman S. Recurrent anterior uveitis in patients with Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2004 Jun;122(6):922–923. DOI: 10.1001/archopht.122.6.922
69. Tagawa Y., Namba K., Mizuuchi K., Takemoto Y., Iwata D., Uno T., Fukuhara T., Hirooka K., Kitaichi N., Ohno S., Ishida S. Choroidal thickening prior to anterior recurrence in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol*. 2016 Apr;100(4):473–477. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306439
70. Magliyah M.S., Al-Fakhri A.S., Al-Dhibi H.A. Proliferative retinopathy as a feature of Vogt Koyanagi Harada Disease: a report of two cases. *BMC Ophthalmol*. 2020:20:470. DOI: 10.1186/s12886-020-01736-y

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-727-733

поступила 18.11.2020
was received 18.11.2020

Изменение качества жизни у пациентов с кератоконусом. Обзор литературы





М.М. Бикбов Э.Л. Усубов И.И. Кандарова

ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»
ул. Пушкина, 90, г. Уфа, 450008, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(4):727–733**

В последние годы офтальмологи уделяют большое внимание кератоконусу, так как заболевание является социально значимым, затрагивает молодое трудоспособное население. По данным литературы и в соответствии с клинической практикой выявлено, что пациенты с кератоконусом имеют схожие черты характера, проявляющиеся в большей или меньшей степени у каждого пациента. Согласно данным ряда авторов, у таких пациентов отмечается меньшая приспособляемость, пассивная агрессия, параноидальность. Кроме того, выделяется склонность к дезорганизации мышления, токсикомания и тревожность. В статье рассмотрены клинические случаи ассоциации кератоконуса с психическими нарушениями и такими заболеваниями, как шизофрения, обсессивно-компульсивное расстройство, синдром Туретта. Приведены примеры возникновения заболевания после механического повреждения глазного яблока. В представленной работе также описаны изменения качества жизни пациентов с данной патологией, выявленные при помощи разных вариантов анкетирования. Рассмотрено применение 18 различных, наиболее часто применяемых опросников для определения влияния кератоконуса на качество жизни пациента: специализированных для кератоконуса, общих для глазной патологии, а также общих медицинских опросников для оценки психических функций. С помощью специализированной анкеты для кератоконуса анализировали изменение качества жизни в категориях: оценка остроты зрения, проблемы со зрением вблизи или вдаль, ограничения социального взаимодействия по причине низкого зрения, ограничение физической активности, зависимость от окружающих из-за проблем с глазами, ухудшение психического здоровья, связанное с изменением со стороны органа зрения, проблемы при вождении, ограничения полей зрения, цветовосприятия и глазная боль. Применяли также общеофтальмологические опросники, в частности для оценки синдрома сухого глаза, нарушения зрения, использования контактных линз и их влияния на качество жизни и др. У пациентов с кератоконусом также использовали другие анкеты, например для оценки показателя шкалы тревожности состояния, самооценки депрессии. В данной статье рассмотрены достоинства и недостатки опросников, их применимость непосредственно к пациентам с кератоконусом.

Ключевые слова: кератоконус, личностные изменения, психические расстройства, анкетирование, опросники

Для цитирования: Бикбов М.М., Усубов Э.Л., Кандарова И.И. Изменение качества жизни у пациентов с кератоконусом. Обзор литературы. *Офтальмология.* 2022;19(4):727–733. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-727-733

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Quality of Life Change in Patients with Keratoconus. Literature Review

M.M. Bikbov, E.L. Usubov, I.I. Kandarova

Ufa Eye Research Institute of Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan
Pushkina str., 90, Ufa, 450008, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):727–733**

In recent years, ophthalmologists have paid great attention to keratoconus, as the disease is socially significant and affects the young working-age population. According to the literature and in clinical practice, it was found that patients with keratoconus have similar character traits, which are manifested to a greater or lesser extent in each patient. According to a number of authors, these patients have less adaptability, passive aggression, and paranoia. In addition, there is a tendency to disorganization of thinking, substance abuse and anxiety. The article considers clinical cases of Association of keratoconus with mental disorders and diseases such as schizophrenia, obsessive- compulsive disorder, Tourette's syndrome. Examples of the occurrence of the disease after mechanical damage to the eyeball are given. This paper also describes changes in the quality of life of patients with this pathology, identified using different questionnaire options. The use of 18 different, most frequently used questionnaires to determine the impact of keratoconus on the patient's quality of life is considered: specialized for keratoconus, General for eye pathology, and General medical for assessing mental functions. Using a specialized questionnaire for keratoconus, changes in the quality of life were evaluated in the following categories: visual acuity assessment, problems with near or far vision, restrictions on social interaction due to low vision, restriction of physical activity, dependence on others due to eye problems, deterioration of mental health associated with changes in the visual organ, driving problems, restrictions on visual fields, color perception and eye pain. General ophthalmological questionnaires were also used, in particular, to assess dry eye syndrome, visual impairment, contact lens use and their impact on quality of life, etc. In patients with keratoconus, other questionnaires were also used, for example, to assess the indicator of the state anxiety scale, self-assessment of depression. This article discusses the advantages and disadvantages of the questionnaires, their applicability directly to patients with keratoconus.

Keywords: keratoconus, personality changes, mental disorders. questionnaires

For citation: Bikbov M.M., Usubov E.L., Kandarova I.I. Quality of Life Change in Patients with Keratoconus. Literature Review. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):727–733. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-727-733

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

There is no conflict of interests

В последние годы офтальмологи уделяют большое внимание кератоконусу (КК), так как заболевание является социально значимым, затрагивает молодое трудоспособное население. Кератоконус — прогрессирующее двустороннее дистрофическое заболевание роговицы, характеризующееся истончением стромы, приводящим к коническому выступанию роговицы. Чаще всего заболевание начинается в период полового созревания. Кератоконус приводит к постепенному снижению остроты зрения, а также к тяжелому морально-психическому состоянию пациентов, значительному ухудшению качества их жизни [1].

Лечение кератоконуса в основном зависит от стадии его прогрессирования. На ранних стадиях заболевания часто применяются очковая коррекция и мягкие торические контактные линзы, при прогрессировании — простые и сложные жесткие газопроницаемые роговичные или склеральные контактные линзы [2–4]. Современным методом лечения патологии роговицы является кросслинкинг роговичного коллагена, который укрепляет роговицу биомеханически, останавливая прогрессирование кератоконуса [1, 5]. Трансплантация роговицы может быть выполнена на поздней стадии кератоконуса при наличии помутнения роговицы или угрозы ее перфорации. Стандартные клинические методы лечения кератоконуса зависят от остроты зрения и скорости прогрессирования заболевания (включая изменения топографических и рефракционных показателей) [2, 3].

Среди множества теорий об этиологии заболевания отдельно выделяют роль центральной нервной системы. Об этом свидетельствуют случаи возникновения заболевания после сильного стресса, а также у пациентов старше 50 лет после удаления новообразования головного мозга [6].

КЕРАТОКОНУС И ЛИЧНОСТЬ

По данным литературы и в соответствии с клинической практикой выявлено, что пациенты с КК имеют схожие черты характера, проявляющиеся в большей или меньшей степени у каждого пациента. Согласно данным ряда авторов, у таких пациентов отмечается меньшая приспособляемость, пассивная агрессия, параноидальность. Кроме того, выделяется склонность к дезорганизации мышления, токсикомания и тревожность [6].

M.J. Mannis и соавт. показали, что хотя хронические заболевания глаз, в том числе и КК, оказывают влияние на личность молодых людей и пациентов среднего возраста, конкретного комплекса личностных характеристик, относящихся к данной офтальмопатологии, выявить не удалось. Пациенты с КК отличались от здоровых людей во многом так же, как и пациенты с другими хроническими заболеваниями глаз, будучи менее приспособленными и более пассивно-агрессивными, параноидальными и гипоманиакальными [7]. Они имели склонность к более дезорганизованным образцам

мышления и набрали более высокие баллы по показателям злоупотребления психоактивными веществами. Авторы предположили, что влияние кератоконуса на личность может зависеть от времени и характера его возникновения в контексте психосоциального развития пациента [8].

C.A. Cooke и соавт. с целью определения связи между КК и личностными атрибутами, включая черты навязчивости, провели опрос 118 пациентов с КК и 75 пациентов с миопией от –6.0 дптр. Единственное различие, которое удалось выявить авторам, заключалось в том, что пациенты с миопией были на более высоком уровне по шкале психотизма, чем пациенты с кератоконусом ($p < 0,05$). Это исследование показало отсутствие достаточных доказательств развития «кератоконической» личности [9].

В научной литературе представлено достаточно большое количество работ, посвященных ассоциации КК и психических заболеваний. Так, B. Rudisch и соавт. представили клинический случай шизофрении у пациента с КК, который дебютировал в возрасте 17 лет. Пациент попал в психиатрическую больницу в подростковом возрасте, в анамнезе у него отмечалось злоупотребление кокаином и психотропными препаратами. После перенесенной в 21 год двусторонней кератопластики по поводу КК у пациента началось обострение шизофрении. У пациента была нелогичная речь, неуместный аффект и частые срывы мыслей, он связывал свои проблемы с «аудиовизуальным материалом», имплантированным в его глаза [10].

F. Schrhoff и соавт. представили 3 случая заболевания КК у пациентов с шизофренией в возрасте 20–27 лет. Пациенты имели субклинические мрачные заблуждения, дисморфофобию, симптомы дезорганизации и попытки самоубийства [11]. Несмотря на то что у пациентов с шизофренией нередко встречается КК, достоверной связи между этими заболеваниями не установлено.

Иногда психические заболевания опосредованно приводят к развитию кератоконуса, так как в силу нарушения когнитивных функций или отсутствия самоконтроля пациенты механически повреждают роговицу. Согласно данным литературы, существует связь между развитием кератэктазии и механическим раздражением — трением глаз. Постоянное повреждение эпителия роговицы вызывает апоптоз кератоцитов, повышение уровня лизосомальных ферментов, что приводит к возникновению дегенеративных изменений в эпителии, а затем и в строме роговицы с последующим разрушением фибриллярного матрикса [1].

A. Kandarakis и соавт. описали пациента с синдромом Туретта — неврологическим расстройством, которое характеризуется повторяющимися мышечными сокращениями с произведением стереотипных движений или звуков. У мужчины 35 лет с двусторонним самоиндуцированным КК, связанным с компульсивным трением глаз, отмечено развитие быстро прогрессирующей двусторонней эктазии роговицы в течение 4 лет [12].

K. Panikkar и соавт. представили тяжелый случай обсессивно-компульсивного расстройства у пациента 18 лет с быстро прогрессирующим двусторонним кератоконусом, связанным с агрессивным трением глаз. Продолжающееся трение привело к регматогенной отслойке сетчатки на обоих глазах. Кроме того, после проведения комбинированной операции по удалению катаракты и эндотампонады силиконовым маслом на правом глазу повторное трение глаз вызвало выдавливание имплантированного силиконового масла в субконъюнктивальное пространство и в строму роговицы. Представленные случаи убедительно показывают связь трения глаз с возникновением кератоконуса [1, 13].

ОПРОСНИКИ

Для определения степени влияния кератоконуса на жизнь пациентов применяются различные варианты психологических опросников. Нами были проанализированы 18 различных анкет, представленных в литературе.

В основном офтальмологические опросники не являются специфичными для кератоконуса. В настоящее время существуют две анкеты, которые позволяют оценить психометрические свойства пациентов именно при данном заболевании.

Опросник “Keratoconus Outcomes Research Questionnaire” (KORQ) состоит из 29 вопросов, причем лишь одиннадцать из них касаются симптомов болезни, а 18 — ограничений активности пациента. Анкета использует 4-категорийную шкалу с вариантами ответов: не совсем, немного, совсем немного и много, причем каждый ответ заполняется отдельно. При проведении этого теста в одном из исследований были получены данные об улучшении качества жизни пациента после различных методов лечения кератоконуса (очки, контактные линзы и кросслинкинг на ранних стадиях, трансплантация роговицы на поздних стадиях) [14]. Баллы KORQ имеют высокую степень корреляции с остротой зрения и показателями контрастной чувствительности, что свидетельствует о надежности оценки влияния КК на ограничение активности пациентов и развитие симптомов заболевания [15].

Опросник “Keratoconus Symptom and Severity Questionnaire” (KSSQ) состоит из 12 вопросов, касающихся изменения качества жизни только в категории «Симптомы» и описывающих уровень дискомфорта. Ответы оцениваются по шкале от 1 до 10, где 1 и 2 — это «никогда» и «изредка», а 9 и 10 — «тяжелые» и «невыносимые симптомы» [16].

Среди офтальмологических опросников, не являющихся специфичными для кератоконуса, можно отметить следующие. Анкета “National Eye Institute Visual Function Questionnaire” (NEI-VFQ) была разработана в 2001 году, она является одной из наиболее широко используемых офтальмологических анкет и позволяет оценить влияние низкого зрения или хронических заболеваний глаз

на качество жизни пациента. Данную анкету часто применяют у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией [17]. Опросник отражает изменение жизни в 12 категориях, состоящих из 25 вопросов: оценка остроты зрения — 1 вопрос, проблемы со зрением вблизи — 3, проблемы со зрением вдаль — 3, ограничения социального взаимодействия по причине низкого зрения — 2, ограничение физической активности — 2, зависимость от окружающих из-за проблем с глазами — 3, ухудшение психического здоровья, связанное с изменением со стороны органа зрения — 4, проблемы при вождении — 3, ограничения полей зрения — 1, цветовосприятия — 1 и глазная боль — 2 вопроса [18, 19].

В результате большинства исследований с использованием NEI-VFQ были получены данные о значительном влиянии КК на качество жизни людей. При этом имеет большое значение корригированная острота зрения. Например, в исследовании Aydin Kurna пациенты, применяющие контактную коррекцию, имели более высокие показатели качества жизни в таких категориях, как «острота зрения», «глазная боль», «зрение на близком расстоянии», «психическое здоровье», «физическая активность» и «периферическое зрение» [20, 21]. В исследовании французских ученых V. Saunier и соавт. были получены достоверные данные о снижении качества жизни пациентов с кератоконусом. В исследование были включены 550 пациентов, при этом 4,9 % участников сообщили о смене своей работы из-за КК и 7,8 % получили инвалидность, связанную с данным заболеванием, 12,5 % испытывают трудности с повседневной деятельностью и считаются зависимыми от окружающих [22].

Опубликованы данные о том, что худшие оценки при использовании анкеты NEI-VFQ были получены у женщин, а также у пациентов с низкой остротой зрения, более высокими максимальными показателями кератометрии и меньшей толщиной роговицы в вершине конуса. Сообщалось также, что показатели NEI-VFQ ухудшаются по мере продолжительности течения кератоконуса [23].

Cingu и соавт. установлено, что хирургический метод лечения КК, а именно кросслинкинг, улучшает средние баллы в целом и по каждой категории в отдельности. Результаты показали более низкий уровень тревожности и улучшение качества жизни, связанного со зрением и здоровьем, у пациентов с кератоконусом через 1 год после успешного лечения методом кросслинкинга [24].

Niziol и соавт. сообщили о высокой удовлетворенности пациентов через 23 года после трансплантации роговицы [25]. В целом исследования показывают, что контактные линзы (особенно при легкой и средней стадиях КК) и операции, такие как трансплантация роговицы (особенно на поздней стадии), обеспечивают удовлетворительные результаты у пациентов согласно данным опросника NEI-VFQ [26].

Однако ряд авторов отмечает, что с помощью анкеты NEI-VFQ было невозможно провести дифференциальную диагностику клинически значимых стадий кератоконуса. Wu и соавт. не обнаружили существенных различий между I–II и III–IV стадиями КК при коррекции с помощью контактных линз. В свою очередь, Labiris и соавт. не было обнаружено статистически значимой разницы результатов кросслинкинга с использованием различных протоколов у пациентов с КК [27]. В исследовании Mandathara и соавт. у пациентов с КК не выявлено взаимосвязи общего балла NEI-VFQ с показателем чувствительности роговицы [28]. Разноречивость полученных результатов подвергает сомнению возможность применения опросника NEI-VFQ при кератоконусе.

У пациентов с КК применялись и другие виды анкет, в частности 4 вида опросника по синдрому сухого глаза (ССГ): “Ocular Surface Disease Index” (OSDI) [32–36], “McMonnies Dry Eye Questionnaire” [29–31], “Dry Eye Questionnaire-5” и “Contact Lens Dry Eye Questionnaire”. Эти опросники были использованы для сравнения симптомов заболевания у пациентов с КК в различных подгруппах, хотя данных об их валидности, надежности и психометрических свойствах при данной патологии нет.

Опросник “McMonnies Dry Eye Questionnaire” был разработан в 1987 году и используется по настоящее время. Он включает 12 вопросов, касающихся факторов риска развития ССГ. Ответы на вопросы отличаются по количеству и типу. Например, вопрос № 1 имеет варианты ответов: да, нет, неизвестно. В то время как на вопрос номер № 2 ответами являются перечисляемые симптомы ССГ [29–31].

В исследовании G. Carracedo и соавт. использование данной анкеты проводилось для сравнения признаков ССГ у пациентов с КК, использующих жесткие контактные линзы, и теми, кто их не носит. Признаков синдрома сухого глаза оказалось больше у группы носителей контактных линз [30].

Опросник “Ocular Surface Disease Index” (OSDI) состоит из 12 вопросов для оценки выраженности у пациента признаков ССГ. Степень каждого из симптомов оценивается пациентом от 0 до 4 баллов, на основании этого определяется индекс OSDI. Индекс OSDI, равный 0,25 и выше, оценивается как клинически значимый и соответствует синдрому сухого глаза у пациента. Тест оценивает изменения в трех сферах жизни: частоту возникновения глазных симптомов в течение последних 7 дней, проблемы со зрением, влияющие на повседневную жизнь, и неприятные ощущения в глазах, вызванные факторами внешней среды [32, 33].

Согласно результатам исследования “Ocular Surface Disease Index and Ocular Thermography in Keratoconus Patients”, показатель индекса OSDI у пациентов с КК соответствует ССГ. Однако авторы отмечают, что высокие баллы могли быть получены в связи с дискомфортом в глазах

по причине самого кератоконуса. Таким образом, тест OSDI не является достаточно специфичным для оценки изменения качества жизни у пациентов с КК [34–36].

Кроме того, согласно данным литературы, при кератоконусе применяются два опросника по аномалиям рефракции.

Анкета Национального института ошибки рефракции глаза (NEI-RQL-42) используется в офтальмологическом сообществе для оценки качества жизни, связанного с коррекцией рефракционной ошибки. Анкета состоит из 42 пунктов и объединяет 13 категорий: острота зрения, ожидания пациента, зрение вблизи и вдаль, суточные колебания, ограничения активности, блики, симптомы, зависимость от коррекции, тревожность, неполная коррекция, внешний вид, удовлетворенность коррекцией. Оценка осуществляется в диапазоне от 0 до 100 %, более высокие баллы указывают на лучшее качество жизни [37].

Однако согласно публикации C. McAlinden и соавт. этот опросник в группе пациентов с КК адекватно оценивает лишь категорию «зрение вблизи», а остальные 12 категорий не подходят по разным причинам [37]. Paranhos и соавт. также сообщили, что с помощью анкеты NEI-RQL было невозможно обнаружить различия качества жизни пациентов с КК по таким показателям, как острота зрения, максимальные данные кератометрии, возраст и уровень образования [38].

Анкета «Влияние контактных линз на качество жизни» (CLIQ) состоит из 28 пунктов, включает в себя не только визуальные функции, но и ограничение активности, связанное с нарушением зрительных функций, а также с воздействием контактных линз на жизнь пациентов с разных точек зрения. M. Erdurmus и соавт. не обнаружили статистической разницы между показателями качества жизни пациентов с КК при использовании трех различных типов контактных линз. Полученные данные указывают на то, что, хотя кератоконус имеет значительный рефракционный компонент, специфичный для аномалий рефракции, данная анкета не подходит для оценки изменения качества жизни при этой офтальмопатологии [39].

При КК также применяются другие офтальмологические опросники, позволяющие оценить зрительные функции и качество жизни пациентов. В настоящее время используют три опросника, касающихся зрительных функций: опросник нарушений зрения (“Impact of Vision Impairment”, IVI), индекса зрительных функций (VF-14) и индекса качества жизни по зрению (VisQoL, показатель полезности) [40].

IVI представляет собой опросник из 32 элементов, разработанный для измерения влияния нарушений зрения на ограничения в пяти областях повседневной деятельности. Каждый пункт оценивается по шестиуровневой шкале от «без затруднений» до «не могу сделать из-за зрения». Gothwal и соавт. использовали IVI в индийской популяции с КК, оптимизировав опросник и сгруппировав пункты в 2 подгруппы: зрительно-специфическое функционирование и эмоциональное благополучие. Несмотря на то что их модифицированный тест обладал удовлетворительными результатами определения психометрических свойств, по конечным результатам было невозможно отличить степень кератоконуса [41].

VF-14 первоначально был создан для оценки ограничения деятельности у пациентов с катарактой. W.B. Khor и соавт. сообщили, что большинство пациентов с КК имели минимальные проблемы со зрительной функцией [42]. Однако N. Ziakas и соавт. отметили проблемы со зрением у людей, перенесших сквозную кератопластику, качество жизни которых не зависело от остроты зрения [43].

Индекс качества жизни (VisQoL) представляет собой опросник из шести пунктов, утвержденный специально для людей с нарушениями зрения. Среди пациентов с КК Sahebjda и соавт. обнаружили более низкие баллы VisQoL у участниц-женщин при продолжительности заболевания более 10 лет, у пациентов более старшего возраста и с более низкой остротой зрения [44].

Среди неофтальмологических опросников, применяемых у пациентов с КК, выделяют еще шесть. Cingu и соавт. сообщили, что показатели шкалы тревожности состояния (психическое здоровье, общее здоровье и физическая трудность роли) и результаты баллов опросника Short Form-36 повысились через 1 год после применения метода кросслинкинга роговицы [45]. Опросник “Beck Depression Inventory Ыcore” не позволил выявить достоверные изменения, тогда как Moschos и соавт., используя шкалу самооценки депрессии Zung и анкету “Patient Health Questionnaire-9”, получили более низкие результаты у пациентов с КК по сравнению с таковыми у здоровых лиц контрольных групп [46]. Применение анкеты “Wong Baker Faces Pain” рядом авторов показало, что применение трансэпителиального кросслинкинга у детей является менее болезненным, чем стандартного [47].

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ТЕСТИРОВАНИЯ

Большинство существующих анкет были опросниками первого поколения с использованием итогового балла, что является чрезмерно упрощенным методом, предполагающим одинаковую сложность всех элементов опросника. Современные психометрические методы, такие как методика анализа данных, предложенная Rasch, обеспечивают более глубокое понимание измерительных свойств опросника качества жизни, функциональность категорий ответа, точность измерения. Таким образом, методика Rasch в настоящее время является «золотым стандартом» для оценки результатов тестирования пациентов [49–51].

Таким образом, анализ данных научной литературы показал, что кератоконус нередко сочетается

с изменениями личности и психическими заболеваниями, однако связь этих нарушений до конца не изучена. Несмотря на то что используются различные офтальмологические тестовые системы, многие из них имеют ограничения по своему содержанию, и в настоящее время не существует единого универсального опросника для оценки качества жизни пациентов с кератоконусом. Все это свидетельствует о необходимости проведения дальнейших исследований в данном направлении.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Бикбов М.М. — разработка концепции и дизайна исследования.
Усубов Э.Л. — участие в сборе данных и в их интерпретации, финальная подготовка проекта статьи к публикации.
Кандарова И.И. — участие в сборе данных и в их интерпретации, подготовка и написание статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Эктазии роговицы (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение). М.: Офтальмология; 2011. С. 9–20. [Bikbov M.M., Bikbova G.M. Corneal ectasia (pathogenesis, pathomorphology, clinical picture, diagnosis, treatment). Moscow: Ophthalmology; 2011. P. 9–20 (In Russ.)].
2. Rabinowitz Y.S. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42(4):297–319. DOI: 10.1016/s0039-6257(97)00119-7
3. Mas Tur V., MacGregor C., Jayaswal R. *Surv Ophthalmol.* 2017;62(6):770–783. DOI: 10.1016/j.survophthal.2017.06.009
4. Hashemi H., Shaygan N., Asgari S. ClearKone-Synergeyes or rigid gas-permeable contact lens in keratoconic patients: a clinical decision. *Eye Contact Lens.* 2014;40(2):95–98. DOI: 10.1097/icl.0000000000000016
5. Labiris G., Giarmoukakis A., Sideroudi H. Impact of keratoconus, cross-linking and cross-linking combined with photorefractive keratectomy on self-reported quality of life. *Cornea.* 2012;31(7):734–739. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31823cbe85
6. Севастьянов Е.Н., Горскова Е.Н. Кератоконус плюс. Челябинск: ПИРС; 2006. С. 35–47. [Sevast'yanov E.N., Gorskova E.N. Keratokonus plyus. Chelyabinsk: PIRS; 2006. P. 35–47 (In Russ.)].
7. Mannis M.J., Ling J.J., Kyrillos R., Barnett M. Keratoconus and Personality A Review. *Cornea.* 2018;37(3):400–404. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001479
8. Mannis M.J., Morrison T., Zadnik K. Personality trends in keratoconus: an analysis. *Arch Ophthalmol.* 1987;105(6):798–800. DOI: 10.1001/archopht.1987.01060060084038
9. Cooke C.A., Cooper C., Dowds E. Keratoconus, myopia, and personality. *Cornea.* 2003;22(3):239–242. DOI: 10.1097/00003226-200304000-00011
10. Rudisch B., D'Orio B., Compton M.T. Keratoconus and psychosis. *Am. J Psychiatry.* 2003;160(5):1011. DOI: 10.1176/appi.ajp.160.5.1011
11. Schrhoff F., Leboyer M., Szoke A. Comorbidity between schizophrenia and keratoconus. *Psychiatry Res.* 2017;247:315–316. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.11.045
12. Kandarakis A., Karampelas M., Soumplis V. A Case of Bilateral Self-Induced Keratoconus in a Patient With Tourette Syndrome Associated With Compulsive Eye Rubbing: case Report. *BMC Ophthalmol.* 2011;11:28. DOI: 10.1186/1471-2415-11-28
13. Panikkar K., Manayath G., Rajaraman R. Progressive keratoconus, retinal detachment, and intracorneal silicone oil with obsessive compulsive eye rubbing. *Oman J Ophthalmol.* 2016;9(3):170–173. DOI: 10.4103/0974-620X.192285
14. Khadka J., Schoneveld P.G., Pesudovs K. Development of a Keratoconus Specific Questionnaire Using Rasch Analysis. *Optom Vis Sci.* 2017;94(3):395–403. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001035
15. Kandel H., Pesudovs, K., Ferdi A. Psychometric Properties of the Keratoconus Outcomes Research A Save Sight Keratoconus Registry. *Cornea.* 2020;39(3):303–310. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002169
16. Jessica O.Y., Ralph E.G. Use of Acular LS in the Pain Management of Keratoconus: A Pilot Study. *Optom Vis Sci.* 2010 Feb;87(2):125–130. DOI: 10.1097/OPX.0b013e3181c75170
17. Kymes S.M., Walline J.J., Zadnik K. Quality of life in keratoconus. Am J Ophthalmol. 2004;138(4);527–535. DOI: 10.1016/j.ajo.2004.04.031
18. Khadka J., McAlinden C., Pesudovs K. Quality assessment of phthalmicquestionnaires: review and recommendations. *Optom Vis Sci.* 2013;90(8):720–744. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000001
19. Лебедев О.И., Выходцев А.В. Оценка качества жизни и функциональные результаты после комбинированной методики факорефракционной хирургии миопии высокой степени. Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии. 2009;36–41. [Lebedev O.I., Vykhodtsev A.V. Assessment of the quality of life and functional results after the combined technique of facorefractive surgery for high myopia. *Modern technologies of cataract and refractive surgery.* 2009;36–41 (In Russ.)].
20. Saunier V., Mercier A.E., Gaboriau T. Vision-related quality-of-lifeand dependency in French keratoconus patients: impact study. *J CataractRefract Surg.* 2017;43:1582–1590.
21. Gothwal V.K., Reddy S.P., Fathima A. Assessment of the impact of keratoconus on vision-related quality of life. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54:2902–2910. DOI: 10.1167/iovs.12-10783
22. Ozek D., Kemer O.E., Bayraktar N. Hydro cone lens visual performance and impact on quality-of-life in irregular corneas. Contact Lens Anterior Eye. 2016;39(6):458–460. DOI: 10.1016/j.clae.2016.04.003
23. Tatematsu-Ogawa Y., Yamada M., Kawashima M. The disease burden of keratoconus in patients' lives: comparisons to a Japanese normative sample. *Eye Contact Lens.* 2008;34(1):13–16. DOI: 10.1097/ICL.0b013e3180515282
24. Cingu A.K., Bez Y., Cinar Y. Impact of collagen cross-linking on psychological distress and vision and health-related quality-of-life in patients with keratoconus. *Eye Contact Lens.* 2015;41(6):349–353. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000129
25. Niziol L.M., Musch D.C., Gillespie B.W. Long-term outcomes in patients who received a corneal graft for keratoconus between 1980 and 1986. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(2):213–219.e3. DOI: 10.1016/j.ajo.2012.08.001
26. Kymes S.M., Walline J.J., Zadnik K. Changes in the quality-of-life of people with keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(4):611–617. DOI: 10.1016/j.ajo.2007.11.017
27. Labiris G., Giarmoukakis A., Sideroudi H. Impact of keratoconus, cross-linking and cross-linking combined with photorefractive keratectomy on self-reported quality of life. *Cornea.* 2012;31(7):734–739. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31823cbe85
28. Mahdaviazad H., Bamdad S., Roustaei N. Vision-related quality-oflife in Iranian patients with keratoconus: National Eye Institute—Vision Function Questionnaire-25. *Eye Contact Lens.* 2018;44(suppl 2):350–354. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000492
29. Zemova E., Eppig T., Seitz B. Interaction between topographic/ tomographic parameters and dry eye disease in keratoconus patients. *Curr Eye Res.* 2014;39(1):1–8. DOI: 10.3109/02713683.2013.798667
30. Carracedo G., Gonzalez-Meijome J.M., Martin-Gil A. The influence of rigid gas permeable lens wear on the concentrations of dinucleotides in tears and the effect on dry eye signs and symptoms in keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye.* 2016;39(5):375–379. DOI: 10.1016/j.clae.2016.04.009
31. Vijaya K.G., Pesudovs K., Wright T.A. McMonnies. McMonnies questionnaire: enhancing screening for dry eye syndromes with Rasch analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(3):1401–1407. DOI: 10.1167/iovs.09-4180
32. Mandathara P.S., Stapleton F.J., Kokkinakis J. Pilot Study of Corneal Sensitivity and Its Association in Keratoconus. *Cornea.* 2017;36(2):163–168. DOI: 10.1097/ico.0000000000001077
33. Mostovoy D., Vinker S., Mimouni M. The association of keratoconus with blepharitis. *Clin Exp Optom.* 2018;101(3):339–344. DOI: 10.1111/cxo.12643
34. Lee J.C., Chiu G.B., Bach D. Functional and visual improvement with prosthetic replacement of the ocular surface ecosystem scleral lenses for irregular corneas. *Cornea.* 2013;32(12):1540–1543. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3182a73802
35. Carracedo G., Recchioni A., Alejandre-Alba N. Signs and Symptoms o Dry Eye in Keratoconus Patients: A Pilot Study. *Curr Eye Res.* 2015;40(11):1088–1094. DOI: 10.3109/02713683.2014.987871
36. Carracedo G., Blanco M.S., Martin-Gil A. Short-term effect of scleral lens on the dry eye biomarkers in keratoconus. *Optom Vis Sci.* 2016;93(2):150–157. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000788
37. McAlinden C., Khadka J., de Freitas S.P.J. Psychometric properties of the NEI-RQL-42 questionnaire in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(11):7370–7374. DOI: 10.1167/iovs.12-9969
38. Paranhos J.F., Paranhos A., Avila M.P. Analysis of the correlation between ophthalmic examination and quality-of-life outcomes following intracorneal ring segment implantation for keratoconus. *Arq Bras Oftalmol.* 2011;74(6):410–413.
39. Erdurmus M., Yildiz E.H., Abdalla Y.F. Contact lens related quality of life in patients with keratoconus. *Eye Contact Lens.* 2009;35(3):123–127. DOI: 10.1097/ICL.0b013e31819d1dd0
40. Weih L.M., Hassell J.B., Keeffe J. Assessment of the impact of vision impairment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002; 43(4): 927–935.
41. Gothwal V.K., Reddy S.P., Fathima A. Assessment of the impact of keratoconus on vision-related quality of life. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:2902–2910. DOI: 10.1167/iovs.12-10783
42. Khor W.B., Wei R.H., Lim L. Keratoconus in Asians: demographics, clinical characteristics and visual function in a hospital-based population. *Clin Exp Ophthalmol.* 2011;39:299–307. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2010.02458.x
43. Ziakas N., Kanonidou E., Mikropoulos D. The impact of penetrating keratoplasty in patients with keratoconus using the VF-14 questionnaire. *Int Ophthalmol.* 2011;31:89–92.
44. Sahebjada S., Fenwick E.K., Xie J. Impact of keratoconus in the better eye and the worse eye on vision-related quality of life. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:412–416. DOI: 10.1167/iovs.13-12929
45. Cingu A.K., Bez Y., Cinar Y. Impact of collagen cross-linking on psychological distress and vision and health-related quality-of-life in patients with keratoconus. *Eye Contact Lens.* 2015;41(6):349–353. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000129
46. Moschos M.M., Gouliopoulos N.S., Kalogeropoulos C. Psychological aspects and depression in patients with symptomatic keratoconus. *J Ophthalmol.* 2018:Article ID 7314308. DOI: 10.1155/2018/7314308
47. Magli A., Forte R., Tortori A. Epithelium-off corneal collagen crosslinking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus. *Cornea.* 2013;32(5):597–601. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31826cf32d

48. McAlinden C., Khadka J., de Freitas J. Psychometric properties of the NEI-RQL-42 questionnaire in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:7370–7374. DOI: 10.1167/iovs.12-9969
49. Park E.Y., Choi Y.I. Rasch analysis of the London Handicap Scale in stroke patients: a cross-sectional study. *J Neuroeng Rehabil.* 2014;11:114. DOI: 10.1186/1743-0003-11-114
50. Pesudovs K., Gothwal V.K., Wright T. Remediating serious flaws in the National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(5):718–732. DOI: 10.1016/j.jcrs.2009.11.019
51. Kandel H., Pesudovs K., Watson S. L. Measurement of Quality of Life in Keratoconus. *Cornea.* 2020;39(3):386–393. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002170

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»
Бикбов Мухаррам Мухтарамович
доктор медицинских наук, профессор, директор
ул. Пушкина, 90, Уфа, 450008, Российская Федерация

ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»
Усубов Эмин Логманович
кандидат медицинских наук, ио. зав. отделением хирургии роговицы и хрусталика
ул. Пушкина, 90, Уфа, 450008, Российская Федерация

ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»
Кандарова Ильвина Ильдаровна
младший научный сотрудник отделения хирургии роговицы и хрусталика
ул. Пушкина, 90, Уфа, 450008, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Ufa Eye Research Institute of Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan
Bikbov Mukharram M.
PhD, MD, Professor, director
Pushkina str., 90, Ufa, 450008, Russian Federation

Ufa Eye Research Institute of Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan
Usubov Emin L.
PhD, head of Department of corneal and lens surgery
Pushkina str., 90, Ufa, 450008, Russian Federation

Ufa Eye Research Institute of Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan
Kandarova Ilvina I.
junior researcher, Department of corneal and lens surgery
Pushkina str., 90, Ufa, 450008, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-734-739

поступила 21.06.22
was received 21.06.22

Новые препараты для лечения ДМО и роль биомаркеров в прогнозировании их эффективности





М.В. Будзинская А.А. Плюхова

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

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(4):734–739**

В настоящее время диабетом страдают от 230 до 347 миллионов человек на планете, это примерно 6 % взрослого населения земного шара. Диабетический макулярный отек (ДМО) может встречаться на любой стадии диабетической ретинопатии и остается наиболее частой причиной умеренной потери зрения у пациентов с ДР, возникает из-за повышенной проницаемости сосудов сетчатки, что приводит к накоплению внеклеточной/внутриклеточной жидкости и компонентов плазмы крови в нейросенсорной сетчатке. Использование объективных, поддающихся количественной оценке медицинских признаков, называемых биомаркерами, стало более актуальным в клинической практике и клинических исследованиях. Они позволяют идентифицировать нормальный биологический или патологический процесс, становясь клиническими и диагностическими инструментами в рутинной клинической практике. За последнее десятилетие в лечении макулярного отека наблюдался выраженный прогресс, но поиски более эффективных методов не прекращаются. Современные исследования проводятся в направлении создания новых препаратов и увеличения межинъекционных интервалов. Новые молекулы нацелены на ранее изученные, а также новые мишени. Используемые фармацевтические препараты исследуются в более высоких дозах и различных методах доставки. В настоящее время проходят испытания вирусные векторы и новые фототерапевтические средства. Этот широкий спектр научных исследований с несколькими терапевтическими препаратами, находящимися в настоящее время в 3-й фазе, может привести к впечатляющим результатам в лечении диабетической ретинопатии в не столь отдаленном будущем.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек, интраретинальная жидкость, субретинальная жидкость, гиперрефлективные очаги, бролуцизумаб, фарисимаб, афлиберцепт

Для цитирования: Будзинская М.В., Плюхова А.А. Новые препараты для лечения ДМО и роль биомаркеров в прогнозировании их эффективности. *Офтальмология.* 2022;19(4):734–739. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-734-739

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

New Drugs for the Treatment of DME and the Role of Biomarkers in Predicting Their Effectiveness

M.V. Budzinskaya, A.A. Plyukhova

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):734–739

Today, between 230 and 347 million people on the planet suffer from diabetes, which is approximately 6 % of the all adult population. Diabetic macular edema (DME) can occur at any stage of diabetic retinopathy (DR), and remains the most common cause of moderate vision loss in patients with DR, due to increased retinal vascular permeability leading to accumulation of extracellular/intracellular fluid and blood plasma components in the neurosensory retina. The use of objective, quantifiable medical signs, called biomarkers, has become more relevant in clinical practice and clinical research. They allow the identification of a normal biological or pathological process, becoming clinical and diagnostic tools in routine clinical practice. Over the past decade, there has been significant progress in the treatment of macular edema, but the search for a more effective method does not stop. Modern research is being carried out in the direction of creating new drugs and increasing the intervals between injections. New molecules target previously studied as well as new targets. The pharmaceuticals used are investigating at higher doses and different delivery methods. Viral vectors and new phototherapeutic agents are currently being tested. This wide range of research studies, with several therapeutics currently in phase 3, could lead to impressive results in the treatment of diabetic retinopathy in the not too distant future.

Keywords: diabetic retinopathy, diabetic macular edema, intraretinal fluid, subretinal fluid, hyperreflective lesions, Brolucizumab, Faricimab, aflibercept

For citation: Budzinskaya M.V., Plyukhova A.A. New Drugs for the Treatment of DME and the Role of Biomarkers in Predicting Their Effectiveness. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):734–739. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-734-739

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

There is no conflict of interests

В настоящее время диабетом страдают от 230 до 347 миллионов человек на планете, это составляет примерно 6 % взрослого населения земного шара. Согласно данным Государственного регистра больных сахарным диабетом, на 1 января 2014 г. в России зарегистрировано 3 964 889 больных. Число больных сахарным диабетом I типа составило 339 360 человек, в том числе 20 373 детей, 10 038 подростков, 308 949 взрослых, а число больных сахарным диабетом II типа — 3 625 529 человек, в том числе 409 детей, 342 подростка, 3 624 778 взрослых. Однако вряд ли эти цифры отражают реальное положение дел [1].

Различают две основные формы сахарного диабета. Сахарный диабет первого типа (СД1), ранее называвшийся ювенильным или инсулинозависимым диабетом, характеризующийся клеточноопосредованным аутоиммунным разрушением бета-клеток поджелудочной железы и обычно приводящий к тяжелой недостаточности инсулина. Сахарный диабет второго типа (СД2) ранее называли диабетом взрослых или инсулиннезависимым диабетом. СД2 включает в себя ряд заболеваний: от резистентности к инсулину с относительным его дефицитом до преимущественно дефекта секреции инсулина в сочетании с резистентностью. Пациенты с СД2 обычно имеют относительный, а не абсолютный дефицит инсулина, как правило, не нуждаются в нем для поддержания жизнедеятельности, могут страдать ожирением, а ожирение само по себе вызывает относительную резистентность к инсулину. Учитывая большую распространенность СД2 (90–95 %), количество пациентов с диабетической ретинопатией больше при данном типе заболеваний, хотя СД1 связан с более тяжелыми и частыми осложнениями.

Диабетическая ретинопатия (ДР) представляет собой прогрессирующую дисфункцию микроциркуляторного русла сетчатки, тесно связанную с хронической гипергликемией. ДР является ведущей причиной значительного снижения зрения среди лиц работоспособного возраста во всем мире. Наиболее частые ранние клинически видимые проявления диабетической ретинопатии — микроаневризмы и интраретинальные кровоизлияния. Дальнейшее повреждение микроциркуляторного русла ведет к образованию неперфузируемых зон сетчатки, ватным очагам, венозным аномалиям и интраретинальным микрососудистым аномалиям (IRMA). Повышенная проницаемость сосудов может привести к экссудации и утолщению сетчатки с формированием отека, что, в свою очередь, ведет к потере центральной остроты зрения. Пролиферативная стадия ДР обусловливает образование новых сосудов на диске зрительного нерва (ДЗН), сетчатке, а также на радужке и в углу передней камеры [2].

Диабетический макулярный отек (ДМО) может встречаться на любой стадии диабетической ретинопатии и остается наиболее частой причиной умеренной потери зрения у пациентов с ДР, возникает из-за повышенной проницаемости сосудов сетчатки, что приводит к накоплению внеклеточной/внутриклеточной жидкости и компонентов плазмы крови в нейросенсорной сетчатке. По оценкам популяционных исследований, ДМО встречается у 13 % пациентов с диабетом 1-го и 2-го типа [3].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) используется для выявления ДМО и оценки эффективности лечения. Данный метод обеспечивает надежную

визуализацию состояния сетчатки с высоким разрешением и количественную оценку толщины центральной зоны сетчатки (ТЦЗС). В опубликованных ранее исследованиях было показано, что ТЦЗС имеет лишь умеренную корреляцию с максимально корригируемой остротой зрения (МКОЗ) и может не быть маркером прогноза зрительных функций. Помимо увеличения ТЦЗС, на снижение зрительных функций могут влиять различные состояния нейроэпителия сетчатки, такие как разрушение эллипсоидной зоны, дезорганизация внутренних слоев сетчатки, деструкция наружной пограничной мембраны. Инъекции анти-VEGF-препаратов приводят к резорбции жидкости и купированию ДМО, при этом не у всех пациентов происходит увеличение показателей МКОЗ. Использование объективных, поддающихся количественной оценке медицинских признаков, называемых биомаркерами, стало более актуальным в клинической практике и клинических исследованиях. Они позволяют идентифицировать нормальный биологический или патологический процесс, становясь клиническими и диагностическими инструментами в рутинной клинической практике.

Одним из таких маркеров являются гиперрефлективные очаги (ГРО), которые считаются предшественниками твердого экссудата (ТЭ). Во многих исследованиях изучалась патофизиология ГРО, но до сих пор нет четкого понимания этиологии возникновения данного состояния. Имеются предположения, что воспалительные цитокины в сетчатке активируют клетки микроглии и вызывают их набухание, а также распространение на все слои сетчатки. У пациентов с ДР ГРО представляют собой конгломерацию интраретинальных белков или отложения липидов, которые образуются после разрушения клеток, формирующих внутренний гематоретинальный барьер. Согласно другим теориям, ГРО могут возникать еще до развития ДР и представлять собой результат нейродегенеративного процесса. Была описана миграция ГРО из внутренних слоев сетчатки во внешние при прогрессировании ДР. В пользу провоспалительного характера ГРО говорят результаты исследований, показавших корреляцию между уровнями цитокинов, связанных с активацией воспалительной реакции, в водянистой влаге человека и ГРО во внутренних слоях сетчатки. Было также продемонстрировано, что количество ГРО увеличивается при ДМО, связанном с субфовеальной отслойкой нейроэпителия сетчатки, по сравнению с ДМО без нее. Исследования образцов водянистой или стекловидной жидкости глаз с ДМО и СРЖ подтвердили повышенную концентрацию воспалительных молекул, особенно интерлейкина 6, что указывает на воспалительный патогенез заболевания у данной группы пациентов. В ряде исследований был показан достаточно быстрый регресс ГРО с повышением МКОЗ на фоне анти-VEGF-терапии или введения ИВВ импланта дексаметазона [4].

По данным ОКТ, помимо ТЦЗС, можно выделить три варианта развития ДМО: кистовидный макулярный отек (характеризуется большими интраретинальными кистами), субретинальная жидкость (СРЖ) и интраретинальный губчатый отек. Причем у одного и того же пациента возможно проявление всех трех вариантов. Корреляция между большими интраретинальными кистами или субретинальной жидкостью и сниженной светочувствительностью сетчатки, вероятно, связана с тем фактом, что богатая белком субретинальная жидкость влияет как на оксигенацию, так и на выведение метаболитов из слоя фоторецепторов, тем самым ухудшая работу фоторецепторов. Существует мнение, что появление СРЖ и образование кистозных полостей во внешних слоях сетчатки при ДМО происходит на поздних стадиях со значительными изменениями ее слоев вследствие длительного воздействия жидкости, а также дисфункции РПЭ. В исследовании Мураками и соавт. была продемонстрирована корреляция интраретинального кистозного отека с дефектом эллипсоидной зоны, что указывает на то, что это может также влиять на зрительные функции за счет дезорганизации внешних слоев сетчатки [5, 6].

СРЖ впервые была описана Otani и соавт. при изучении морфологических изменений сетчатки при ДМО при помощи традиционной ОКТ. Ozdemir и соавт. сообщили, что СРЖ является гораздо более частым признаком при ДМО, и подчеркнули, что, в отличие от результатов ОКТ, ФА не выявила какого-либо выхода красителя в субретинальное пространство. Такое же наблюдение было опубликовано Bolz и соавт., которые нашли четкую корреляцию ангиографических паттернов просачивания и типа морфологических изменений при SD-OCT в целом, за исключением субретинальной жидкости, которая была обнаружена только при SD-OCT [5–7].

В исследовании *Gábor György Deák* впервые были представлены доказательства того, что кистозные полости в наружном ядерном слое диаметром более 220 мкм и СРЖ могут быть двумя наиболее важными патологическими изменениями функции сетчатки при ДМО. Эти специфические биомаркеры следует использовать для качественной оценки эффективности проводимой терапии [7–9].

В исследовании Raafay Sophie было показано, что в группе с имитацией инъекции наличие субретинальной жидкости ухудшает прогноз по зрению. На фоне анти-VEGF-терапии происходила быстрая резорбция не только интраретинальной, но и субретинальной жидкости. Полученные данные указывают на то, что длительно персистирующая субретинальная жидкость оказывает негативное влияние на показатели МКОЗ, но анти-VEGF-терапия приводит к ее быстрой резорбции [10, 11].

В настоящее время анти-VEGF-препараты у пациентов с ДМО вводят ежемесячно до полной резорбции всех типов жидкости или «высушивания» макулярной зоны, а затем переходят на режим T&E (лечение и продление интервалов между инъекциями); в свою очередь, применение PRN (по требованию) часто приводит к снижению

функциональных показателей. С появлением нового препарата бролуцизумаб появился фиксированный режим, при котором первые 5 доз вводят с интервалом 6 недель, а затем на основании оценки активности заболевания используют режим, при котором препарат вводят 1 раз в 12 или 8 недель. Было отмечено, что низкий уровень комплаентности пациентов оказывает негативное влияние на показатели МКОЗ. Таким образом, цель лечения пациентов с ДМО — достижение оптимального функционального результата на основе определения индивидуальных терапевтических потребностей с минимальным количеством посещений клиники и интравитреальных инъекций [12].

За последнее десятилетие в лечении макулярного отека наблюдался выраженный прогресс, но поиски более эффективного метода не прекращаются. Современные исследования проводятся в направлении создания новых препаратов и увеличения межинъекционных интервалов (табл. 1) [13].

БРОЛУЦИЗУМАБ

Данный препарат был одобрен FDA для лечения экссудативной формы ВМД после подтверждения его высокой эффективности в исследованиях HAWK и HARRIER.

В настоящее время закончились два международных исследования 3-й фазы по изучению безопасности и эффективности препарата бролуцизумаб для лечения пациентов с ДМО (NCT03481634). Потенциальные преимущества бролуцизумаба связаны с низкой молекулярной массой препарата, что позволяет вводить гораздо более высокие молярные дозы по сравнению с доступными в настоящее время терапевтическими средствами. KESTREL и KITE (NCT03481634) представляет собой рандомизированное двойное слепое исследование эффективности препарата бролуцизумаб у пациентов с ДМО.

Критериями включения являлись: МКОЗ от 20/32 до 20/320 и клинически значимый МО по данным ОКТ. В данное исследование не входили лица, ранее проходившие какое-либо лечение ДМО или страдающие пролиферативной диабетической ретинопатией. Группы пациентов, получавших препарат бролуцизумаб 6 мг, в исследованиях KESTREL и KITE достигли первичной конечной точки не меньшей эффективности по показателям МКОЗ по сравнению с группой афлиберцепта на 52-й неделе. При этом более 50 % пациентов, получавших препарат бролуцизумаб в дозе 6 мг, сохраняли межинъекционный интервал от 12-й до 52-й недели. Среднее изменение МКОЗ по сравнению с исходным уровнем на 52 неделе составило +9,2 буквы в группе 6 мг бролуцизумаба по сравнению с +10,5 буквы в группе афлиберцепта; в KITE средние показатели МКОЗ составили +10,6 буквы в группе бролуцизумаба 6 мг по сравнению с +9,4 буквы в группе афлиберцепта. Частота глазных СНЯ и нежелательных явлений, связанных с применением бролуцизумаба в дозе 6 мг, была низкой в обоих исследованиях. В исследовании KITE частота внутриглазного воспаления была одинаковой в группе бролуцизумаба и в группе афлиберцепта — 1,7 %, при этом васкулит сосудов сетчатки не отмечен ни в одной из групп, а эндофтальмит и окклюзия сосудов сетчатки отмечена у 0,6 % участников в обеих группах.

Что касается анатомических результатов лечения, то в обоих исследованиях на 32-й и 52-й неделе наблюдалось меньшее количество пациентов с ретинальной жидкостью в группе с бролуцизумабом по сравнению с афлиберцептом. На 52-й неделе в группе бролуцизумаба 6 мг частота встречаемости СРЖ и/или ИРЖ была ниже на 13–18 % по сравнению с афлиберцептом, данный показатель достигался при медиане 7 инъекций препаратом бролуцизумаб по сравнению с 9 инъекциями афлиберцепта. Уже на 32-й неделе, через 8 недель после активной инъекционной нагрузки, во всех группах лечения стало очевидным снижение доли пациентов с СРЖ и/или ИРЖ, но в группе бролуцизумаба данный процесс происходил раньше на 1 инъекцию. В исследованиях RISE и RIDE было показано, что раннее начало лечения макулярного отека важно для предотвращения потери

Таблица 1. Сравнительная характеристика анти-VEGF-препаратов

Table 1. Comparative characteristics of anti-VEGF drugs

Исследования / Studies	Фаза / Phase	Заболевание / Disease	Препарат / Drug	Механизм действия / Mechanism of action	Препарат сравнения / Comparator drug
RHINE/YOSEMITE	3	ДМО / DME	Фарицимаб / Faricimab	анти-VEGF и анти-Ang-2	Афлиберцепт / Aflibercept
KESTREL	3	ДМО / DME	Бролуцизумаб / Brolucizumab	анти-VEGF /anti-VEGF	Афлиберцепт / Aflibercept
KITE	3	ДМО / DME	Бролуцизумаб / Brolucizumab	анти-VEGF /anti-VEGF	Афлиберцепт / Aflibercept
KINGFISHER	3	ДМО / DME	Бролуцизумаб / Brolucizumab	анти-VEGF/anti-VEGF	Афлиберцепт / Aflibercept
PAGODA	3	ДМО / DME	Порт с ранибизумабом / Port with ranibizumab	Имплант/implant	Ранибизумаб / Ranibizumab
PAVILION	3	ДР	Порт с ранибизумабом / Port with ranibizumab	Имплант/implant	Ранибизумаб / Ranibizumab
Protocol AC	3	ДМО / DME	Бевацизумаб / bevacizumab	анти-VEGF /anti-VEGF	Афлиберцепт / Aflibercept
PHOTON	2/3	ДМО / DME	Высокая доза афлиберцепта / High dose of aflibercept	анти-VEGF /anti-VEGF	Афлиберцепт / Aflibercept
INFINITY	2	ДМО / DME	ADVM-022	Интравитреальная генная терапия анти-VEGF / Intravitreal anti-VEGF gene therapy	Афлиберцепт / Aflibercept

зрения. Показатели МКОЗ были меньше на 9 букв в глазах с наибольшей продолжительностью ДМО и наибольшими цифрами ТЦЗС (≥250 мкм) по сравнению с пациентами на ранней стадии заболевания.

В исследованиях KESTREL и KITE производился анализ по шкале оценки тяжести диабетической ретинопатии (DRSS). Изначально как в исследовании KESTREL, так и в исследовании KITE у 98,1 % пациентов баллы по DRSS были сравнимы. На основании объединенного анализа были получены данные о том, что вплоть до 52-й недели у 28,9 % пациентов, получавших лечение бролуцизумабом, отмечалось улучшение на ≥ 2 ступени DRSS по сравнению с исходным уровнем, в то же время такое же улучшение наблюдалось у 24,9 % пациентов, получавших лечение афлиберцептом 2 мг. Расчетная разница между бролуцизумабом и афлиберцептом 2 мг составила 4,0 % (95 % ДИ: [-0,6, 8,6]). Данные исследования — первые, в которых изучалось применение анти-VEGF-препарата с 6-недельным интервалом между инъекциями в загрузочную фазу, что может означать потенциально меньшее число инъекций бролуцизумаба на старте терапии. В начале 2022 года (28.02.22) было одобрено новое показание препарата Бролуцизумаб в РФ: «Лечение нарушения зрения, связанного с диабетическим макулярным отеком (ДМО)» [14].

ФАРИЦИМАБ

RHINE (NCT03622593) и YOSEMITE (NCT03622580) — два клинических исследования 3 фазы оценки эффективности интравитреальных инъекций фарицимаба (Roche) у пациентов с ДМО. Фарицимаб представляет собой гуманизированное антитело иммуноглобулина G против двух мишеней: VEGF-A и ангиопоэтина-2 (Ang-2). VEGF активирует Ang-2, что еще больше дестабилизирует сосудистую сеть сетчатки и усиливает воспаление.

Критерии включения: пациенты с диабетом 1-го или 2-го типа, клинически значимым ДМО и МКОЗ от 20/40 до 20/320. В испытания не вошли пациенты с пролиферативной ДР (ПДР) или ранее получавшие лечение анти-VEGF-препаратами в течение предшествующих 3 месяцев. Первичной конечной точкой обоих исследований является изменение МКОЗ от исходного уровня на 52-й неделе.

В двух группах каждого исследования пациенты получали интравитреальные инъекции препарата фарицимаб. Обе группы начинали лечение с инъекций по 6,0 мг препарата фарицимаб каждые 4 недели в течение 20 недель. После этого пациенты были разделены на 2 подгруппы, а именно, в 1-ю подгруппу вошли глаза, получавшие ИВВ каждые 8 недель, во 2-ю подгруппу — каждые 12 недель до тех пор, пока ТЦЗС не увеличится и не потребуется более частого лечения. Группа сравнения — афлиберцепт в дозе 2,0 мг (Эйлеа, Регенерон).

В исследовании YOSEMITE показатели МКОЗ увеличились на 10,7 буквы по шкале ETDRS в группе с 8-недельным лечением препарата фарицимаб и 11,6 буквы в группе с 12-недельным интервальным лечением препарата фарицимаб против 10,9 буквы в группе 8-недельного интервала препарата афлиберцепт. В исследовании RHINE увеличение МКОЗ составило 11,8, 10,8 и 10,3 буквы ETDRS в трех группах соответственно.

Около 70 % пациентов в группе с фарицимабом в обоих исследованиях сохраняли интервал 12 недель или более в течение 1 года, и 50 % достигли межинъекционного интервала каждые 16 недель.

АФЛИБЕРЦЕПТ

PHOTON (NCT04429503) — рандомизированное двойное слепое исследование эффективности и безопасности препарата афлиберцепт в дозировке 8,0 мг. Группу сравнения составили пациенты, получающие одобренную ранее дозу препарата афлиберцепт 2,0 мг.

В двух группах будут проводиться первые 3 загрузочные инъекции с дальнейшим переходом на режим 1 раз в 12 недель либо каждые 16 недель. Пациенты в контрольной группе — пять ежемесячных доз афлиберцепта по 2,0 мг с последующим переходом на каждые 8 недель.

Количество пациентов, планируемых для включения в данное исследование, — 600. Предполагаемая дата завершения исследования — 2023 год.

Таким образом, при отсутствии лечения СРЖ и/или ИРЖ являются неблагоприятными прогностическими маркерами активности ДМО. Наличие жидкости в макуле может привести к необратимому повреждению нейроэпителия сетчатки, и как следствие наблюдаются более низкие показатели максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ). Быстрое устранение субретинальной и интраретинальной жидкости и предотвращение их рецидива является одной из основных целей лечения ДМО.

Как видно из приведенного выше списка исследований 2-й и 3-й фазы, некоторые из них могут произвести революцию в лечении ДР и ДМО. Новые молекулы нацелены на ранее изученные, а также новые мишени. Используемые фармацевтические препараты исследуются в более высоких дозах и различных методах доставки. В настоящее время проходят испытания вирусные векторы и новые фототерапевтические средства. Этот широкий спектр научных исследований с несколькими терапевтическими препаратами, находящимися в настоящее время в 3-й фазе, может привести к впечатляющим результатам в лечении диабетической ретинопатии в не столь отдаленном будущем [13].

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Будзинская М.В. — научное редактирование.
Плюхова А.А. — написание текста; техническое редактирование, оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Сахарный диабет в цифрах: действительность и прогнозы. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Тамбовской области, 2022. [Diabetes mellitus in numbers: reality and predictions. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Tambov Region, 2022 (In Russ.)] URL: http://68.rospotrebnadzor.ru/content/545/21700/
2. Okonkwo O.N., Akanbi T., Agweye C.T. Current Management of Diabetic Macular Edema. In (Ed.), Diabetic Eye Disease — From Therapeutic Pipeline to the Real World. IntechOpen. 2022. DOI: 10.5772/intechopen.100157
3. Deák G.G., Bolz M., Ritter M., Prager S., Benesch T., Schmidt-Erfurth U.; Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. A systematic correlation between morphology and functional alterations in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Dec;51(12):6710–6714. DOI: 10.1167/iovs.09-5064
4. Yoshitake T., Murakami T., Suzuma K. Hyperreflective Foci in the Outer Retinal Layers as a Predictor of the Functional Efficacy of Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Sci Rep.* 2020;10:873. DOI: 10.1038/s41598-020-57646-y
5. Ehlers J.P., Uchida A., Hu M., Figueiredo N., Kaiser P.K., Heier J.S., Brown D.M., Boyer D.S., Do D.V., Gibson A., Saroj N., Srivastava S.K. Higher-Order Assessment of OCT in Diabetic Macular Edema from the VISTA Study: Ellipsoid Zone Dynamics and the Retinal Fluid Index. *Ophthalmol Retina.* 2019 Dec;3(12):1056–1066. DOI: 10.1016/j.oret.2019.06.010
6. Шеремет Н.Л., Шмелькова М.С., Андреева Н.А., Жоржоладзе Н.В., Фомин А.В., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г. Особенности микрососудистых изменений сетчатки и зрительного нерва у пациентов с наследственной оптической нейропатией по данным оптической когерентной томографии-ангиографии. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(4-2):171–182. [Sheremet N.L., Shmelkova M.S., Andreeva N.A., Zhorzholadze N.V., Fomin A.V., Krylova T.D., Tsygankova P.G. Features of microvascular changes in the retina and optic nerve in patients with hereditary optic neuropathy according to optical coherence tomography-angiography. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii* 2020;136(4-2):171–182 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2020136042171
7. Аржуханов Д.Д., Петрачков Д.В., Матющенко А.Г. Влияние толщины и сосудистой плотности сетчатки на ее светочувствительность при диабетическом макулярном отеке. *Точка зрения. Восток — Запад.* 2021;2:37–40. [Arzhukhanov D.D., Petrachkov D.V., Matyushchenko A.G. Influence of thickness and vascular density of the retina on its photosensitivity in diabetic macular edema. *Point of view. East — West.* 2021;2:37–40 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/2410-1257-2021-2-37-40
8. Sophie R., Lu N., Campochiaro P.A. Predictors of Functional and Anatomic Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab. *Ophthalmology.* 2015 Jul;122(7):1395–1401. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.02.036
9. Roberts P.K. Quantification of fluid resolution and visual acuity gain in patients with diabetic macular edema using deep learning: A post hoc analysis of a randomized clinical trial. *JAMA ophthalmology.* 2020;138.9:945–953. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.2457
10. Daruich A. Mechanisms of macular edema: beyond the surface. *Progress in retinal and eye research.* 2018;63:20–68. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.006
11. Дуржинская М.Х. Микроаневризмы как маркер диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии.* 2021;137(5-2):300–305. [Durzhinskaya M.Kh. Microaneurysms as a marker of diabetic retinopathy. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2021;137(5-2):300–305 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2021137052300
12. Campochiaro P.A., Choy D.F., Do D.V., Hafiz G., Shah S.M., Nguyen Q.D., Rubio R., Arron J.R. Monitoring ocular drug therapy by analysis of aqueous samples. *Ophthalmology.* 2009 Nov;116(11):2158–2164. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.04.038
13. Hinkle O., HSU J. The Future Looks Bright: The Therapeutics Pipeline for Diabetic Retinopathy. *Retina today.* 2020. Nov/Dec:38–40.
14. Brown D.M.., Emanuelli A, Bandello F., Barranco J.J.E., Figueira J, Souied E., Wolf S., Gupta V., Ngah N.F., Liew G.., Tuli R., Tadayoni R., Dhoot D., Wang L., Bouillaud E., Wang Y., Kovacic L., Guerard N., Garweg J.G.. KESTREL and KITE: 52-Week Results From Two Phase III Pivotal Trials of Brolucizumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol.* 2022 Jun;238:157–172. DOI: 10.1016/j.ajo.2022.01.004

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Будзинская Марина Владимировна
доктор медицинских наук, заведующая отделом патологии сетчатки и зрительного нерва, заместитель директора по научной работе
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-5507-8775

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней»
Плюхова Анна Анатольевна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-7390-759X

ABOUT THE AUTHORS

Scientific Research Institute of Eye Diseases
Budzinskaya Maria V.
MD, head of the Department of clinical trials in ophthalmology, deputy director for research
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-5507-8775

Scientific Research Institute of Eye Diseases
Plyukhova Anna A.
PhD, research officer
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-7390-759X

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-740-745

поступила 30.08.22
was received 30.08.22

Инновационные технологии в мониторинге возрастной катаракты





Т.Н. Киселева М.С. Зайцев

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(4):740–745**

Обзор литературы посвящен современным высокотехнологичным инструментальным методам исследования хрусталика, внедрение которых в клиническую офтальмологическую практику необходимо для повышения эффективности диагностики и лечения катаракты. Для субъективной оценки катаракты в соответствии с классификацией LOCS III используют биомикроскопию и регистрацию изображений хрусталика в отраженном свете с ретроиллюминацией. В последние годы практическую значимость приобретают объективные методы исследования хрусталика, которые позволяют наиболее точно определять ранние возрастные изменения хрусталика с количественной оценкой степени выраженности помутнений. К ним относятся оптические и ультразвуковые методы. Оптические методы включают денситометрию с использованием Шеймпфлюг-камеры и компьютерных программ для определения локализации помутнений и скорости их прогрессирования, а также анализ распределения волнового фронта аберраций в зависимости от степени выраженности катаракты с определением объективного индекса светорассеяния (OSI), используя диагностическую систему double-pass technology. Оптическим методом количественной оценки помутнений хрусталика является измерение аберраций оптической системы глаза с использованием датчика волнового фронта Шэка — Гартмана для выявления различных стадий ядерных помутнений (N-тип) соответственно категориям классификации LOCS III, обладающего высокой информативностью при ядерной катаракте. Новая технология Swept source — оптическая когерентная томография (SS-ОКТ) с переменной длиной волны и высокочастотным детектором — позволяет проводить денситометрию помутнений в кортикальных слоях и ядре хрусталика с функцией картирования изображения помутнений в микро- и макромасштабе. Среди методов эхографии наиболее информативной в оценке возрастных изменений хрусталика и определении его акустической плотности является ультразвуковая биомикроскопия (УЗБМ). Современные высокоинформативные методы количественной оценки оптической плотности хрусталика становятся необходимыми для определения показаний к своевременному хирургическому вмешательству, выбора оптимальных режимов факоэмульсификации и предотвращения интраоперационных осложнений. Высокотехнологичные оптические методы мониторинга катаракты позволили установить в ряде клинических исследований эффективность коррекции начальных возрастных помутнений хрусталика при использовании 0,005 % раствора пиреноксина.

Ключевые слова: возрастная катаракта, хрусталик, оптические методы, Шеймпфлюг-камера, объективный индекс светорассеяния, оптическая плотность, оптическая когерентная томография, ультразвуковая биомикроскопия, акустическая плотность

Для цитирования: Киселева Т.Н., Зайцев М.С. Инновационные технологии в мониторинге возрастной катаракты. *Офтальмология.* 2022;19(4):740–745. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-740-745

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Innovative Technologies in the Monitoring of the Age-Related Cataract

T.N. Kiseleva, M.S. Zaitsev

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

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):740–745**

Literature review is devoted to modern high-technology instrumental methods of the lens evaluation, which have been developed to improve efficiency of the diagnostics and management of cataract in ophthalmological clinical practice. The slit-lamp examination of lens and retroillumination images are used for subjective assessment of cataract according to LOCS III grading system. Currently objective methods of lens evaluation have practical value and provide information about early age-related changes of crystalline lens with the quantitative assessment of the severity of opacities including the optical and ultrasound examinations. Optical methods include densitometry using Scheimpflug images obtained from applications to quantify the localization of lens opacities and their progression rate. Another method is the intensity distribution analysis of the wave front of the optical aberrations according to grading cataract severity with the objective scatter index (OSI) obtained by double-pass technology. Moreover the optical quantitative assessment of lens opacities is carried out by the Shack—Hartmann wave front sensor to identify the grade of nuclear opalescence (N-type) with the Lens Opacities Classification System III. This method is very helpful in nuclear cataract. Swept source optical coherent tomography (SS-OCT) with variable length of wave and high frequency detector is used for the density measurements of nuclear and cortical opacities of lens imaging in micro- and macro dimensional scale. Ultrasound biomicroscopy is the most informative ultrasonic diagnostic method for the evaluation of acoustic density and early age-related changes of lens. Current high- informative methods of quantitative assessment of the optical density of lens are helpful in determination of indications for surgery, the optimization of phacoemulsification settings and prevention of intraoperative complications. The use of high-technologic methods demonstrated the effectiveness of eye drops 0,005 % pirenoxine in early lens opacities management.

Keywords: age-related cataract, lens, optical methods, Scheimpflug images, objective scatter index, optical coherent tomography ultrasound biomicroscopy acoustic density

For citation: Kiseleva T.N., Zaitsev M.S. Innovative Technologies in the Monitoring of the Age-Related Cataract. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(4):740–745. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-740-745

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

There is no conflict of interests

Одной из самых распространенных причин излечимой слепоты в мире является катаракта, составляющая по данным ВОЗ 47 % от общего числа заболеваний глаз. В настоящее время вследствие высокой распространенности катаракта рассматривается как важнейшая медико-социальная проблема. По прогнозам отдела народонаселения ООН к 2025 году около 50 миллионов лиц старше 60 лет будут страдать катарактой различной степени выраженности. При этом прослеживается тенденция к увеличению числа пациентов трудоспособного возраста (до 55 лет) [1]. Учитывая социальную значимость этой патологии и значительный рост заболеваемости в мире, разработка и внедрение новых высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения катаракты остаются актуальными на сегодня.

Известно, что незначительные возрастные помутнения хрусталика могут приводить к зрительным расстройствам даже при нормальной остроте зрения [2]. Раннее выявление таких изменений имеет практическое значение, например для определения оптимального срока проведения операции по поводу катаракты, когда зрительные нарушения еще не влияют на повседневную жизнедеятельность. Поэтому до сих пор продолжается поиск и внедрение в клиническую офтальмологическую практику новых инструментальных технологий для повышения эффективности диагностики и мониторинга катаракты. Прежде всего это относится к разработке классификаций на основе субъективной и объективной оценки помутнений хрусталика. Однако единого мнения в отношении определения наиболее адекватной техники оценки степени выраженности катаракты не существует.

Первая группа методов исследования катаракты основана на анализе биомикроскопических изображений хрусталика с помощью щелевой лампы, что позволило разработать в 1993 году классификацию помутнений хрусталика LOCS III (The Lens Opacities Classification System III) [3]. Суть метода заключается в проведении анализа 6 изображений цвета ядра хрусталика (nuclear color — NC; 0,1–6,9) и степени его помутнений (nuclear opalescence — NO; 0,1–6,9), полученных в результате биомикроскопии, а также 5 изображений помутнений кортикальных слоев (cortical opacity — C; 0,1–5,9) и 5 видов задних субкапсулярных помутнений хрусталика (subcapsular opacity — P; 0,1–5,9) в отраженном свете с ретроиллюминацией. Этот метод нашел клиническое применение для оценки плотности ядра хрусталика при подборе энергетических параметров в ходе факоэмульсификации катаракты [4, 5].

В катарактальной хирургии для субъективной количественной оценки степени плотности катаракты исследователи сравнивают полученные снимки со стандартными фотографиями помутнений хрусталика и представляют плотность ядра в цифровом выражении

от 0,5 до 6,0 и более. Согласно системе LOCS III определяют степень плотности ядра в дооперационном периоде и различают мягкую катаракту (NC 1–3), катаракту средней плотности (NC 4–5), и плотную (NC 6,0 и более) [6, 7].

Безусловно, метод биомикроскопии является простым инструментальным методом исследования и позволяет оценить различные проявления возрастных изменений хрусталика, включая цвет, интенсивность помутнений и вид катаракты, которые представляют собой субъективные клинические критерии [5]. Однако при более выраженной катаракте помутнения бурого или перламутрового цвета могут визуализироваться лишь в передних слоях хрусталика. Кроме того, получение изображений на щелевой лампе связано с обратным рассеянием света, хотя прямое светорассеяние приводит к ухудшению ретинального изображения у пациентов с катарактой [2]. С другой стороны, прямое и обратное светорассеяние кристаллинами хрусталика зависит от вида катаракты, что вызывает трудности интерпретации результатов биомикроскопического исследования для оценки негативного влияния катаракты на зрительные функции.

Поэтому в клинической офтальмологической практике необходимы объективные высокоинформативные критерии количественной оценки прозрачности хрусталика для определения тактики ведения пациента и показаний к хирургическому лечению, а также выбору параметров акустической энергии при факоэмульсификации и оценки эффективности воздействия медикаментозных средств.

Исследования, основанные на объективном анализе изображений при динамическом рассеянии света кристаллинами хрусталика, проводятся с использованием Шеймпфлюг-камеры. Эта методика проста в выполнении, не требует значительных временных затрат и объективна по сравнению с другими методами визуальной оценки помутнений ядра, кортикальных слоев и задней капсулы хрусталика. В последние годы наибольшую популярность получил прибор, работающий с ротационной Шеймпфлюг-камерой, — Pentacam (Oculus, Германия). С помощью Pentacam и соответствующих программ Pentacam Lens Densitometry и Pentacam Nucleus Staging можно осуществлять денситометрию хрусталика, определять преимущественную локализацию помутнений и оценивать скорость их прогрессирования [8]. При проведении исследования камера прибора поворачивается вокруг объекта на 180° и регистрирует в течение 2 секунд от 25 до 50 кадров с последующим анализом полученных изображений. Кроме того, имеется возможность регистрации средней и максимальной плотности хрусталика, выражаемой в пикселях в «зоне интереса» [8, 9]. С использованием показателей денситометрии можно объективно оценивать степень выраженности помутнений ядра и кортикальных слоев хрусталика по классификации LOCS III (Lens Opacification Classification System) [10].

L. Feng и соавт. провели крупное исследование по изучению показателей денситометрии хрусталика в соответствии с классификацией LOCS III при комплексном использовании щелевой лампы, Шеймпфлюг-камеры Pentacam и ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) с датчиком частотой излучения 25 МГц. У пациентов с ядерными помутнениями хрусталика была установлена высокая достоверная корреляция между степенью LOCS III, средними значениями оптической плотности в пикселях и показателями кумулятивной рассеянной энергии (CDE) при факоэмульсикации катаракты (r = 0,747, r = 0,865 и r = 0,906 соответственно, $p < 0,05$), что позволило определить оптимальные параметры ультразвука при фрагментации ядра хрусталика и улучшить функциональные результаты хирургического вмешательства [11].

Вторая группа методов исследования включает оценку влияния катаракты на зрительные функции. Определение остроты зрения или контрастной чувствительности после воздействия яркого источника света (глэр-чувствительность) является классическим примером таких методик. Глэр-эффект обусловлен рассеянием света в оптических средах глаза. Ряд авторов для определения чувствительности к фоновому ослеплению у пациентов с катарактой применяют тест яркостной остроты зрения (Brightness Acuity Tester — BAT) [12].

Третья группа исследований основана на более детальном анализе рассеяния света оптическими средами глаза и распределения волнового фронта аберраций в зависимости от выраженности и локализации помутнений в хрусталике. На основе этого метода работает диагностическая система Optical Quality Analysis System, которая позволяет оценить рассеяние света, проходящего через оптическую систему глаза дважды (double-pass system). Следует отметить, что с помощью такого прибора свет проецируется на сетчатку от точечного источника с последующим анализом полученного изображения и количественной оценкой эффекта светорассеяния с расчетом параметра OSI (объективный индекс светорассеяния). P. Artal P и соавт. разработали классификацию катаракты в зависимости от значений OSI. В норме OSI составляет не более 1,0. При начальной катаракте этот индекс находится в интервале от 1,0 до 3,0, при незрелой катаракте — от 3,0 до 7,0. OSI выше 7,0 свидетельствует о наиболее выраженной степени помутнения хрусталика [2]. В настоящее время большинство авторов используют данную классификацию с учетом корреляции объективной степени выраженности помутнений хрусталика и субъективной методики LOCS III [10, 13, 14].

Другим способом количественной оценки помутнений хрусталика является измерение аберраций оптической системы глаза с использованием датчика волнового фронта Шэка — Гартмана. Во время обследования формируется изображение хрусталика в соответствии с параметрами светорассеяния в зрачковой зоне.

В исследовании C.T. Holló и соавт. с помощью специальной установки и датчика Шэка — Гартмана осуществлялось пространственное картирование катаракты и была определена высокая чувствительность этого метода при начальных помутнениях хрусталика [15]. Кроме того, на основе изображений, полученных с помощью датчика волнового фронта, и определения соответствующих параметров светорассеяния (S) в зрачковой зоне при различных стадиях ядерных помутнений (N-тип) соответственно категориям LOCS III была установлена наибольшая информативность этого метода при ядерной катаракте.

К четвертой группе исследований можно отнести оптическую когерентную томографию (ОКТ) — современный метод оценки состояния переднего отдела глаза и его структур. С помощью этого исследования получают изображения различных слоев хрусталика с высоким разрешением. При зрелой катаракте можно определить деградацию вещества хрусталика, наличие вакуолей и участков лизиса, дефекты задней капсулы [5, 16].

Новая технология Swept source — оптическая когерентная томография (SS-ОКТ) с переменной длиной волны и высокочастотным детектором позволяет проводить более глубокую и детальную визуализацию переднего отдела глаза, включая денситометрию кортикальных слоев и ядра хрусталика, при этом возможно получить изображение помутнений в виде их картирования в микро- и макромасштабе. По мнению A. Pujari и соавт., проведение данного исследования в предоперационном периоде у пациентов со зрелой катарактой играет значимую роль для профилактики интраоперационных осложнений и оптимальной тактики ведения пациента [16]. C. Panthier и соавт. проводили денситометрию хрусталика с помощью технологии SS-ОКТ на приборе IOL Master 700. Авторы определили индекс OSI с использованием методики double-pass на аберрометре Optical Quality Analysis System и на основании данных технологии Pentacam nucleus staging score установили стадии ядерных помутнений хрусталика. Чувствительность метода составила 73,9 %, специфичность — 91,2 %. Результаты исследования показали высокую достоверную корреляцию между средними показателями оптической плотности хрусталика, значением OSI и стадией ядерной катаракты, что позволило выявить пороговый уровень оптической плотности катаракты — 82,9 пикселя. При средних показателях денситометрии хрусталика выше пороговых и наличии жалоб пациента на нарушения зрения рассматривается вопрос о хирургическом лечении катаракты [17].

В последние годы разработана новая система для автоматического определения стадий катаракты с использованием технологии 3D-визуализации на приборе SS-OCT [18].

Помимо оптических методов для исследования хрусталика используют эхографию глаза. С помощью A- и B-сканирования можно измерить толщину хрусталика в центральной зоне и определить его акустическую плотность, а также степень выраженности помутнений. В режиме высокочастотного серошкального сканирования при незрелой катаракте визуализируются гиперэхогенные локальные участки в виде полос вокруг анэхогенного ядра, а при зрелой катаракте в толще хрусталика — диффузные гиперэхогенные включения.

Среди всех методов эхографии наиболее информативным в оценке возрастных изменений хрусталика является ультразвуковая биомикроскопия (УЗБМ), которая используется в клинической офтальмологической практике с 1990-х годов. По данным УЗБМ эхографическая картина катаракты характеризуется появлением в толще хрусталика гиперэхогенных и средней эхогенности включений, которые отличаются значительной вариабельностью в зависимости от числа, формы и локализации помутнений, может отмечаться увеличение биометрических параметров хрусталика [19].

В.Р. Поляков и соавт. представили объективный метод определения акустической плотности хрусталика с помощью УЗБМ, используя специальную функцию цветного картирования и усиления сигнала E-GAIN на аппарате Sonomed (35 Гц). Авторы выполнили сравнительную оценку полученных данных акустической плотности и определили ее соответствие степени по классификации Buratto. В результате проведенного исследования были получены следующие показатели акустической плотности хрусталика: 1-я степень — от 17,3 до 22,4 децибел (дБ), 2-я степень — от 22,5 до 26,9 дБ, 3-я степень — от 27 до 35 дБ, 4-я степень — более 35 дБ. Кроме того, пороговое значение величины плотности хрусталика в 35 дБ соответствует 4–5-й степени плотности (янтарно-желтое плотное ядро и очень плотное темное ядро соответственно) и предполагает возможные трудности, связанные с дроблением ядра хрусталика при выполнении операции [20].

Другие авторы установили информативность комбинированного ультразвукового исследования в режимах 2D и 3D в оценке акустической плотности хрусталика при различных видах катаракты и предложили использовать полученные значения ультразвуковой денситометрии в качестве косвенного показателя механической плотности хрусталика. Этот метод можно применять для дооперационного обследования пациентов с осложненной катарактой и оценки эффективности различных технологий факохирургии [21].

Несмотря на преимущества ультразвукового сканирования для качественной и количественной оценки помутнений хрусталика, бесконтактные оптические методы исследования хрусталика являются приоритетными и получили наибольшую распространенность в клинической практике.

В последние годы возникает вопрос: почему объективные инструментальные методы исследования хрусталика становятся востребованными? Во-первых, они помогают офтальмохирургам в отборе пациентов

с начальной катарактой для оперативного лечения. Эти методы дают возможность заранее понять, почувствует ли пациент улучшение после операции. Кроме того, показатели денситометрии являются высокоинформативными для определения параметров акустической энергии при планировании факоэмульсификации катаракты. Во-вторых, благодаря объективным критериям в оценке помутнений хрусталика можно наиболее точно судить о наличии катаракты и ее прогрессировании в динамике. В-третьих, высокая информативность и объективность полученных данных имеет большое значение при проведении клинических исследований.

В настоящее время факоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы остается «золотым стандартом» лечения катаракты. Количественная оценка плотности ядра хрусталика — ключевой фактор при выборе тактики хирургического лечения катаракты и снижении риска интра- и послеоперационных осложнений при планировании хирургического вмешательства. Однако некоторым пациентам с катарактой хирургические методы становятся недоступными вследствие тяжелой соматической патологии и имеющихся противопоказаний к проведению оперативного вмешательства или отсутствия возможности его проведения.

В таких случаях возможна медикаментозная коррекция начальных помутнений хрусталика на фоне динамического наблюдения с использованием объективных инструментальных методов исследования. Инновационные технологии позволяют наиболее точно определять начальные возрастные изменения хрусталика и регистрировать их в динамике на фоне применения антикатарактальных препаратов с патогенетически обоснованным механизмом действия [22]. Одним из таких средств является пиреноксин (Каталин), эффективность которого была доказана с помощью объективных методов исследования в ряде экспериментальных и клинических исследований. Так, C.C. Hu и соавт. изучали влияние пиреноксина на катарактогенез у крыс на модели селенит/кальций- и ультрафиолет-индуцированных помутнений хрусталика при измерении его оптической плотности методом спектроскопии [23]. Авторы отметили достоверное снижение показателей оптической плотности хрусталика под воздействием 0,005 % раствора пиреноксина в течение четырех дней. Положительная динамика состояния хрусталика была подтверждена лабораторными методами — скринингом калпаин-опосредованного протеолиза и определением целостности кристаллинов с помощью электрофореза.

Необходимость применения высокотехнологичных методов мониторинга катаракты на фоне медикаментозной коррекции продемонстрировало клиническое исследование влияния пиреноксина 0,005 % на динамику помутнений хрусталика в течение 2-х лет [24]. С помощью Шеймпфлюг-камеры EAS-1000 (Nidek) по показателям денситометрии различных слоев хрусталика было установлено замедление развития возрастной катаракты у пациентов, использующих инстилляции Каталина (пиреноксин 0,005 % 5 раз в день). Увеличение интенсивности помутнений в течение 24 месяцев у этих пациентов составило лишь 1,425 % по сравнению с показателем контрольной группы — 9,228 %.

Г.С. Полунин и соавт. определяли оптическую плотность хрусталика с помощью анализатора переднего отдела глаза Pentacam (Oculus GmbH, Германия) у 30 пациентов с начальной катарактой, применявших глазные капли Каталин в течение 12 месяцев [25]. Видеорегистрация переднего отдела глаза осуществлялась в режиме Шеймпфлюг — биомикроскопического среза по 25 часовым меридианам и коаксиально в условиях мидриаза. Через 3 месяца после начала использования Каталина авторы обнаружили достоверное снижение денситометрических показателей оптической плотности в передних и задних кортикальных слоях (от 12,40 ± 0,01 до 11,40 ± 0,01 отн. ед. и от 10,20 ± 0,01 до 9,60 ± 0,01 отн. ед. соответственно), а также в задней капсуле хрусталика (с 8,3±0,01 до 7,8±0,01 отн. ед.), что свидетельствовало об антикатарактальном действии пиреноксина, в особенности в отношении кортикальных слоев хрусталика. В течение дальнейшего наблюдения показатели оптической плотности стабилизировались во всех слоях хрусталика, в то время как в контрольной группе, в которой препарат не использовали, отмечалось увеличение этих показателей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на бурное развитие высокотехнологичных методов диагностики и лечения, катаракта остается существенной медико-социальной проблемой и распространенным инвалидизирующим заболеванием. Широкий спектр инновационных технологий позволяет диагностировать данную патологию на ранних этапах и определять дальнейшую тактику ведения пациента. Современные высокоинформативные методы количественной оценки оптической плотности хрусталика являются необходимыми для определения показаний к своевременному хирургическому вмешательству, выбора оптимальных режимов факоэмульсификации и предотвращения интраоперационных осложнений. Учитывая возможность медикаментозной коррекции возрастных изменений хрусталика для профилактики прогрессирования катаракты, возникает необходимость тщательного мониторинга патологии с использованием диагностических критериев (параметры денситометрии, индекс OSI и др.). Субъективная (качественная) оценка состояния хрусталика и применение объективных количественных критериев в клинической офтальмологической практике расширяют возможности профилактики прогрессирования катаракты и предупреждения слепоты и слабовидения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Киселева Т.Н. — написание статьи и научное редактирование.
Зайцев М.С. — сбор и обработка материала, оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Коняев Д.А., Попова Е.В., Титов А.А. Распространенность заболеваний глаз у пожилых — глобальная проблема современности. *Здравоохранение Российской Федерации*, 2021;65(1):62–68. [Konyaev D.A., Popova E.V., Titov A.A. The prevalence of eye diseases in the elderly is a global problem of our time. Health Care of the Russian Federation = *Zdravookhranenie Rossiiskon Federatsii.* 2021;65(1):62–68 (In Russ.)]. DOI: 10.47470/0044-197X-2021-65-1-62-68
2. Artal P., Benito A., Perez G.M. An Objective Scatter Index Based on Double-Pass Retinal Images of a Point Source to Classify Cataracts. *PLoS ONE,* 2011;6(2):16823. DOI:10.1371/journal.pone.0016823
3. Chylack L., Wolfe J., Singer D. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(6):831–836.
4. Zhao F., Yu J., Yan Q. Clinical Application of 25-MHz Ultrasound Biomicroscopy for Lens Opacity Degree Measurements in Phacoemulsification. *Transl Vis Sci Technol.* 2019;8(4):18. DOI: 10.1167/tvst.8.4.18
5. Pujari A., Sharma N. The emerging role of anterior segment optical coherence tomography in cataract surgery: current role and future perspectives. *Clin Ophthalmol.* 2021;15:389–401. DOI: 10.2147/OPTH.S286996
6. Шухаев, С.В. Ельцина О.М., Балашевич Л.И. Метод сравнительной оценки ультразвуковых и гидродинамических показателей в процессе факоэмульсификации. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(6):33–40. [Shukhaev S.V. El'tsina O.M., Balashevich L.I. Method for comparative evaluation of ultrasonic and hydrodynamic parameters in the process of phacoemulsification. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 2018;134(6):33–40 (In Russ.)].
7. Потёмкин В.В., Гольцман Е.В. Хирургия катаракты при псевдоэксфолиативном синдроме. *Офтальмологические ведомости*. 2020;13(1):37–42. [Potemkin V.V., Gol'tsman E.V. Cataract surgery for pseudoexfoliative syndrome. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2020;13(1):37–42 (In Russ.)]. DOI: 10.17816/OV25739
8. Lim D.H., Kim T.H., Chung E. Measurement of lens density using Scheimpflug imaging system as a screening test in the field of health examination for age-related cataract. *British Journal of ophthalmolog.* 2015;99(2):184–191. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305632
9. Wegener A. Scheimpflug-Verfahren. *Ophthalmologe.* 2014;111:912–913. DOI: 10.1007/s00347-013-2959-y.11-12
10. Domínguez-Vicent A., Birkeldh U., Carl-Gustaf L. Objective assessment of nuclear and cortical cataracts through Scheimpflug Images: agreement with the LOCS III Scale. *PLoS ONE*. 2016. 11(2): e0152953. DOI: 10.1371/journal.pone.0149249
11. Feng L., Zhao F., Ke X. Correlation Between Degree of Lens Opacity and the Phacoemulsification Energy Parameters Using Different Imaging Methods in Age-Related Cataract. *Transl Vis Sci Technol.* 2022;11(3):24. DOI: 10.1167/tvst.11.3.24
12. Holladay J.T., Prager T.C., Trujillo J., Ruiz R.S. Brightness acuity test and outdoor visual acuity in cataract patients. *J Cataract Refract Surg.* 1987;13:67–69.
13. Cabot F., Saad A., Mcalinden C, Haddad N.M. Objective assessment of crystalline lens opacity level by measuring ocular light scattering with a double-pass system. *Am J Ophthalmol.* 2013;155:629–635.
14. Lim S.A., Hwang J., Hwang K.Y., Chung S.H. Objective assessment of nuclear cataract: comparison of double-pass and Scheimpflug systems. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40:716–721. DOI: 10.1016/j.jcrs.2013.10.032
15. Holló C.T., Miháltz K., Kurucz M. Objective quantification and spatial mapping of cataract with a Shack-Hartmann wavefront sensor. *Sci Rep*. 2020;10(1):12585. DOI: 10.1038/s41598-020-69321-3
16. Pujari A., Selvan H., Urkude J. Intralenticular changes in eyes with mature senile cataract on modified posterior segment optical coherence tomography. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(10):2099–2102. DOI: 10.4103/ijo. IJO_1650_19
17. Panthier C., Burgos J., Rouger H. New objective lens density quantification method using swept-source optical coherence tomography technology: Comparison with existing methods. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43(12):1575–1581. DOI: 10.1016/j.jcrs.2017.09.028.
18. Grulkowski I., Manzanera S., Cwiklinski L. Volumetric macro- and micro-scale assessment of crystalline lens opacities in cataract patients using long-depth-range swept source optical coherence tomography. *Biomed Opt Express*. 2018;9(8):3821–3833. DOI: 10.1364/BOE.9.003821. 22
19. Нероев В.В., Киселева Т.Н. *Ультразвуковые исследования в офтальмологии: Руководство для врачей*. М.: ИКАР, 2019. С. 251–286. [Neroev B.B., Kiseleva T.N. Ultrasound in Ophthalmology: A Guide for Physicians. Moscow: IKAR, 2019. P. 251–286 (In Russ.)].
20. Полякова В.Р., Джаши Б.Г., Мелихова И.А. Исследование акустической плотности хрусталика по данным ультразвуковой биомикроскопии глаза. *Практическая Медицина*. 2016;6:98. [Polyakova V.R., Dzhashi B.G., Melikhova I.A. The study of the acoustic density of the lens according to the data of ultrasonic biomicroscopy of the eye. *Prakticheskaya Meditsina.*2016;6:98 (In Russ.)].
21. Аветисов К.С., Маркосян А.Г. Оценка возрастных особенностей акустической плотности и биометрических взаимоотношений хрусталика на основе комбинированного ультразвукового исследования. *Вестник офтальмологии.* 2013;129(3):16–23. [Avetisov K.S., Markosyan A.G. Evaluation of age-related features of acoustic density and biometric relationships of the lens based on combined ultrasound. Annals of Ophthalmology =*Vestnik oftal'mologii*. 2013;129(3):16–23 (In Russ.)].
22. Полунина Е.Г., Макаров И.А., Маркова Е.Ю., Анджелова Д.В. Современные возможности профилактики возникновения и прогрессирования катаракты. *Офтальмология*. 2017;14(2):120–124. [Polunina E.G., Makarov I.A., Markova E.Yu., Andzhelova D.V. [Modern possibilities of preventing the occurrence and progression of cataracts]. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya.* 2017;14(2):120–124 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-2-120-124
23. Hu C.C., Liao J.H., Hsu K.Y. Role of pirenoxine in the effects of catalin on in vitro ultraviolet-induced lens protein turbidity and selenite-induced cataractogenesis in vivo. *Mol Vis*. 2011;17:1862–1870.
24. Kociecki J., Załecki K., Wasiewicz-Rager J., Pecold K. Evaluation of effectiveness of Catalin eyedrops in patients with presenile and senile cataract. *Klin. Oczna*. 2004;106(6):778–782.
25. Полунин, Г. С., Макаров, И. А., Бубнова, И. А. Изучение терапевтической эффективности Каталина при возрастной катаракте (срок наблюдения 1 год). *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология.* 2012;13(3):110–114. [Polunin G.S., Makarov I.A., Bubnova I.A. Study of therapeutic efficiency of Catalin in patients with a senile cataract. Clinical Ophthalmology = *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2012;13(3):110–114 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»
Киселева Татьяна Николаевна
доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела ультразвуковых исследований
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»
Зайцев Максим Сергеевич
младший научный сотрудник
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва 105062, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Kiseleva Tatiana N.
MD, Professor, head of Ultrasound diagnostic department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Zaitsev Maksim S.
junior researcher
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-746-752

поступила 25.09.22
was received 25.09.22

Научное обоснование, разработка, оценка безопасности и клинической эффективности технологии витрэктомии у пациентов с тяжелыми формами пролиферативной диабетической ретинопатии, находящихся на гемодиализе





А.С. Головин[1] Е.И. Беликова[2]

[1] ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»
проспект Луначарского, д. 45, корп. 2, Санкт-Петербург, 194291, Российская Федерация

[2] 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

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(4):746–752**

Цель: научное обоснование, разработка, оценка безопасности и клинической эффективности технологии витрэктомии у больных с тяжелыми формами пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР), находящихся на гемодиализе (ГД). **Пациенты и методы.** Под нашим наблюдением находились 100 пациентов (69 % женщин, 31 % мужчин, средний возраст 63,2 ± 2,4 года) с ПДР и хронической почечной недостаточностью (ХПН), требующих регулярных сеансов ГД (не менее 3-х месяцев). Пациенты были разделены на две равные по возрасту, полу и количеству пациентов (50 пациентов, 50 глаз) группы: основную группу (ОГ), в которой выполнена витрэктомия по разработанной технологии, и контрольную группу (КГ) — хирургическое вмешательство по традиционному методу. Проведено комплексное обследование состояния зрения до и через 14 дней после операции по клиническим и субъективным показателям. **Результаты.** Полученные данные свидетельствуют о более выраженной динамике исследуемых показателей в ОГ по сравнению с КГ, что проявлялось достоверным (на 3–18 %) снижением частоты интра- и послеоперационных осложнений, более выраженным (на 16,6 %, $p < 0,01$) снижением суммарного балла по двум разработанным специфическим субъективным качественным критериям состояния глазного дна, более высокой (на 20 %) вероятностью повышения МКОЗ, а также более значимым повышением уровня «качества жизни» (на 10,4–14,9 %, $p < 0,05$ в зависимости от использованного опросника). **Заключение.** Разработанная технология выполнения витрэктомии у больных с ПДР и терминальной стадией ХПН, требующей постоянного ГД, обеспечивает (по сравнению с традиционной) более высокий уровень безопасности и клинической эффективности вследствие комплексного подхода к оперативному вмешательству, основанному на совершенствовании этапов операции (максимально возможное удаление базального витреума, проведение периферической эндолазерной коагуляции, методика бимануальной витрэктомии и др.), а также разработанным медикаментозным и анестезиологическим обеспечением, что подтверждается (по сравнению с традиционной методикой) снижением частоты интра- и послеоперационных осложнений, а также более выраженной положительной динамикой МКОЗ, состояния глазного дна и «качества жизни» пациентов.

Ключевые слова: пролиферативная диабетическая ретинопатия, витрэктомия, хроническая почечная недостаточность, гемодиализ

Для цитирования: Головин А.С., Беликова Е.И. Научное обоснование, разработка, оценка безопасности и клинической эффективности технологии витрэктомии у пациентов с тяжелыми формами пролиферативной диабетической ретинопатии, находящихся на гемодиализе. *Офтальмология.* 2022;19(4):746–752. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-746-752

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Scientific Substantiation, Development, Evaluation of the Safety and Clinical Efficacy of Vitrectomy Technology in Patients with Severe Forms of Proliferative Diabetic Retinopathy Who are on Hemodialysis

A.S. Golovin[1], E.I. Belikova[2]

[1] Leningrad Regional Clinical Hospital
Lunacharskogo ave., 45, bld. 2, St. Petersburg, 194291, Russian Federation

[2] Academy of Postgraduate Education of the FMBA of Russia
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):746–752**

Purpose. Scientific substantiation, development, evaluation of the safety and clinical efficacy of vitrectomy technology in patients with severe forms of proliferative diabetic retinopathy (PDR) who are on hemodialysis (HD). **Methods.** We observed 100 patients (69 % women; 31 % men, mean age 63.2 ± 2.4 years) with PDR and chronic renal failure (CRF) requiring regular HD sessions (for at least 3 months). Patients were divided into two equal age, gender and number of patients (50 patients, 50 eyes) groups — the main group (MG), who underwent vitrectomy according to the developed technology, and the control group (CG), who underwent surgical intervention according to the traditional method. A comprehensive examination of the vision's state was performed before and 14 days after surgery according to clinical and subjective indicators. **Results.** The data obtained indicate a more pronounced dynamics of the studied parameters in the MG compared to the CG, manifested by a significant (by 3–18 %) decrease in the incidence of intra and postoperative complications, a more pronounced (by 16.6 %, $p < 0.01$) decrease total score according to two developed specific subjective qualitative criteria for the condition of the fundus, a significantly higher (by 20 %) probability of an increase in BCVA, as well as a more significant increase in the level of the patient's "quality of life" (by 10.4–14.9 %, $p < 0.05$ depending on the questionnaire used). **Conclusion.** The developed technology for performing vitrectomy in patients with PDR and end-stage chronic renal failure requiring continuous hemodialysis provides (compared to traditional) a higher level of safety and clinical efficacy due to an integrated approach to surgical intervention based on improving the stages of the operation (the maximum possible removal of the basal vitreum, performing peripheral endolaser coagulation, bimanual vitrectomy technique, and a number of others), as well as the developed medical and anesthetic support, which is confirmed (compared to the traditional technique) by a decrease in the incidence of intra and postoperative complications, as well as a more pronounced positive dynamics of BCVA, the state of the fundus and patient's quality of life.

Keywords: proliferative diabetic retinopathy, vitrectomy, chronic renal failure, hemodialysis

For citation: Golovin A.S., Belikova E.I. Scientific Substantiation, Development, Evaluation of the Safety and Clinical Efficacy of Vitrectomy Technology in Patients with Severe Forms of Proliferative Diabetic Retinopathy Who are on Hemodialysis. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):746–752. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-746-752

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Существенный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) как в развитых, так и в развивающихся странах сопровождается повышением (до 12,5–32,6 % среди пациентов с диабетом на различных континентах) частоты возникновения диабетической ретинопатии (ДР), являющейся одной из основных причин слепоты и слабовидения в трудоспособном возрасте [1, 2]. Важно отметить, что возникновение и (или) прогрессирование ДР сопровождается увеличением распространенности хронической почечной недостаточности (ХПН) вследствие сходных патогенетических механизмов, связанных с патологическими аномалиями в микрососудистом русле вследствие прогрессирующего сужения и окклюзии просвета сосудов сетчатки и клубочков почек, что доказано как гистопатологическими, так и клинико-морфологическими результатами ранее выполненных исследований [3–5].

Проведенный анализ литературных данных свидетельствует о достаточно большом объеме исследований, рассматривающих основные закономерности ДР при различных стадиях развития (непролиферативная, пролиферативная (ПДР), требующая только лазерного воздействия и ПДР, требующая хирургического вмешательства) и ХПН (I–IV стадии по показателю скорости клубочковой фильтрации) [6–8].

Отдельного рассмотрения с позиции тактики хирургического лечения ПДР требует терминальная стадия ХПН с необходимостью выполнения процедуры гемодиализа (ГД), частота проведения которого в развитых странах составляет 0,13–0,15 % от всего населения (например, более 120 000 пациентов в Германии [9]). В этой ситуации, согласно литературным данным, в качестве практически безальтернативного метода предлагается традиционная «щадящая» витрэктомия, включающая в себя, в частности, последовательное проведение факоэмульсификации катаракты и витрэктомии 25G, ограничение санации базального витреума и ряд других хирургических особенностей проведения оперативного вмешательства, результаты которой, однако, далеко не всегда удовлетворяют как врача, так и пациента

[10–15]. Изложенное объясняется отсутствием комплексного подхода к технологии оперативного вмешательства, учитывающего офтальмологические и соматические нарушения в организме пациента на фоне ГД.

Целью настоящей работы явилось научное обоснование, разработка, оценка безопасности и клинической эффективности технологии витрэктомии у пациентов с тяжелыми формами ПДР, находящихся на ГД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе офтальмологического отделения ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница» (Санкт-Петербург) в период с февраля 2016 по декабрь 2021 г. Под нашим наблюдением находились 100 пациентов (69 % женщин; 31 % мужчин) в возрасте от 40 до 81 года (средний возраст 63,2 ± 2,4 года) со следующими критериями включения в исследование: наличие ПДР («Выраженная»; «Тяжелого риска I и II» по классификации Всемирной организации здравоохранения [16]), ХПН V стадии, требующей проведения регулярных сеансов ГД (в течение не менее 3-х месяцев), отсутствие когнитивных расстройств. Критерии исключения пациентов: ранее (не более 6 месяцев) проведенная витрэктомия, отсутствие в анамнезе альтернативных заболеваний сетчатки. Все пациенты были разделены на две равнозначные по возрасту, гендерному признаку и количеству пациентов (50 пациентов, 50 глаз) группы: основную (ОГ), которым витрэктомию выполняли по разработанной технологии, и контрольную (КГ) — по традиционной методике.

Комплексное обследование состояния зрения проведено до и через 14 дней после оперативного вмешательства по клиническим и субъективным показателям. В связи с этим следует подчеркнуть, что традиционный (для офтальмологической практики) объем и сравнительный анализ диагностического обследования далеко не всегда возможен у пациентов с тяжелыми стадиями ПДР в связи с низким уровнем зрительных функций и визуализации даже с учетом современных (оптическая когерентная томография-ангиография и др.) методов оценки, что, по мнению ряда авторов, актуализирует разработку качественных критериев, основанных на экспертной оценке состояния глазного дна офтальмохирургом [13, 14, 17, 18]. Исходя из изложенного, офтальмологическое обследование выполнено на основе визометрии, тонометрии, офтальмоскопии и биомикроскопии сетчатки, хрусталика, стекловидного тела (щелевая лампа с помощью 3-зеркальной линзы Гольдмана OG3MA (Ocular Instruments Inc., США), фоторегистрации глазного дна (цветная фундус-камера Carl Zeiss Visucam 500, Германия), а также оптической когерентной томографии (ОКТ, томограф RTVue-100, OptoVue, США). При этом все оперативные вмешательства и обследование пациентов (для повышения достоверности качественной оценки) выполнены одним офтальмохирургом (А.С. Головиным).

В качестве критериев безопасности и клинической эффективности оценивали частоту интра- и послеоперационных осложнений, повышение (или стабилизация) остроты зрения, а также конкретизированные критерии состояния сетчатки и зрительного нерва, разработка которых осуществлялась на основе классификации проявлений ДР Всемирной организации здравоохранения [19], клинических рекомендаций [20], а также апробированных в литературе показателей [16, 18, 21] с учетом возможности визуализации во всех группах пациентов. При этом применяли следующую бальную систему оценки: 1 балл (б) — изменения отсутствуют; 2б — незначительные (слабые) изменения; 3б — выраженность изменений средней степени; 4б — выраженные изменения. В процессе работы оценивали два критерия:

1) «Состояние глазного дна». 1б — неоваскуляризация сетчатки эпиретинальная или витреоретинальная, неоваскуляризация диска зрительного нерва (ДЗН) менее одной трети; 2б — неоваскуляризация ДЗН более одной трети, неоваскуляризация витреоретинальная или папилловитреальная без тракции; 3б — неоваскуляризация и пролиферация ДЗН, сосудистых аркад, межаркадных зон сетчатки, ретиношизис, тракционная отслойка сетчатки, тракционный разрыв; 4б — конусообразная отслойка сетчатки с фиброзом, неоваскуляризацией, с перемещением сетчатки в ретролентальное пространство, с возможностью возникновения неоваскулярной глаукомы;

2) «Диабетическая макулопатия». 1б — микроаневризмы (МА), микрогеморрагии (МГ), твердый экссудат (ТЭ) на глазном дне, отек сетчатки в оптическом срезе, ОКТ — кистозные полости в наружных плексиформных и внутренних ядерных слоях, ТЭ, МГ, интраретинально мигрирующие, отбрасывающие плотную тень, экранирующие нижележащие слои; 2б — ТЭ, МА, МГ, отек сетчатки; ОКТ — отслойка нейроэпителия, альтерация наружной пограничной мембраны и линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов; 3б — ТЭ, МА, МГ, отек сетчатки; ОКТ — деформация профиля, ретинальный отек, дифференцированная эпиретинальная мембрана; наружная пограничная мембрана, линия сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов не изменены; 4б — на ОКТ задняя гиалоидная мембрана (ЗГМ) частично отслоена; ЗГМ фиксирована к поверхности сетчатки; ЗГМ оказывает тракционное воздействие в передне-заднем направлении и вызывает образование полости под поверхностью сетчатки, разрыв с дефектом всех слоев в центре, по краям разрыва увеличена толщина сетчатки или при ОКТ сканировании атрофия пигментного эпителия сетчатки в исходе длительно существующего отека; интраретинальный глиоз макулы; транссудативная отслойка сетчатки, тяжелая ишемия макулы.

Отдельным направлением диагностики явилась оценка «качества жизни» пациента, которую выполняли по двум апробированным у пациентов

с витреоретинальной патологией опросникам: «общему» (VFQ-25) [22] и «специальному» (КЖ-20) [23].

Статистическая обработка результатов исследования проведена в программе Statistica 8.0 (StatSoft, Inc., США). Для выбора метода сравнения и описательных статистик был использован критерий Колмогорова — Смирнова согласованности с нормальным распределением. Подавляющее большинство выборочных данных согласовалось с нормальным распределением согласно критерию Колмогорова — Смирнова, поэтому рассчитывали среднее значение показателей и его ошибку ($M \pm m$). Для оценки значимости различий использовали параметрический критерий — двусторонний критерий Стьюдента. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05; 0,01; и 0,001.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Научное обоснование и разработка технологии витрэктомии у пациентов с тяжелыми формами ПДР, находящихся на ГД

Научное обоснование технологии витрэктомии у пациентов с ПДР, находящихся на ГД, осуществлялось в соответствии с собственным клиническим опытом и данными литературы [13, 24–28], что позволило сформулировать следующие основные положения:

- витреоретинальное вмешательство характеризуется крайне высоким риском осложнений, связанных с более выраженными и разносторонними изменениями сетчатки при тяжелом пролиферативном процессе;
- требуют отдельного рассмотрения сроки факоэмульсификации катаракты (ФЭК) как отдельного или одномоментного этапа хирургического вмешательства, а также вид тампонады стекловидной камеры;
- требует совершенствования собственно техника витрэктомии с позиции бимануальности и калибра инструментов;
- представляется актуальным рассмотрение тактики лечения при отслойке сетчатки;
- требуется совершенствование анестезиологического пособия с учетом соматических нарушений в организме пациента на фоне ГД (артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, анемия, применение антикоагулянтных препаратов);
- требуется определение временно́го промежутка между сеансом ГД и хирургическим вмешательством на фоне искусственно создаваемой в ходе сеанса ГД гипокоагуляции и, как следствие, возрастающего риска интра- и послеоперационного кровотечения;
- целесообразно рассмотрение вопроса о применении в ходе сеанса ГД низкомолекулярных гепаринов, обладающих наиболее контролируемыми антикоагулянтными свойствами.

Разработанная технология витрэктомии (ВЭ) заключалась в следующем: хирургическое вмешательство выполняли через 18–20 часов после сеанса гемодиализа, в ходе которого пациенты получали исключительно низкомолекулярные гепарины. Перед ВЭ за 2–3 дня во всех случаях интравитреально вводили ингибитор ангиогенеза. ВЭ 25G одномоментно с ФЭК и имплантацией интраокулярной линзы выполняли под местной анестезией с внутривенной седацией. Для гемостаза использовали внутривенное введение транексамовой кислоты в дозе 750–1000 мг, эндодиатермию и кратковременное повышение внутриглазного давления. Использовали широкопольные системы BIOM, Resight и NGENUITY 3D-систему визуализации с обзорными и макулярными линзами, а также осветители-шандельеры. ВЭ выполняли поэтапно: удаление ретролентального витреума, крови и задней гиалоидной мембраны в местах ее отслойки; первичная («грубая») сегментация с выделением основных фиброзных центров, фиксированных к сетчатке; тщательное удаление базального витреума; удаление эпиретинальной («арахноидальной») резидуальной мембраны с поверхности освобожденной сетчатки вокруг пролифератов; вторичная («тонкая») сегментация, деламинация и максимально возможное и безопасное удаление пролифератов с применением бимануальной техники; макулорексис при фиброзных изменениях внутренней пограничной мембраны; при необходимости, щадящее удаление пролифератов в области зрительного нерва с сохранением незначительного фрагмента непосредственно фиксированного к диску зрительного нерва. Во всех случаях выполняли периферическую и деликатную центральную лазеркоагуляцию (532 нм); тампонаду стекловидной камеры воздухом или газовоздушной смесью (20 % SF6) и в ряде случаев — легким силиконовым маслом. Анестезиологическое пособие включало в себя во всех случаях местную анестезию (Лидокаин 2 % + Маркаин 0,5 % в виде парабульбарных инъекций в нижне-наружном и верхне-внутреннем отделе орбиты) в сочетании с внутривенной седацией. Оперативное вмешательство завершалось ушиванием склеростом с целью предотвращения разгерметизации и последующих геморрагических осложнений. Процедуру ГД выполняли с применением только низкомолекулярных гепаринов. Проведение операции планируется не ранее, чем через 18–20 часов после сеанса гемодиализа при уровнях артериального давления пациента не ниже 150–160/90–100 мм рт. ст.

Оценка безопасности технологии витрэктомии у пациентов с тяжелыми формами ПДР, находящихся на ГД

Сравнительная оценка интра- и послеоперационных осложнений у пациентов ОГ и КГ представлена в таблице 1.

Представленные в таблице 1 данные свидетельствуют, что в ОГ пациентов отмечалось значительное снижение (на 3–18 %, $p <$ от 0,05 до 0,001) вероятности возникновения частоты интра- и послеоперационных осложнений. В связи с этим следует особенно отметить выраженное (на 15 %, <0,001) снижение частоты

Таблица 1. Сравнительная оценка интра- и послеоперационных осложнений, а также выбор тампонирующего вещества у пациентов основной и контрольной группы (в % от общего числа глаз)

Table 1. Comparative assessment of intra- and postoperative complications, as well as the choice of plugging agent in patients of the main and control groups (in % of the total number of eyes)

Осложнения / Complications	Основная группа / Main group *n* = 50	Контрольная группа / Control group *n* = 50	*p*
Интраоперационные осложнения / Intraoperative complications			
Ятрогенные разрывы / Iatrogenic breaks	10	17	<0,05
Кровотечение / Bleeding	8	20	<0,01
Распространение отслойки сетчатки / Spread of retinal detachment	3	10	<0,01
Послеоперационные осложнения / Postoperative complications			
Рецидивирующий гемофтальм / Recurrent hemophthalmos	8	23	<0,001
Репролиферация, преимущественно в макулярной зоне, независимо от первоначальной локализации пролиферата / Reproliferation predominantly in the macular zone, regardless of the initial location of the proliferate	8	12	<0,05
Помутнение хрусталика / Cataract	0	18	<0,001
Неоваскулярная глаукома, рубеоз / Neovascular glaucoma, rubeosis	4	7	<0,05
Выбор тампонирующего вещества (газ / силиконовое масло) / Plugging agent selection (gas / silicone oil)	89/11	75/25	<0,05

Таблица 2. Результаты динамики максимально корригируемой остроты зрения вдаль (в % от общего числа глаз)

Table 2. The results of the maximum correctable distance visual acuity dynamics (in % of the total number of eyes)

Показатель / Index	Основная группа / Main group *n* = 50	Контрольная группа / Control group *n* = 50	*p*
Повышение максимально корригируемой остроты зрения вдаль, % Increase in the maximum corrected distance visual acuity, %	88	68	p < 0,01
Стабилизация остроты зрения, % / Visual acuity stabilization, %	12	32	p < 0,01
Снижение максимально корригируемой остроты зрения вдаль, % Decreased maximum correctable distance visual acuity, %	0	0	p > 0,05

Таблица 3. Динамика конкретизированных субъективных критериев состояния глазного дна до и после оперативного вмешательства в основной и контрольной группе пациентов (*M* ± *m*, баллы)

Table 3. Dynamics of the fundus specified subjective criteria before and after surgery in the main and control groups of patients (*M* ± *m*, points)

Субъективный критерий Subjective criterion	Основная группа / Main group		Контрольная группа / Control group		*p*
	до операции before surgery	после операции after operation	до операции before surgery	после операции after operation	
Состояние глазного дна / Fundus condition	3,1 ± 0,1	2,8 ± 0,1	3,2 ± 0,1	2,6 ± 0,1	<0,05
Диабетическая макулопатия / Diabetic maculopathy	2,8 ± 0,2	2,6 ± 0,2	3,0 ± 0,2	2,2 ± 0,2	<0,05
Средний балл по двум критериям / Average score for two criteria	3,0 ± 0,1	2,7 ± 0,1	3,1 ± 0,1	2,4 ± 0,1	<0,01

Примечание: *p* — уровень значимости динамики (после/до операции) субъективного критерия в основной группе по сравнению с контрольной группой.
Note: *p* is the level of significance of the dynamics (after / before the operation) of the subjective criterion in the main group compared to the control group.

возникновения гемофтальма после лечения в ОГ (применение низкомолекулярных гепаринов, например клексана) и КГ (применение среднемолекулярного гепарина со слабоконтролируемыми антикоагулянтными свойствами). Важно также подчеркнуть существенное (на 14 %, $p < 0,05$) повышение в КГ применения силиконового масла, что, в свою очередь, увеличивает частоту повторных вмешательств для его удаления. Наличие различий в частоте помутнения хрусталика объясняется технологией проведения операции, включающей в себя одномоментное выполнение ФЭК и ВЭ.

Результаты динамики максимально корригированной остроты зрения вдаль (МКОЗ) представлены в таблице 2.

Представленные в таблице 2 данные свидетельствуют, что в ОГ отмечалось существенно большая (на 20 %) вероятность повышения МКОЗ, чем в КГ, при этом важно также отметить отсутствие ухудшения данного показателя в обеих группах после проведения оперативного вмешательства.

Результаты динамики конкретизированных разработанных субъективных критериев состояния глазного дна до и после оперативного вмешательства в ОГ и КГ представлены в таблице 3.

Представленные в таблице 3 данные свидетельствуют, что по обоим критериям положительная динамика после операции в ОГ была значительнее, чем в КГ, при этом

Таблица 4. Результаты динамики «качества жизни» до и после оперативного вмешательства в основной и контрольной группе ($M \pm m$, баллы)

Table 4. The results of the "quality of life" dynamics before and after surgery in the main and control groups ($M \pm m$, point)

Опросник Questionnaire	Основная группа / Main group		Контрольная группа / Control group		*p*
	до операции / before surgery	после операции / after operation	до операции / before surgery	после операции / after operation	
VFQ-25	36,8 ± 2,6	52,1 ± 2,4	35,9 ± 2,5	47,1 ± 2,8	<0,05
КЖ-20	68,3 ± 3,1	84,2 ± 3,1	70,3 ± 3,0	76,2 ± 3,2	<0,05

Примечание: *p* — уровень значимости динамики (после/до операции) «качества жизни» в основной группе по сравнению с контрольной группой.
Note: *p* is the level of significance of the dynamics (after / before the operation) of the subjective criterion in the main group compared to the control group.

величина среднего балла по всем критериям в КГ уменьшилась на 10,0 %, в то время как в ОГ — на 22,6 % ($p < 0,01$).

Результаты динамики КЖ до и после оперативного вмешательства в ОГ и КГ представлены в таблице 4.

Представленные в таблице 4 данные свидетельствуют, что КЖ после проведения оперативного вмешательства статистически значимо ($p < 0,05$) повысилось по сравнению с предоперационным уровнем. В то же время в наибольшей степени выявленная положительная динамика отмечалась у пациентов ОГ по сравнению с КГ (41,6 и 31,2 %; 23,3 и 8,4 % по опросникам VFQ-25 и КЖ-20 соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя в целом представленные результаты, следует заключить, что разработанная технология витрэктомии у пациентов с тяжелыми формами ПДР, находящихся на ГД, характеризуется более высоким (по сравнению с традиционной) уровнем безопасности и клинической эффективности, что подтверждается следующими основными положениями:

- значительным (на 3–18 %) снижением вероятности возникновения частоты интра- и послеоперационных осложнений;
- более выраженным (на 16,6 %, $p < 0,01$) снижением общего балла по двум разработанным конкретизированным субъективным качественным критериям состояния глазного дна;
- существенно большей (на 20 %) вероятностью повышения МКОЗ;
- существенно большим (на 10,4–14,9 %, $p < 0,05$ в зависимости от применяемого опросника) повышением КЖ пациента.

С нашей точки зрения, выявленные различия связаны со следующими особенностями разработанной технологии оперативного вмешательства по сравнению с традиционной:

- проведением (во всех случаях) одномоментной ФЭК и витрэктомии;
- применением (во всех случаях) калибра инструментов 25G;
- формированием отверстия в задней капсуле хрусталика витреотомом по завершении витрэктомии (возможно только при одномоментном проведении ФЭК и витрэктомии), что, по-нашему мнению, исключает патологическое натяжение связок и воздействие на цилиарное тело;
- максимально возможным удалением базального витреума;
- применением вертикальных интраокулярных ножниц для сепаровки пролиферата;
- применением бимануальной методики;
- проведением (во всех случаях) периферической эндолазеркоагуляции и ушивания склеротомий;
- внутривенным введением транексамовой кислоты в ходе витрэктомии с целью гемостаза и парабульбарным введением дексаметазона (0,8 мл ежедневно) в течение 7 дней после операции;
- применением разработанного анестезиологического пособия и совершенствованием собственно сеанса ГД на основе оптимальных (после ГД) сроков проведения операции, применения исключительно низкомолекулярных гепаринов, а также поддержания рационального уровня артериального давления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная технология проведения витрэктомии у пациентов с ПДР и терминальной стадией ХПН, требующей постоянного гемодиализа, обеспечивает (по сравнению с традиционной) более высокий уровень безопасности и клинической эффективности вследствие комплексного подхода к проведению оперативного вмешательства, основанного на совершенствовании этапов операции (максимально возможное удаление базального витреума, выполнение периферической эндолазеркоагуляции, бимануальная методика витрэктомии и др.), а также разработанным медикаментозным и анестезиологическим сопровождением, что подтверждается (по сравнению с традиционной методикой) снижением вероятности возникновения частоты интра- и послеоперационных осложнений, а также более выраженной положительной динамикой МКОЗ, состояния глазного дна и «качества жизни» пациента.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Головин А.С. — набор и анализ материала, написание статьи.
Беликова Е.И. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Teo Z.L., Tham Y.C., Yu M. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 Nov;128(11):1580–1591. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027
2. Thomas R., Halim S., Gurudas S. IDF Diabetes Atlas: A review of studies utilising retinal photography on the global prevalence of diabetes related retinopathy between 2015 and 2018. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019;157:107840. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107840
3. Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Васильева М.А. Особенности структурных и микроваскулярных изменений сетчатки и хориоидеи при хронической болезни почек. *Вестник офтальмологии.* 2021;137(6):99–108. [Fursova A.Zh., Derbeneva A.S., Vasilyeva M.V. Structural and microvascular changes in the retina and choroid in patients with chronic kidney disease. The Russian Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(6):99–108 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma202113706199
4. Lee W. J., Sobrin L., Lee M. J., Kang M. H., Seong M., Cho H. The relationship between diabetic retinopathy and diabetic nephropathy in a population-based study in Korea (KNHANES V-2, 3) *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2014;55(10):6547–6553. DOI: 10.1167/iovs.14-15001
5. Oshima M., Toyama T., Haneda M. Estimated glomerular filtration rate decline and risk of end-stage renal disease in type 2 diabetes. *PLoS One.* 2018;13(8, article e0201535). DOI: 10.1371/journal.pone.0201535
6. Saini D.C., Kochar A., Poonia R. Clinical correlation of diabetic retinopathy with nephropathy and neuropathy. *Indian J Ophthalmol.* 2021 Nov;69(11):3364–3368. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1237_21
7. Venkatesh P, Tibrewal S., Bhowmik D., Tripathi M., Ramakrishnan S., Vashist N., Vohra R. Prevalence of systemic co-morbidities in patients with various grades of diabetic retinopathy *Indian J Med Res.* 2014 Jul;140(1):77–83.
8. Unnikrishnan R.I., Rema M., Pradeepa R., Deepa M., Shanthirani C.S., Deepa R. Prevalence and risk factors of diabetic nephropathy in an urban South Indian population: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES 45) *Diabetes Care.* 2007;30:2019–2024.
9. Häckl D., Kossack N., Schoenfelder T. Prevalence, Costs of Medical Treatment and Modalities of Dialysis-dependent Chronic Renal Failure in Germany: Comparison of Dialysis Care of Nursing Home Residents and in Outpatient Units. *Gesundheitswesen.* 2021 Oct;83(10):818–828. DOI: 10.1055/a-1330-7152
10. Юлдашева Н.М., Шишкин М.М., Резникова А.Б., Мустафа Хадж Осман М. Варианты щадящего отношения к анатомическим структурам в зоне цилиарного тела в ходе витреоретинальной хирургии у пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией. *Российский офтальмологический журнал.* 2012;5(2):71–76. [Yuldasheva N.M., Shishkin M.M., Reznikova A.B., Mustafa Haj Osman M. Variants of sparing treatment of anatomical structures in the area of the ciliary body during vitreoretinal surgery in patients with proliferative diabetic retinopathy Russian Ophthalmological Journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2012;5(2):71–76 (In Russ.)].
11. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Каланов М.Р., Зайнуллин Р.М. Эффективность витрэктомии в сочетании с пилингом внутренней пограничной мембраны на фоне газовоздушной тампонады витреальной полости при развитой стадии пролиферативной диабетической ретинопатии. *Офтальмохирургия.* 2017;3:22–26. [Bikbov M.M., Fayzrakhmanov R.R., Kalanov M.R., Zainullin R.M. Efficiency of vitrectomy in combination with peeling of the inner limiting membrane against the background of gas-air tamponade of the vitreal cavity in the advanced stage of proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmosurgery = *Oftal'mokhirurgiya.* 2017;3:22–26 (In Russ.)].
12. Su L., Huang G., Yin S., Hua X., Tang X. A clinical analysis of vitrectomy for severe vitreoretinopathy in patients with chronic renal *BMC Ophthalmol.* 2018 Feb 8;18(1):34. DOI: 10.1186/s12886-018-0704-7
13. Stewart M.W., Browning D.J., Landers M.B. Current management of diabetic tractional retinal detachments. *Indian J Ophthalmol.* 2018 Dec,66(12):1751–1762. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1217_18
14. Abunajma M.A., Al-Dhibi H., Abboud E.B. The outcomes and prognostic factors of vitrectomy in chronic diabetic traction macular detachment. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:1653–1661. DOI: 10.2147/OPTH.S98555
15. Berrocal M.H. All-probe vitrectomy dissection techniques for diabetic tractional retinal detachments: Lift and shave. *Retina.* 2018;38(Suppl 1):2–4. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001884
16. Будзинская М.В., Петрачков Д.В., Савочкина О.А. К вопросу о классификации диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии.* 2019;135(5):272–277. [Budzinskaia M.V., Petrachkov D.V., Savochkina O.A. On classification of diabetic retinopathy. Annals of Ophthalmology = *Vestnik Oftalmologii.* 2019;135(5):272–277 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2019135052272
17. Фурсова А.Ж., Васильева М.А., Дербенева А.С. Оптическая когерентная томография-ангиография в диагностике микроваскулярных изменений сетчатки при хронической болезни почек (клинические наблюдения). *Вестник офтальмологии.* 2021;137(3):97–104. [Fursova A.Zh., Vasil'eva M.V., Derbeneva A.S. Optical coherence tomography angiography in the diagnosis of retinal microvascular changes in chronic kidney disease (clinical observations). The Russian Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2021;137(3):97–104 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma202113703197
18. Deva R., Alias M.A., Colville D. Vision-threatening retinal abnormalities in chronic kidney disease stages 3 to 5. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Aug;6(8):1866–1871. DOI: 10.2215/CJN.10321110
19. Hendricks L.E., Hendricks R.T. Greatest fears of type 1 and type 2 patients about having diabetes: implications for diabetes educators. *Diabetes Educ.*1998;24:168–173. DOI: 10.1177/014572179802400206
20. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом.* Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 8-й выпуск. М.: УП ПРИНТ; 2017. [*Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus.* Ed. Dedova I.I., Shestakova M.V., Mayorova A.Yu. 8th edition. Moscow: UP PRINT; 2017. (In Russ.)].
21. Воробьева И.В. Современные подходы к ранней диагностике, патогенетическому лечению диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии.* 2016;132(5):60–67. [Vorob'eva I.V. Modern approach to early diagnosis and pathogenetic treatment of diabetic retinopathy. Annals of Ophthalmology = *Vestnik Oftalmologii*. 2016;132(5):60–67 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2016132560-67
22. Rayat J., Almeida D.R., Belliveau M. Visual function and vision-related quality of life after macular hole surgery with short-duration, 3-day face-down positioning. *Can J Ophthalmol.* 2011;Oct,46(5):399–402. DOI: 10.1016/j.jcjo.2011.07.015
23. Овечкин И.Г., Малышев А.В., Карапетов Г.Ю. Методические основы для разработки подходов в оценке качества жизни у пациентов с различными видами витреоретинальной патологии. *Офтальмология.* 2015;12(4):75–79. [Ovechkin I.G., Malyshev A.V., Karapetov G.Yu., Main principles of the development of the life quality evaluation methods in the case of vitreoretinal pathology. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya*. 2015;12(4):75–79 (In Russ.)].
24. Mansour S.E., Browning D.J., Wong K., Flynn H.W. Jr, Bhavsar A.R. The Evolving Treatment of Diabetic Retinopathy. *Clin Ophthalmol.* 2020 Mar 4;14:653–678. DOI: 10.2147/OPTH.S236637
25. Zhou J., Chen X., Xie Y. A differential diagnostic model of diabetic nephropathy and non-diabetic renal diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:1940–1945. DOI: 10.1093/ndt/gfm897
26. Cho A., Park H.C., Lee Y.K. Progression of diabetic retinopathy and declining renal function in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Res.* 2020;Jul 26:8784139. DOI: 10.1155/2020/8784139
27. Mansi Gupta, Indu Ramachandra Rao,Shankar Prasad Nagaraju Diabetic Retinopathy Is a Predictor of Progression of Diabetic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of nephrology.* 29 Apr 2022 https://www.hindawi.com/journals/ijn/2022/3922398/
28. Ma S.J., Wang W.J., Tang M. Mental health status and quality of life in patients with end-stage renal disease undergoing maintenance hemodialysis. *Ann Palliat Med.* 2021;Jun,10(6):6112–6121

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»
Головин Александр Сергеевич
заведующий офтальмологическим отделением
проспект Луначарского, 45, корп. 2, Санкт-Петербург, 194291, Российская Федерация

Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Беликова Елена Ивановна
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры офтальмологии
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

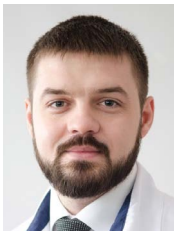
Leningrad Regional Clinical Hospital
Golovin Alexander S.
head of the Ophthalmological department
Lunacharskogo ave., 45, bld. 2, St. Petersburg, 194291, Russian Federation

Academy of Postgraduate Education of FMBA of Russia
Belikova Elena I.
MD, Associate Professor, Professor of the Department of ophthalmology
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-753-758

поступила 25.12.21
was received 25.12.21

Результаты имплантации новой линзы Synthesis в хирургии катаракты






Е.А. Ивачев[1,2] И.П. Денисова[1] Е.В. Анисимова[1] А.Ю. Краснова[2]

[1] ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина”» г. Пенза»
ул. Урицкого, 118, Пенза, 440600, Российская Федерация

[2] Медицинский институт ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»
ул. Красная, 40, Пенза, 440026, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(4):753–758**

Цель исследования: анализ зрительных данных и преимуществ использования линзы (ИОЛ) Synthesis SIPY в хирургии катаракты. **Пациенты и методы.** Нами была проведена экстракция катаракты с ИОЛ Synthesis SIPY на 43 глазах (38 пациентов) с различной степенью помутнения хрусталика. Некорригируемая острота зрения была снижена до 0,13 ± 0,08, максимально корригируемая острота зрения — 0,36 ± 0,1. **Результаты.** За 7 месяцев наблюдения пациентов вторичной катаракты не выявлено, что говорит об актуальности квадратного края оптической части по всему периметру на 360°. Установка линзы в картридж в стерильных заводских условиях обеспечивает минимальный ее контакт с внешней средой, снижает риск неправильной укладки ИОЛ в картридже с возможным защемлением гаптических элементов створками картриджа и в последующем отрывом гаптики. Данный комплекс «ИОЛ-картридж» исключает повреждения гаптической и оптической частей линзы, которые могут возникать при использовании других ИОЛ во время изъятия линзы из флакона и размещения ее в борозде картриджа. Защелкивание картриджа в инжекторе обеспечивает центрацию тоннеля картриджа для плунжера инжектора Accuject Pro, снижая этим риск защемления резинового кончика плунжера гаптики ИОЛ при имплантации. Диаметр кончика картриджа позволяет имплантировать ИОЛ через тоннель 1,6 мм. Некорригируемая острота зрения после операции составила 0,6 ± 0,28. Максимально корригируемая острота зрения — 0,78 ± 0,24. **Заключение.** Линза Synthesis SIPY имеет ряд преимуществ: установка линзы в картридж в заводских условиях и совместимость картриджа с инжектором Accuject Pro позволяют исключить повреждения ИОЛ; имплантация линзы Synthesis SIPY возможна через роговичный тоннель 1,6 мм; высокий диоптрийный ряд от -10,0D до +40,0D позволяет добиться максимальных зрительных результатов.

Ключевые слова: интраокулярная линза, катаракта, Synthesis SIPY, артифакия, факоэмульсификация

Для цитирования: Ивачев Е.А., Денисова И.П., Анисимова Е.В., Краснова А.Ю. Результаты имплантации новой линзы Synthesis в хирургии катаракты. *Офтальмология.* 2022;19(4):753–758. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-753-758

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Cataract Surgery Results of New Lens Implantation "Synthesis"

E.A. Ivachev[1,2], I.P. Denisova[1], E.V. Anisimova[1], A.Yu. Krasnova[2]

[1] Departmental Clinical Hospital at the station Penza of JSC "Russian Railways"
Uritskogo str., 118, Penza, 440600, Russian Federation

[2] Medical Institute, Penza State University
Krasnaya str., 40, Penza, 440026, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):753–758**

Purpose. Analysis of the cataract surgery visual outcomes and advantages of intraocular lens Synthesis SIPY. **Material and methods.** We have operated 43 eyes with cataract (38 patients) using Synthesis SIPY lens. Non-corrected visual acuity was 0.13 ± 0.08, best corrected visual acuity (BCVA) was 0.36 ± 0.1. **Results.** Following 7 months, secondary cataract was not detected in any patient, what explain the actuality of square edge optical part on 360° of perimeter. The lens is inserted in cartridge in factory sterile conditions which exclude the contact between lens and environment, reduce the risk of incorrect inserting of the lens in cartridge following pinching by the cartridge flaps and, subsequently, the haptic tearing off. This complex "lens-cartridge" excludes the damage of haptics and optic parts, which can occur in using other IOLs during the removal of the lens from the vial and placing it in the groove of the cartridge. Position of cartridge in injector centralizes the cartridge tunnel for the Accuject Pro injector plunger, thereby reducing the risk of pinching the rubber tip of the IOL haptic plunger during implantation. The diameter of the cartridge tip allows the IOL to be implanted through a 1.6 mm tunnel. The uncorrected visual acuity after surgery was 0.6 ± 0.28. The best corrected visual acuity was 0.78 ± 0.24. **Conclusions.** The Synthesis SIPY lens has a number of advantages: factory installation of the lens into the cartridge and compatibility of the cartridge with the Accuject Pro injector prevent damage to the IOL; Implantation of the Synthesis SIPY lens is possible through the 1.6 mm corneal tunnel; high diopter ranges from -10.0D to + 40.0D allows for maximum visual results.

Keywords: intraocular lens, cataract, pseudophakia, phacoemulsification, Synthesis SIPY

For citation: Ivachev E.A., Denisova I.P., Anisimova E.V., Krasnova A.Yu. Cataract Surgery Results of New Lens Implantation "Synthesis". *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):753–758. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-753-758

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

There is no conflict of interests

Факоэмульсификация на современном уровне предполагает использование интраокулярных линз из биологически совместимых материалов с максимально адаптированными спектральными характеристиками оптической системы с соблюдением микроинвазивных требований к современному ультразвуковому оборудованию [1].

Обилие количества и вариаций форм гаптических элементов позволяет максимально центрировать ИОЛ, исключить наличие складок задней капсулы при растяжении ее гаптическими частями, воссоздать объем капсульного мешка, а также создать комфорт для фиксации ИОЛ при отсутствии капсульного мешка [2].

Оптическая часть интраокулярной линзы постоянно претерпевает усовершенствования, которые улучшают зрительные функции и являются профилактикой послеоперационных осложнений [3]. Квадратный край оптики на 360° минимизирует риск миграции хрусталикового эпителия и вторичной катаракты [4]. Для снижения количества аберраций асферическая поверхность линзы позволяет в мезопических условиях пациентам с широким зрачком улучшать остроту зрения. Разработка ИОЛ с ультрафиолетовым фильтром позволила отсечь спектр света с длиной 310–470 нм [5], а позднее наличие желтого цвета оптической части линзы обеспечило фильтр более короткого спектра световых пучков [6].

Смена материала линзы с полиметилметакрилата на акрил, усовершенствование гаптических элементов и истончение оптической части позволили использовать малый роговичный разрез до 1,6 мм, через который ИОЛ имплантируют в капсульный мешок. Данная оптимизация привела к самогерметизации разреза и уменьшению послеоперационного астигматизма. Стоит отметить, что эпоха пинцетного метода введения линзы благополучно сменилась на комбинированную систему картриджа и инжектора при имплантации ИОЛ. Но и данный инструмент в современной офтальмологии претерпевает постоянную модернизацию, что позволяет под контролем плавно вводить линзу в капсульный мешок, исключая риск «выстреливания» ИОЛ из картриджа [7, 8]. В последнее время в офтальмологии было разработано инжекторное устройство с предварительно установленной в системе подачи интраокулярной линзой для исключения риска ее деформации при укладке пинцетом в картридж, механического повреждения оптической и гаптической частей линзы, а также прямого контакта ИОЛ с внешней средой [9].

Интраокулярная линза Synthesis объединила в себе многие параметры современных требований к ИОЛ, что вызвало у нас интерес к ее использованию и определило **цель исследования** — анализ зрительных данных и преимуществ использования линзы Synthesis SIPY в хирургии катаракты.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами была проведена экстракция катаракты с имплантацией интраокулярной линзы Synthesis SIPY

на 43 глазах (38 пациентов) с различной степенью помутнения хрусталика. Средний возраст пациентов составил 68,79 ± 9,79 года (от 46 до 85). 30 глаз оперированы с незрелой катарактой, 6 — с полным помутнением хрусталика, 3 — с начальной катарактой, 3 — с осложненной катарактой (подвывих хрусталика).

Что касается сопутствующей патологии, то у 3 пациентов выявлено сочетание высокой миопии, осложненной центральной хориоретинальной дистрофии и первичной открытоугольной глаукомы с нормальным ВГД; у 1 пациента наблюдалось сочетание первичной открытоугольной глаукомы с возрастной макулярной дегенерацией (сухая форма); у 3 — возрастная макулярная дегенерация (сухая форма); у 1 — гиперметропия высокой степени обоих глаз и у 1 — эпиретинальный фиброз.

Некорригируемая острота зрения (НКОЗ) была снижена до 0,13 ± 0,08 (от pr.l.certae до 0,5), максимально корригируемая острота зрения (МКОЗ) — 0,36 ± 0,1. Среднее значение внутриглазного давления — 21,14 ± 2,17 мм рт. ст. Рефракция до операции составила от (–)23,0 до (+)8,0 D. Сила интраокулярной линзы Synthesis SIPY варьировала от (–)1,0 до (+)31,0 D.

Предоперационная подготовка включала в себя антибиотикотерапию (за 1 день до и в день операции) и инстилляцию мидриатических препаратов (за 1 час до хирургического вмешательства).

В послеоперационном периоде пациентам использовали антибактериальные и гормональные средства в течение 10 дней, а также нестероидный противовоспалительный препарат в течение первого месяца после хирургического вмешательства.

ХАРАКТЕРИСТИКИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ ЛИНЗЫ SYNTHESIS SIPY

Интраокулярная линза Synthesis SIPY (производитель “Cutting Edge SAS”, Франция) на территории РФ получила регистрационное удостоверение № РЗН 2020/11109 от 06.07.2020. Линза представляет собой монолитную заднекамерную ИОЛ из гидрофильного сополимера акрила, поглощающую ультрафиолетовое излучение. Для обеспечения отсутствия сферической аберрации ИОЛ Synthesis SIPY имеет асферическую оптическую поверхность. Одной из главных особенностей данной линзы является диоптрийный ряд с диапазоном от –10,0 до +40,0 D. Диаметр оптической части 6,0 мм, общий диаметр 10,5–11 мм, угол гаптики — 0°. Задняя поверхность оптической части ИОЛ имеет квадратный край по всему периметру 360° для предотвращения миграции клеток эпителия (рис. 1).

Также стоит отметить, что независимо от диоптрийной силы линзы Synthesis SIPY имплантируют через тоннельный роговичный разрез диаметром 1,6 мм. Подробные свойства ИОЛ Synthesis SIPY представлены в таблице 1.

ТЕХНИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ SYNTHESIS SIPY

Технику использования Synthesis SIPY разберем на примере нашей имплантации ИОЛ с диоптрийной силой –1,0 D у пациентки с высокой близорукостью

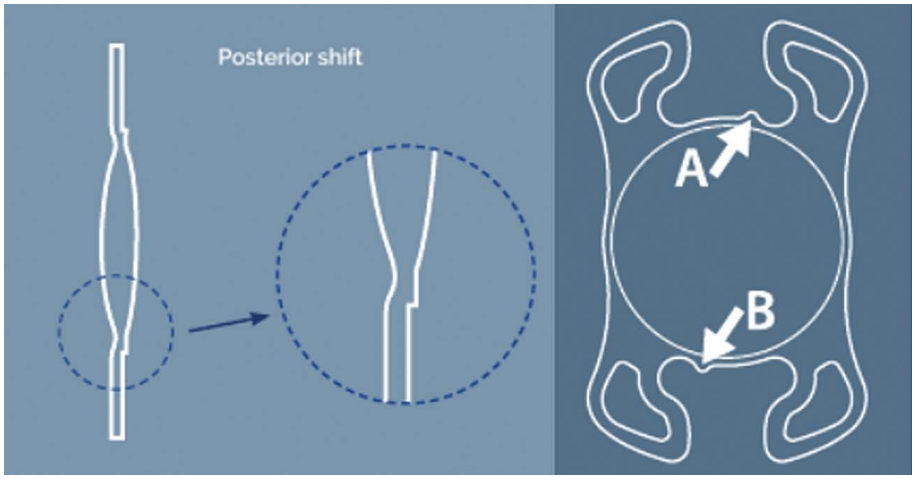


Рис. 1. Квадратный край задней поверхности линзы Synthesis SIPY

Fig. 1. Square edge of the posterior surface lens Synthesis SIPY

Таблица 1. Характеристики ИОЛ Synthesis SIPY

Table 1. Characteristics of the lens Synthesis SIPY

DESIGNATION	SPECIFICATIONS
Optic diameter	6 mm across the power range (0.0 D to 30.0 D)
Diopter Range	1 D increment between -10.0 D to +10.0 D & +31.0 D to +40.0 D 0.5 D increment between +10.0 D to +30.0 D
Ordering information	Stock items between 0.0 D to 35.0 D On-order (4 weeks lead-time) between -10.0 D to -1.0 D & 36.0 D to 40.0 D
Total diameter	From -10.0 D to 15.0 D: 11.0 mm From 15.5 D to 22.0 D: 10.7 mm From 22.5 D to 30.0 D: 10.5 mm
Design	4 point-fixation, C-Edge+ ≤ 5 microns
Angulation	0°, posterior-shift feature
Optic	Aspheric aberration-neutral
Biometry	SRK/T: A = 118.851 Haigis: a0 = 1.2228 (with a1 = 0.4 & a2 = 0.1) Hoffer-Q: pACD = 5.4595 Holladay 1: SF = 1.7064

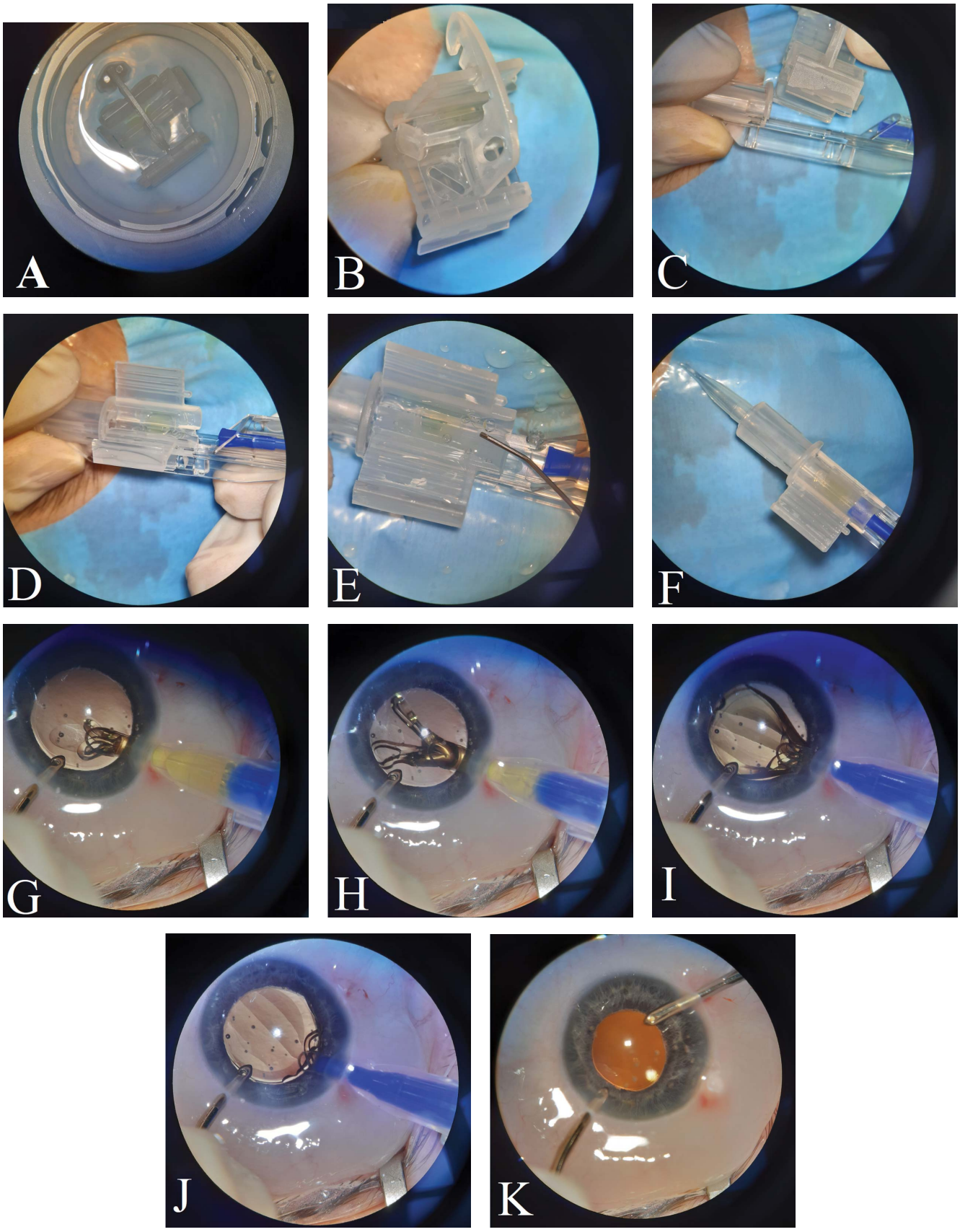


Рис. 2. Техника имплантации линзы Synthesis SIPY при помощи инжектора Accuject Pro. Пояснения в тексте

Fig. 2. The technique implantation lens Synthesis SIPY using injector Accuject Pro. Explanations in the text

(передне-задняя ось — 30,02 мм), острота зрения — 0,01 sph (–)19,0 D syl (–)1,0 ax 100 = 0,1. Интраокулярная линза Synthesis SIPY помещена в картридж, зафиксированный держателем, и погружена в основной соляной раствор (рис. 2A). Из флакона извлекают картридж, содержащий линзу; при этом держатель линзы не удаляют (рис. 2B), затем картридж вводят в отверстие корпуса совместимого инжектора до полного защелкивания (рис. 2C). Из картриджа извлекают держатель линзы (рис. 2D). Не касаясь ИОЛ, вводят вискоэластик через накопительное отверстие держателя линзы в направлении наконечника картриджа (рис. 2E), затем закрывают створки картриджа до щелчка (рис. 2F) и надавливают плунжер инжектора Accuject Pro.

Факоэмульсификация проводилась на комбайне Optimed profi (Россия), у которого размер факоиглы рассчитан для роговичного тоннеля 2,2 мм. Следовательно, данный диаметр тоннеля (Ø2,2) позволяет ввести наконечник картриджа (Ø1,6) и имплантировать ИОЛ непосредственно в капсульный мешок (рис. 2G–K). Зрительный результат в данном клиническом случае составил 0,2 sph (–)1,5 D syl (–)1,0 ax 100 = 0,5.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В раннем послеоперационным периоде сублюксаций и децентраций ИОЛ Synthesis SIPY не выявлено. За счет четырехточечных гаптических элементов линзы визуализируется точная центрация и отсутствие складчатости задней капсулы мешка. За 7 месяцев послеоперационного наблюдения тенденции к миграции хрусталикового эпителия по поверхности задней капсулы не выявлено, что говорит об актуальности квадратного края оптической части по всему периметру на 360°.

Установка линзы в картридж в стерильных заводских условиях обеспечивает минимальный ее контакт с внешней средой, снижает риск неправильной укладки ИОЛ в картридже с возможным защемлением гаптических элементов створками картриджа и в последующем отрывом гаптики. Данный комплекс «ИОЛ-картридж» исключает повреждения гаптической и оптической части линзы, которые могут возникать при использовании других ИОЛ во время изъятия линзы из флакона и размещения ее в борозде картриджа. Защелкивание картриджа в инжекторе обеспечивает центрацию тоннеля картриджа для плунжера инжектора Accuject Pro, снижая этим риск защемления резинового кончика плунжера гаптики ИОЛ при имплантации. Так как диаметр кончика картриджа позволяет имплантировать ИОЛ через тоннель 1,6 мм, то при использовании комбайна для факоэмульсификации с иглой 0,9–1,1 мм возможно введение конца картриджа в просвет зрачка через роговичный разрез 2,0–2,2 мм.

Некорригируемая острота зрения после операции составила 0,6 ± 0,28 (от 0,1 до 1,0), максимально корригируемая острота зрения — до 0,78 ± 0,24 (от 0,1 до 1,0), рефракция у пациентов с эмметропией и гиперметропией — (–)0,56 ± 0,17 D. В 7 глазах (5 пациентов) с высокой степенью миопии была запланирована миопическая послеоперационная рефракция –2,5 D. Низкая острота зрения в единичных случаях объясняется наличием дистрофических изменений сетчатки из-за возрастной макулярной дегенерации или высокой осложненной миопии, а также глаукомной атрофией зрительного нерва.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интраокулярная линза Synthesis SIPY имеет ряд преимуществ, которые позволяют офтальмохирургу проводить безопасную имплантацию линзы и достигать высоких зрительных результатов:

1) установка линзы в картридж в заводских условиях и совместимость картриджа с инжектором Accuject Pro позволяют исключить повреждения ИОЛ;

2) имплантация линзы Synthesis SIPY возможна через роговичный тоннель 1,6 мм;

3) высокий диоптрийный ряд от –10,0 до +40,0 D позволяет добиться максимальных зрительных результатов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Ивачев Е.А. — проведение операций, участие в разработке концепции и дизайна исследования, в сборе данных и в их интерпретации.
Денисова И.П. — сбор данных, подготовка (написание) статьи.
Анисимова Е.В. — сбор данных, подготовка (написание) статьи.
Краснова А.Ю. — сбор данных, подготовка (написание) статьи, редактирование текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шухаев С.В., Кириллова О.В., Загорулько А.М. Сравнительная оценка попадания рефракции цели у трех монофокальных гибких интраокулярных линз. *Офтальмохирургия.* 2018;1:53–58. [Shukhaev S.V., Kirillova O.V., Zagorulko A.M. Comparative evaluation of target refraction between three monofocal flexible intraocular lenses. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = *Oftal'mokhirurgiya.* 2018;1:53–58 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235- 4160-2018-1-53-58
2. Анисимова Н.С., Анисимов С.И., Анисимова С.Ю. О многообразии изменений в области задней капсулы хрусталика после факоэмульсификации с имплантацией различных видов ИОЛ. *Офтальмохирургия.* 2015;2:6–11. [Anisimova N.S., Anisimov S.I., Anisimova S.Y. The variety of secondary changes of the posterior capsule of the lens after the implantation of different types of IOLs. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = *Oftal'mokhirurgiya.* 2015;2:6–11 (In Russ.)].
3. Masket S. Truncated edge design, dysphotopsia, and inhibition of posterior capsule opacification. *J. Cataract Refract. Surg.* 2000;26(1):145–147. DOI: 10.1016/s0886-3350(99)00329-6
4. Свиридова М.Б., Гринев А.Г., Жеребцова О.М., Калинина Е.В., Собянин Н.А., Бачурихин В.П. Результаты экспериментального и клинического исследования новой гидрофобной интраокулярной линзы для коррекции афакии и роговичного астигматизма. *Офтальмохирургия.* 2020;3:12–18. [Sviridova M.B., Grinev A.G., Zherebtsova O.M., Kalinina E.V., Sobyanin N.A., Bachurikhin V.P. Results of an experimental and clinical study of a new hydrophobic intraocular lens for correction of aphakia and corneal astigmatism. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = *Oftal'mokhirurgiya.* 2020;3:12–18 (In Russ.)].
5. Peyman G.A., Sloane H. Ultraviolet light absorbing pseudophacos. *Am. Intraocular implant. Soc. J.* 1982;8:57–60.
6. Mainster M.A. Intraocular lenses should block UV radiation and violet but not blue light. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:550–555. DOI: 10.1001/archopht.123.4.550
7. Ong H.S. Subash M., Sandhu A., Wilkins M.R. Intraocular lens delivery characteristics of the preloaded AcrySof IQ SN60WS AcrySert injectable lens system. *American Journal of Ophthalmology.* 2013;156(1):77–81. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.01.032
8. Borkenstein A.F.M. Evaluation of the preloaded Acrysert System for IOLs. ASCRS-ASOA Congress, Chicago, Illinois. 2008.
9. Малюгин Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция на современном этапе развития офтальмохирургии. *Вестник офтальмологии.* 2014;130(6):80–88. [Maliugin B.E. State-of-the-art cataract surgery and intraocular optical correction. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2014;130(6):80–88 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина”» г. Пенза»
Медицинский институт ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»
Ивачев Евгений Александрович
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, заведующий офтальмологическим отделением
ул. Урицкого, 118, Пенза, 440600, Российская Федерация
ул. Красная, 40, Пенза, 440026, Российская Федерация
https://doi.org/0000-0001-5662-4195

ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина”» г. Пенза»
Денисова Ирина Петровна
врач-офтальмолог
ул. Урицкого, 118, Пенза, 440600, Российская Федерация

ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина”» г. Пенза»
Анисимова Елена Васильевна
врач-офтальмолог
ул. Урицкого, 118, Пенза, 440600, Российская Федерация
https://doi.org/0000-0002-5819-6494

Медицинский институт ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет»
Краснова Анастасия Юрьевна
клинический ординатор
ул. Красная, 40, Пенза, 440026, Российская Федерация
https://doi.org/0000-0003-3039-7451

ABOUT THE AUTHORS

Departmental Clinical Hospital at the station Penza of JSC “Russian Railways”
Medical Institute, Penza State University
Ivachev Evgenii A.
PhD, ophthalmologist, head of Ophthalmology department
Uritskogo str., 118, Penza, 440600, Russian Federation
Krasnaya str., 40, Penza, 440026, Russian Federation
https://doi.org/0000-0001-5662-4195

Departmental Clinical Hospital at the station Penza of JSC “Russian Railways”
Denisova Irina P.
ophthalmologist
Uritskogo str., 118, Penza, 440600, Russian Federation

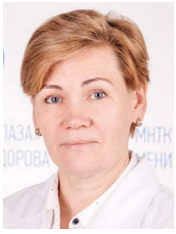
Departmental Clinical Hospital at the station Penza of JSC “Russian Railways”
Anisimova Elena V.
ophthalmologist
Uritskogo str., 118, Penza, 440600, Russian Federation
https://doi.org/0000-0002-5819-6494

Medical Institute, Penza State University
Krasnova Anastasia Yu.
resident of Ophthalmology department
Krasnaya str., 40, Penza, 440026, Russian Federation
https://doi.org/0000-0003-3039-7451

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-759-767

поступила 01.11.21
was received 01.11.21

Блефаропластика при инволюционном спастическом завороте нижнего века



И.В. Иволгина

Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(4):759–767**

Актуальность. Веки — подвижные образования, защищающие глазное яблоко от внешнего воздействия и осуществляющие опорную функцию. Нарушение положения век может вызвать серьезное нарушение функции глаза. **Цель:** проанализировать эффективность хирургического лечения спастического заворота нижнего века. **Пациенты и методы.** Проанализированы результаты лечения пациентов с заворотом века за период с 2014 по 2021 год — 66 человек, 85 операций. Всем пациентам с заворотом век проводилось стандартное офтальмологическое обследование и дополнительные исследования, которые позволили выявить наличие спастического компонента. Выполнены патогенетически обоснованные методы хирургического лечения. **Результаты и обсуждение.** Во всех 69 случаях, в которых выполнялись операции по методу Wheeler и Callahan, нижнее веко занимало правильное положение, изменяя направление натяжения круговой мышцы и мышцы Риолана, при дубликатуре мышц происходит укрепление ретрактора, что обеспечивает правильное положение века. В 16 случаях при рецидивирующем завороте и наличии блефароспазма, связанного с изменениями роговицы, выполнена операция по методу Meek. В раннем периоде во всех случаях наблюдался гиперэффект. В позднем периоде гиперэффект сохранился в 4 случаях (25,00 %), но пациенты от реоперации отказались. **Выводы.** Определение параметров состояния нижнего века при обследовании позволяет выявить причины, обусловливающие развитие энтропиона, наличие спастического компонента. МРТ- или КТ-исследование дают возможность объективно оценить состояние ретрактора века. У пациентов со спастическим заворотом операции по методу Wheeler и Kallahan, устраняющие спастический компонент, позволяют получить стабильный результат. У пациентов со спастическим рецидивирующим заворотом, сопровождающимся блефароспазмом, операция по методу Meek во всех случаях обеспечивает получение стабильного результата. Недостатком данной операции является наличие в 100 % случаев гиперэффекта в раннем периоде, который в 25 % случаев сохранялся и в позднем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: блефаропластика, спастический заворот, нижнее веко

Для цитирования: Иволгина И.В. Блефаропластика при инволюционном спастическом завороте нижнего века. *Офтальмология.* 2022;19(4):759–767. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-759-767

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Blepharoplasty in Involutional Spastic Lower Lid Entropion

I.V. Ivolgina
S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Tambov branch
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russia

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):759–767**

Background. The eyelids are movable folds that protect the eyeball from external influences and carry out a supporting function. A misalignment of the eyelids can seriously effect on the ocular function. **Purpose.** To evaluate the effectiveness of surgical treatment of spastic lower lid entropion. **Patients and methods.** The results of treating patients with eyelid entropion for the period from 2014 to 2021 were analyzed — 66 people, 85 operations. All patients with eyelid entropion underwent a standard ophthalmological examination and additional studies, which revealed the presence of a spastic component. The pathogenetically substantiated methods of surgical treatment were performed. **Results and discussion.** In all 69 cases, where operations were performed according to the Wheeler and Callahan method — the lower eyelid was in the correct position, changing the direction of tension of the circular muscle and the Riolan's muscle, creating a duplicate of the muscles. The retractor was strengthened, which ensured the correct position of the eyelid. In 16 cases in recurrent entropion and the presence of blepharospasm caused by corneal changes, surgery was performed according to the Meek method. In the early period, in all cases, hyper effect was observed. In the late period, the hyper effect persisted in 4 cases (25.00 %), but the patients refused reoperation. **Conclusions.** Determination of the parameters of the lower eyelid state during examination makes it possible to identify the reasons for the development of entropion, the presence of a spastic component MRI or CT examination allows assessing the condition of the eyelid retractor objectively. In patients with spastic entropion, Wheeler and Kallahan surgeries that eliminate the spastic component provide a stable result. In patients with spastic recurrent entropion, accompanied by blepharospasm, the Meek's surgeries in all cases provide a stable result. The disadvantage of this operation is the presence of hyper effect in 100 % of cases in the early period, which persisted in the late postoperative period in 25 % of cases.

Keywords: blepharoplasty, spastic entropion, lower eyelid

For citation: Ivolgina I.V. Blepharoplasty in Involutional Spastic Lower Lid Entropion. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):759–767. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-759-767

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Веки — придаточный аппарат глаза, подвижные образования, которые защищают глазное яблоко от внешнего воздействия и осуществляют опорную функцию. Благодаря их подвижности и вследствие мигания происходит равномерное увлажнение роговицы и конъюнктивы слезной жидкостью. В связи с увеличением общей продолжительности жизни, практическим отсутствием средств профилактики возрастает численность инволюционных изменений век.

Нарушения положения век влияют на состояние органа зрения, могут привести к раздражению глаза, слезотечению, присоединению вторичной инфекции, что может вызвать серьезное нарушение функции глаза. У пациентов пожилого возраста с патологией придаточного аппарата глаза самым распространенным заболеванием является инволюционный заворот нижнего века. Наличие инволюционных изменений придаточного аппарата влияет и на качество жизни пациента, является противопоказанием к проведению офтальмологических операций. Поэтому лечение этой патологии по-прежнему актуально.

Чаще встречаются инволюционные заболевания нижнего века, которые связаны с изменением структур, обеспечивающих стабильность века, и нарушением их тонуса. В структуре век условно выделяют две пластины: наружную (кожно-мышечную) и внутреннюю (тарзально-конъюнктивальную). Опорный аппарат представлен хрящом века (*tarsus inferior*), на нижнем веке он более узкий, чем на верхнем веке (*tarsus superior*), высотой 4–6 мм и около 1 мм толщиной в норме. Связочный аппарат представлен боковыми кантальными сухожилиями и многочисленными дополнительными связками.

Тарзальные пластины состоят из плотной соединительной ткани, являются каркасом век, соединены с краями орбиты связками век (*lig. palpebrale mediale et laterale*) и плотной фасцией (*septum orbitale*). У пациентов пожилого возраста при гистологическом исследовании хрящевых пластин выявляется дегенерация коллагена, дезорганизация коллагеновых волокон и нарушение эластогенеза [1, 2].

Горизонтальная стабильность нижнего века обеспечивается сухожилиями латеральной и медиальной связки век и хрящевой пластиной. Сухожильные связки являются продолжением хрящевых пластинок век.

Вертикальная стабильность нижнего века обеспечивается ретрактором нижнего века, который является аналогом апоневроза леватора и мышцы Мюллера верхнего века и пальпебральной частью круговой мышцы.

Круговая мышца глаза (*m. orbicularis oculi*) обеспечивает нормальный тонус и смыкание век.

Слезная часть круговой мышцы глаза (*pars lacrimalis*) обеспечивает всасывание и продвижение слезной жидкости по слезным путям.

Пальпебральная часть круговой мышцы глаза (*pars palpebralis*) расположена претарзально, при ее сокращении происходит мигание и закрытие век.

Орбитальная часть круговой мышцы глаза (*pars orbitalis*) расположена пресептально, покрывает края

глазницы, поддерживает постоянный тонус века, при ее сокращении веки плотно смыкаются.

Мышца Риолана (*m. ciliaris Riolani*) располагается между корнями ресниц вокруг выводных протоков мейбомиевых желез, обеспечивает плотное прилегание края век к глазному яблоку.

Ретрактор нижнего века (*m. tarsalis inferior*) представлен капсулопальпебральной фасцией и нижней тарзальной мышцей, обеспечивает опущение нижнего века на 3–5 мм при взгляде вниз. Ретрактор нижнего века сплетается с теноновой оболочкой, нижним краем хряща, капсулопальпебральная фасция крепится к подкожным тканям, формируя складку нижнего века.

Конъюнктива, покрывающая внутреннюю поверхность век, плотно соединена с хрящом, переход конъюнктивы с век на глазное яблоко формирует подвижные своды — верхний и нижний.

Свободные края век спереди ограничены передним, а сзади — задним ребром, узкая полоска между ними (шириной до 2 мм в норме) называется межреберным (интермаргинальным) пространством, на котором расположены ресницы [1, 2].

Моргание и закрывание глаз на 85 % обеспечивается верхним веком (амплитуда его движений около 10–15 мм). Нижнее веко движется только до 1,5–2 мм, но выполняет важную трофическую функцию, поддерживает слезное озеро и обеспечивает отведение слезы. Глазная щель закрывается благодаря сокращению круговой мышцы глаза. Нижнее веко оттягивается вниз ретрактором нижнего века (*m. tarsalis inferior*), соединяющим хрящ с нижним сводом конъюнктивы и фасциальными отростками нижней прямой мышцы (*m. rectus inferior*), которые вплетаются в нижний свод конъюнктивы.

Предоперационная оценка состояния век играет важную роль в выборе метода оперативного лечения.

Заворот века — заболевание, характеризующееся неправильным положением века, при котором передний ресничный край века повернут к глазному яблоку. Ресницы контактируют с роговицей, вызывая ее повреждение вплоть до изъязвления.

Основные причины, обусловливающие развитие инволюционного энтропиона:

- горизонтальная слабость нижнего века, связанная с растяжением связок и/или тарзальной пластинки;
- растяжение или лизис ретрактора нижнего века;
- уменьшение по вертикали тарзальной пластины, развитие частичной старческой атрофии тарзальной пластины к 70 годам;
- ослабление и изменение тонуса мышц нижнего века и изменение в их положении, что выражается в ослаблении тонуса круговой мышцы (*m. orbicularis oculi*) в пальпебральной и орбитальной ее порциях, формировании перехлеста ее пресептальной части через претарзальную, а также в слабой связи между кожей и претарзальной частью круговой мышцы, что приводит к наползанию пресептальной части круговой мышцы на край века;
- наличие сильной мышцы Риолана, которая вовлекается в процесс старения позже других мышц, и поэтому ее тарзальная часть сокращается более выраженно, что приводит к заворачиванию века внутрь.

Развитию инволюционного энтропиона способствует также:

- ослабление тургора кожи;
- частичная старческая атрофия орбитального жира, в результате которой развивается относительный энофтальм, и глазное яблоко не дает опоры веку [2].

Для определения вида заворота существуют следующие критерии (по Hill):

- наличие блефароспазма;
- характер тонуса круговой мышцы века (наличие спазма), состояние мышц века;
- высота тарзальной пластинки;
- высота расположения медиальной и латеральной связки века, наличие их растяжения;
- длина (растяжение) нижнего века;
- наличие рубцов конъюнктивы, трихиаза [3, 4].

Учитывая наличие причин, обусловливающих развитие энтропиона, и критериев определения его вида разработана классификация заворота:

Врожденный заворот века — *аномальное* формирование век, развивается внутриутробно. Выявляется вместе с другими генетическими аномалиями при синдроме Ларсена, на фоне врожденного микрофтальма. Причины возникновения: спастическое сокращение круговой мышцы глаза (спазм, аномальный гипертонус пучка Риолана чаще встречается в раннем детском возрасте); деформации хряща.

Приобретенный заворот:

I. Старческий заворот — возрастные изменения положения века, которые сопровождаются ослаблением мышц, связок, удерживающих веки в правильном положении, дегенерацией соединительной ткани (накапливается орбитальный жир, снижение эластичности кожи), часто развивается на обоих глазах:

- острый спастический заворот — развивается на фоне блефароспазма, симптоматика усиливается при интенсивном смыкании век, с течением времени формируется хронический фиброзный заворот;
- хронический спастический заворот — симптомы усиливаются при интенсивном смыкании век, проявляется формированием валикообразного уплотнения круговой мышцы века в области тарзальной пластины (фиброзный заворот);
- атонический заворот — вызван развитием атонии мышц, увеличением длины края века, смещением кожно-мышечного слоя века относительно хрящевой пластины, образованием избыточной складки кожи.

II. Рубцовый заворот века возникает вследствие рубцового изменения конъюнктивы и тарзальной пластины. Часто сопровождается трихиазом, который поддерживает хроническое воспаление конъюнктивы и может

привести к вторичному кератиту, язве и помутнению роговицы.

Причины возникновения:

- последствия травмы, химического или термического ожога, вследствие которых между конъюнктивой и хрящом разрастается плотная соединительная ткань на фоне рубцовых процессов, что приводит к укорочению задней тарзальной пластины века;

- наличие хронического аллергического, инфекционного воспалительного процесса в конъюнктиве (блефарит, хронический конъюнктивит) приводит к развитию рубцовых процессов, которые начинаются в конъюнктиве, вовлекают в процесс хрящ и мышцу Риолана, вызывая ее раздражение и спастическое сокращение;

- болезни Стивенса — Джонсона, Сьегрена и синдром Лайелла сопровождаются выраженным блефароспазмом и фотофобией. Воспалительный процесс протекает на фоне лекарственной гиперчувствительности и обусловлен дисплазией эпидермиса век, нарастанием эпидермиса на заднее ребро и поверхность век.

III. Механический заворот — возникает вследствие развития опухолей в области нижнего века или глазного яблока. Новообразование деформирует веко, заворачивая его к глазному яблоку. Возможно также прорастание тканей века патологическими клетками опухоли, что провоцирует развитие заворота.

Цель: проанализировать эффективность хирургического лечения спастического заворота нижнего века.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты лечения пациентов с заворотом века за период с 2014 по 2021 год — 66 человек, 85 операций.

Возраст исследуемой группы в среднем составил 74,13 ± 9,2 года (56–87 лет), 40 из 66 (60,61 %) пациентов были мужского пола, 26 из 66 (39, 39 %) — женского пола. Всего 19 из 66 (28,79 %) имели двусторонний заворот, 16 из 85 (18,82 %) — рецидивирующий заворот. Всем пациентам с рецидивирующим заворотом нижнего века ранее были выполнены хирургические вмешательства в других медицинских учреждениях.

Всем пациентам с заворотом век проведено стандартное офтальмологическое обследование, дополнительно выполнено исследование стабильности прероговичной слезной пленки (проба Норна), суммарной слезопродукции (проба Ширмера I), оценивалась пассивная проходимость слезоотводящих путей (диагностическое промывание). Биомикроскопия глаза проводилась с использованием флуоресцеина, визуализировались эрозивные дефекты роговицы, дистрофические изменения, повреждения бульбарной конъюнктивы.

1. Учитывая, что одной из основных причин, обусловливающих развитие инволюционного энтропиона, является наличие горизонтальной слабости нижнего века, связанной с растяжением медиальной и латеральной связок, проводили дополнительные исследования [5, 6].

Горизонтальную слабость нижнего века оценивали, оттягивая его в горизонтальном направлении от глазного яблока на максимально возможную величину, что не доставляло дискомфорта пациенту. Оттягивание века от глазного яблока более чем на 6 мм говорит о наличии горизонтального растяжения нижнего века (дистракционный тест / тест «оттягивания»).

Для определения степени слабости медиальной и латеральной связок век производили Pinch-test (измерения с помощью миллиметровой линейки).

Сдвиг нижней слезной точки латерально, в сторону лимба говорит о наличии **слабости** медиальной связки нижнего века:

- умеренная степень слабости — слезная точка достигает лимба,

- выраженная степень слабости — слезная точка достигает зрачка.

Сдвиг нижнего века медиально более чем на 2 мм говорит о наличии слабости латеральной связки века.

Вариант нормы растяжимости медиального и латерального сухожилия глазной щели у пациентов исследуемого возрастного периода — отведение от 0 до 2 мм.

Степени слабости латеральной связки века:

- легкая степень слабости — отведение от 2 до 4 мм,
- умеренная степень слабости — отведение от 4 до 6 мм,
- выраженная степень слабости — отведение более 6 мм.

2. Важной причиной, обусловливающей развитие инволюционного энтропиона, также является растяжение или лизис ретрактора нижнего века.

Для оценки функции ретрактора (вертикальной слабости) нижнего века определяли вертикальную экскурсию нижнего века при изменении положения века при взгляде снизу вверх.

Вариант нормы функции ретрактора нижнего века — 3–5 мм экскурсии.

При уменьшении (менее 3 мм) или отсутствии экскурсии нижнего века выявляется слабость ретрактора нижнего века.

Оценить расхождение и несостоятельность сухожилий ретракторов нижнего века возможно при оттягивании нижнего века вниз и визуализации V-образного профиля соединения ретракторов и хряща [2, 7].

Признаками несостоятельности сухожилий ретракторов нижнего века являются:

- «белая полоса» в нижнем своде (край сухожилия ретракторов), расположенная под конъюнктивой;

- глубокий нижний свод;

- отсутствие складки нижнего века по краю хряща при взгляде вниз.

Оценить функциональное состояние и наличие дефекта ретрактора нижнего века возможно также по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) или компьютерной томографии (КТ) нижнего века и глазного яблока. Исследование производилось до операции. Во время исследования пациентам необходимо держать веки разомкнутыми и смотреть в одну точку.

Вариант нормы МРТ или КТ нижнего века (у пациентов без патологии нижних век одной возрастной группы (74,13 ± 9,2 года)) — хорошая визуализация ретрактора нижнего века в виде линейной, пониженной интенсивности структуры, наличие ровного хода ретрактора по отношению к передненижнему контуру глазного яблока.

У пациентов с диагностированным инволюционным энтропионом нижнего века при оценке МРТ или КТ выявлена несостоятельность ретрактора во всех случаях, что говорит о наличии вертикальной слабости. Визуализировалось куполообразное пространство между передненижним контуром глазного яблока и ретрактором, что обусловлено его изогнутой вниз формой.

3. Для оценки тонуса круговой мышцы глаза и выявления спастического компонента производили дополнительные исследования.

Snapback-test (тест «щипка) — оценка тонуса круговой мышцы глаза, скорость возвращения нижнего века в исходное положение при его оттягивании вниз и наличие горизонтального растяжения:

A — отсутствие горизонтального растяжения и наличие хорошего тонуса круговой мышцы — после оттягивания нижнее веко быстро возвращается в исходное положение;

B — легкая степень горизонтального растяжения и наличие хорошего тонуса круговой мышцы — после оттягивания нижнее веко медленно возвращается в исходное положение;

C — умеренная степень горизонтального растяжения, снижение тонуса круговой мышцы — после оттягивания нижнее веко возвращается в исходное положение только после одного мигательного движения;

D — выраженная степень горизонтального растяжения и снижение тонуса круговой мышцы — после оттягивания нижнее веко возвращается в исходное положение только после нескольких мигательных движений;

E — тяжелая степень горизонтального растяжения и значительное снижение тонуса круговой мышцы — после оттягивания нижнее веко не возвращается в исходное положение.

– Тест с зажмуриванием — оценка положения нижнего века до зажмуривания и после зажмуривания.

Вариант нормы — **нормальное** позиционное положение века как в спокойном состоянии до зажмуривания, так и после него.

При наличии заворота нижнего века атонического характера со спастическим компонентом положение века после зажмуривания меняется, «заворачивается», а в спокойном состоянии до зажмуривания положение века является позиционно правильным.

Результаты теста с зажмуриванием оценивают по скорости возвращения века в прежнее положение:

- A — быстро,
- B — медленно,
- C — после одного моргания,
- D — после более чем одного моргания,
- E — не возвращается.

Для достижения косметического эффекта оценивают также состояние кожи, наличие орбитальных грыж, определяют необходимость резекции кожи и удаления орбитальных грыж при коррекции заворота нижнего века. Определяют также расстояние от роговичного рефлекса до края нижнего века.

Количество и необходимость резекции кожи оценивается при взгляде вверх (профилактика развития выворота в послеоперационном периоде).

Обследование производили до операции, в раннем (на 10–14-е сутки после операции) и в отдаленном послеоперационном периоде (6–12 месяцев после операции).

Определены параметры горизонтального и вертикального растяжения, исследован тонус мышц и состояние опорных структур нижнего века. Данные исследования выявили следующие анатомические изменения: частичный лизис тарзальной пластинки, выраженный тонус круговой мышцы глаза (быстрое возвращение нижнего века в прежнее положение при его оттягивании вниз), изменение положения века после зажмуривания, что свидетельствует о наличии спастического компонента, вертикальной слабости нижнего века.

Учитывая наличие спастического компонента, выраженного тонуса круговой мышцы века, выполняли следующие патогенетически обоснованные методы хирургической коррекции инволюционного спастического заворота нижнего века [8]:

- операция пересадки полосы круговой мышцы века по методу Wheeler;
- операция с рассечением и перекрещиванием полос круговой мышцы века по методу Kallahan;
- операция с перемещением книзу полосок круговой мышцы века по методу Meek.

Все пациенты были разделены на три группы в зависимости от наличия определенных изменений в состоянии века, выявленных при обследовании.

В I группу вошли 15 пациентов (21 нижнее веко) со спастическим заворотом, у которых выявлены следующие анатомические изменения: средняя степень заворота, возвращение нижнего века в нормальное положение после 1 или нескольких морганий (тест с зажмуриванием C–D) и медленного возвращения века в исходное положение (Snapback-test B–C), частичный лизис тарзальной пластинки, выраженный тонус круговой мышцы, незначительная вертикальная слабость. Производили операцию, устраняющую спастический компонент при инволюционном завороте нижнего века по методу Wheeler [1, 4, 9, 10] (табл. 1, 2).

Данный способ хирургического лечения спастического заворота нижнего века заключается в выделении и перемещении верхней порции круговой мышцы нижнего века, расположенной выше нижнего края хряща. Латеральный конец полосы отсепаровывали в сторону латеральной связки (кнутри и немного медиальнее

Таблица 1. Классификация по степени выраженности заворота нижнего века М.П. Быстрова (1979) (учитывалась при распределении пациентов с энтропионом нижнего века)

Table 1. M.P. Bystrov's (1979) classification according to the severity of the lower eyelid entropion (was taken into account in the distribution of patients with lower eyelid entropion)

Степень заворота нижнего века / The degree of lower lid entropion	Количество нижних век The number of lower lids	%
Легкая степень — переднее ребро века видно, ресницы соприкасаются с глазным яблоком только при определенных положениях нижнего века Mild degree — the front edge of the eyelid is visible, the eyelashes are in contact with the eyeball only at certain positions of the lower eyelid	3 из 85	3, 53
Средняя степень — межреберный край века не виден из-за кожной складки, ресницы соприкасаются с глазным яблоком Average degree — the intercostal edge of the eyelid is not visible due to the skin fold, eyelashes touch the eyeball	56 из 85	65,88
Выраженная степень — реберный край века повернут к глазному яблоку, ресницы обращены в нижний свод Advance degree — the costal edge of the eyelid is turned towards the eyeball, eyelashes turned to the lower fornix	26 из 85	30,59

Таблица 2. Оценка состояния нижнего века и клиническая характеристика обследованных пациентов на основании определения параметров горизонтального растяжения, состояния ретрактора и тонуса круговой мышцы нижнего века и наличия спастического компонента

Table 2. Assessment of the condition of the lower eyelid and clinical picture of the examined patients based on the determination of the horizontal stretching parameters, the state of the retractor and of the circular muscle tone of the lower eyelid and the presence of a spastic component

Показатель / тест положения нижнего века Index/test of the lower lid position	Среднее значение в исследуемой группе Mean value in the examined group	Количество нижних век (%) The number of lower lids (%)	Значение теста в норме Test value in norm
Определение параметров горизонтального растяжения Determination of the horizontal stretching parameters			
1. Дистракционный тест (тест «оттягивания») Distraction test	4, 12 + 0,26 мм	85 (100,00 %)	4,53 + 0,37 мм
2. Pinch-test			
Оценка слабости медиальной связки Assessment of weakness of medial ligament	Слабая степень — слезная точка не достигает лимба (до 6 мм) Mild degree — lacrimal punctum does not reach limbus (up to 6 mm)	51 (60,00 %)	Слабость отсутствует — слезная точка не достигает лимба No weakness — the lacrimal point does not reach the limb
	Умеренная степень — слезная точка достигает лимба (до 8 мм) Moderate degree — lacrimal punctum does not reach limbus (up to 8 mm)	34 (40,00 %)	
Оценка слабости латеральной связки Assessment of weakness of lateral ligament	Легкая степень — отведение 2–4 мм Mild degree — abduction 2–4 mm	85 (100,00 %)	Отведение до 2 мм Abduction up to 2 mm
Оценка функции ретрактора (наличие вертикального растяжения нижнего века) / Assessment of retractor function (the presence of lower lid stretching)			
3. По величине вертикальной экскурсии According to the value ofvertical excursion	Снижение функции 2,8 + 0,2 мм Function reduction 2.8 + 0.2 mm	29 (34,12 %)	3,7 + 1,3 мм
	Слабая функция 2,2 + 0,3 мм Weak function 2,2 + 0,3 мм	56 (65,88 %)	
4. Оценка несостоятельности сухожилий ретракторов нижнего века Assessment of retractor tendon failure	Виден V-образный профиль соединения ретракторов и хряща Visible V-shaped profile of the connection of retractors and cartilage	39 (45,88 %)	Отсутствует Absent
	Глубокий нижний свод Deep inferior fornix	66 (77,65 %)	Отсутствует Absent
	Отсутствие складки нижнего века The absence of lower lid fold	74 (87,06 %)	Отсутствует Absent
	Наличие белой линии в нижнем своде The presence of white line in the inferior fornix	78 (91,76 %)	Отсутствует Absent
5. Наличие дефекта ретрактора нижнего века The presence of defect of lower lid retractor	Ретрактор линейной формы, ровный ход Linear retractor, smooth running	44 (51,77 %)	Ретрактор линейной формы, ровный ход Linear retractor, smooth running
Наличие дефекта ретрактора нижнего века The presence of defect of lower lid retractor	Куполообразное пространство между глазным яблоком и ретрактором Domed space between the eyeball and the retractor	41 (48,23 %)	Ретрактор линейной формы, ровный ход Linear retractor, smooth running
Оценки тонуса круговой мышцы глаза и выявление спастического компонента Assessment of the circular muscle tone and detection of spastic component			
6. Snapback-test (тест «щипка) — скорость возвращения века в исходное положение Snapback-test — the speed at which the eyelid returns to its original position	А — быстрое A — fast	50 (58,82 %)	А — быстрое A — fast

Продолжение таблицы 2

Показатель / тест положения нижнего века Index/test of the lower lid position	Среднее значение в исследуемой группе Mean value in the examined group	Количество нижних век (%) The number of lower lids (%)	Значение теста в норме Test value in norm
	B — медленное B — clow	35 (41,18 %)	A — быстро A — fast
7. Тест с зажмуриванием Close-up test	D — после более чем 1 моргания D — after more than 1 wink	23 (27,06 %)	A — быстро A — fast
	E — не возвращается E — no return	62 (72,94 %)	A — быстро A — fast
Оценка состояния тарзальной пластины нижнего века Assessment of the state of the lower lid tarsal plate			
8. Определение высоты тарзальной пластины Determination of the tarsal plate height	Уменьшение по вертикали 3–4 мм Vertically reduction 3–4 mm	75 (88,24 %)	4–6 мм 4–6 mm
	Уменьшение по вертикали 2–3 мм Vertically reduction 2–3 mm	10 (11,76 %)	4–6 мм 4–6 mm
9. Определение ширины межреберного пространства, состояние заднего ребра тарзальной пластины Determination of the width of the intercostal space, the state of the posterior rib of the tarsal plate	Ширина — 1,5 мм; сглаженность заднего ребра века width — 1.5 mm; smoothness of the posterior eyelid rib	85 (100,00 %)	Ширина — 2 мм; выраженный край заднего ребра века Width — 2 mm; marked margin of the posterior eyelid rib
10. Наличие трихиаза The presence of trichiasis	Контакт ресниц с глазным яблоком постоянный, рост ресниц правильный Contact of the eyelashes with the eyeball is constant, the growth of eyelashes is correct	85 (100,00 %)	Контакта ресниц с глазным яблоком нет, рост ресниц правильный There is no contact of eyelashes with the eyeball, the growth of eyelashes is correct
11. Наличие изменений роговицы The presence of corneal changes	Прозрачная Transparent	60 (70,59 %)	Прозрачная Transparent
	Эрозия Erosion	9 (10,59 %)	
	Эрозия, помутнение с васкуляризацией Erosion, opacification with vascularization	16 (18,82 %)	

середины века она остается в свя́зи с подлежащими тканями), отсекали и фиксировали к периосту передней поверхности нижнего края орбиты и нижнему краю хряща. В результате изменяется направление натяжения круговой мышцы путем перемещения места ее прикрепления ниже обычного, создается дополнительный каркас и укрепление ретрактора нижнего века. Таким образом, «загибание, заворот» хряща становится невозможным.

Во II группу вошли 35 пациентов (48 нижних век) со спастическим заворотом, у которых выявлены следующие анатомические изменения: средняя и выраженная степень заворота, отсутствие возвращения или возвращение после нескольких морганий нижнего века в нормальное положение (тест с зажмуриванием D–E) и медленное возвращение века в исходное положение (Snapback-test B–C), лизис тарзальной пластинки, выраженный тонус круговой мышцы, наличие вертикальной слабости. Производили устранение спастического заворота нижнего века по методу Kallahan [4, 11, 12] (табл. 1, 2).

Данный способ хирургического лечения спастического заворота нижнего века заключается в выделении и перемещении порции круговой мышцы нижнего века и мышцы Риолана. Верхнюю порцию круговой мышцы нижнего века и мышцу Риолана отсепаровывали в сторону латеральной и медиальной связок, рассекали посередине, натягивали и перекрещивали, фиксировали к нижнему краю хрящевой пластины симметрично. При этом изменяется направление натяжения мышцы Риолана и круговой мышцы нижнего века, дубликатура мышц создает дополнительный каркас нижнего века и обеспечивает его правильное положение.

В III группу вошли 16 пациентов (16 нижних век) с рецидивом спастического заворота. У данных пациентов с наличием выраженной степени заворота нижнего века, отсутствием возвращения нижнего века в нормальное положение (тест с зажмуриванием D) и медленным возвращением века в исходное положение (Snapback-test C–D), лизисом тарзальной пластинки, выраженным тонусом круговой мышцы, наличием вертикальной слабости производили устранение спастического заворота нижнего века по методу Meek [3, 4] (табл. 1, 2).

Данный способ хирургического лечения спастического заворота нижнего века заключается в выделении и перемещении порции круговой мышцы нижнего века. Верхнюю порцию круговой мышцы отсепаровывали от тарзальной пластины в латеральную сторону. Латеральную, отсепарованную часть мышцы, расположенную латеральнее середины тарзальной пластины, отсекали. Средняя, неотсепарованная часть мышцы оставалась в свя́зи с тарзальной пластиной. Остальные порции круговой мышцы отсепаровывали до периоста передней поверхности нижнего края орбиты.

Латеральную, отсепарованную часть мышцы, натягивали и фиксировали к периосту передней поверхности нижнего края орбиты. Таким образом изменяется

направление натяжения круговой мышцы нижнего века и обеспечивается его правильное положение.

Натяжение медиальной, неотсепарованной части мышцы и положение тарзальной пластины оценивали интраоперационно. При сохраняющемся завороте возможно дополнительно отсепаровать, переместить и фиксировать ее также к периосту передней поверхности нижнего края орбиты, что в наших случаях не производилось. Таким образом изменяется направление натяжения круговой мышцы нижнего века и обеспечивается его правильное положение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результат оценивали через две недели после операции, 1, 6 и 12 месяцев. Средний срок наблюдения составил 5,5 ± 3,2 мес.

У пациентов I группы со спастическим заворотом в 21 случае, при наличии средней степени заворота, частичном лизисе тарзальной пластинки, выраженном тонусе круговой мышцы, незначительной вертикальной слабости, выполняли операцию, устраняющую спастический компонент, по методу Wheeler (табл. 1, 2).

Во всех случаях через 2 недели после операции нижнее веко занимало правильное положение. В результате этой операции изменяется направление натяжения круговой мышцы путем перемещения места ее прикрепления ниже обычного, создается дополнительный каркас и укрепление ретрактора нижнего века, что обеспечивает его правильное положение. В раннем послеоперационном периоде в 3 случаях наблюдались гиперэффекты и хемоз конъюнктивы, который был устранен медикаментозно на 7–8-е сутки после операции. Гиперэффект (эктропион века I степени) устранялся без дополнительного хирургического вмешательства. С этой целью производили массаж век и гимнастику, направленную на укрепление тонуса круговой мышцы века. В позднем послеоперационном периоде нижнее веко занимало правильное положение.

У пациентов II группы со спастическим заворотом в 48 случаях при наличии средней и выраженной степени заворота, выраженном лизисе тарзальной пластинки, выраженном тонусе круговой мышцы, вертикальной слабости выполняли операцию, устраняющую спастический компонент, по методу Kallahan (табл. 1, 2).

Во всех случаях через 2 недели после операции нижнее веко занимало правильное положение. В результате этой операции изменяется направление натяжения круговой мышцы и мышцы Риолана путем перемещения места их прикрепления ниже обычного, дубликатура мышц создает дополнительный каркас и укрепляет ретрактор нижнего века, что обеспечивает его правильное положение. В раннем послеоперационном периоде в 8 случаях, так же как в I группе, наблюдались гиперэффект и хемоз конъюнктивы, который устранялся медикаментозно на 7–8-е сутки после операции. Гиперэффект (эктропион века I степени) устранялся без дополнительного хирургического вмешательства тем же способом, что и у пациентов I группы. В позднем послеоперационном периоде нижнее веко занимало правильное положение.

У пациентов III группы со спастическим рецидивирующим заворотом в 16 случаях с наличием выраженной степени заворота, выраженным тонусом круговой мышцы, выраженным лизисом тарзальной пластинки, наличием изменений со стороны роговицы, которое сопровождалось выраженным блефароспазмом, выполняли операцию, устраняющую спастический компонент, по методу Meek (табл. 1, 2).

Во всех 16 случаях была первичная операция, а у 6 пациентов в анамнезе была не одна, а несколько операций, которые были произведены ранее в других медицинских учреждениях. В раннем послеоперационном периоде во всех 16 случаях наблюдались гиперэффект и хемоз конъюнктивы. Хемоз был устранен медикаментозно на 7–8-е сутки после операции. Для устранения гиперэффекта производили массаж век и гимнастику, направленную на укрепление тонуса круговой мышцы глаза. В позднем послеоперационном периоде в 12 случаях (75,00 %) нижнее веко занимало правильное положение и дополнительного хирургического лечения не потребовалось. В 4 случаях (25,00 %) сохранялся эктропион нижнего века I степени, но пациенты жалоб по этому поводу не предъявляли в связи с отсутствием ложного трихиаза и от реоперации отказались.

В послеоперационном периоде пациенты всех групп получали стандартную местную терапию в виде инстилляций антибиотика и противовоспалительного препарата в конъюнктивальную полость и обработки кожи века раствором антисептика.

ВЫВОДЫ

1. Определение параметров состояния нижнего века при обследовании: горизонтальное растяжение, состояние ретрактора и тонуса круговой мышцы нижнего века (дистракционный тест, тест с зажмуриванием, Pinch-test, Snapback-test) позволяет выявить причины, обусловливающие развитие энтропиона, наличие спастического компонента.

2. МРТ- или КТ-исследование дает возможность объективно оценить состояние ретрактора нижнего века, выявить наличие вертикальной слабости при инволюционном завороте. Применение данных исследований в предоперационной диагностике возможно и необходимо в сложных случаях, когда следует определить тактику хирургического лечения инволюционного заворота нижнего века.

3. У пациентов со спастическим заворотом и наличием частичного лизиса тарзальной пластинки, выраженного тонуса круговой мышцы, вертикальной слабости операции, устраняющие спастический компонент, по методу Wheeler и методу Kallahan во всех случаях в течение всего срока наблюдения позволяют получить

стабильный результат. Рецидивов в позднем послеоперационном периоде не наблюдалось. Изменение направления натяжения круговой мышцы (операция по методу Wheeler) и мышцы Риолана (операция по методу Kallahan) осуществляется за счет перемещения места их прикрепления. Пластика ретрактора нижнего века за счет дубликатуры мышц создает дополнительный каркас нижнего века и является эффективным способом лечения при наличии вертикального растяжения, несостоятельности сухожилий и дефекта ретракторов нижнего века, обеспечивает правильное положение века.

4. У пациентов со спастическим рецидивирующим заворотом и наличием выраженного тонуса круговой мышцы, выраженного лизиса тарзальной пластинки, изменений со стороны роговицы, которое сопровождалось блефароспазмом, операции, устраняющие спастический компонент, по методу Meek во всех случаях в течение всего срока наблюдения позволяют получить стабильный результат. Недостатком данной операции является наличие в 100 % случаев гиперэффекта в раннем послеоперационном периоде, который в 75 % случаев отсутствовал в позднем послеоперационном периоде после проведенного лечения (массаж, гимнастика) и не потребовал дополнительного хирургического лечения. В 25 % случаев гиперэффект сохранялся и в позднем послеоперационном периоде, но в связи с отсутствием ложного трихиаза и жалоб пациентов реоперации не потребовались. Рецидивов после данного хирургического лечения не наблюдалось. Изменение направления натяжения круговой мышцы нижнего века обеспечивает его правильное положение. Данная операция, устраняющая спастический компонент, изменяющая направление натяжения мышц, является патогенетически обоснованной при наличии выраженного тонуса круговой мышцы и, несмотря на высокий процент гиперэффекта, эффективным способом лечения рецидивирующего спастического заворота.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tyers A.G., Collin J.R.O. *Colour Atlas of Ophthalmic Plastic Surgery.* 4th edition. Elsevier, 2018. 541 p.
2. Leatherbarrow B. *Oculoplastic Surgery.* 3rd edition. Thieme, 2019. 718 p.
3. Hill J.C., Feldman F. Tissue barrier modifications of Wheeler II operation for entropion. *Arch Ophthalmol.* 1967;78(5):621–623. DOI: 10.1001/archopht.1967.00980030623012
4. Callahan A. *Reconstructive Surgery of the Eyelids and Ocular Adnexa.* Birmingham: Aesculapius, 1966.
5. Потемкин В.В., Агеева Е.В. Алгоритм оценки тонуса нижнего века. *Офтальмологические ведомости.* 2016;9(3):11–14. [Potemkin V.V., Ageeva E.V. Estimation algorithm of the lower eyelid tone. *Oftal'mologicheskie vedomosti = Ophthalmology journal.* 2016;9(3):11–14 (In Russ.)].
6. Потемкин В.В., Рахманов В.В., Агеева Е.В., Альчинова А.С., Мешвелиани Е.В. Дисфункция мейбомиевых желез у пациентов с инволюционными нарушениями положения век. *Офтальмологические ведомости.* 2016;9(1):5–12. [Potemkin V.V., Rakhmanov V.V., Ageeva E.V., Al'chinova A.S., Meshveliani E.V. Meibomian gland dysfunction with involutional eyelids malposition. *Oftal'mologicheskie vedomosti = Ophthalmology journal.* 2016;9(1):5–12 (In Russ.)].
7. Kakizaki H., Zhao J., Nakano T., Asamoto K., Zako M., Iwaki M., Miyaishi O. The lower eyelid retractor consists of definite double layers. *Ophthalmology.* 2006;113(12):2346–2350. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.06.017
8. Kakizaki H., Zako M., Kinoshita S., Iwaki M. Posterior Layer Advancement of the Lower Eyelid Retractor in Involutional Entropion Repair. Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery. 2007;23(4):292–295. DOI: 10.1097/IOP.0b013e3180986778
9. Jones L.T., Reeh M.J., Wobig J.L. Senile entropion — a new concept for correction. *Am J Ophthalmol.* 1972;74(2):327–329.
10. Jordan D.R. Ectropion following entropion surgery: an unhappy patient and physician. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 1992;8(1):41–46. DOI: 10.1097/00002341-199203000-00007
11. Seiff S.R., Carter S.R., Tovilla y Canales J.L., Choo P.H. Tarsal margin rotation with posterior lamella superadvancement for the management of cicatricial entropion of the upper eyelid. *Am J Ophthalmol.* 1999;127(1):67–71. DOI: 10.1016/s0002-9394(98)00277-3
12. Wies F.A. Spastic entropion. *Trans Am Acad Ophthalmol Oto.* 1955;59(4):503–506.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Тамбовский филиал ФГАУ «НМИЦ МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Российской Федерации
Иволгина Ирина Валентиновна
заведующая отделением
Рассказовское шоссе, д. 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация

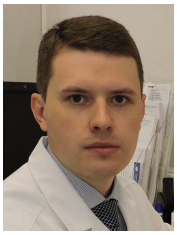
ABOUT THE AUTHOR

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Tambov branch
Ivolgina Irina V.
head of the Department
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-768-773

поступила 26.09.21
was received 26.09.21

Сравнительная оценка влияния положения ИОЛ на показатели аберрометрии после шовной фиксации комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» к радужной оболочке





В.Н. Никитин Д.И. Иванов

АО «Екатеринбергский центр МНТК “Микрохирургия глаза”»
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(4):768–773**

Актуальность. Шовная фиксация дислоцированного комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» (КИКМ) к радужной оболочке широко применяется в настоящее время. Нарушение правильного положения ИОЛ влияет на снижение контрастной чувствительности, появление дисфотопсий и аберраций. Определение зависимости параметров положения ИОЛ с количественными характеристиками аберраций волнового фронта в отсроченном периоде позволит рассмотреть применяемые методы хирургического лечения с позиции влияния на качество зрения. **Цель:** провести сравнительную оценку влияния наклона и децентрации ИОЛ на показатели аберрометрии в отсроченном послеоперационном периоде у пациентов с шовной фиксацией комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» к радужной оболочке. **Пациенты и методы.** Основная группа — 46 глаз, прооперированных в 2014–2016 гг. по поводу дислокации КИКМ методом шовной фиксации к радужной оболочке за 2 дужки. Группа сравнения — 30 глаз с артифакией без шовной фиксации с высокой некорригированной остротой зрения (0,8–1,0). По дизайну исследования показатели обеих групп определяли спустя не менее 5 лет после операции. Все пациенты имели сферические ИОЛ. Определение положения ИОЛ (наклон и децентрация) осуществляли с помощью ОКТ RTVue (Optovue, США), аберрометрию — с использованием OPD-Scan III. Выполняли сравнительную оценку показателей волнового фронта: среднеквадратичную ошибку суммарного волнового фронта (Total RMS), общие внутренние аберрации, аберрации наклона — «tilt», суммарные аберрации высокого порядка «high», аберрации косых лучей («Coma»). **Результаты.** Показатели положения ИОЛ в основной группе: среднее значение угла наклона в горизонтальном меридиане ИОЛ — 3,07 ± 0,35°, в вертикальном меридиане — 2,35 ± 0,25°; децентрация относительно центра немидриатического зрачка в горизонтальном меридиане — 387,0 ± 3,4 мкм, в вертикальном меридиане — 443,0 ± 4,3 мкм. Группа сравнения: среднее значение угла наклона в горизонтальном меридиане ИОЛ — 3,04 ± 0,35°, в вертикальном меридиане — 1,43 ± 0,13°; децентрация относительно центра немидриатического зрачка в горизонтальном меридиане — 190 ± 2,8 мкм, в вертикальном меридиане — 259 ± 3,4 мкм. Показатели аберрометрии в основной группе: Total RMS — 0,52 ± 0,04, общие внутренние аберрации — 0,96 ± 0,04, аберрации наклона «tilt» — 0,31 ± 0,02, суммарные аберрации высокого порядка «high» — 0,29 ± 0,01, аберрации косых лучей «Coma» — 0,201 ± 0,010. Группа сравнения: Total RMS — 0,29 ± 0,03, общие внутренние аберрации — 0,66 ± 0,08, аберрации наклона «tilt» — 0,202 ± 0,020, суммарные аберрации высокого порядка «high» — 0,19 ± 0,07, аберрации косых лучей «Coma» — 0,088 ± 0,010. Различия в сравниваемых группах достоверны ($p < 0,05$). Расчет коэффициента корреляции при сравнении параметров децентрации ИОЛ и количественных характеристик аберраций обнаружил слабую положительную зависимость, что говорит о незначительном влиянии полученных параметров децентрации ИОЛ как на внутренние аберрации, так и на интегральный показатель RMS. **Заключение.** При сравнительной оценке показателей положения ИОЛ (наклон/децентрация) и количества аберраций волнового фронта не выявлено значительной корреляции. Правильное центральное положение ИОЛ снижает аберрации волнового фронта и обеспечивает высокое качество зрения. Метод шовной фиксации КИКМ к радужной оболочке обеспечивает высокий функциональный и качественный результат в отсроченном послеоперационном периоде.

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

Для цитирования: Никитин В.Н., Иванов Д.И. Сравнительная оценка влияния положения ИОЛ на показатели аберрометрии после шовной фиксации комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» к радужной оболочке. *Офтальмология.* 2022;19(4):768–773. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-768-773

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 Influence of the IOL Position on the Aberrometry Parameters after Suture Fixation of the IOL-Capsule Bag Complex to the Iris

V.N. Nikitin, D.I. Ivanov
Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
A. Bardina str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):768–773**

Relevance. Suture fixation of dislocated IOL capsule-sac complexes to the iris is widely used at present. Violation of the correct position of the IOL affects the decrease in contrast sensitivity, the appearance of dysphotopsias and aberrations. Determining the dependence of the parameters of the IOL position on the quantitative characteristics of wave front aberrations in the delayed period will allow us to consider the applied methods of surgical treatment from the position of influencing the quality of vision. **Purpose:** to conduct a comparative assessment of the effect of IOL tilt and decentration on aberrometry indicators in the delayed postoperative period in patients with suture fixation of the IOL capsular-bag complex to the iris. **Patients and methods.** The main group consisted of 46 eyes operated on in 2014–2016 for the dislocation of capsule- bag complex by suture fixation to the iris for 2 arches. Comparison group — 30 eyes with articulation without suture fixation, having high uncorrected visual acuity (0.8–1.0). According to the study design, the indicators of both groups were determined at least 5 years after the operation. All patients had spherical IOLs. The determination of the IOL position (tilt and decentration) was carried out on RTVue OCT (Optovue, USA). Aberrometry was carried out on the OPD-Scan III, a comparative assessment of the wavefront indicators was performed: the mean square error of the total wavefront (Total RMS), general internal aberrations, tilt aberrations — "tilt", total high-order aberrations "high", oblique ray aberrations "Coma". **Results.** Indicators of the IOL position. The main group. The average value of the angle of inclination in the horizontal meridian of the IOL was 3.07 ± 0.35°, in the vertical meridian 2.35 ± 0.25°. The decentration relative to the center of the pupil was 387.0 ± 3.4 mkm in the horizontal meridian, 443.0 ± 4.3 mkm in the vertical meridian. The comparison group. The average value of the angle of inclination in the horizontal meridian of the IOL was 3.04 ± 0.35°, in the vertical meridian 1.43 ± 0.13°. The decentration relative to the center of the pupil was 190.0 ± 2.8 mkm in the horizontal meridian, 259.0 ± 3.4 mkm in the vertical meridian. Aberrometry indicators. The main group: total RMS 0.52 ± 0.04, total internal aberrations 0.96 ± 0.04, tilt aberrations — "tilt" 0.31 ± 0.02, total high-order aberrations "high" 0.29 ± 0.01, oblique ray aberrations "Coma" 0.201 ± 0.010. The comparison group: total RMS 0.29 ± 0.03, total internal aberrations 0.66 ± 0.08, tilt aberrations — ""tilt" 0.202 ± 0.02, total high-order aberrations "high" 0.19 ± 0.07, oblique ray aberrations "Coma" 0.088 ± 0.010.The differences in the compared groups were significant ($p < 0.05$).The calculation of the correlation coefficient, when comparing the parameters of IOL decentration and the quantitative characteristics of aberrations, revealed a weak positive dependence, which indicates a slight influence of the obtained IOL decentration parameters on both internal aberrations and the RMS integral indicator. **Conclusion.** Thus, a comparative assessment of the indicators of the IOL position (tilt / decentration) and the number of wave front aberrations did not reveal a significant correlation. The correct central position of the IOL reduces wavefront aberrations and ensures high quality of vision. The method of suture fixation of the capsule-bag complexes to the iris provides a high functional and qualitative result in a delayed period.

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

For citation: Nikitin V.N., Ivanov D.I. Comparative Assessment of the Influence of the IOL Position on the Aberrometry Parameters after Suture Fixation of the IOL-Capsule Bag Complex to the Iris. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):768–773. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-768-773

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]. В настоящее время факоэмульсификация рассматривается как высокоэффективное и прогнозируемое вмешательство, а в ряде случаев позиционируют данную операцию в том числе как вариант рефракционной хирургии [2, 3]. Неосложненная операция, как правило, обеспечивает высокий функциональный результат, быстрое восстановление и минимальную реабилитацию.

В вопросе о качестве зрения пациента офтальмохирург должен учитывать такие важные элементы, как контрастная чувствительность, глубина фокуса при зрении вдаль/вблизи, различные фотические феномены при разном уровне освещения[1].

Доказанным фактом влияния на качество зрения является наличие оптических аберраций.

Аберрация — это любое угловое отклонение узкого параллельного пучка света от точки идеального пересечения с сетчаткой в центре фовеолы при его прохождении через всю оптическую систему глаза [4]. Другими словами, оптическая аберрация возникает в результате искажения изображения, когда лучи света не подчиняются законам, описывающим идеальные оптические системы.

Глаз человека не является безупречным с точки зрения оптики, и даже при остроте зрения 1,0 на сетчатке может

[1] Holladay J.T. Quality of Vision: Essential Optics for the Cataract and Refractive Surgeon. Slack Incorporated; 2006. P. 2–5.

формироваться более крупное и асимметричное изображение, вызванное различным диаметром зрачка [4, 5]. С увеличением размера зрачка растет количество аберраций.

Особенностью строения глаза с точки зрения оптической системы являются также:

- несовпадение оптической и зрительной осей («угол альфа» около 5 градусов) [6];
- наклон и децентрация оптических центров роговицы и хрусталика [7];
- подвижность глаза, изменение размера зрачка, связанное с различным уровнем освещения и аккомодацией, а также изменение положения центра зрачка, сопровождающее эти явления [8].

При прохождении идеального сферического волнового фронта через такую несовершенную оптическую систему происходит его изменение.

Волновая аберрация — это разница между сферическим волновым фронтом и реальным волновым фронтом[2]. Сравнение параметров этих волн, как правило, осуществляется на уровне зрачка [9]. Если реальный волновой фронт опережает идеальный, волновая аберрация считается положительной, в противном случае — отрицательной. Волновые аберрации являются небольшими величинами и обычно выражаются в микрометрах.

Чтобы стандартизировать и иметь возможность сравнивать различные аберрации волнового фронта, принято представлять их в виде ряда математических полиномиальных функций разных порядков. Наиболее часто используют полиномиальные ряды Цернике и Тейлора [10].

Количественной характеристикой погрешностей оптической системы является RMS (Root mean square) — среднеквадратичное значение ошибок отклонения реального волнового фронта от идеального. Данный параметр включает в себя все аберрации глаза и позволяет оценить их тяжесть [11].

Основные аберрации глаза подразделяются на аберрации низкого порядка (дефокус, регулярный астигматизм), аберрации высокого порядка (сферическая аберрация, искажение, кома, косой астигматизм, другие аберрации высшего порядка), а также на монохроматические и хроматические аберрации [9].

Аберрации низкого порядка (дальнозоркость, миопия и обычный астигматизм) можно исправить при помощи очковой/контактной коррекции. Расфокусировка, размытие изображения, снижение контрастности, возникающие при аберрациях высокого порядка, не поддаются традиционной коррекции [12].

Высокое качество оптической системы возможно, если коэффициенты Цернике близки к нулю, а среднеквадратичное значение ошибок волнового фронта меньше 1/14 длины волны [13].

Несмотря на знания о влиянии аберраций высокого порядка начиная с XIX века, длительное время отсутствовала инструментальная возможность измерения данной погрешности оптической системы, и только начиная с 1990 г. появились датчики, способные оценивать данные параметры [14].

В настоящее время существуют точные анализаторы волнового фронта, основанные на разных принципах [15].

Нарушение правильного расположения ИОЛ внутри глаза (наклон и децентрация) негативно влияет на зрительные функции, вызывая оптические аберрации, а в некоторых случаях снижает остроту зрения [16].

Фиброзирование капсульного мешка при контракционном капсулярном синдроме иногда приводит к значимому нарушению положения ИОЛ [17].

Основным принципом хирургического лечения дислокации комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» (КИКМ) при контракционном капсулярном синдроме является анатомическое восстановление положения ИОЛ, причем используются различные методы фиксации к склере и радужной оболочке [18–22].

Актуальным является оценка качества зрительных функций на основе аберрометрии при использовании определенного метода хирургического лечения контракционного капсулярного синдрома.

Цель исследования: провести сравнительную оценку влияния наклона и децентрации ИОЛ на показатели аберрометрии в отсроченном послеоперационном периоде у пациентов с шовной фиксацией комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» к радужной оболочке.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для решения указанной задачи проанализированы данные аберрометрии 46 пациентов, выделенных в основную группу, после шовной фиксации КИКМ к радужной оболочке вследствие выявленной ранее дислокации смешанного генеза.

Группу сравнения составили 30 пациентов с артифакией без шовной фиксации, имеющие высокую некорригированную остроту зрения (0,8–1,0).

По дизайну исследования показатели обеих групп определяли спустя не менее 5 лет после операции. Пациенты обеих групп имели сферические ИОЛ.

Аберрометрию проводили с помощью прибора OPD-Scan III, работающего по принципу скиаскопии, в виде сканирующего щелевого рефрактометра, позволяющего дифференцировать роговичные и внутренние аберрации.

Была выполнена сравнительная оценка таких показателей волнового фронта, как среднеквадратичная ошибка суммарного волнового фронта (Total RMS), а также внутренние аберрации различных порядков (аберрации наклона — «tilt», суммарные аберрации высокого порядка «high», включающие аберрации кома, трифойл, сферические).

Измерение аберраций проводили при естественном освещении, без мидриаза из-за влияния размера зрачка на выраженность аберраций. Так, при увеличении его размера начинают преобладать аберрации высших порядков. По данным В. Семчишена [23], размер зрачка

[2] Yanoff M., Ducker J.S. Ophthalmology. Fourth edition. Elsevier Saunders; 2014. P. 76–90.

равный 3,22 мм является оптимальным, т.к. в таком случае среднеквадратичное значение ошибок волнового фронта меньше 1/14 длины волны (критерий Марешаля) [24]. И.М. Корниловский и соавт. также упоминают о размере и диафрагмальной функции зрачка как значимом факторе, влияющем на количество аберраций.

Определение положения ИОЛ осуществляли с использованием ОКТ RTVue (Optovue, США) по предложенному методу (заявка на выдачу патента на изобретение RU 2021121464 от 19.07.2021) в двух меридианах.

Из таблицы следует, что основные различия наблюдаются по параметрам децентрации ИОЛ (при f = 46 + 30 – 2 = 74 степенях свободы).

Так как основные различия между группами обнаружены по параметрам децентрации в двух меридианах, в основной группе проведен корреляционный анализ данных для определения взаимосвязи параметров децентрации ИОЛ и количественных характеристик аберраций волнового фронта.

Расчет коэффициента корреляции при сравнении параметров децентрации ИОЛ и количественных характеристик аберраций обнаружил слабую положительную зависимость, что говорит о незначительном влиянии полученных параметров децентрации ИОЛ как на внутренние аберрации, так и на интегральный показатель RMS. Верхние границы значений коэффициента корреляции выявлены при сравнении децентрации в горизонтальном меридиане и «общими внутренними аберрациями высокого порядка» +0,21, а в вертикальном меридиане со значениями «внутренней комы» +0,2.

На диаграмме графически представлено изображение влияния среднеквадратичного значения ошибок волнового фронта (RMS) на максимально корригированную остроту зрения.

Анализ корреляционной зависимости среднеквадратичного значения ошибок волнового фронта (RMS) и максимально корригированной остроты зрения в основной группе показывает слабую отрицательную связь (коэффициент корреляции $r = -0,25$), что подтверждает низкое влияние полученных значений аберраций на итоговую остроту зрения.

Дополнительно у пациентов обеих групп проведена пупиллометрия в фотопических и мезопических условиях. Данные измерения проводили для оценки размера

Таблица 1. Параметры положения ИОЛ в исследуемой группе и группе сравнения

Table 1. Parameters of IOL position in the study group and the comparison group

		Исследуемая группа / Study group $n = 46$	Группа сравнения / Comparison group $n = 30$	Достоверность различий Validity of differences
Наклон Tilt	Горизонтальный меридиан / Horizontal meridian	3,07 ± 0,35°	3,04 ± 0,35°	$p > 0,05$
	Вертикальный меридиан / Vertical meridian	2,35 ± 0,25°	1,43 ± 0,13°	$p < 0,001$
Децентрация IOL decentration	Горизонтальный меридиан / Horizontal meridian	387.0 ± 3,4 мкм	190,0 ± 2,8 мкм	$p < 0,001$
	Вертикальный меридиан / Vertical meridian	443,0 ± 4,3 мкм	259,0 ± 3,4 мкм	$p < 0,001$

Таблица 2. Количественные характеристики аберраций волнового фронта, мкм

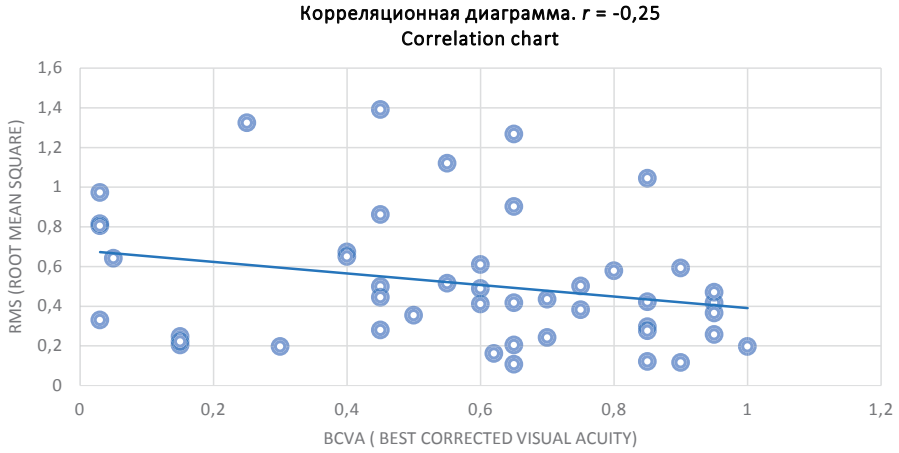
Table 2. Quantitative characteristics of wavefront aberrations, mkm

		Исследуемая группа / Study group $n = 46$	Группа сравнения / Comparison group $n = 30$	Достоверность различий Validity of differences
Total RMS		0,52 ± 0,04	0,29 ± 0,03	$p < 0,001$
Внутренние аберрации Internal aberrations	Общие / Total	0,96 ± 0,04	0,66 ± 0,08	$p < 0,05$
	«Tilt»	0,31 ± 0,02	0,202 ± 0,02	$p < 0,001$
	«Hight»	0,29 ± 0,01	0,19 ± 0,07	$p < 0,05$
	«Coma»	0,201 ± 0,010	0,088 ± 0,010	$p < 0,05$

Таблица 3. Значение коэффициента корреляции при оценке зависимости аберраций волнового фронта и децентрации ИОЛ в основной группе

Table 3. The value of the correlation coefficient when assessing the dependence of wavefront aberrations and IOL decentration in the main group

		Децентрация ИОЛ / IOL decentration	
		Горизонтальный меридиан / Horizontal meridian	Вертикальный меридиан / Vertical meridian
Total RMS		+0,12	+0,13
Внутренние аберрации Internal aberrations	Общие / Total	+0,15	+0,15
	«Tilt»	+0,15	+0,06
	«High»	+0,21	+0,07
	«Coma»	+0,12	+0,2-



и влияния на диафрагмальную функцию зрачка после шовной фиксации КИКМ к радужной оболочке.

Выявлена минимальная разница в размере зрачка при фотопических и мезопических условиях на 5,9 и 3,6 % в основной и группе сравнения соответственно. Экскурсия зрачка при изменении условий освещения в основной группе составила 14 %, а в группе сравнения — 22 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

В современных условиях офтальмохирург при выборе техники при лечении пациентов с дислокацией КИКМ должен учитывать не только возможность анатомического восстановления положения ИОЛ, но и стремиться к достижению наилучшего качества зрения. Неоптимальное положение ИОЛ приводит к снижению контрастной чувствительности, появлению положительных и отрицательных дисфотопсий, а также аберраций волнового фронта. Возможность определения положения ИОЛ и внутренних аберраций при помощи современного оборудования позволяет оценивать результат операции на более высоком уровне.

Наклон и децентрация ИОЛ являются ключевыми параметрами, которые влияют на появление аберраций.

В литературе имеются различные данные относительно возможного изменения положения ИОЛ без ущерба для качества зрения. J. Ale сообщает о допустимом наклоне на 2–3° и децентрации величиной 200–300 мкм [25]. T. Lawu [26] сообщает о децентрации в 500 мкм, вызывающей визуальные симптомы, а более ранние данные компьютерного моделирования демонстрируют значимые зрительные нарушения и появление косого астигматизма при наклоне более 5° и децентрации в 1 мм [27]. D. Madrid-Costa пограничным считает значение 400 мкм децентрации и отмечает, что более критичны к изменению положения мультифокальные и асферические ИОЛ по сравнению со сферическими.

Рассматривая методы склеральной фиксации дислоцированного КИКМ, нужно отметить, что отсутствие визуализации цилиарной борозды, а также неровность и вариабельность ее локализации создают риски непредсказуемого положения гаптических элементов и, как следствие, нарушения положения ИОЛ. D. Berler по результатам УБМ задней камеры после склеральной фиксации ИОЛ в цилиарную борозду обнаружил, что анатомическая точность достигается лишь в 55–73 % случаев [28]. При анализе причин неправильного положения ИОЛ автор отмечал изменчивость проекции цилиарной борозды на склеру и отличный от прямого угол прокола иглой склеры.

Отличием шовной фиксации КИКМ к радужной оболочке является меньший риск наклона оптики ИОЛ, т.к. при фиксации плоскость радужки и комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» совпадают. Однако нужно стремиться к центральному расположению оптики ИОЛ, ориентируясь на центр зрачка.

Для правильной центрации предлагается использовать инъекционную иглу 30G, которую проводят трансскларально в проекции плоской части цилиарного тела. Подводя иглу под комплекс и поддавливая его вверх, становится возможным визуализировать оптическую часть и гаптические элементы ИОЛ. Рекомендуется также отказаться от интраоперационных мидриатиков для более точного позиционирования ИОЛ [Патент RU 2527912, 18.07.2013].

Немаловажным фактором является сохранность должного размера и диафрагмальной функции зрачка после шовной фиксации КИКМ к радужной оболочке. Так, например, увеличение размера зрачка в 2 раза увеличивает сферическую аберрацию в 16 раз [29]. Техника шовной фиксации ИОЛ к радужной оболочке, предложенная Д.И. Ивановым [патент RU 2402997, 25.06.2009], позволяет обеспечить правильную округлую форму зрачка, сохранить диафрагмирующую функцию радужки за счет должного позиционирования шва на радужке и дозированного натяжения при формировании узла

Таблица 4. Диаметр зрачка (мм)

Table 4. Pupil diameter (mm)

		Исследуемая группа / Study group n = 46	Группа сравнения / Comparison group n = 30	Достоверность различий Validity of differences
Размер зрачка Pupil size	Фотопические условия / Photopic conditions	3,56 ± 0,07	3,35 ± 0,09	$p < 0,05$
	Мезопические условия / Mesopic conditions	4,10 ± 0,08	4,25 ± 0,11	$p < 0,05$

(шов располагается на расстоянии 2,5–3,5 мм от зрачкового края, длина стяжка 1–1,5 мм). Полученные данные пупиллометрии в исследовании получили инструментальное подтверждение. Разница по экскурсии зрачка между группами, скорее всего, связана с высокой частотой проявления псевдоэксфолиативного синдрома в основной группе.

ВЫВОДЫ

Таким образом, при сравнительной оценке показателей положения ИОЛ (наклон/децентрация) и количества аберраций волнового фронта не выявлено значительной корреляции.

Правильное центральное положение ИОЛ снижает аберрации волнового фронта и обеспечивает высокое качество зрения.

Метод шовной фиксации КИКМ к радужной оболочке обеспечивает высокий функциональный результат в отсроченном послеоперационном периоде.

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. Piovella M., Colonval S., Kapp A., Reiter J., van Cauwenberge F., Alfonso J. Patient outcomes following implantation with a trifocal toric IOL: twelve-month prospective multicentre study. *Eye (Lond).* 2019;33(1):144–153. DOI: 10.1038/s41433-018-0076-5
3. Kaymak H., Breyer D., Alió J.L., Cochener B. Visual performance with bifocal and trifocal diffractive intraocular lenses: a prospective three-armed randomized multicenter clinical trial. *J Refract Surg.* 2017;33(10):655–662. DOI: 10.3928/1081597X-20170504-04
4. Charman W.N. Optics of human eye Visual optics and instrumentation. Florida: CRC Press, 1991. Ch. 1. P. 1–26.
5. Pallikaris L.G., Panagopoulou S.I., Siganos C.S., Molebny V.V. Objective measurement of wavefront aberrations with and without accommodation. *J Refract Surg.* 2001 Sep-Oct;17(5):S602–607.
6. Uozato H., Guyton D.L. Centering corneal surgical procedures. *Am J Ophthalmol.* 1987 Mar 15;103(3 Pt 1):264–275. Erratum in: Am J Ophthalmol 1987 Jun 15;103(6):852. PMID: 3826233
7. Mester U., Sauer T., Kaymak H. Decentration and tilt of a single-piece aspheric intraocular lens compared with the lens position in young phakic eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Mar;35(3):485–490. DOI: 10.1016/j.jcrs.2008.09.028
8. Wilson M.A., Campbell M.C., Simonet P. The Julius F. Neumueller Award in Optics, 1989: change of pupil centration with change of illumination and pupil size. *Optom Vis Sci.* 1992 Feb;69(2):129–136. DOI: 10.1097/00006324-199202000-00006
9. Atchison D.A. Recent advances in representation of monochromatic aberrations of human eyes. *Clin Exp Optom.* 2004 May;87(3):138–148. DOI: 10.1111/j.1444-0938.2004.tb03166.x. PMID: 15186204
10. Azar D.T., Gatinel D., Thang Hoang-Xuan. Refractive surgery. Second Edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007. P. 10–150.
11. Applegate R.A., Hilmantel G., Howland H.C., Tu E.Y., Starck T., Zayac E.J. Corneal first surface optical aberrations and visual performance. *J Refract Surg.* 2000 Sep-Oct;16(5):507–514.
12. Marcos S. Image quality of the human eye. *Int Ophthalmol Clin.* 2003 Spring;43(2):43–62. DOI: 10.1097/00004397-200343020-00007
13. Marsack J., Milner T., Rylander G., Leach N., Roorda A. Applying wavefront sensors and corneal topography to keratoconus. *Biomed Sci Instrum.* 2002;38:471–476.
14. Atchison D.A. Recent advances in measurement of monochromatic aberrations of human eyes. *Clin Exp Optom.* 2005 Jan;88(1):5–27. DOI: 10.1111/j.1444-0938.2005.tb06659.x
15. Балашевич, Л.И. Рефракционная хирургия. СПб, 2002. 285 с. [Balashevich L.I. Refractive surgery. St. Petersburg, 2002. 285 p. (In Russ.)].
16. 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
17. 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'mologicheskie vedomosti.* 2012;5(3):42–47 (In Russ.)].
18. 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
19. Szurman P., Petermeier K., Aisenbrey S. et al. 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
20. 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
21. 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'noj i refrakcionnoj hirurgii.* 2011;4:23–24. (In Russ.)].
22. 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
23. Семчишен В., Мрохен М., Сайлер Т. Оптические аберрации человеческого глаза и их коррекция. *Рефракционная хирургия и офтальмология.* 2003;3(1):5–13. [Semchishen V., Mrokhen M., Sayler T. Optical aberrations of the human eye and their correction. Refractive surgery and ophthalmology = *Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya.* 2003;3(1):5–13.
24. Marsack J. Applying wavefront sensors and corneal topography to keratoconus. *Biomed. Sci. Instrum.* 2002;38:471–476.
25. 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
26. Lawu T., Mukai K., Matsushima H., Senoo T. Effects of decentration and tilt on the optical performance of 6 aspheric intraocular lens designs in a model eye. *J. Cataract Refract. Surg.* 2019;45:662–668. DOI: 10.1016/j.jcrs.2018.10.049
27. Korynta J., Bok J., Cendelin J., Michalova K. Computer modeling of visual impairment caused by intraocular lens misalignment. *J. Cataract Refract. Surg.* 1999;25:100–105. DOI: 10.1016/S0886-3350(99)80019-4
28. Berler D.K., Friedberg M.A. Scleral fixation of posterior chamber intraocular lens implants combined with vitrectomy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1991;89: 215–228. discussion 228-234
29. Basic and Clinical Science Course, Section 3: Clinical Optics. American Academy of Ophthalmology. 2011–2012.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО «Екатеринбургский центр МНТК "Микрохирургия глаза"»
Иванов Дмитрий Иванович
доктор медицинских наук, заведующий II хирургическим отделением
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация

АО «Екатеринбургский центр МНТК "Микрохирургия глаза"»
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
A. Bardina str., 4A, Ekaterinburg, 620149, Russian Federation

IRTC 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/10.18008/1816-5095-2022-4-774-781

поступила 13.09.22
was received 13.09.22

Недифракционная интраокулярная линза с расширенной глубиной фокуса, формирующая волновой фронт: первый опыт имплантации








К.Б. Першин[1,2] Н.Ф. Пашинова[1,2] А.Ю. Цыганков[1] Е.А. Антонов[1] И.В. Косова[1] Е.А. Корнеева[1]

[1] Офтальмологический центр «Эксимер»
ул. Марксистская, 3, стр. 1, Москва, 109147, Российская Федерация

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2022;19(4):774–781

Цель: анализ краткосрочных клинико-функциональных результатов имплантации новой недифракционной ИОЛ с расширенной глубиной фокуса. **Пациенты и методы.** В исследование вошли 27 пациентов (35 глаз) после билатеральной (8 пациентов) или монолатеральной (19 пациентов) имплантации ИОЛ AcrySof IQ Vivity (Alcon, США) со средним сроком наблюдения 3,8 ± 0,3 (3–5) месяца. Во всех случаях имплантации ИОЛ предшествовала факоэмульсификация катаракты или удаление прозрачного хрусталика с рефракционной целью. Женщины составили 63 % (n = 17), мужчины — 37 % (n = 10). На 24 глазах имплантирована ИОЛ AcrySof IQ Vivity DFTO15, на 11 глазах при наличии клинически значимого (более 1,0 дптр) астигматизма — торические ИОЛ AcrySof IQ Vivity DFT315, DFT415 и DFT515. **Результаты.** Отмечено значимое (p < 0,05) увеличение некорригируемой и максимально корригируемой остроты зрения вдаль и на среднем расстоянии начиная с 1-го дня после операции. При оценке некорригируемой остроты зрения вблизи также отмечено увеличение показателя с 0,31 ± 0,09 до 0,58 ± 0,12 на 1-е сутки после операции, а в дальнейшем — до 0,63 ± 0,13 в срок наблюдения 3 месяца (p < 0,05). Несмотря на некоторое увеличение максимально корригированной остроты зрения вблизи в период наблюдения 3 месяца по сравнению с дооперационным периодом (0,68 ± 0,19 и 0,57 ± 0,16 соответственно), данные различия не были статистически значимыми (p > 0,05). После имплантации ИОЛ показано снижение сферического эквивалента рефракции с –2,75 ± 1,4 в дооперационном периоде до –0,10 ± 0,73 в период наблюдения 3 месяца. У 4 пациентов из 27 (14,8 %) выявлены постоянные или периодические оптические феномены, из них у 2 пациентов (7,4 %) — глэр и у 2 (7,4 %) — гало. Жалобы на трудности при вождении автомобиля в темное время суток пациенты не предъявляли. В 11 случаях из 27 (40,7 %) пациентов потребовалась очковая коррекция для чтения. Несмотря на необходимость очковой коррекции для близи в 40 % случаев, подавляющее большинство пациентов (n = 24; 88,9 %) оценили результат операции как отлично, а трое (11,1 %) — как хорошо. **Заключение.** В настоящей работе представлен первый в России опыт имплантации новой недифракционной интраокулярной линзы с расширенной глубиной фокуса, формирующей волновой фронт, на 35 глазах. Представленные данные свидетельствуют о высокой эффективности данной ИОЛ для коррекции зрения на среднем расстоянии и вдаль и возможности обеспечения функционального зрения вблизи. Имплантация исследуемой ИОЛ ассоциирована с низкой частотой побочных оптических феноменов, таких как гало, глэр и дискомфорт при вождении автомобиля в темное время суток. Применение данной ИОЛ в клинической практике может быть одной из опций для достижения желаемого результата в катарактальной хирургии.

Ключевые слова: катаракта, пресбиопия, мультифокальные ИОЛ, ИОЛ с увеличенной глубиной фокуса, EDOF, Vivity

Для цитирования: Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю., Антонов Е.А., Косова И.В., Корнеева Е.А. Недифракционная интраокулярная линза с расширенной глубиной фокуса, формирующая волновой фронт: первый опыт имплантации. *Офтальмология.* 2022;19(4):774–781. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-774-781

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Non-Diffractive Wavefront-Shaping Intraocular Lens with Extended Depth of Focus: First Implantation Experience

K.B. Pershin[1,2], N.F. Pashinova[1,2], A.Iu. Tsygankov[1], E.A. Antonov[1], I.V. Kosova[1], E.A. Korneeva[1]

[1] "Eximer" Eye Center
Marksistskaya str., 3/1, Moscow, 109147, Russian Federation

[2] 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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):774–781

Purpose. Analysis of short-term clinical and functional results of implantation of a new non-diffractive IOL with expanded depth of focus. **Patients and methods.** The study included 27 patients (35 eyes) after bilateral (8 patients) or monolateral (19 patients) AcrySof IQ Vivity IOL implantation (Alcon, USA) with mean follow-up of 3.8 ± 0.3 (3–5) months. In all cases, IOL implantation was preceded by cataract phacoemulsification or refractive lensectomy. Women accounted for 63 % (n = 17) and men for 37 % (n = 10). AcrySof IQ Vivity DFT015 IOLs were implanted in 24 eyes and toric AcrySof IQ Vivity DFT315, DFT415 and DFT515 IOLs in 11 eyes with clinically significant (more than 1.0 D) astigmatism. **Results.** There was a significant (p < 0.05) increase in distance and intermediate uncorrected and best corrected visual acuity starting from the 1st day after surgery. An increase from 0.31 ± 0.09 to 0.58 ± 0.12 at the 1st day after the operation, and further up to 0.63 ± 0.13 at the follow-up period of 3 months (p < 0.05) was also registered while assessing near uncorrected visual acuity. In spite of some increase of best corrected near visual acuity in the follow-up period of 3 months in comparison with preoperative period (0.68 ± 0.19 and 0.57 ± 0.16, respectively), these differences were not statistically significant (p > 0.05). After IOL implantation, the spherical refractive index was shown to decrease from –2.75 ± 1.4 in the preoperative period to –0.10 ± 0.73 in the follow-up period of 3 months. Permanent or periodic optical phenomena were detected in 4 patients out of 27 (14.8 %), of them 2 patients (7.4 %) had glare and 2 (7.4 %) — halo. Patients did not complain of difficulties in driving in the dark. In 11 oof 27 cases (40.7 %), patients required spectacle correction for reading. In spite of the need for spectacle correction for near vision in 40 % cases, the vast majority of patients (n = 24; 88.9 %) rated the result of surgery as "excellent" and three (11.1 %) as good. **Conclusion.** This work presents the first experience in Russia of implantation of a new non-diffractive intraocular lens with an expanded depth of focus forming a wavefront in 35 eyes. The presented data testify to the high efficacy of this IOL for medium distance and far distance vision correction and to the possibility of providing functional near vision. Implantation of the investigated IOL was associated with a low incidence of adverse optical phenomena, such as halo, glare, and discomfort when driving in the dark. The use of this IOL in clinical practice may be an option to achieve the desired outcome in cataract surgery.

Keywords: cataract, presbyopia, multifocal IOL, IOL with extended depth of focus, EDOF, Vivity

For citation: Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A.Yu., Antonov E.A., Kosova I.V., Korneeva E.A. Non-Diffractive Wavefront-Shaping Intraocular Lens with Extended Depth of Focus: First Implantation Experience. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):774–781. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-774-781

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Благодаря современным формулам для расчета оптической силы интраокулярной линзы (ИОЛ) хирургия катаракты обоснованно считается рефракционной процедурой, при этом высока вероятность того, что при имплантации монофокальной ИОЛ пациенты избавятся от очковой зависимости для зрения вдаль. При необходимости снижения зависимости от очков для зрения вблизи или на среднем расстоянии в последние годы доступны для использования мультифокальные ИОЛ или ИОЛ с увеличенной глубиной фокуса (extended depth of focus = EDOF) [1]. Показано, что трифокальные ИОЛ с наибольшей вероятностью обеспечивают независимость от очковой коррекции на всех трех расстояниях [2–4]. К предполагаемым преимуществам EDOF ИОЛ относится более низкая частота побочных оптических феноменов, таких как гало и глэр, поскольку свет не «расщепляется» для создания нескольких отдельных фокусов [4]. В ряде исследований показано, что зрительные нарушения при использовании дифракционных EDOF ИОЛ (Symfony® Johnson & Johnson Vision, США) незначительно снижаются по сравнению с трифокальными ИОЛ [5–8]. Вместе с тем необходимо отметить, что у пациентов, которым имплантировали монофокальные ИОЛ, частота и тяжесть побочных оптических феноменов ниже по сравнению с мультифокальными или традиционными EDOF ИОЛ [5, 6, 9].

Существует несколько различных подходов, которые использовались для создания EDOF ИОЛ [10]. Один из них включает манипулирование сферической аберрацией (SA), при этом одна ИОЛ была разработана с чередующимися кольцевыми зонами положительной и отрицательной SA в ИОЛ для увеличения глубины фокуса [11, 12]. Известна проблема изменчивости, существующей SA в каждом глазу (что усложняет достижение желаемого эффекта) и в границах, до которых SA может быть изменена до ухудшения качества зрения. Другой подход заключается в использовании дифракционных элементов для создания эффекта EDOF, но, как отмечалось выше, преимущества такой ИОЛ по сравнению с дифракционной мультифокальной были поставлены под сомнение. Третий подход предполагает использование ограничивающей апертуры для увеличения глубины

фокуса — метод, обычно используемый в фотографии [13]. Сложность этого подхода заключается в том, что количество света, попадающего в глаз, может быть значительно уменьшено; в результате этот подход обычно предполагает только монокулярную имплантацию ИОЛ.

В России с октября 2021 года зарегистрирована новая недифракционная ИОЛ с расширенной глубиной фокуса AcrySof IQ Vivity (Alcon, США). В нашей клинике впервые данную ИОЛ имплантировали в марте 2022 года. По данным D. Tognetto и соавт., ИОЛ поглощает УФ-излучение и фильтрует синий спектр света, а при ее изготовлении использована технология формирования волнового фронта X-WAVE, позволяющая использовать практически всю входящую энергию света на протяжении всего диапазона зрения [14]. Показано, что имплантация данной ИОЛ ассоциирована с высокой экономической эффективностью при коррекции пресбиопии [15]. В доступной литературе количество работ, посвященных результатам имплантации данной ИОЛ, ограничено, а в отечественной офтальмологической литературе такие работы отсутствуют.

Цель работы — анализ краткосрочных клинико-функциональных результатов имплантации новой недифракционной ИОЛ с расширенной глубиной фокуса.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 27 пациентов (35 глаз) после билатеральной (8 пациентов) или монолатеральной (19 пациентов) имплантации ИОЛ AcrySof IQ Vivity (Alcon, США) со средним сроком наблюдения 3,8 ± 0,3 (3–5) месяца. Исследование проведено в период с марта по сентябрь 2022 года. Женщины составили 63 % (n = 17), мужчины — 37 % (n = 10). Во всех случаях имплантации ИОЛ предшествовала факоэмульсификация катаракты или удаление прозрачного хрусталика с рефракционной целью. Средний возраст пациентов составил 58,3 ± 8,1 (41–83) года.



Рис. 1. Внешний вид ИОЛ AcrySof IQ Vivity

Fig. 1. IOL AcrySof IQ Vivity appearance

Всем пациентам выполнено комплексное стандартное и специальное офтальмологическое обследование. В предоперационном периоде проводили оценку аксиальной длины глаза, глубины передней камеры, сферического и цилиндрического компонента рефракции, некорригированной (НКОЗ) и максимально корригированной (МКОЗ) остроты зрения вблизи (40 см) (НКОЗб/МКОЗб), на среднем расстоянии (80 см) (НКОЗс/МКОЗс) и вдаль (5 метров) (НКОЗд/МКОЗд), внутриглазного давления (ВГД). В послеоперационном периоде указанные выше параметры изучали в сроки 1 день, 1 неделя, 1 и 3 месяца. Для оценки субъективных жалоб пациентов применяли опросник, разработанный Н.Э. Темировым и соавт., использованный нами ранее [7, 16, 17].

Оперативное вмешательство (факоэмульсификация катаракты или удаление прозрачного хрусталика) проводили по стандартной методике с использованием приборов Infiniti (Alcon Laboratories, США) и Stellaris Elite под капельной анестезией. Во всех случаях применяли роговичный разрез 1,8 мм. Расчет оптической силы ИОЛ выполняли с помощью формул SRK/T и Barrett Universal II. Для анализа по формуле Barrett Universal II использовали online-калькулятор с сайта Asia-Pacific Association of Cataract & Refractive Surgeons. Во всех случаях планировали эмметропию. На 24 глазах была имплантирована ИОЛ AcrySof IQ Vivity DFT015, на 11 глазах при наличии клинически значимого (более 1,0 дптр) астигматизма — торические ИОЛ AcrySof IQ Vivity DFT315, DFT415 и DFT515. Для всех ИОЛ диапазон оптической силы составил от +15,0 до +30,0 дптр.

ИОЛ AcrySof IQ Vivity (рис. 1) — гибкая двояковыпуклая моноблочная ИОЛ, выполненная из гидрофобного акрилата и метакрилатного сополимера с фильтрами ультрафиолетового и синего спектра света. ИОЛ пропускает 10 % света с длиной волны 401 нм. Её рефракционный индекс составляет 1,55, общая длина — 13,0 мм, а диаметр оптической части — 6,0 мм. На передней поверхности ИОЛ расположен элемент с технологией формирования волнового фронта X-WAVE®.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием приложения Microsoft Excel 2010 и статистической программы Statistica 10.1 (StatSoft, США). Проведен расчет среднего арифметического значения (M), стандартного отклонения от среднего арифметического значения (SD), минимальных (min) и максимальных (max) значений. Для оценки достоверности полученных результатов при сравнении средних показателей использовался t-критерий Стьюдента, при сравнении частот встречаемости признака — точный критерий Фишера. Различия между выборками считали достоверными при $p < 0,05$, доверительный интервал 95 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Остроту зрения пациентов вблизи, на среднем расстоянии и вдаль определяли в сроки 1 день, 1 неделя, 1 и 3 месяца после операции (рис. 2–7).

В исследуемой группе больных отмечено значимое ($p < 0,05$) увеличение некорригируемой и максимально корригируемой остроты зрения вдаль и на среднем расстоянии начиная с 1-го дня после операции. При оценке некорригируемой остроты зрения вблизи также отмечено увеличение показателя с 0,31 ± 0,09 до 0,58 ± 0,12 на 1-е сутки после операции, а в дальнейшем — до 0,63 ± 0,13 в срок наблюдения 3 месяца ($p < 0,05$). Несмотря на некоторое увеличение максимально корригированной остроты зрения вблизи в период наблюдения 3 месяца по сравнению с дооперационным периодом (0,68 ± 0,19 и 0,57 ± 0,16 соответственно), данные различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$).

После имплантации ИОЛ AcrySof IQ Vivity показано снижение сферического эквивалента рефракции с –2,75 ± 1,4 в дооперационном периоде до –0,10 ± 0,73 в период наблюдения 3 месяца. При наличии клинически значимого астигматизма имплантировали торическую ИОЛ AcrySof IQ Vivity, при этом отмечено снижение цилиндрического компонента рефракции с 1,49 ± 0,89 (по модулю) до 0,54 ± 0,31 (по модулю) в период наблюдения 3 месяца. Во всех случаях имела место ротационная стабильность имплантированной ИОЛ.

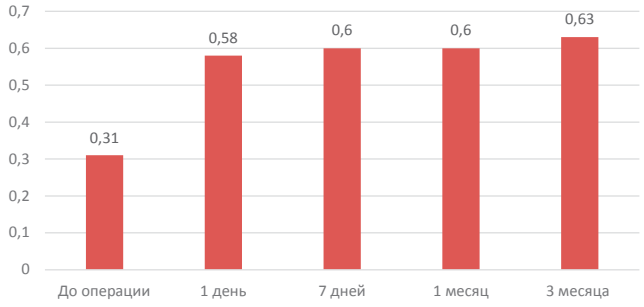


Рис. 2. НКОЗб после имплантации ИОЛ AcrySof IQ Vivity

Fig. 2. UCNVA after AcrySof IQ Vivity implantation

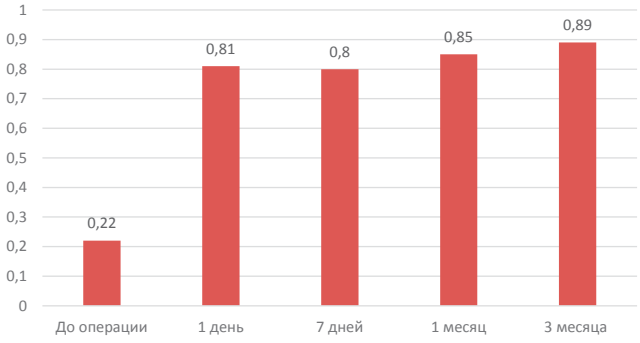


Рис. 3. НКОЗс после имплантации ИОЛ AcrySof IQ Vivity

Fig. 3. UCIVA after AcrySof IQ Vivity implantation

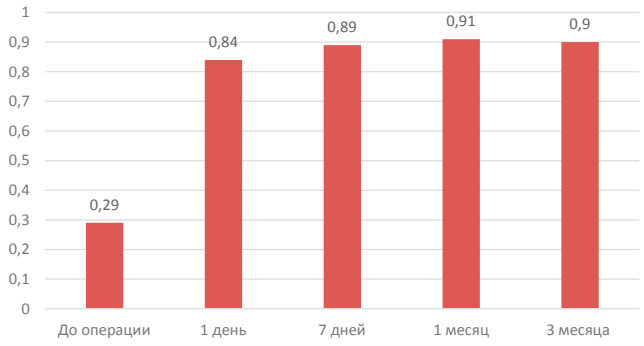


Рис. 4. НКОЗд после имплантации ИОЛ AcrySof IQ Vivity

Fig. 4. UCDVA after AcrySof IQ Vivity implantation

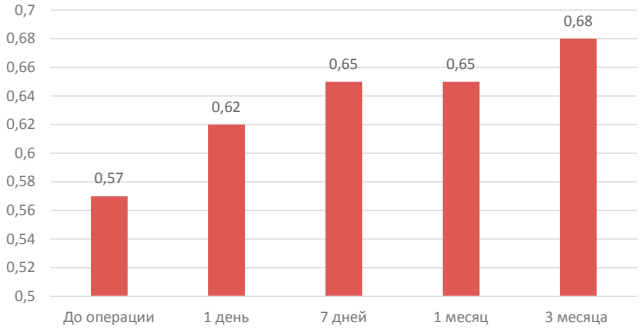


Рис. 5. МКОЗб после имплантации ИОЛ AcrySof IQ Vivity

Fig. 5. BCNVA after AcrySof IQ Vivity implantation

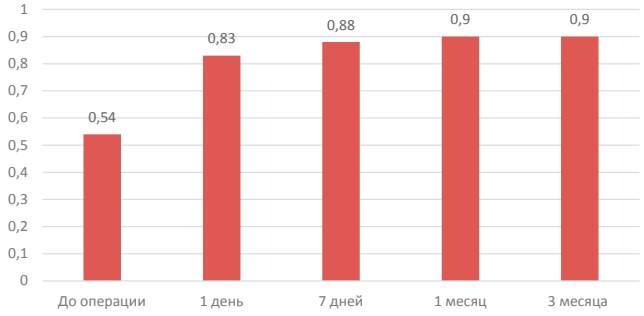


Рис. 6. МКОЗс после имплантации ИОЛ AcrySof IQ Vivity

Fig. 6. BCIVA after AcrySof IQ Vivity implantation

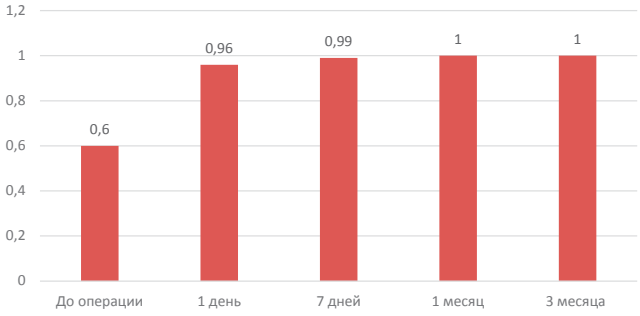


Рис. 7. МКОЗд после имплантации ИОЛ AcrySof IQ Vivity

Fig. 7. UCDVA after AcrySof IQ Vivity implantation

Монокулярная кривая дефокуса (острота зрения по шкале logMAR) через 3 месяца после хирургического вмешательства представлена на рисунке 8. В случае бинокулярной коррекции проводили оценку остроты зрения отдельно для каждого глаза. Максимальная острота зрения от –0,02 до 0,02 logMAR, что соответствует остроте зрения 0,9–1,0 в десятичной системе измерения, показана для глубины фокуса между 0,0 и –1,5 дптр (между средним и дальним расстоянием). На ближнем расстоянии (глубина фокуса от –2,0 до –3,0 дптр) острота зрения снизилась и составила от 0,08 до 0,43 logMAR (в среднем 0,18 logMAR = 0,63 в десятичной системе измерения). Результаты анализа кривой дефокуса свидетельствуют о некотором преимуществе имплантации данной ИОЛ для коррекции остроты зрения вдаль и на промежуточном расстоянии.

У всех пациентов удалось провести оценку субъективных жалоб по приведенному ранее опроснику. У 4 пациентов из 27 (14,8 %) выявлены постоянные или периодические оптические феномены, из них у 2 пациентов (7,4 %) глэр и у 2 (7,4 %) — гало. Жалобы на трудности при вождении автомобиля в темное время суток пациенты не предъявляли. В 11 случаях из 27 (40,7 %) пациентам потребовалась очковая коррекция для чтения. Несмотря на необходимость очковой коррекции для близи в 40 % случаев, подавляющее большинство пациентов (n = 24; 88,9 %) оценили результат операции как отлично, а трое (11,1 %) — как хорошо. Все 25 пациентов из 27 (92,6 %) порекомендовали бы имплантацию данной ИОЛ своим знакомым и родственникам.

Внешний вид имплантированной ИОЛ через 1 месяц после операции представлен на рисунке 9. В исследуемой когорте пациентов интраоперационные осложнения не выявлены. В раннем послеоперационном периоде на 3 глазах (8,6 %) диагностирован десцеметит, что потребовало проведения локальной консервативной терапии с благоприятным исходом.

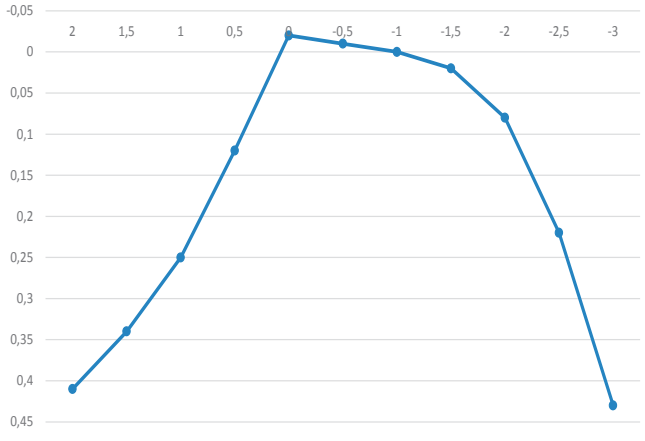


Рис. 8. Монокулярная кривая дефокуса при имплантации ИОЛ AcrySof IQ Vivity (шкала logMAR)

Fig. 8. Monocular defocus curve after IOL AcrySof IQ Vivity implantation (logMAR scale)

Возросшие за последние годы ожидания пациентов от хирургии катаракты диктуют новые требования к выбору моделей ИОЛ. В данной работе представлен собственный опыт-анализ имплантации новой недифракционной ИОЛ с расширенной глубиной фокуса у 27 пациентов (35 глаз) с периодом наблюдения 3 месяца.

В рамках неинтервенционного исследования, опубликованного K.J. Gundersen и соавт. в 2021 г., проведена оценка рефракции, остроты зрения и качества зрения, достигнутых после двусторонней имплантации интраокулярной линзы для коррекции пресбиопии с формированием волнового фронта между 3 и 12 мес. после операции. Всего в исследование вошли 40 пациентов. Статистически значимой разницы между некорригированной и максимально корригированной остротой зрения ни на одном расстоянии не определено. Среднее значение бинокулярной остроты logMAR составило –0,07 ± 0,07 на расстоянии 4 м, 0,00 ± 0,07 на расстоянии 66 см и 0,07 ± 0,11 на расстоянии 40 см. Некорригированная фотопическая низкоконтрастная острота зрения была статистически значимо лучше без бликов (0,09 ± 0,10) по сравнению с наличием бликов (0,44 ± 0,21, p < 0,01). Более 95 % пациентов сообщили, что гало, глэр и вспышки звезд «совсем не беспокоят» или беспокоят «немного». Авторы заключили, что имплантация ИОЛ AcrySof IQ Vivity обеспечивает хорошее зрение вдаль и на среднем расстоянии, а также функциональное зрение вблизи, что сочетается с низким уровнем побочных оптических феноменов [18]. Схожие данные получены и в нашей работе через 3 месяца наблюдений.

В работе A. Arrigo и соавт. проведена оценка результатов имплантации ИОЛ AcrySof IQ Vivity у 54 пациентов (108 глаз) с максимальным периодом наблюдения 3 месяца. Интра- и послеоперационных осложнений не определено. В 28 % случаев имплантировали торическую ИОЛ,

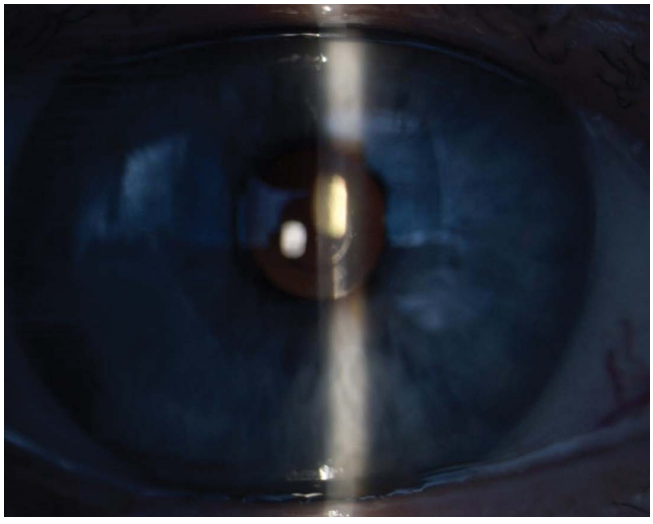


Рис. 9. Визуализация имплантированной ИОЛ AcrySof IQ Vivity по данным биомикроскопии через 1 месяц после операции

Fig. 9. Visualization of the implanted AcrySof IQ Vivity IOL by biomicroscopy 7 days after surgery

что соответствует нашим данным. Авторы отмечают улучшение корригированной остроты зрения с 0,4 ± 0,3 до 0,0 ± 0,0 logMAR ($p < 0,01$). Рефракционный результат был очень хорошим для зрения вдаль и на среднем расстоянии, тогда как для зрения вблизи требовалась очковая коррекция не менее +1,0 D. Средний балл качества зрения составил 15,5 ± 6,5 [19]. В нашей работе у 40 % пациентов также потребовалась дополнительная коррекция для чтения.

T. Van Amelsfort и соавт. опубликовали результаты собственных наблюдений за 22 пациентами (44 глаза) после бинокулярной имплантации ИОЛ AcrySof IQ Vivity. Средние бинокулярные показатели НКОЗд, НКОЗс и НКОЗб составили –0,07 ± 0,10, 0,04 ± 0,09 и 0,23 ± 0,12 logMAR, соответственно. Процент глаз в пределах ± 1,0 диоптрий (D) и ± 0,5 D от цели составил 100 и 95 % для доминантного глаза и 100 и 86 % для недоминантного глаза соответственно. Кривая бинокулярного дефокуса была лучше, чем 0,10 logMAR в диапазоне от –2,0 до +0,5 D. Процент пациентов, которые сообщили, что не используют или редко используют очки для дали, промежуточного и близкого расстояния, составил 96, 68 и 38 % соответственно. Процент пациентов, которые не испытывали побочных оптических феноменов в виде гало, глэр или вспышек звезд, составил 91, 91 и 100 % соответственно. Результаты анкетирования пациентов с использованием опросника Catquest-9SF показали высокую удовлетворенность пациентов повседневной жизнью [20]. В нашей работе получены схожие клинико-функциональные результаты, при этом использовали отечественный опросник для пациентов после хирургии катаракты.

T. Kohnen и соавт. провели анализ собственных результатов имплантации ИОЛ AcrySof IQ Vivity у 16 пациентов (32 глаза). Средний сферический эквивалент составил –0,16 ± 0,37 D через 3 месяца после операции. Бинокулярная некорригированная острота зрения вдаль, на среднем расстоянии и вблизи составила 0,01 ± 0,05 logMAR на расстоянии 4 м, 0,05 ± 0,05 logMAR на расстоянии 80 см, 0,07 ± 0,06 logMAR на расстоянии 66 см и 0,25 ± 0,11 logMAR на расстоянии 40 см, соответственно. Несмотря на незначительные оптические явления, 88 % пациентов выбрали бы ту же линзу. 63 % пациентов сообщили об отсутствии оптических явлений вообще. Контрастная чувствительность составила 1,25 ± 0,41 logCS (фотопическая), 0,96 ± 0,24 logCS (мезопическая) и 0,93 ± 0,24 (мезопический + блики) [21]. В нашем исследовании показана высокая степень независимости от очковой коррекции вдаль и на среднем расстоянии, низкая частота побочных оптических феноменов. Однако оценку контрастной чувствительности не проводили.

В работу L. Fernández-Vega-Cueto и соавт. вошли 30 пациентов, которым выполнили билатеральную имплантацию ИОЛ AcrySof IQ Vivity. Через 6 месяцев наблюдений отмечена удовлетворительная острота зрения (0,1 logMAR или выше). Средняя острота зрения составила выше 0,2 logMAR между +1,00 и –2,00 D при оценке кривой дефокуса. Авторы заключили, что имплантация ИОЛ AcrySof IQ Vivity обеспечивает хорошее оптическое и зрительное качество на расстоянии и расширенный диапазон фокуса приблизительно 2,00 D, что приводит к достижению оптимальной или функциональной остроты зрения на расстоянии до 40–50 см. Частота определения гало была относительно низкой, но выше, чем для монофокальных ИОЛ [22]. В нашем исследовании получены схожие результаты в период наблюдения 3 месяца.

Интересные данные по сравнению результатов имплантации ИОЛ AcrySof IQ Vivity у пациентов с сопутствующей офтальмологической патологией и без таковой представлены в работе L.A. Rementería-Capelo и соавт. В каждую группу были включены 25 пациентов. Монокулярная НКОЗд была лучше в контрольной группе (–0,01 ± 0,07) по сравнению с исследуемой (0,03 ± 0,08), p = 0,027. Других статистически значимых различий в КОЗд не было, при этом бинокулярная острота без коррекции составила –0,06 ± 0,06 в контрольной группе и –0,05 ± 0,06 в группе исследования. Бинокулярные дефокусные кривые были одинаковыми в обеих группах. 96 % глаз находились в пределах ±0,50 D от целевой рефракции. 70 % пациентов в контрольной группе сообщили об отсутствии гало по сравнению с 40 % в исследуемой группе, $p = 0,047$. В обеих группах 40 % пациентов констатировали, что полностью не зависят от очков, а остальным 60 % постоянно или часто требуются очки для зрения вблизи. Все пациенты отметили, что они вполне или очень довольны своим зрением [23]. Отсутствие значимых различий между группами показано и в работе S. Jeon и соавт. при сравнении пациентов с эпиретинальной мембраной легкой степени выраженности и без таковой. В обеих группах имплантирована ИОЛ AcrySof IQ Vivity [24]. В нашу работу были включены только пациенты без сопутствующей офтальмологической патологии, за исключением возрастной катаракты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе представлен первый в России опыт имплантации новой недифракционной интраокулярной линзы с расширенной глубиной фокуса, формирующей волновой фронт, на 35 глазах. Представленные данные свидетельствуют о высокой эффективности данной ИОЛ для коррекции зрения на среднем расстоянии и вдаль с возможностью обеспечения функционального зрения вблизи. Имплантация исследуемой ИОЛ ассоциирована с низкой частотой побочных оптических феноменов, таких как гало, глэр и дискомфорт при вождении автомобиля в темное время суток. Применение данной ИОЛ в клинической практике может быть одной из опций для достижения желаемого результата в катарактальной хирургии.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Першин К.Б. — концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование.
Пашинова Н.Ф. — концепция и дизайн исследования, редактирование.
Цыганков А. Ю. — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.
Антонов Е.А. — сбор и обработка материала.
Косова И.В. — сбор и обработка материала.
Корнеева Е.А. — сбор и обработка материала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Коновалова М.М., Цыганков А.Ю., Коновалов М.Е. Интраокулярная коррекция пресбиопии методом имплантации мультифокальных линз. Обзор литературы. *Acta biomedica scientifica*. 2019;4(4):41–55. [Pershin K.B., Pashinova N.F., Konovalova M.M., Tsygankov A.Yu., Konovalov M.E. Multifocal intraocular lenses implantation in presbyopia correction. Literature review. *Acta biomedica scientifica*. 2019;4(4):41–55 (In Russ.)]. DOI: 10.29413/ABS.2019-4.4.6
2. Rodov L., Reitblat O., Levy A., Assia E.I., Kleinmann G. Visual outcomes and patient satisfaction for trifocal, extended depth of focus and monofocal intraocular lenses. *J Refract Surg*. 2019;35(7):434–440. DOI: 10.3928/1081597X-20190618-01
3. Pedrotti E., Carones F., Talli P., Bonacci E., Selvi F., Galzignato A., Besutti A., De Gregorio A., Marchini G. Comparative analysis of objective and subjective outcomes of two different intraocular lenses: trifocal and extended range of vision. *BMJ Open Ophthalmol*. 2020;5:e000497. DOI: 10.1136/bmjophth-2020-000497
4. Hovanesian J.A., Jones M., Allen Q. The PanOptix trifocal IOL vs the ReSTOR 2.5 active focus and ReSTOR 3.0-add multifocal lenses: a study of patient satisfaction, visual disturbances, and uncorrected visual performance. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:983–990. DOI: 10.2147/OPTH.S285628
5. Monaco G., Gari M., Di Censo F., Poscia A., Ruggi G., Scialdone A. Visual performance after bilateral implantation of 2 new presbyopia-correcting intraocular lenses: trifocal versus extended range of vision. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43(6):737–747. DOI: 10.1016/j.jcrs.2017.03.037
6. Cochener B., Boutillier G., Lamard M., Auberger-Zagnoli C. A comparative evaluation of a new generation of diffractive trifocal and extended depth of focus intraocular lenses. *J Refract Surg*. 2018;34(8):507–514. DOI: 10.3928/1081597X-20180530-02
7. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю., Антонов Е.А. Первый опыт имплантации мультифокальной и торической интраокулярной линзы с увеличенной глубиной фокуса (анализ краткосрочных результатов). *Офтальмология*. 2021;18(3):408–414. [Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A.Yu., Antonov E.A. First Experience of Multifocal and Toric Extended Depth of Focus Intraocular Lenses Implantation (Short-Term Analysis). Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya*. 2021;18(3):408–414 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2021-3-408-414
8. Singh B., Sharma S., Dadia S., Bharti N., Bharti S. Comparative Evaluation of Visual Outcomes After Bilateral Implantation of a Diffractive Trifocal Intraocular Lens and an Extended Depth of Focus Intraocular Lens. *Eye Contact Lens*. 2020;46(5):314–318. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000637
9. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю., Корнеева Е.А. Анализ эффективности и безопасности имплантации новой асферической гидрофобной акриловой монофокальной ИОЛ в краткосрочном периоде наблюдения. *Офтальмология*. 2021;18(4):845–851. [Pershin K.B., Pashinova N.F., Tsygankov A.I., Korneeva E.A. Efficacy and Safety Analysis of the New Aspheric Hydrophobic Acrylic Monofocal IOL Implantation at Short-Term Follow-Up. *Ophthalmology in Russia*. = *Oftal'mologiya*. 2021;18(4):845–851 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2021-4-845-851
10. Kohnen T., Suryakumar R. Extended depth-of-focus technology in intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2020;46(2):298–304. DOI: 10.1097/j.jcrs.0000000000000109
11. Ruiz-Mesa R., Blanch-Ruiz J., Ruiz-Santos M., Montés-Micó R. Optical and visual quality assessment of an extended depth-of-focus intraocular lens based on spherical aberration of different sign. *Int Ophthalmol*. 2021;41(3):1019–1032. DOI: 10.1007/s10792-020-01659-z
12. Savini G., Balducci N., Carbonara C., Rossi S., Altieri M., Frugis N., Zappulla E., Bellucci R., Alessio G. Functional assessment of a new extended depth-of-focus intraocular lens. *Eye (Lond)*. 2019;33(3):404–410. DOI: 10.1038/s41433-018-0221-1
13. Hooshmand J., Allen P., Huynh T., Chan C., Singh R., Moshegov C., Agarwal S., Thornell E., Vote B.J. Small aperture IC-8 intraocular lens in cataract patients: achieving extended depth of focus through small aperture optics. *Eye (Lond)*. 2019;33(7):1096–1103. DOI: 10.1038/s41433-019-0363-9
14. Tognetto D., Giglio R., De Giacinto C., Pastore M.R., Cirigliano G., Piñero D.P, Turco G. Profile of a new extended range-of-vision IOL: a laboratory study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022;260(3):913–916. DOI: 10.1007/s00417-021-05426-3
15. Bala C., Athanasiov P., Holland J., Dhariwal M., Gupta A., Rathi H. A Cost-Effectiveness Analysis of ACrySof IQ Vivity Intraocular Lens (IOL) from Private Health Fund Perspective in Australia. *Clin Ophthalmol*. 2022;16:2403–2412. DOI: 10.2147/OPTH.S370420.
16. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Коновалова М.М., Цыганков А.Ю., Коновалов М.Е., Темиров Н.Э. Анализ краткосрочных результатов имплантации новой моноблочной асферической дифракционной трифокальной интраокулярной линзы. *Офтальмология*. 2019;16(1):19–25. [Pershin K.B., Pashinova N.F., Konovalova M.M., Tsygankov A.Yu., Konovalov M.E., Temirov N.E. Short Term Analysis of New Single-Piece Aspheric Diffractive Trifocal Intraocular Lens Implantation. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologija*. 2019;16(1):19–25 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2019-1-19-25
17. Темиров Н.Э., Темиров Н.Н. Субъективные ощущения пациентов после имплантации различных моделей мультифокальных интраокулярных линз. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2015;15(1):43–48. [Temirov N.E., Temirov N.N. Subjective complaints following implantation of various multifocal intraocular lenses. Cataractal and refractive surgery = *Kataraktal'naja i refrakcionnaja hirurgija*. 2015;15(1):43–48 (In Russ.)].
18. Gundersen K.G., Potvin R. Clinical Outcomes and Quality of Vision Associated with Bilateral Implantation of a Wavefront Shaping Presbyopia Correcting Intraocular Lens. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:4723–4730. DOI: 10.2147/OPTH.S342947
19. Arrigo A., Gambaro G., Fasce F., Aragona E., Figini I., Bandello F. Extended depth-of-focus (EDOF) AcrySof® IQ Vivity® intraocular lens implant: a real-life experience. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(9):2717–2722. DOI: 10.1007/s00417-021-05245-6
20. van Amelsfort T., Webers V.S.C., Bauer N.J.C., Clement L.H.H., van den Biggelaar F.J.H.M., Nuijts R.M.M.A. Visual outcomes of a new nondiffractive extended depth-of-focus intraocular lens targeted for minimonovision: 3-month results of a prospective cohort study. *J Cataract Refract Surg*. 2022;48(2):151–156. DOI: 10.1097/j.jcrs.0000000000000825
21. Kohnen T., Petermann K., Böhm M., Hemkeppler E., Ahmad W., Hinzelmann L., Pawlowicz K., Jandewerth T., Lwowski C. Nondiffractive wavefront-shaping extended depth-of-focus intraocular lens: visual performance and patient-reported outcomes. *J Cataract Refract Surg*. 2022;48(2):144–150. DOI: 10.1097/j.jcrs.0000000000000826
22. Fernández-Vega-Cueto L., Madrid-Costa D., Alfonso-Bartolozzi B., Vega F., Millán M.S., Alfonso J.F. Optical and Clinical Outcomes of an Extended Range of Vision Intraocular Lens. *J Refract Surg*. 2022;38(3):168–176. DOI: 10.3928/1081597X-20220104-01
23. Rementería-Capelo L.A., Lorente P., Carrillo V., Sánchez-Pina J.M., Ruiz-Alcocer J., Contreras I. Patient Satisfaction and Visual Performance in Patients with Ocular Pathology after Bilateral Implantation of a New Extended Depth of Focus Intraocular Lens. *J Ophthalmol*. 2022 Apr 28;2022:4659309. DOI: 10.1155/2022/4659309
24. Jeon S., Choi A., Kwon H. Clinical outcomes after implantation of extended depth-of-focus AcrySof® Vivity® intraocular lens in eyes with low-grade epiretinal membrane. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022 Jul 7. DOI: 10.1007/s00417-022-05751-1. Epub ahead of print

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Офтальмологический центр «Эксимер»
Академия последипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Першин Кирилл Борисович
доктор медицинских наук, профессор, медицинский директор сети клиник, профессор кафедры офтальмологии
ул. Марксистская, 3, стр. 1, Москва, 109147, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

"Eximer" Eye Center
Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia
Pershin Kirill B.
MD, PhD, Professor, medical director, ophthalmology faculty Professor
Marksistskaya str., 3/1, Moscow, 109147, Russian Federation
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

Офтальмологический центр «Эксимер»
кафедра офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Пашинова Надежда Федоровна
доктор медицинских наук, главный врач, профессор кафедры офтальмологии
ул. Марксистская, 3, стр. 1, Москва, 109147, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

"Eximer" Eye Center
Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia
Pashinova Nadezhda F.
MD, PhD, Professor, medical director, ophthalmology faculty Professor
Marksistskaya str., 3/1, Moscow, 109147, Russian Federation
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

Офтальмологический центр «Эксимер»
Цыганков Александр Юрьевич
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог, научный референт медицинского директора сети клиник
ул. Марксистская, 3, стр. 1, Москва, 109147, Российская Федерация

"Eximer" Eye Center
Tsygankov Alexander Yu.
PhD, scientific advisor, ophthalmologist
Marksistskaya str., 3/1, Moscow, 109147, Russian Federation

Офтальмологический центр «Эксимер»
Антонов Евгений Андреевич
врач-офтальмолог
ул. Марксистская, 3, стр. 1, Москва, 109147, Российская Федерация

"Eximer" Eye Center
Antonov Evgeny A.
ophthalmologist
Marksistskaya str., 3/1, Moscow, 109147, Russian Federation

Офтальмологический центр «Эксимер»
Косова Ирина Владимировна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог
ул. Марксистская, 3, стр. 1, Москва, 109147, Российская Федерация

"Eximer" Eye Center
Kosova Irina V.
PhD, ophthalmologist
Marksistskaya str., 3/1, Moscow, 109147, Russian Federation

Офтальмологический центр «Эксимер»
Корнеева Екатерина Антоновна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог
ул. Марксистская, 3, стр. 1, Москва, 109147, Российская Федерация

"Eximer" Eye Center
Korneeva Ekaterina A.
PhD, ophthalmologist
Marksistskaya str., 3/1, Moscow, 109147, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-782-788

поступила 01.11.22
was received 01.11.22

Частота и клиническое течение ретинальных осложнений внутрикамерного применения цефуроксима в хирургии катаракты





С.Н. Светозарский[1,2] А.Н. Андреев[2] А.В. Швайкин[2]

[1] ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства
Нижневолжская набережная, 2, Нижний Новгород, 603001, Российская Федерация

[2] ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
пл. Минина и Пожарского, 10/1, Нижний Новгород, 603005, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(4):782–788**

Цель — определение частоты и клинического течения ретинальных осложнений внутрикамерного введения цефуроксима при минимально инвазивной хирургии катаракты. **Пациенты и методы**. С 2017 по 2021 г. на базе Приволжского окружного медицинского центра ФМБА России было проведено проспективное клиническое исследование, в котором участвовали пациенты с катарактой на одном или двух глазах, подлежащей хирургическому лечению. В исследование были включены 1457 пациентов. Всем пациентам в конце операции вводили 1 мг цефуроксима в переднюю камеру глаза. Пациенты проходили офтальмологическое обследование, включающее оценку наилучшей корригированной остроты зрения с определением логарифма минимального угла разрешения (logMAR), тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию. Каждому пациенту до и на следующий день после операции проводили оптическую когерентную томографию сетчатки с помощью спектрального оптического томографа RTVue-100 (Optovue). Динамику состояния оценивали на 3-й и 7-й день после операции. **Результаты.** За 5 лет исследования было выявлено 5 случаев ретинальных осложнений внутрикамерного введения цефуроксима. По данным оптической когерентной томографии ретинальный отек локализовался во внутреннем ядерном слое сетчатки, высота серозной отслойки сетчатки в области фовеа на следующий день после операции составила 315,0 ± 11,0 мкм и статистически значимо снизилась до 59,8 ± 42,3 мкм к 3-му дню после вмешательства (p = 0,043). Спустя неделю у всех пациентов наступило полное прилегание сетчатки и восстановление зрительных функций. В отдаленные сроки после операции отек сетчатки не рецидивировал. **Заключение.** Серозная отслойка сетчатки с макулярным отеком является наиболее частым клинически значимым осложнением внутрикамерной антибиотикопрофилактики, которое развивается как при соблюдении протокола разведения, так и при передозировке, но отличается благоприятным прогнозом.

Ключевые слова: факоэмульсификация, серозная отслойка сетчатки, макулярный отек, антибиотик, токсическая реакция

Для цитирования: Светозарский С.Н., Андреев А.Н., Швайкин А.В. Частота и клиническое течение ретинальных осложнений внутрикамерного применения цефуроксима в хирургии катаракты. *Офтальмология*. 2022;19(4):782–788. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-782-788

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

The Incidence and the Clinical Course of Retinal Complications of Intracameral Cefuroxime in Cataract Surgery

S.N. Svetozarskiy[1,2], A.N. Andreev[2], A.V. Shvaikin[2]

[1] Privolzhsky Research Medical University
Minina and Pozharskogo Sq., 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

[2] Volga District Medical Centre under the Federal Medical and Biological Agency
Nizhnevolzhskaya Emb., 2, Nizhny Novgorod, 603001, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):782–788**

Aim. To determine the incidence and the clinical course of retinal complications of intracameral administration of cefuroxime in minimally invasive cataract surgery. **Methods.** From 2016 to 2021, a prospective clinical study was conducted at the Volga District Medical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, which included patients with cataract in one or two eyes to be surgically treated. All patients received 1 mg of cefuroxime injected into the anterior chamber at the end of surgery. All patients underwent ophthalmological examination including evaluation of best corrected visual acuity with determination of logarithm of minimum angle of resolution (logMAR), tonometry, biomicroscopy, and ophthalmoscopy. Each patient before and the day after surgery underwent optical coherence tomography of the retina on a spectral optical tomograph RTVue-100 (Optovue). The dynamics of the condition was evaluated on days 3 and 7 after surgery. **Results.** Five cases of retinal complications of intracameral cefuroxime injection were identified during the 5-year study period. According to data of optical coherence tomography, retinal edema was localized in the internal nuclear layer of the retina, and the height of serous retinal detachment in the fovea area on the next day after surgery was 315.0 ± 11.0 μm and reduced statistically significantly to 59.8 ± 42.3 μm on the 3rd day after the intervention (p = 0.043). One week later, all patients had complete retinal adherence and recovery of visual function. Retinal edema did not recur in the long term after surgery. **Conclusion.** Serous retinal detachment with macular edema is the most common clinically relevant complication of intracameral antibiotic prophylaxis, which develops both in compliance with the dilution protocol and in overdose, and has a favourable prognosis.

Keywords: phacoemulsification, serous retinal detachment, macular edema, antibiotic, toxic reaction

For citation: Svetozarskiy S.N., Andreev A.N., Shvaikin A.V. The Incidence and the Clinical Course of Retinal Complications of Intracameral Cefuroxime in Cataract Surgery. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):782–788. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-782-788

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

There is no conflict of interests

В мире ежегодно выполняется более 30 млн операций экстракции катаракты [1]. Острый эндофтальмит — самое опасное послеоперационное осложнение, угрожающее потерей зрения и глаза как органа [1–3]. Профилактика эндофтальмита, наряду с предоперационной санацией и изоляцией век и обработкой операционного поля, включает местную пред-, интра- и послеоперационную антибиотикопрофилактику [4–6]. Кроме того, эффективным и экономически обоснованным способом профилактики эндофтальмита признано введение антибиотиков в переднюю камеру — цефуроксима, моксифлоксацина или ванкомицина [7]. Внутрикамерное ведение антибиотика в конце операции статистически значимо снижает риск развития эндофтальмита по сравнению с эпибульбарным применением [7–12]. По сравнению с субконъюнктивальным введением данный способ более комфортен для пациента [13].

Наибольшее распространение среди препаратов интраоперационной антибиотикопрофилактики получил цефуроксим — бета-лактамный антибиотик 2-го поколения группы цефалоспоринов, ингибирующий синтез клеточной стенки бактерий, активный в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, за исключением метициллинрезистентных штаммов золотистого стафилококка [14]. Введение цефуроксима в дозе 1 мг в 0,1 мл в переднюю камеру глаза признано клинически безопасным, поскольку не вызывает развития макулярного отека и не увеличивает потери эндотелиальных клеток роговицы после экстракции катаракты [15–19]. Полученные сведения позволили рекомендовать внутрикамерное введение цефуроксима в дозе 1 мг в 0,1 мл в конце операции в качестве стандарта профилактики эндофтальмита после факоэмульсификации [9]. После внедрения внутрикамерной антибиотикопрофилактики встречаемость острого инфекционного эндофтальмита после хирургии катаракты снизилась с 0,10–0,18 до 0,015–0,044 % [20–22]. В то же время данный способ профилактики, как и другие, не дает полной гарантии безопасности [22, 23], описаны случаи эндофтальмита после факоэмульсификации катаракты с внутрикамерным введением цефуроксима, при этом возбудителями инфекции являлись α-гемолитический стрептококк, *Staphylococcus epidermidis*, *Serratia marcescens* и *Granulicatella adiacens* [24, 25].

За 15 лет широкого применения антибиотикопрофилактики с внутрикамерным введением цефуроксима off-label был накоплен определенный опыт в отношении побочных эффектов, не описанных в инструкции к препарату. В силу низкой распространенности подобных случаев они представлены в литературе в виде отдельных клинических наблюдений и не подвергались проспективному исследованию. При этом нередко характерная

клиническая картина не находит соответствующего объяснения со стороны лечащих врачей, а в случае установления этиологии неясной остается тактика лечения данного состояния.

Целью данной работы явилось определение частоты ретинальных осложнений внутрикамерного введения цефуроксима при минимально инвазивной хирургии катаракты, а также изучение клинического течения выявленных осложнений.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. В период с января 2017 по декабрь 2021 года на базе ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России было проведено проспективное клиническое исследование. В исследование были включены 1457 пациентов. Критерии включения: катаракта на одном или двух глазах, подлежащая хирургическому лечению, возраст старше 18 лет. Критерии исключения: значимое помутнение оптических сред глаза, не позволяющее выполнить оптическую когерентную томографию (ОКТ) сетчатки до операции, врожденная или травматическая катаракта, макулярный отек, отказ от участия в исследовании. Всем пациентам в конце операции вводили 1 мг цефуроксима в переднюю камеру глаза. Исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации о правах человека. Каждый участник исследования подписал добровольное информированное согласие.

До включения в исследование все пациенты прошли офтальмологическое обследование, включающее оценку наилучшей корригированной остроты зрения (НКОЗ) с определением логарифма минимального угла разрешения (logMAR), тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию. Все пациенты проходили амбулаторное обследование на 3-й и 7-й день после операции. Каждому пациенту до и на следующий день после операции проводилась ОКТ с использованием спектрального оптического томографа RTVue-100 (Optovue) с выполнением радиальных сканов, проходивших через область фовеа. Пациентам, у которых развивались ретинальные осложнения, ОКТ повторяли на 3-й, 7-й день и через 3 месяца после операции. В дальнейшем сроки наблюдения определялись индивидуально.

Все пациенты были прооперированы методом факоэмульсификации через разрез 2,8 мм в прозрачной части роговицы с имплантацией силиконовой интраокулярной линзы (SN60AT, Alcon, USA) опытным хирургом. Перед операцией выполняли внутрикожную пробу на индивидуальную переносимость цефуроксима, во всех случаях результат был отрицательным. Для создания медикаментозного мидриаза за 30 минут до операции под конъюнктиву вводили 0,2 мл атропина сульфата 0,1 % и 0,2 мл мезатона 1 %. Веки и конъюнктивальную полость обрабатывали раствором повидон-йода 5 %. В операционной использовали бестальковые перчатки, местная анестезия включала эпибульбарное применение анестетиков (проксиметакаин 0,5 %) и субтеноновое введение лидокана 2 % — 1,5 мл. Для ирригации применяли сбалансированный солевой раствор (BSS), в качестве когезивного вискоэластика использовали Provisc®, в качестве дисперсивного — Viscoat®. Отмывание вискоэластика проводилось в полном объеме, в том числе за ИОЛ. Факоэмульсификацию выполняли по методике quick chop на комбайне Laureate (Alcon). В конце операции пациентам в переднюю камеру вводили 0,1 мл раствора цефуроксима. Раствор для инъекции готовили *ex tempore* следующим образом: под контролем хирурга и врача-ассистента медсестра растворяла 750 мг цефуроксима в 7,5 мл физиологического раствора, затем хирург смешивал 0,1 мл этого раствора и 0,9 мл физиологического раствора, в переднюю камеру вводили 0,1 мл конечного раствора, содержащего 1 мг антибиотика. Послеоперационная терапия включала инстилляции растворов 0,1 % дексаметазона, 0,5 % моксифлоксацина и 0,1 % индометацина в течение 2 недель, после этого пациент закапывал 0,1 % дексаметазон еще 14 дней.

Статистический анализ выполнен с помощью пакета программ SPSS (версия 22.0, IBM Corp.). Средние показатели представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартное отклонение. Поиск различий между значениями уровня внутриглазного давления, НКОЗ и высотой серозной отслойки сетчатки до операции и спустя 1, 3 и 7 дней после операции осуществляли с помощью критерия Фридмана. При обнаружении статистически значимых различий выполняли сравнения с помощью критерия Вилкоксона. Принятый уровень статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За 5 лет в исследование были включены 1457 пациентов. В исследуемой когорте было зафиксировано 9 случаев интраоперационного хирургического осложнения в виде разрыва задней капсулы хрусталика и 1 случай острого послеоперационного эндофтальмита. Кроме того, было зафиксировано развитие 5 случаев серозной отслойки сетчатки с макулярным отеком, причем у данных пациентов интраоперационного повреждения задней капсулы не было. При этом временной интервал между зафиксированными случаями составлял не менее одного месяца.

Сводная клиническая характеристика пациентов с серозной отслойкой сетчатки и макулярным отеком представлена в таблице 1. На следующий день после операции 3 из 5 пациентов предъявляли жалобы на затуманивание зрения, на 3 день затуманивание сохранялось у 2 пациентов, на 7-й день пациенты не отмечали значимых жалоб. Средняя НКОЗ пациентов до операции составила 0,70 ± 0,31 logMAR и прогрессивно улучшалась на 1-е сутки после операции до 0,39 ± 0,21 logMAR ($p = 0,068$), на 3-й день наблюдения — до 0,13 ± 0,12 logMAR ($p = 0,068$). К 7-му дню после операции НКОЗ статистически значимо повысилась до 0,03 ± 0,04 logMAR ($p = 0,043$). На всех этапах наблюдения внутриглазное давление

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ретинальными осложнениями внутрикамерного введения цефуроксима

Table 1. Clinical characteristics of the patients with retinal complications after intracameral cefuroxime use

Пациент, № п/п Patient No	Пол Gender	Возраст, лет Age, years	Сопутствующие заболевания глаз Concomitant eye diseases	Высота серозной отслойки сетчатки на 1-й день после операции, мкм Serous retinal detachment height, 1st postoperative day, μm	Высота серозной отслойки сетчатки на 3-й день после операции, мкм Serous retinal detachment height, 3st postoperative day, μm	Срок до полного структурного и функционального восстановления, дней Time to full structural and functional recovery, days	Период наблюдения, лет Follow-up period, years
1	Мужской Male	49	Нет	272	98	5	5
2	Мужской Male	58	Эпителиальная дистрофия роговицы Когана Epithelial membrane corneal dystrophy (Cogan)	465	41	3	4
3	Мужской Male	63	Нет None	340	58	3	3
4	Женский Female	74	Epithelial membrane corneal dystrophy (Cogan)	335	102	7	1
5	Женский Female	53	5 лет после эписклерального пломбирования по поводу отслойки сетчатки, миопия высокой степени 5 years after scleral buckling for retinal detachment, high myopia	163	0	5	2

находилось в пределах нормальных значений, показывая статистически незначимые колебания от 17,80 ± 2,38 мм рт. ст. до операции до 17,60 ± 1,82 мм рт. ст. на 7-й день после операции (p = 0,564).

Во всех описанных случаях на следующий день после операции у пациентов отмечался легкий отек роговицы, разрешившийся к 3-м суткам наблюдения, признаков воспаления во влаге передней камеры не было. При офтальмоскопии в заднем полюсе определялись многофокусные очаги серозной отслойки нейроэпителия с кистозным отеком сетчатки в макулярной зоне. По данным ОКТ, ретинальный отек локализовался во внутреннем ядерном слое сетчатки (рис.). Высота серозной отслойки сетчатки в области фовеа на следующий день после операции составила 315,0 ± 11,0 мкм и статистически значимо снизилась до 59,8 ± 42,3 мкм к 3-му дню после вмешательства (p = 0,043). Спустя неделю у всех пациентов наступило полное прилегание сетчатки. В отдаленные сроки (1–5 лет) после операции отек сетчатки не рецидивировал.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование явилось первым проспективным клиническим исследованием, посвященным оценке частоты и клинического течения ретинальных осложнений при применении цефуроксима в хирургии катаракты.

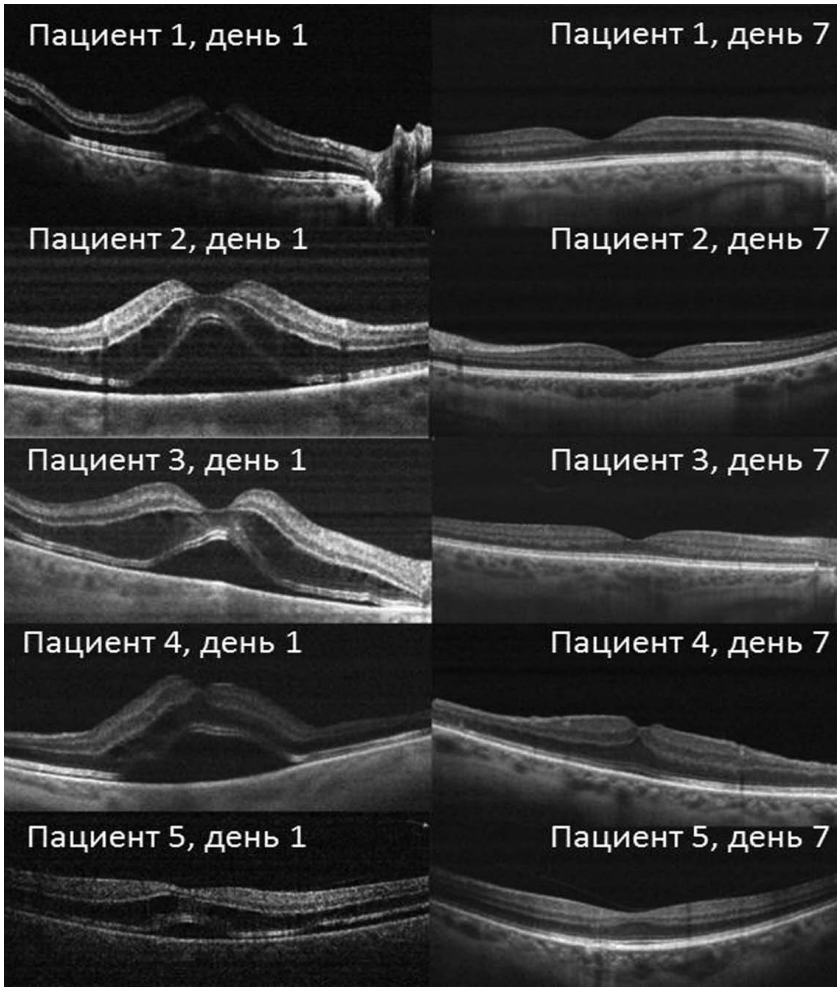


Рис. Данные оптической когерентной томографии сетчатки пациентов с ретинальными осложнениями внутрикамерного введения цефуроксима на 1-й и 7-й день после операции

Fig. Retinal optical coherence tomography data from patients with retinal complications of intracameral cefuroxime administration on days 1 and 7 after surgery

При частоте 0,35 % все наблюдаемые случаи имели характер серозной отслойки сетчатки с макулярным отеком, разрешение отслойки наступало в течение 1 недели и не требовало дополнительных назначений.

Ранее на основании опубликованных клинических наблюдений было выделено 4 клинических варианта осложнений внутрикамерного введения цефуроксима: серозная отслойка сетчатки с макулярным отеком и геморрагический инфаркт сетчатки, синдром токсической реакции переднего сегмента глаза, анафилаксия [26]. В настоящей когорте пациентов встречался только первый вариант ретинальных осложнений. Поиск источников, описывающих случаи серозной отслойки сетчатки с макулярным отеком после хирургии катаракты, обнаружил 12 статей, в которых проводился ретроспективный анализ 55 случаев хирургии катаракты с введением цефуроксима в переднюю камеру, осложненных развитием макулярного отека с отслойкой нейроэпителия в макулярной зоне (табл. 2) [27–39].

Данная клиническая картина описана в 15 случаях передозировки (2–50 мг) [27, 28, 31] и в 40 случаях после инъекции стандартной дозы антибиотика в переднюю камеру [29, 30, 32–48]. Кроме того, аналогичная клиническая картина описана в 1 наблюдении после инъекции стандартной дозы цефуроксима под конъюнктиву [39]. При этом нельзя гарантировать, что в приведенных ретроспективных исследованиях строго соблюдалось дозирование препарата, поскольку при разведении в клинических условиях согласно протоколу содержание цефуроксима в 0,1 мл готового раствора может находиться в диапазоне от 0,62 до 7,25 мг [40]. В то же время известно, что токсическая ретинопатия развивается не у всех пациентов, подвергшихся передозировке антибиотика: 7 из 13 пациентов, получивших 9 мг цефуроксима в переднюю камеру [27], 6 пациентов, получивших 3 мг [41], и 11 из 19 пациентов, получивших 10,0–12,5 мг [35], перенесли операцию и послеоперационный период без клинически значимых осложнений. Представлены также работы, в которых при типичной клинической картине связь с введением антибиотиков установить не удалось [49].

Макулярный отек при токсической ретинопатии, ассоциированной с цефуроксимом, локализовался в наружном плексиформном и наружном ядерном слоях сетчатки, как и в настоящем исследовании, при этом центральная толщина сетчатки достигала 1000 мкм [28, 30–32]. Клиническая ситуация развивалась благополучно как в случае стандартного местного лечения [28, 30, 33], так и в сочетании с субтеноновым или интравитреальным введением глюкокортикостероидов [27, 34]. Разрешение отека, прилегание сетчатки и восстановление зрительных функций в большинстве случаев являлось полным и наступало через 5–7 дней после операции [30–34]. Применение ацетазоламида может ускорить резорбцию субретинальной жидкости, после прекращения его приема описан рецидив отслойки с последующим купированием состояния системным введением глюкокортикостероидных препаратов [27]. По данным электроретинографии, в позднем послеоперационном периоде отмечалось повреждение палочек в отсутствие отслойки и атрофии пигментного эпителия [33]. В настоящей работе полное восстановление структуры сетчатки

Таблица 2. Ретинальные осложнения внутрикамерного введения цефуроксима в хирургии катаракты по данным литературы

Table 2. Retinal complications of intracameral cefuroxime administration in cataract surgery according to the literature

Исследование Study	Количество случаев Number of cases	Доза цефуроксима в мг Dosage of cefuroxime mg	Исход Outcome
Buyukyildiz, 2010 [27]	2	2	НКОЗ 1,0 и 0,8* / BCVA 1,0 and 0,8*
Delyfer, 2011 [28]	6	40–50	НКОЗ 0,65–0,90 / BCVA 0,65–0,90
Le Dû, 2014 [29]	6	1	Полное восстановление (3/6**), повреждение фоторецепторов (3/6) по данным ОКТ Complete recovery (3/6**), photoreceptor damage (3/6) by OCT
Xiao, 2015 [30]	2	1	НКОЗ 1,0 / BCVA 1,0
Wong, 2015 [31]	6	9	НКОЗ 0,7–1,0 / BCVA 0,7–1,0
Faure, 2015 [32]	1	1	Восстановление, по данным ОКТ, менее 1 недели, по данным ЭРГ — 2 месяца Recovery, according to OCT, less than 1 week, according to ERG, 2 months
Aslankurt, 2016 [33]	8	1	НКОЗ 0,9 / BCVA 0,9
Андреев, 2017 [34]	1	1	НКОЗ 1,0 / BCVA 1,0
Kamal-Salah, 2019 [35]	1	10	Полное восстановление через 12 недель / Complete recovery after 12 weeks
Bryan, 2019 [36]	1	1	Восстановление в течение 3 недель, НКОЗ 0,7 / Recovery after 2 weeks, BCVA 0,7
Zuo, 2018 [37]	20	1	Полное восстановление за 7 дней у 11 пациентов, у 9 пациентов — деструкция эллипсоидной зоны субфовеально Complete recovery in 7 days in 11 patients, subfoveal ellipsoidal destruction in 9 patients
Chlasta-Twardzik, 2020 [38]	1	1	Полное восстановление за 10 дней / Complete recovery in 10 days

Примечание: * Показатели остроты зрения, представленные в исследованиях, переведены в десятичную систему. ** Здесь и далее в таблице (n/N) — наличие симптома у n из N представленных пациентов. НКОЗ — наилучшая корригированная острота зрения, ЭРГ — электроретинография, ОКТ — оптическая когерентная томография.
Note: * Visual acuity values presented in the studies are converted to the decimal system. ** Hereinafter in the table (n/N) — presence of the symptom in n out of N presented patients. BCVA — best corrected visual acuity, ERG — electroretinography, OCT — optical coherence tomography.

и зрительных функций наступало у всех пациентов в течение 7 дней наблюдения без дополнительного лечения.

Механизмы ретинотоксичности цефуроксима были изучены в эксперименте [42, 43]. В частности, после интравитреального введения 1 мг цефуроксима кроликам *in vivo* структурные повреждения сетчатки не наблюдались [42]. После введения 10 мг отмечена дезорганизация клеток, потеря слоистой структуры и уменьшение толщины сетчатки. Функциональные нарушения в виде снижения амплитуды пиков электроретинограммы и повышения экспрессии глиального фибриллярного кислого белка клетками Мюллера отмечены как при введении 1 мг, так и 10 мг по сравнению с контролем, однако при введении большей дозы цефуроксима они значительно более выражены [42]. В эксперименте на мышах установлено, что цефуроксим снижает активность эстераз, нарушает целостность эндотелия ретинальных сосудов и приводит к значительному повышению выработки интерлейкина-8 [43].

В настоящем исследовании единая схема лечения пациентов подтвердила эффективность стандартной послеоперационной терапии в купировании описанной токсической реакции. Проспективный характер исследования, двойной контроль разведения препарата и рандомизация пациентов послужили условиями для точного определения частоты ретинальной токсичности стандартной дозы цефуроксима. Значительный временной интервал между зафиксированными случаями указывает на то, что механизм возникновения осложнений был ассоциирован с индивидуальными особенностями пациента и не связан с систематической ошибкой разведения или партией того или медикамента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внутрикамерное введение цефуроксима является стандартом интраоперационной антибиотикопрофилактики в хирургии катаракты в странах Европы, сохраняя эффективность в отношении наиболее частых возбудителей послеоперационного эндофтальмита (*Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae, Propionibacterium acnes, Pseudomonas aeruginosa*) [14, 44]. В то же время доказан рост резистентности к цефуроксиму на фоне его внутрикамерного применения [20] и широкого использования в ходе эпидемии COVID-19 [45]. Долгое время оставались недооцененными негативные эффекты рутинной антибиотикопрофилактики, включая усиление резистентности и случаи токсичности [20, 46]. Серозная отслойка сетчатки с макулярным отеком является наиболее частым клинически значимым осложнением внутрикамерной антибиотикопрофилактики, которое развивается как при соблюдении протокола разведения, так и при передозировке, но отличается благоприятным прогнозом. С 2012 г. раствор для внутрикамерного введения представлен и в готовом виде (Aprokam, Laboratoires Théa), что может исключить риск неправильного разведения и передозировки [47, 48]. Требуются дальнейшие исследования эффектов цефуроксима в сравнительных рандомизированных исследованиях, включающих оценку эффективности и безопасности готового раствора в сравнении с оф-лейбл применением цефуроксима *ex tempore*.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Светозарский С.Н. — дизайн исследования, сбор и анализ данных, написание текста, редактирование рукописи.
Андреев А.Н. — сбор данных, редактирование рукописи.
Швайкин А.В. — сбор данных, редактирование рукописи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Liu Y.C., Wilkins M., Kim T., Malyugin B., Mehta J.S. Cataracts. *Lancet.* 2017;(5):600–612. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30544-5
2. Creuzot-Garcher C., Benzenine E., Mariet A. Incidence of Acute Postoperative Endophthalmitis after Cataract Surgery. *Ophthalmology.* 2016;123(7):1414–1420. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.02.019
3. Jabbarvand M., Hashemian H., Khodaparast M., Jouhari M., Tabatabaei A., Rezaei S. Endophthalmitis Occurring after Cataract Surgery. *Ophthalmology.* 2016;123(2):295–301. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.08.023
4. Hashemian H., Mirshahi R., Khodaparast M., Jabbarvand M. Post-cataract surgery endophthalmitis: Brief literature review. *Journal of Current Ophthalmology.* 2016;28(3):101–105. DOI: 10.1016/j.joco.2016.05.002
5. Schelonka L., SaBell M. Postcataract endophthalmitis prophylaxis using irrigation, incision hydration, and eye pressurization with vancomycin. *Clinical Ophthalmology.* 2015;9:1337–1345. DOI: 10.2147/opth.s79119
6. Peck T.J., Patel S.N., Ho A.C. Endophthalmitis after cataract surgery: an update on recent advances. *Curr Opin Ophthalmol.* 2021 Jan;32(1):62–68. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000727
7. Linertova R., Garcia-Perez L., Alonso-Plasencia M. Intracameral cefuroxime and moxifloxacin used as endophthalmitis prophylaxis after cataract surgery: systematic review of effectiveness and cost-effectiveness. *Clinical Ophthalmology.* 2014;8:1515–1522. DOI: 10.2147/opth.s59776
8. Rathi V.M., Sharma S., Das T., Khanna R.C. Endophthalmitis prophylaxis study. Report 1: Intracameral cefuroxime and moxifloxacin prophylaxis for the prevention of postcataract endophthalmitis in rural India. *Indian J Ophthalmol.* 2020 May;68(5):819–824. DOI: 10.4103/ijo.IJO_1400_19
9. Barry P., Seal D., Gettinby G., Lees F., Peterson M., Revie C. ESCRS study of prophylaxis of postoperative endophthalmitis after cataract surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2006;32(3):407–410. DOI: 10.1016/j.jcrs.2006.02.021
10. Kessel L., Flesner P., Andresen J., Erngaard D., Tendal B., Hjortdal J. Antibiotic prevention of postcataract endophthalmitis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmologica.* 2015;93(4):303–317. DOI: 10.1111/aos.12684
11. Gower E.W., Lindsley K., Tulenko S.E., Nanji A.A., Leyngold I., McDonnell P.J. Perioperative antibiotics for prevention of acute endophthalmitis after cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Feb 13;2(2):CD006364. DOI: 10.1002/14651858.CD006364.pub3
12. Cao H., Zhang L., Li L., Lo S. Risk Factors for Acute Endophthalmitis following Cataract Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2013;8(8):e71731. DOI: 10.1371/journal.pone.0071731
13. Collins J., Humphry R. Intracameral Cefuroxime is less painful than the subconjunctival route during cataract surgery. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2005;46(13):3833.
14. Braga-Mele R., Chang D., Henderson B., Mamalis N., Talley-Rostov A., Vasavada A. Intracameral antibiotics: Safety, efficacy, and preparation. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2014;40(12):2134–2142. DO: 10.1016/j.jcrs.2014.10.010
15. Daien V., Papinaud L., Gillies M. Effectiveness and Safety of an Intracameral Injection of Cefuroxime for the Prevention of Endophthalmitis After Cataract Surgery With or Without Perioperative Capsular Rupture. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(7):810. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2016.1351
16. Gupta M., McKee H., Saldaña M., Stewart O. Macular thickness after cataract surgery with intracameral cefuroxime. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2005;31(6):1163–1166. DOI: 10.1016/j.jcrs.2004.10.074
17. Montan P., Wejde G., Setterquist H., Rylander M., Zetterström C. Prophylactic intracameral cefuroxime. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2002;28(6):982–987. DOI: 10.1016/s0886-3350(01)01270-6
18. Lam P., Young A., Cheng L., Tam P., Lee V. Randomized controlled trial on the safety of intracameral cephalosporins in cataract surgery. *Clinical Ophthalmology.* 2010:1499. DOI: 10.2147/opth.s15602
19. Ma B., Liu Y., Liu S., Luo M. Evaluation of the effect of intracameral cefuroxime on macular and subfoveal choroidal thickness and macular sensitivity in diabetic patients after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2017 Feb;43(2):201–206. DOI: 10.1016/j.jcrs.2016.11.048
20. Friling E., Montan P. Bacteriology and cefuroxime resistance in endophthalmitis following cataract surgery before and after the introduction of prophylactic intracameral cefuroxime: a retrospective single-centre study. *J Hosp Infect.* 2019 Jan;101(1):88–92. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2018.02.005

21. Malmin A., Syre H., Ushakova A., Utheim T.P., Forsaa V.A. Twenty years of endophthalmitis: Incidence, aetiology and clinical outcome. *Acta Ophthalmol.* 2021 Feb;99(1):e62-e69. https://doi.org/10.1111/aos.14511
22. Bowen R.C., Zhou A.X., Bondalapati S., Lawyer T.W., Snow K.B., Evans P.R., Bardsley T., McFarland M., Kliethermes M., Shi D., Mamalis C.A., Greene T., Rudnisky C.J., Ambati B.K. Comparative analysis of the safety and efficacy of intracameral cefuroxime, moxifloxacin and vancomycin at the end of cataract surgery: a meta-analysis. *Br J Ophthalmol.* 2018 Sep;102(9):1268–1276. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-311051
23. Sharma S., Sahu S., Dhillon V., Das S., Rath S. Reevaluating intracameral cefuroxime as a prophylaxis against endophthalmitis after cataract surgery in India. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2015;41(2):393–399. DOI: 10.1016/j.jcrs.2014.05.038
24. Pilli S., Murjaneh S. Granulicatella adiacens endophthalmitis after phacoemulsification cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2020 Dec;46(12):e30–e34. DOI: 10.1097/j.jcrs.0000000000000355
25. Mesnard C., Beral L., Hage R., Merle H., Farès S., David T. Endophthalmitis after cataract surgery despite intracameral antibiotic prophylaxis with licensed cefuroxime. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2016;42(9):1318–1323. DOI: 10.1016/j.jcrs.2016.06.030
26. Светозарский С.Н., Андреев А.Н. Осложнения внутрикамерного введения цефуроксима в хирургии катаракты. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(5):104–110. [Svetozarskiy S.N., Andreev A.N. Complications of intracameral cefuroxime in cataract surgery. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii* 2018;134(5):104–110 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2018134051104
27. Buyukyildiz H., Gulkilik G., Kumcuoglu Y. Early serous macular detachment after phacoemulsification surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2010;36(11):1999–2002. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.07.007
28. Delyfer M., Rougier M., Leoni S. Ocular toxicity after intracameral injection of very high doses of cefuroxime during cataract surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2011;37(2):271–278. https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.08.047
29. Le Dû B., Pierre-Kahn V. Œdème maculaire après phacoémulsification et suspicion de surdosage en céfuroxime: à propos de 6 cas. *Journal Français d'Ophtalmologie.* 2014;37(3):202–210. DOI: 10.1016/j.jfo.2013.06.007
30. Xiao H., Liu X., Guo X. Macular edema with serous retinal detachment post-phacoemulsification followed by spectral domain optical coherence tomography: a report of two cases. *BMC Research Notes.* 2015;8(1):647. DOI: 10.1186/s13104-015-1639-1
31. Wong D., Waxman M., Herrinton L., Shorstein N. Transient Macular Edema After Intracameral Injection of a Moderately Elevated Dose of Cefuroxime During Phacoemulsification Surgery. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(10):1194. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2015.2421
32. Faure C., Perreira D., Audo I. Retinal toxicity after intracameral use of a standard dose of cefuroxime during cataract surgery. *Documenta Ophthalmologica.* 2014;130(1):57–63. DOI: 1007/s10633-014-9465-7
33. Aslankurt M., Çekiç O., Andı İ., Dursun O. Transient macular edema after standard dose of intracameral cefuroxime injection during phacoemulsification. *Canadian Journal of Ophthalmology / Journal Canadien d'Ophtalmologie.* 2016;51(5):e141–e142. DOI: 10.1016/j.jcjo.2016.05.008
34. Андреев А.Н., Светозарский С.Н. Серозная отслойка сетчатки после факоэмульсификации с внутрикамерным введением цефуроксима (клиническое наблюдение «случай — контроль»). *Вестник офтальмологии*. 2018;134(3):73–77. [Andreev A,N. Svetozarskiy S.N. Serous retinal detachment after phacoemulsification with intracameral cefuroxime (a "case-control" report). Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii*. 2018;134(3):73–77 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2018134373
35. Kamal-Salah R., Osoba O., Doyle E. Ocular toxicity after inadvertent intracameral injection of high dose of cefuroxime during cataract surgery: a case series. *Retin Cases Brief Rep.* 2019 Summer;13(3):269–272. DOI: 10.1097/ICB.0000000000000577
36. Bryan E.A., Cruz-Iñigo Y.J., Brems R.N., Bryan J.S. Acute macular edema with serous retinal detachment after cataract surgery in a vitrectomized eye: a case report. *Retin Cases Brief Rep.* 2021;15(6):745-748. DOI: 10.1097/ICB.0000000000000884
37. Zuo C., Mi L., Ye D., Guo X., Xiao H., Wu M., Liu X. Toxic retinopathy after phacoemulsification when the cefuroxime dilution is correct. J Cataract Refract Surg. 2018 Jan;44(1):28–33. DOI: 10.1016/j.jcrs.2017.09.031
38. Chlasta-Twardzik E., Nowińska A., Wylęgała E. Acute macular edema and serous detachment on the first day after phacoemulsification surgery: A case report. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020 Sep 1;20:100905. DOI: 10.1016/j.ajoc.2020.100905
39. Kontos A., Mitry D., Althauser S., Jain S. Acute serous macular detachment and cystoid macular edema after uncomplicated phacoemulsification using standard dose subconjunctival cefuroxime. *Cutaneous and Ocular Toxicology.* 2013;33(3):233–234. DOI: 10.3109/15569527.2013.835817
40. Lockington D., Flowers H., Young D., Yorston D. Assessing the accuracy of intracameral antibiotic preparation for use in cataract surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2010;36(2):286–289. DOI: 10.1016/j.jcrs.2009.08.034
41. Sakarya Y., Sakarya R. Cefuroxime dilution error. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20(2):460–461.
42. Shahar J., Zemel E., Perlman I., Loewenstein A. Physiological and Toxicological Effects of Cefuroxime on the Albino Rabbit Retina. *Investigative Opthalmology & Visual Science.* 2012;53(2):906. DOI: 10.1167/iovs.11-8053
43. Miyake H., Miyazaki D., Shimizu Y., Sasaki S.I., Baba T., Inoue Y., Matsuura K. Toxicities of and inflammatory responses to moxifloxacin, cefuroxime, and vancomycin on retinal vascular cells. *Sci Rep.* 2019 Jul 5;9(1):9745. DOI: 10.1038/s41598-019-46236-2
44. Jenkins C., Tuft S., Sheraidah G., McHugh D., Buckley R. Comparative intraocular penetration of topical and injected cefuroxime. *American Journal of Ophthalmology.* 1996;122(6):922–923. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)70414-3
45. Durojaiye A.B., Clarke J.D., Stamatiades G.A., Wang C. Repurposing cefuroxime for treatment of COVID-19: a scoping review of in silico studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics.* 2020;39(12):4547–4554. DOI: 10.1080/07391102.2020.1777904
46. George N.K., Stewart M.W. The Routine Use of Intracameral Antibiotics to Prevent Endophthalmitis After Cataract Surgery: How Good is the Evidence? *Ophthalmol Ther.* 2018;7(2):233–245. DOI: 10.1007/s40123-018-0138-6
47. Purslow C., Davey K., Johnson M., Pietri G., Suri G. Budget impact assessment of Aprokam® compared with unlicensed cefuroxime for prophylaxis of post-cataract surgery endophthalmitis. *BMC Ophthalmology.* 2015;15(1):72. DOI: 10.1186/s12886-015-0056-5
48. Rękas M., Młyńczak K., Dobrowolska I., Niewada M., Golicki D. Cefuroxime (Aprokam®) in the Prophylaxis of Postoperative Endophthalmitis After Cataract Surgery Versus Absence of Antibiotic Prophylaxis: A Cost-Effectiveness Analysis in Poland. *Value Health Reg Issues.* 2020;22:115–121. DOI: 10.1016/j.vhri.2020.01.007
49. Бейсекеева Ж.С., Безруков А.В., Кочергин С.А., Самойленко А.И. Острый транзиторный макулярный отек после неосложненной хирургии катаракты. *Офтальмология.* 2021;18(3):442–450. [Beisekeeva Zh.S., Bezrukov A.V., Kochergin S.A., Samoylenko A.I. Acute Transient Macular Edema after Uneventful Cataract Surgery. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya*. 2021;18(3):442–450 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2021-3-442-450

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Светозарский Сергей Николаевич
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры глазных болезней, врач-офтальмолог
пл. Минина и Пожарского, 10/1, 603005, Нижний Новгород, Российская Федерация
Нижневолжская набережная, 2, Нижний Новгород, 603001, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-7472-4883

ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства
Андреев Андрей Николаевич
заведующий офтальмологическим отделением
Нижневолжская набережная, 2, Нижний Новгород, 603001, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-9891-9730

ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства
Швайкин Александр Владимирович
врач-офтальмолог
Нижневолжская набережная, 2, Нижний Новгород, 603001, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Privolzhsky Research Medical University
Volga District Medical Centre under the Federal Medical and Biological Agency
Svetozarskiy Sergey N.
PhD, lecturer, ophthalmologist
Minina and Pozharskogo sq., 10/1, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation
Nizhnevolzhskaya emb., 2, Nizhny Novgorod, 603001, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-7472-4883

Volga District Medical Centre under the Federal Medical and Biological Agency
Andreev Andrey N.
head of Ophthalmology department
Nizhnevolzhskaya emb., 2, Nizhny Novgorod, 603001, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-9891-9730

Volga District Medical Centre under the Federal Medical and Biological Agency
Shvaikin Alexandr V.
ophthalmologist
Nizhnevolzhskaya emb., 2, Nizhny Novgorod, 603001, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-789-796

поступила 07.03.22
was received 07.03.22

Изучение фенотипа эндотелиальных клеток в сосудах увеальной меланомы





В.Г. Лихванцева[1,2] О.А. Анурова[3] М.В. Верещагина[4]

С.Е. Астахова[2], В.Э. Ованесян[5], Е.В. Степанова[6]

[1] ФГБУ «Государственный научный центр РФ — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

[2]Академия постдипломного образования «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

[3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул Академика Опарина, 4, Москва, 117997, Российская Федерация

[4] ГБУ «Детская городская поликлиника № 15» Департамента здравоохранения г. Москвы, Амбулаторно-поликлинический центр
Коптевский бульвар, 18, корп. 1, Москва, 125239, Российская Федерация

[5] ГБУЗ МО «Егорьевская центральная районная больница»
Жукова гора, 19, Егорьевск, Московская область, 140304, Российская Федерация

[6] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Каширское шоссе, 23, Москва, 115478, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(4):789–796**

В опухолевом ангиогенезе официально признаны два основных механизма. Это образование сосудистых структур объединениями предшественников эндотелиальных клеток (ПЭК) или ангиобластов из циркулирующей периферической крови (1) и сосудистое кооптирование (2) с использованием предсуществующих сосудов. Определить *доминирующий фенотип эндотелиальных клеток* (ЭК), участвующих в неоангиогенезе увеальной меланомы (УМ), представляется очень важным из-за различной чувствительности разных ЭК к антиангиогенной терапии и их биологических различий. Циркулирующие гемангиобласты костномозгового происхождения (синоним: предшественники эндотелиальных клеток, ПЭК), участвующие в формировании сосудов в опухоли, могут также происходить от гемопоэтических стволовых клеток и в условиях избытка проангиогенных факторов роста подвергнуться «обратной дифференцировке» или «дедифференцировке». Такая ситуация чрезвычайно опасна из-за изменения биологических свойств ЭК: повышается скорость пролиферации и развивается высокая резистентность к любому виду интервенционной антиангиогенной терапии, включая антиангиогенные препараты таргетного назначения. В комплексе с высокой резистентностью к лучевой терапии и химиотерапии опухолевых клеток такая опухоль становится неуправляемой и быстро приводит к летальному исходу. Цель настоящего исследования: идентифицировать фенотип эндотелиальных клеток, участвующих в ангиогенезе УМ, методом иммуногистохимического анализа. Авторы провели иммуногистохимические исследования на парафиновых блоках (n = 98) энуклеированных глаз с УМ. Использовали один из рекомендуемых для этого маркеров ПЭК: моноклональное антитело к рецептору VEGFR2-KDR/Flk-1. Установлено, что экспрессия рецептора VEGFR-2/Flk-KDR-1 имела место только в 22,1 % УМ. Рецептор экспрессировался исключительно эндотелиальными клетками (ЭК) опухолевых сосудов и не экспрессировался клетками УМ. Отсутствовала базовая экспрессия рецептора (на стадии Т1). Пик экспрессии наблюдали на стадии Т2. На следующих стадиях онкологического процесса имел место спад экспрессии. Средняя ИГХ-градация интенсивности экспрессии также снижалась от стадии Т2 к стадии Т4. Flk-позитивные и негативные эндотелиальные клетки различались размерами, формой, характером связи с сосудистой стенкой и присутствием или отсутствием ядра в клетке. Авторы пришли к заключению, что оба механизма ангиогенеза имеют место в УМ. Небольшой процент (22,1 %) Flk+ эндотелиальных клеток свидетельствует о том, что доминирующим механизмом ангиогенеза в УМ является кооптирование сосудов на основе предсуществующих, а доминирующей популяцией ЭК — Flk-негативные ЭК.

Ключевые слова: увеальная меланома, ангиогенез, рецептор VEGFR-2/Flk-KDR-1, иммуногистохимический анализ, прогноз

Для цитирования: Лихванцева В.Г., Анурова О.А., Астахова С.Е., Верещагина М.В., Ованесян В.Э. Изучение фенотипа эндотелиальных клеток в сосудах увеальной меланомы. *Офтальмология.* 2022;19(4):789–796. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-789-796

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Study of the Phenotype of Endothelial Cells in the Vessels of Uveal Melanoma

V.G. Likhvantseva[1,2], O.A. Anurova[3], S.E. Astakhova[2], M.V. Vereshchagina[4], V.E. Ovanesyan[5], E.V. Stepanova[6]

[1] A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of FMBA of Russia
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

[2] 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

[3] National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after academician V.I. Kulakov
Academician Oparin str., 4, Moscow, 117997, Russian Federation

[4] Children's City Polyclinic No. 15, Ambulatory and Polyclinic Center
Koptev ave., 18/1, Moscow, 125239, Russian Federation

[5] Yegoryev Central District Hospital
Shchukova Mountain, 19, Yegoryevsk, Moscow Region, 140304, Russian Federation

[6] Experimental Diagnosis and Tumor Therapy Institution
Kashirskoe highway, 23, Moscow, 115478, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):789–796**

In tumor angiogenesis, two main mechanisms are officially recognized. They are: the formation of vascular structures by associations of endothelial cell precursors (PEK) or angioblasts from circulating peripheral blood (1) and vascular co-optation (2) using preexistent vessels. Determining the dominant phenotype of endothelial cells (EC) involved in the neoangiogenesis of uveal melanoma (UM) is very important due to the different sensitivity of different EC to antiangiogenic therapy and their biological differences. Circulating hemangioblasts of bone marrow origin (synonym: endothelial cell precursors, PEC) involved in the formation of vessels in the tumor can also originate from hematopoietic stem cells and, in conditions of an excess of proangiogenic growth factors, undergo "reverse differentiation" or "dedifferentiation". This situation is extremely dangerous due to changes in the biological properties of EC: the rate of proliferation increases and high resistance to any type of interventional antiangiogenic therapy, including targeted antiangiogenic drugs, develops. In combination with high resistance to radiation therapy and chemotherapy of tumor cells, such a tumor becomes uncontrollable and quickly leads to death… The purpose of this study: to identify the phenotype of endothelial cells involved in UM angiogenesis by immunohistochemical analysis. The authors conducted immunohistochemical studies on paraffin blocks (n = 98) of enucleated eyes with UM. One of the recommended PEC markers was used: a monoclonal antibody to the VEGFR2-KDR/Flk-1 receptor. It was found that the expression of the VEGFR- 2/Flk-KDR-1 receptor took place only in 22.1 % of the UM. The receptor was expressed exclusively by endothelial cells (EC) of tumor vessels and was not expressed by UM cells. There was no basic expression of the receptor (at stage T1). Peak expression was observed at stage T2. At the next stages of the oncological process, there was a decline in expression. The mean IHC gradation of expression intensity also decreased from stage T2 to stage T4. Flk-positive and negative endothelial cells differed in size, shape, nature of communication with the vascular wall and the presence or absence of a nucleus in the cell. The authors concluded that both mechanisms of angiogenesis take place in UM. A small percentage (22.1 %) Flk+ endothelial cells indicate that the dominant mechanism of angiogenesis in UM is co-optation of vessels based on preexistent, and the dominant population of EC is Flk-negative EC.

Keywords: uveal melanoma, angiogenesis, receptor VEGF-R1/Flk-1, immunohystochemical analysis, prognosis

For citation: Likhvantseva V.G., Anurova O.A., Astakhova S.E., Vereshchagina M.V., Ovanesian V.E. Study of the Phenotype of Endothelial Cells in the Vessels of Uveal Melanoma. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):789–796. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-789-796

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

There is no conflict of interests

Известно четыре категории заболеваний глаз, протекающих с внутриглазным неоангиогенезом. Это ретинопатия недоношенных, диабетическая ретинопатия, неоваскулярные формы возрастной макулярной дегенерации и внутриглазные опухоли. Благодаря многообразию задействованных клеточных и молекулярных механизмов в неоангиогенезе внутриглазные опухоли представляют наибольший интерес для исследований.

На изучение закономерностей внутриглазного неоангиогенеза направлены инновационные диагностические технологии оптической когерентной томографии сетчатки с ангиографией (ОКТ-А), позволяющие диагностировать новообразованные сосуды на самых ранних стадиях заболевания. ОКТ-А позволяет не только посчитать плотность микрососудистой сети в разных зонах глазного дна и на разных уровнях сетчатки или хориоидеи, но и визуализировать аномальные сосуды, изучить их архитектонику и связь с питающими сосудами [1–7]. ОКТ-А в тандеме с ОКТ незаменима в мониторинге и оценке эффективности антиангиогенной терапии [5]. Однако только морфологические исследования дают картину, на основании которой можно судить об истинных механизмах неоангиогенеза, а следовательно, выйти на путь их прерывания.

До конца XX века в опухолевом ангиогенезе эксперты признавали *два основных механизма.* В 1997 г. Ashara описал сосудистые структуры, сформированные объединениями предшественников эндотелиальных клеток (ПЭК) или ангиобластов из циркулирующей периферической крови в местах с ишемическими проявлениями

или недостаточным ангиогенезом или нарушением целостности сосудистой стенки [8]. В 1999 г. Holash описал процесс многоэтапного сосудистого кооптирования, при котором опухоль использует уже существующие сосуды. Сначала эти сосуды регрессируют, вызывая массивные некрозы, затем на периферии опухоли развивается сеть сосудов указанным способом [9].

Чаще опухолевый ангиогенез протекает по классическому пути: ответвление новых микрокапилляров от уже существующих. В построении таких сосудов в основном участвуют эндотелиальные клетки, активно пролиферирующие и мигрирующие под влиянием факторов роста сосудистого эндотелия (VEGF) и других проангиогенных молекул (FGF, TNF и др), экспрессируемых опухолевыми клетками микроокружения [10–12].

Определить *доминирующий фенотип эндотелиальных клеток* (ЭК), участвующих в неоангиогенезе при той или иной офтальмопатологии, представляется очень важным из-за различной чувствительности разных ЭК к антиангиогенной терапии и их биологических различий. Например, циркулирующие гемангиобласты костномозгового происхождения (синоним: предшественники эндотелиальных клеток, ПЭК) участвующие в формировании сосудов в опухоли, могут также происходить от гемопоэтических стволовых клеток и в условиях избытка проангиогенных факторов роста подвергнуться «обратной дифференцировке» или «дедифференцировке» (дифференцировка в «обратном направлении») [13].

Такая ситуация чрезвычайно опасна из-за изменения биологических свойств ЭК: повышается скорость пролиферации и развивается высокая резистентность к любому виду интервенционной антиангиогенной терапии, включая антиангиогенные препараты таргетного назначения [14, 15]. В комплексе с высокой резистентностью к лучевой терапии и химиотерапии опухолевых клеток такая опухоль становится неуправляемой и быстро приводит к летальному исходу [15, 16].

Заметим, последние исследования свидетельствуют об участии таких циркулирующих гемангиобластов не только в опухолевом ангиогенезе, но и в диабетической ретинопатии или в восстановлении целостности эндотелиальной выстилки при посттромботической неоваскуляризации сетчатки. Возможно, этот факт объясняет не 100 % успех эндовитреальных антиангиогенных препаратов при указанной офтальмопатологии [17–22].

Идентификация ПЭК или определение фенотипа ЭК является сложной задачей — «золотого стандарта» не существует. Ни одна из предложенных комбинаций маркеров не может считаться полностью специфичной для ПЭК [23]. Наиболее часто для определения этих клеток используется соэкспрессия маркеров CD34, CD133, VEGFR2-KDR/Flk-1 [24]. Asahara и соавт. охарактеризовали ПЭК как субпопуляцию CD34+-гемопоэтических клеток-предшественников, соэкспрессирующих VEGFR-2/Flk+, способную дифференцироваться в ЭК *in vitro* [8].

Мобилизация ПЭК из костного мозга является сложным процессом, в котором участвует множество факторов: стромально-клеточный производный фактор α (SDF-1α), матриксная металлопротеиназа 9, VEGF и ряд цитокинов. Под их воздействием при выходе из костного мозга ПЭК, характеризующиеся экспрессией маркеров, специфичных для предшественников (CD34, CD133), теряют их или начинают соэкспрессировать маркеры зрелого эндотелия (VEGF-R2/Flk+) [25–30]. ПЭК высвобождаются в кровеносное русло и мигрируют в зоны поврежденного слоя эндотелиальных клеток сосуда или зоны гипоксии.

Этот механизм открыт сравнительно недавно. Участвует ли он в построении собственной сети сосудов в УМ, до настоящего времени не установлено. Если классический путь ангиогенеза — рост и ответвление новых микрокапилляров от уже существующих в УМ — изучен и доказан, то возможность мобилизации и использования циркулирующих ПЭК костномозгового происхождения не раскрыта и не изучена. Этот аспект ангиогенеза и стал предметом наших исследований.

Цель исследования: идентифицировать фенотип эндотелиальных клеток, участвующих в ангиогенезе УМ, методом ИГХ анализа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были проведены традиционные морфологические исследования на парафиновых блоках (n = 97) энуклеированных глаз с УМ с целью верификации диагноза. На втором этапе на этих же блоках выполняли иммуногистохимический (ИГХ) анализ.

Стадию УМ выставляли в соответствии с рекомендациями 8 редакции Американского объединенного комитета по раку (AJCC) по классификации опухолей (TNM) (2017) [31, 32].

Морфологическую диагностику УМ проводили согласно международным стандартам диагностики опухолей человека (2018), используя в сложных случаях маркеры меланоцитарного ряда [33, 34].

Применяли стандартную методику: готовили парафиновые срезы толщиной 3–5 микрон, депарафинировали и регидратировали в батарее спиртов, прогревали 30 минут на водяной бане в 95–99° цитратном буфере для «демаскировки» антигенов (АГ), охлаждали при комнатной температуре и переносили в фосфатный буфер. Затем срезы инкубировали в темноте с 3 % перекисью водорода, приготовленной на дистиллированной воде, и промывали в фосфатном буфере для блокирования эндогенной пероксидазы. Неспецифическое связывание антител (АТ) блокировали инкубацией с 1 % раствором бычьего сывороточного альбумина. Реакцию с первичными АТ проводили при 4 °С в течение ночи. После первичных АТ стекла промывали в фосфатном буфере с pH 7,4–7,6. Инкубацию со вторыми АТ, меченными биотином («LSAB+kit», DAKO, Дания), проводили при комнатной температуре 20 минут, затем срезы промывали

дважды по 5 мин. Инкубацию с АТ, мечеными стрептавидином («LSAB+kit», DAKO), проводили при комнатной температуре в течение 20 мин, после этого срезы промывали еще трижды. ИГХ-реакцию визуализировали с помощью системы «DAKO» (Дания). Срезы докрашивали гематоксилином и заключали в бальзам.

В качестве первичных АТ использовали один из двух маркеров ПЭК: АТ к VEGFR-2/Flk-1 (козьи поликлональные АТ, разведение 1:100, фирма Santa Cruz Biotech).

Негативным контролем служила ИГХ-реакция без первичных АТ.

ИГХ анализ выполняли с помощью светового микроскопа «Leica» (Германия) (увеличение ×100, ×200, ×400).

Результаты оценивали по интенсивности ИГХ-окрашивания и количеству окрашенных (положительных) клеток в максимально содержащих зонах, локализации окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана) [33].

Исследования ткани УМ выполняли на базе отдела патологической анатомии и гистологии ЦКБ РАН; отдела патологической анатомии № 3 (онкопатология) ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава Российской Федерации (к.м.н. О.А. Анурова); лаборатории биомаркеров и механизмов опухолевого ангиогенеза НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей (НИИ ЭДиТО, д.м.н. Е.А. Степанова).

Анализ результатов проводили на персональном компьютере с помощью пакета программ SAS (Statistical Analysis System, version 6.09, USA). Связь между показателями определяли по величине коэффициентов корреляции. Статистическую достоверность различий между количественными показателями в разных группах вычисляли с помощью модифицированного *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок, а ранговых показателей — по χ^2-критерию Фишера.

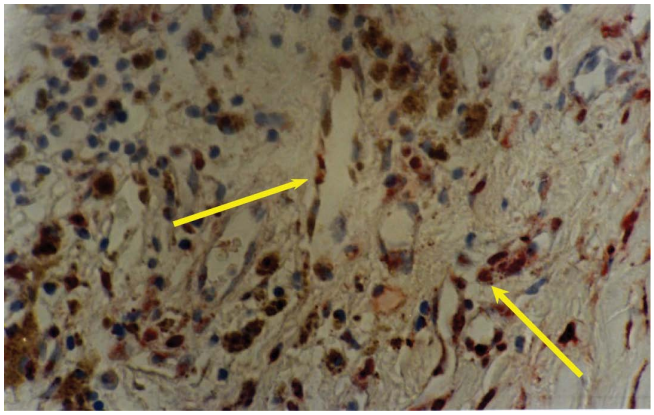


Рис. 1. Иммуногистохимическая реакция с антителами к рецептору Flk/KDR-1, положительная реакция со специфическими АТ в опухолевых сосудах (гистол. № 59799, ×400)

Fig. 1. Immunohystochemical reaction with antibodies to Flk/KDR-1 receptor, positive reactivity with specific AT in tumor vessels (Histol. № 59799. ×400)

Протяженность опухоли оценивали по балльной системе с учетом значимости различных локализаций УМ в прогнозе заболевания от 1 до 17 баллов. С целью более точного анализа по оценке роли распространенности опухоли был введен индекс распространенности опухоли и его градации. Градацию I приписывали опухоли с ранговым показателем от 1 до 3; II — от 4 до 7; III — от 8 до 11 и IV — при ранге более 11 [35]

Статистическую обработку данных проводили на базе лаборатории современных методов оценки здоровья в отделе биостатистики Государственного научного центра НИИ профилактической медицины Минздрава РФ (В.А. Выгодин).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование экспрессии рецептора VEGFR-2/Flk-KDR-1

Установлено, что экспрессия рецептора VEGFR-2/Flk-KDR-1 имела место только в 22,1 % УМ. Заметим, рецептор экспрессировался исключительно эндотелиальными клетками (ЭК) опухолевых сосудов, которые так или иначе имели связь с сосудами, находились в его просвете или выстилали сосудистую стенку (рис. 1). Собственно опухолевые клетки не экспрессировали рецептор VEGFR-2/Flk-KDR-1 (далее: Flk).

При этом процент Flk+ (позитивных) клеток в поле зрения иммунопозитивных образцов УМ колебался от 3 до 100 % в зонах просмотра. Интенсивность рецепции расценивали скорее как слабую (ИГХ-градация — I, 14,7 % случаев). Редко обнаруживали эндотелиальные клетки с умеренной и гиперэкспрессией Flk (4,2 и 3,2 %, соответственно) (рис. 1).

Выявлены **общие закономерности экспрессии Flk-KDR-1 в УМ**:

- отсутствовала базовая экспрессия рецептора (на стадии T1);
- пик экспрессии наблюдали на стадии T2, на следующих двух стадиях онкологического процесса имел место спад экспрессии. Так, средний процент Flk-позитивных клеток на стадии T2 составлял 15,0 ± 11,0 % (табл. 1), к стадии T_4 он снижался до 8,8 ± 5,5 %, составляя при 75 % инвазии склеры — 2,6 ± 2,2 %;
- средняя ИГХ-градация интенсивности экспрессии также снижалась от стадии T2 к стадии T4;
- Flk-KDR-1 экспрессировался исключительно в эндотелиальных клетках, причем не во всех. Морфологический фенотип Flk-позитивных ЭК клеток отличался: Flk+ клетки были мельче размерами, имели более округлую форму и располагались в тех сосудах, в которых отсутствовала эндотелиальная выстилка на стенках сосуда или была разрушена стенка сосуда (рис. 1).

Обнаружена связь рецепции Flk с локализацией опухоли. Установлено, что меланома радужки и иридоцилиарные меланомы не экспрессируют этот рецептор.

Таблица 1. Экспрессия рецептора Flk на различных стадиях УМ

Table 1. Flk receptor expression at various stages of UM

Стадия УМ Stage UM	Число случаев Number of cases	Средний процент Flk + клеток ($M \pm m$) Average Percentage Flk + Cells ($M \pm m$)	Средняя интенсивность ИГХ-экспрессии Flk ($M \pm m$) Average intensity of IH-expression Flk ($M \pm m$)
T_1	9	-	-
T_2	25	15,0 ± 11,0	1,6
T_3	36	13,7 ± 6,6	1,3
T_4	28	8,8 ± 5,5	1,0

Таблица 2. Экспрессия Flk в УМ различного гистологического строения

Table 2. Expression of Flk in the UM of different histological structure

Гистологический тип УМ Histological type UM	Средний процент Flk+ клеток ($M \pm m$) Average Percentage Flk+ Cells ($M \pm m$)	Средняя градация интенсивности ИГХ-экспрессии Average gradation of IHC-expression intensity
Веретеноклеточные УМ / Spindle cell UM (n = 33)	15,9 ± 5,4 %	1,6
Смешанноклеточные УМ / Mixed cell UM (n = 35)	12,8 ± 5,2 %	1,3
Эпителиоидные УМ / Epithelioid cell UM (n = 30)	3,7 ± 2,4 %*	1,1*

Примечание: достоверность различий показателей Flt N между веретеноклеточными и эпителиодными УМ, $p < 0,01$.
Note: Significance of differences in Flt N values between spindle cell and epithelial UM $p < 0.01$.

Установленный факт не противоречит теории ангиогенеза в целом, если учесть, что опухоли этих локализаций редко достигают больших размеров, медленно растут, по-видимому, не испытывают сильной гипоксии. Кроме того, благодаря локализации, доступной обзору, их рано диагностируют (на стадии Т1). Но, возможно, причина и в другом. Отсутствие рецепторов Flk в меланоме радужки препятствует развитию интратуморальной сети сосудов, в свою очередь, отсутствие клинически значимой собственной сосудистой сети тормозит рост меланом в передней камере глаза и создает препятствие на пути метастазирования. Мы также не исключаем супрессию экспрессии Flk каким-либо природным пептидом с ангиостатическими свойствами, находящимся во влаге передней камеры.

Максимальный процент Flk-позитивных клеток выявляли при распространении меланомы за экватор (Мср. = 16,7 ± 8,7 %). Как ни странно, но преэкваториальная меланома не отличалась большим количеством Flk+ ЭК. Возможно, характер построения сосудистой сети преэкваториальной УМ принципиально иной? Например, здесь кровоснабжение идет за счет развивающихся анастомозов с собственной сосудистой сетью хориоидеи, по типу сосудистого кооптирования или формирования межклеточных каналов микроциркуляции, то есть по «облегченному» типу или по типу мимикрии. Эта гипотеза может объяснить быстрое прогрессирование и частое метастазирование опухолей этой локализации.

Анализ рецепции Flk в УМ с различной протяженностью (синонимы: распространенность по ширине, максимальный диаметр) подтвердил общую закономерность для опухолевого ангиогенеза. Экспрессию Flk обнаруживали только в УМ с градацией индекса протяженности II и сразу на высоком уровне: процент позитивных клеток составил 15,1 ± 5,1 %. При увеличении протяженности до III градации рецепция Flk снижалась до 7,4 ± 4,7 %, при более обширных меланомах (градация IV) вновь достигала 14,4 ± 6,6 %.

Установлена высококоррелятивная связь между клеточным типом меланомы и продукцией Flk: средний процент Flk-позитивных клеток в веретеноклеточной УМ — 15,9 ± 5,4; средняя интенсивность — 1,6; в смешанноклеточной — 12,8 ± 5,2 % и 1,3, а в эпителиоидной — 3,7 ± 2,4 % ($p < 0,01$) и 1,1. Результаты свидетельствуют, что более агрессивная эпителиоидная УМ мало экспрессирует рецептор Flk-KDR-1.

Экспрессия Flk находилась в обратной связи с возрастом пациента. Чем старше был больной, тем слабее экспрессировался рецептор Flk (k = -0,4388, $p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши исследования были посвящены проверке рабочей гипотезы, согласно которой в ангиогенезе УМ, наряду с классическим механизмом опухолевого ангиогенеза — кооптированием с уже имеющимися сосудами, примыкающими к опухоли, выходящими из хориоидеи, участвует механизм рекрутинга и мобилизации циркулирующих предшественников ЭК костномозгового происхождения — ПЭК. С этой целью мы провели ИГХ-анализ, используя рекомендуемый для этих целей маркер ПЭК — VEGFR-2/Flk-KDR-1. Ранее на этих же архивных блоках мы уже изучали экспрессию другого маркера ПЭК — CD34. Мы получили подтверждение в том, что отдельные (но не все!) ЭК несут на себе этот тканедифферентационный антиген, что отчасти подтверждало возможное участие этого механизма в ангиогенезе УМ. В настоящем исследовании мы убедились, что отдельные ЭК (но далеко не все!) несут маркер предшественников гемангиобластов костномозгового

происхождения — VEGFR-2/Flk-KDR-1, что позволяет отнести ИГХ-окрашенные антителами к VEGFR-2/Flk-KDR-1 эндотелиальные клетки к ПЭК. Примерно каждый пятый образец УМ (в 22,1 %) продемонстрировал ИГХ-окраску на Flk в эндотелиальных клетках.

Высокая специфичность маркера VEGFR-2/Flk-KDR-1 подтверждалась следующими фактами:

- иммунофиксация антител происходила исключительно в эндотелиальных клетках и не осуществлялась в опухолевых клетках;

- ИГХ-окрашивание антителами к VEGFR-2/Flk-KDR-1 имело место далеко не во всех ЭК. Чаще сосудистые ЭК оказывались иммунонегативными;

- морфологически Flk+ эндотелиальные клетки (предположительный фенотип: ПЭК) отличались от стационарных Flk-эндотелиальных клеток.

ПЭК имели более вариабельный размер, мельче ЭК (до 25 μM), округлую форму, некоторые из клеток не имели ядра, располагались мелкими группами. В отличие от них классические ЭК имели форму вытянутого веретена, в них обязательно присутствовало ядро, они плотно контактировали с сосудистой стенкой на всем ее протяжении и между собой.

Заметим, эти морфологические особенности ПЭК были ранее отмечены и описаны разными авторами, изучавшими ангиогенез при самых разных заболеваниях [20, 24].

Отсутствие базовой рецепции VEGFR-2/Flk-KDR-1 (на стадии Т1) свидетельствует о том, что механизм рекрутинга и привлечения ПЭК подключается не сразу, а только по достижении опухолью определенного «статуса» (стадия Т2). Выявленный факт косвенно подтверждает, что механизм привлечения ПЭК является, по-видимому, более сложным, энергозатратным, и в нем нет необходимости при маленьких опухолях. В контексте этого объяснения находится и отрицательная корреляционная связь с возрастом пациента. С повышением возраста, как известно, снижается уровень продукции ростовых факторов, необходимых для реализации этого механизма ангиогенеза.

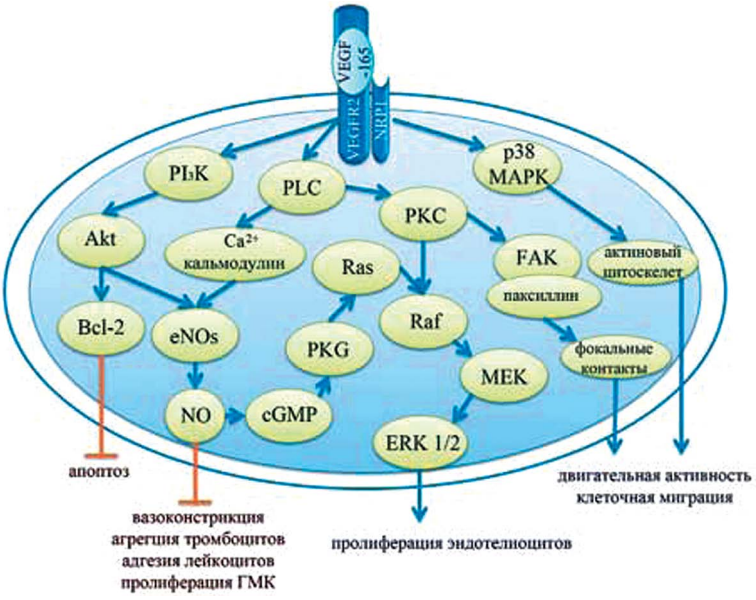


Рис. 2. Схема VEGFR2-сигнального пути: PI3K — фосфоинозитид-3-киназа; Akt — протеинкиназа B; Bcl-2 — белок-регулятор апоптоза; PLC — фосфолипаза C; eNOs — эндотелиальная NO-синтаза; NO — оксид азота; cGMP — циклический гуанозинмонофосфат; PKG — протеинкиназа G; Ras — сигнальный белок; малая ГТФ-аза; PKC — протеинкиназа C; Raf — протоонкоген; MEK — киназа митоген-активируемых киназ; ERK1/2 — киназы, активируемые внеклеточными сигналами типов 1 и 2; p38 MAPK — киназы митоген-активируемых белков p38; FAK — киназа фокальной адгезии[1]

Fig. 2. VEGFR2 signal pathway circuit: PI3K — phosphoinositide-3-kinase; Akt — protein kinase B; Bcl-2 — protein-regulator of apoptosis; PLC — phospholipose C; eNOs — endothelial NO-synthesis; NO — nitric oxide; cGMP — cyclic guanosine monophosphate; PKG — protein kinase G; Ras — signal protein; small GTF-aza; PKC — protein kinase C; Raf — proto-oncogene; MEK — kinase of mitogen-activated kinases; ERK1/2 — kinases activated by extracellular signals of types 1 and 2; p38 MAPK — kinases of mitogen-activated proteins p38; FAK — focal adhesion kinase

Выявленная корреляционная связь с местом развития меланомы в увеальном тракте позволяет предположить, что триггером этого механизма ангиогенеза являются некие растворимые факторы, которые в изобилии продуцируются опухолями хориоидеи и не экспрессируются меланомами радужки. Полагаем, что этот фактор может определять различия в поведении опухолей этих локализаций. С другой стороны, не исключена и обратная связь, когда через ангиогенные механизмы идет стимуляция роста, пролиферации опухолевых клеток, усиление их локомоторных функций. Многочисленные исследования, проведенные сравнительно недавно, раскрыли расшифровку этих молекулярно-генетических взаимосвязей (рис. 2). В этом аспекте рецептор Flk обладает несравнимо более широкими возможностями, нежели рецептор Flt-1.

Таким образом, настоящими и проведенными нами ранее исследованиями [34] было установлено, что эндотелиальные клетки внутриопухолевых сосудов УМ классифицируются на 2 ИГХ-фенотипа:

1 фенотип: CD34+/CD31+/Flt-1-/Flk-;

2 фенотип: CD34+/CD31–/Flt-1+/Flk+ (маркеры предшественников ЭК из гемангиобластов).

В УМ ведущим фенотипом ЭК является CD34+/CD31+/Flt-1-/Flk-. Следовательно, ведущим механизмом ангиогенеза в УМ является кооптирование, при котором опухоль использует уже существующие сосуды.

Наша работа имеет ограничение. Оно заключается в том, что мы проводили

[1] Арутюнян И.В., Кананыхина Е.Ю., Макаров А.В. Роль рецепторов VEGF-A165 в ангиогенезе. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2013; 8(1):12–18. [Arutyunyan I.V., Kananykhina E.V., Makarov A.V. Role of VEGF-A165 receptors in angiogenesis. Cell Transplantology and Tissue Engineering. 2013;8(1):12–18 (In Russ.)].

ИГХ-исследования поэтапно, выполняя на одном и том же архивном блоке УМ вначале анализ с маркерами CD34 и CD31, на следующем срезе — с Flt-1, а на последующем — Flk-1. Более доказательной была бы соэкспрессия на одном срезе всех маркеров или хотя бы двух: CD34/Flk-1. Вместе с тем тот факт, что мы не выявили среди 98 тестируемых УМ случаи Flt-1-/Flk+, позволяет думать, что ИГХ-анализ с единственным маркером Flk на срезе специфичен, информативен и достаточен.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Лихванцева В.Г. — написание статьи, дизайн исследования, научное редактирование.
Анурова О.А. — выполнение исследований, сбор материала, интерпретация результатов.
Астахова С.Е. — сбор клинического материала, подготовка и анализ результатов.
Верещагина М.В. — сбор клинического материала, техническое редактирование, оформление библиографии.
Ованесян В.Э.— подготовка иллюстраций; сбор материала, статистический анализ данных.
Степанова Е.В. — непосредственное проведение исследования, интерпретация результатов, подготовка к публикации иллюстративного материала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Свирин А.В., Кийко Ю.И., Обруч Б.В., Богомолов А.В. Спектральная оптическая когерентная томография: принципы и возможности метода. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2009;2:50–53. [Svirin A.V., Kiiko Yu.I., Obruch B.V., Bogomolov A.V. Spectral optic coherent tomography: principles and possibilities (Literary review). Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2009;2:50–53 (In Russ.)].
2. Duker J.S., Waheed N.K., Goldman D.R. Handbook of retinal OCT: optical coherence tomography. Philadelphia: WB Saunders; 2014.
3. Shields C.L., Sioufi K., Fuller T., Higgins T. Which tumor, what imaging modality. *Retina Today.*2016;08:57–64.
4. Нероев В.В., Саакян С.В., Мякошина Е.Б. Оптическая когерентная томография-ангиография в диагностике начальной меланомы и отграниченной гемангиомы хориоидеи. *Вестник офтальмологии.* 2018;134(3):4–18. [Neroev V.V., Sahakyan S.V., Myakoshina E.B. Optical coherence tomography-angiography in the diagnosis of initial melanoma and delimited choroid hemangioma. Annales of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 2018;134(3):4–18 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma201813434
5. Shields C.L., Say E.A., Samara W.A., Khoo C.T. Optical coherence tomography angiography of the macula after plaque radiotherapy of choroidal melanoma: Comparison of irradiated versus nonirradiated eyes in 65 patients. *Retina.* 2016;36(8):1493–1505. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001021
6. Ghassemi F., Mirshahi R., Fadakar K., Sabour S. Optical coherence tomography angiography in choroidal melanoma and nevus. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ).* 2018;12:207. DOI: 10.2147/OPTH.S148897
7. Pellegrini M., Corvi F., Invernizzi A., Ravera V. Swept-source optical coherence tomography angiography in choroidal melanoma: an analysis of 22 consecutive cases. *Retina.* 2019;39(8):1510–1519. DOI: 10.1097/IAE.0000000000002205
8. Asahara T. Isolation of Putative Progenitor Endothelial Cells for Angiogenesis. *Science.* 1997;275(5302):964–966. DOI: 10.1126/science.275.5302.964
9. Holash J., Maisonpierre P., Compton D. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science. Washington DC.* 1999;284:1994–1998.
10. Gille H., Kowalski J., Li B., LeCouter J., Moffat B., Zioncheck T.F. Analysis of biological effects and signaling properties of Flt-1 (VEGFR-1) and KDR (VEGFR-2): a reassessment using novel receptor-specific vascular endothelial growth factor mutants. J. Biol. Chem. 2001;276:3222–3230. DOI: 10.1074/jbc.M002016200
11. Jin K.L., Mao X.O., Greenberg D.A. Vascular endothelial growth factor: direct neuroprotective effect in in vitro ischemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000;97:10242–10247. DOI: 10.1073/pnas.97.18.10242
12. Omolara O., Ogunshola O. O., Antic A., Donoghue M. J., Fan S.-Y., Kim H. Paracrine and autocrine functions of neuronal VEGF in the CNS. *J. Biol. Chem.* 2002;277:11410–11415. DOI: 10.1074/jbc.M111085200
13. Loges S Identification of the Adult Hemangioblast. *Stem Cells and Development journal.* 2004;13(1):229–242.DOI: 10.1089/154732804323099163.
14. Van Limbergen E.J., Zabrocki P., Porcu M. FLT1 kinase is a mediator of radioresistance and survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Oncol.* 2014;53(5):637–645. DOI: 10.3109/0284186X.2013.835493
15. Bhattacharya R., Ye X.C., Wang R. Intracrine VEGF Signaling Mediates the Activity of Prosurvival Pathways in Human Colorectal Cancer Cells Cancer Res. 2016;76(10):3014–3024. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1605
16. Wey J.S., Fan F., Gray M.J. Vascular endothelial growth factor receptor-1 promotes migration and invasion in pancreatic carcinoma cell lines. *Cancer.* 2005;104(2):427–438. DOI: 10.1002/cncr.21145
17. Ii M., Takenaka H., Asai J. Endothelial progenitor thrombospondin-1 mediates diabetes-induced delay in reendothelialization following arterial injury. *Circulation research.* 2006;98(5):697–704. DOI: 10.1161/01.RES.0000209948.50943.ea
18. Hazarika S., Dokun A.O., Li Y. Impaired angiogenesis after hindlimb ischemia in type 2 diabetes mellitus: differential regulation of vascular endothelial growth factor receptor 1 and soluble vascular endothelial growth factor receptor 1. *Circulation research.* 2007;101(9):948–956. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.107.160630
19. Tan K., Lessieur E., Cutler A. Impaired function of circulating CD34(+)CD45(-) cells in patients with proliferative diabetic retinopathy. Experimental eye research. 2010;91(2):229–237. DOI: 10.1016/j.exer.2010.05.012
20. Мичурова М.С., Калашников В.Ю., Смирнова О.М., Кононенко И.В., Иванова О.Н. Роль эндотелиальных прогениторных клеток в развитии осложнений сахарного диабета. *Сахарный диабет.* 2015;1:24–32. [Michurova M.S., Kalashnikov V.Yu., Smirnova O.M., Kononenko I.V., Ivanova O.N. The role of endothelial progenitor cells in the development of complications of diabetes mellitus Diabetes mellitus. *Saharnyj diabet.* 2015;1:24–32 (In Russ.)].
21. Butler J.M., Guthrie S.M., Koc M. SDF-1 is both necessary and sufficient to promote proliferative retinopathy. *Journal of Clinical Investigation.* 2005;115(1):86–93. DOI: 10.1172/JCI200522869
22. Fadini G.P. Is bone marrow another target of diabetic complications? *European journal of clinical investigation.* 2011;41(4):457–463. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02417.x
23. Khan S.S., Solomon M.A., McCoy J.P. Detection of circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells by flow cytometry. Cytometry Part B: Clinical Cytometry. 2005;64B(1):1–8. DOI: 10.1002/cyto.b.20040
24. Peichev M., Naiyer A.J., Pereira D. Expression of VEGFR-2 and AC133 by circulating human CD34(+) cells identifies a population of functional endothelial precursors. *Blood.* 2000;95(3):952–958. DOI: 10.1182/blood.V95.3.952.003k27_952_958
25. Raeve H., Van Marck E., Van Camp B., Vanderkerken K. Angiogenesis and the role of bone marrow endothelial cells in haematological malignancies Histol Histopathol. 2004;19:935–950. DOI: 10.14670/HH-19.935
26. Del Papa N., Quirici N., Soligo D., Scavullo C., Cortiana M., Borsotti C., Maglione W., Comina D.P., Vitali C., Fraticelli P., Gabrielli A., Cortelezzi A., Lambertenghi-Deliliers G. Del Bone marrow endothelial progenitors are defective in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(8):2605–2615. DOI: 10.1002/art.22035
27. Schmidt-Lucke C., Fichtlscherer S., Aicher A., Tschöpe C., Schultheiss H.-P., Zeiher A.M., Dimmeler S. Quantification of circulating endothelial progenitor cells using the modified ISHAGE protocol. *PLoS One.* 2010;5(11):13790c. DOI: 10.1371/journal.pone.0013790
28. Lanuti P., Santilli F., Marchisio M., Pierdomenico L., Vitacolonna E., Santavenere E., Iacone A., Davì G., Romano M., Miscia S. A novel flow cytometric approach to distinguish circulating endothelial cells from endothelial microparticles: relevance for the evaluation of endothelial dysfunction. *J. Immunol. Methods.* 2012;380(1–2):16–22. DOI: 10.1016/j.jim.2012.03.007
29. Hristov M.W., Erl P.C. Weber Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003;23(7):1185–1193._DOI: 10.1161/01.ATV.0000073832.49290.B5
30. Blann A.D., Woywodt A., Bertolini F., Bull T.M., Buyon J.P., Clancy R.M., Haubitz M., Hebbel R.P., Lip G.Y.H., Mancuso P., Sampol J., Solovey A., Dignat-George F. Circulating endothelial cells. Biomarker of vascular disease. *Thromb. Haemost.* 2005;93(2):28–35. DOI: 10.1160/TH04-09-0578
31. Клинические рекомендации «Увеальная меланома», утвержденные Минздравом РФ, 2020 г. [Clinical recommendations "Uveal melanoma", approved by the Ministry of Health of the Russian Federation, 2020 (In Russ.)]. https://diseases.medelement.com/disease/%D1%83%D0%B2%D0%B5%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B0%D1%8F%D0%BC%D0%B5%D0%BB%D0%B0%D0%BD%D0%BE%D0%BC%D0%B0-%D0%BA%D0%BF-%D1%80%D1%84-2020/16856
32. Brierley J., Gospodarowicz M.K., Wittekind C. (eds.). TNM classification of malignant tumours, Eighth edition edn. Oxford, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc, 2017.
33. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Под ред. С.В. Петрова и Н.Т. Райхлина. Казань, Титул, 2004. 451 с. [Guidelines for immunohistochemical diagnosis of human tumors. Eds. S.V. Petrova, N.T. Rajhlina. Kazan': Titul, 2004. 451 p. (In Russ.)].
34. Dabbs D.J. Diagnostic immunohistochemistry. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2002. 641 p.
35. Астахова С.Е., Лихванцева В.Г., Ухов Ю.И., Степанова Е.В., Верещагина М.В. Маркеры ангиогенеза в прогнозе увеальной меланомы. *Медицинская иммунология, Санкт-Петербург,* 2003;5(3–4):346. [Astahova S.E., Likhvantseva V.G., Uhov Yu.I., Stepanova E.V., Vereshchagina M.V. Markers of angiogenesis in the prognosis of uveal melanoma. Medical Immunology = *Medicinskaya immunologiya, Sankt-Peterburg.* 2003;5(3–4):346 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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, кафедра офтальмологии
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-3175-9592

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Анурова Ольга Александровна
кандидат медицинских наук, врач-паталогоанатом патолого-анатомического отделения № 3 (онкопатология)
ул. Академика Опарина, 4, Москва, 117997, Российская Федерация

Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Астахова Светлана Евгеньевна
кандидат медицинских наук, кафедра офтальмологии
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ГБУ «Детская городская поликлиника № 15» Департамента здравоохранения г. Москвы, Амбулаторно-поликлинический центр
Верещагина Марина Владимировна
кандидат медицинских наук, врач
Коптевский бульвар, 18, корп. 1, Москва, 125239, Российская Федерация

ГБУЗ МО «Егорьевская центральная районная больница»
Ованесян Владимир Эдуардович
заведующий отделением офтальмологии
Жукова гора, 19, Егорьевск, Московская область, 140304, Российская Федерация

Научно-исследовательский институт экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Степанова Евгения Владиславовна
доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории изучения механизмов ангиогенеза
Каширское шоссе, 23, Москва, 115478, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia
Likhvantseva Vera G.
MD, Professor, Department of ophthalmology
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-3175-9592

V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology
Anurova Olga A.
PhD, pathologist of the Pathology department No. 3 (oncopathology)
Academician Oparina str., 4, Moscow, 117997, Russian Federation

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia
Astakhova Svetlana E.
PhD, Department of ophthalmology
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

Children's City Polyclinic No. 15, Ambulatory and Polyclinic Center
Vereshchagina Marina V.
PhD, doctor
Koptevsky ave., 18/1, Moscow, 125239, Russian Federation

Yegoryev Central District Hospital
Ovanesian Vladimir E.
head of the Department of ophthalmology
Shchukova Mountain, 19, Yegoryevsk, Moscow Region, 140304, Russian Federation

Research Institute of Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors
Stepanova Evgenia V.
PhD, Professor, head of the Laboratory for the study of angiogenesis mechanisms
Kashirskoe highway, 23, Moscow, 115478, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-797-802

поступила 21.05.21
was received 21.05.21

Особенности тонометрических показателей при использовании технологии визуализации роговицы CorVis ST, Oculus в реальной клинической практике





А.С. Апостолова[1] А.В. Малышев[2] А.А. Сергиенко[3]

А.Е. Опарина[1], М.А. Славова[1]

[1] ООО «Три-З»
ул. Красных Партизан, 18, Краснодар, 350047, Российская Федерация

[2] ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края
ул. 1 Мая, 167, Краснодар, 350086, Российская Федерация

[3] ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края
пл. Победы, 1, Краснодар, 350007, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(4):797–802**

Цель: провести анализ тонометрических данных, полученных при стандартной бесконтактной тонометрии и роговичного-компенсированной, исследованной прибором Oculus CorVis ST, у разных групп пациентов, обратившихся в клинику «ТРИ-З» г. Краснодар. **Пациенты и методы.** Исследование включало 42 глаза с диагнозом: глаукома 55 %, с подозрением на глаукому — 45 %, средний возраст пациентов составил 63,19 ± 1,7 года, мужчин было 20 (47,5 %), женщин — 22 (52,5 %), центральная толщина роговицы — 554,43 ± 5,28 мкм. Томографию роговицы и биомеханические параметры измеряли с помощью Pentacam (Oculus) и CorVis ST соответственно. **Результаты.** ВГД у лиц старше 60 лет было ниже по данным CorVis ST (Po 22,07 ± 2,25, Pcc 18,63 ± 1,30, p = 0,007). ВГД различалось лишь у пациентов с ЦТР более 580 мкм (Po 22,4 ± 2,9, Pcc 18,21 ± 2,16, p = 0,012). ВГД у пациентов с глаукомой составило Po 26,19 ± 3,5 и ВГДсс 21,3 ± 2,0, p = 0,008, без глаукомы — Po 17,83 ± 9,60; Pcc 16,1 ± 5,5; p = 0,063. ВГД у пациентов с компенсированной глаукомой — Po 17,34 ± 1,1, Pcc 16,6 ± 1,1, p = 0.354, с декомпенсированной — Po 42,78 ± 6,8, Pcc 30,08 ± 4,1, p = 0,005, ВГД при начальной стадии глаукомы — Po 22,5 ± 2,3, Pcc 20,0 ± 1,0, p = 0.297, при развитой — Po 20,7 ± 2,7, Pcc 17,6 ± 1,9, p = 0,027. **Заключение.** Стандартная бесконтактная тонометрия может быть использована у лиц моложе 60 лет, лиц без глаукомы и с начальной компенсированной глаукомой. Во всех остальных случаях значения Oculus CorVis ST имеют более высокую точность.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, центральная толщина роговицы, тонометрия, роговично-компенсированное давление, биомеханические свойства роговицы

Для цитирования: Апостолова А.С., Малышев А.В., Сергиенко А.А., Опарина А.Е., Славова М.А. Особенности тонометрических показателей при использовании технологии визуализации роговицы CorVis ST, Oculus в реальной клинической практике. *Офтальмология.* 2022;19(4):797–802. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-797-802

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Features of Tonometric Indicators Obtained by the Corneal Biomechanical Properties Analyzer Using Corneal Imaging Technology CorVis ST, Oculus in Real Clinical Practice

A.S. Apostolova[1], A.V. Malyshev[2], A.A. Sergienko[3], A.E. Oparina[1], M.A. Slavova[1]

[1] Ltd "Tri-Z"
Krasnykh Partizan str., 18, Krasnodar, 350047, Russian Federation

[2] Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1 named. prof. S.V. Ochapovsky
1 May str., 167, Krasnodar, 350086, Russian Federation

[3] Children's Regional Clinical Hospital
Pobedy sq., 1, Krasnodar, 1350007, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):797–802**

Objective: to analyze the tonometric data, obtained with standard contactless tonometry and corneal-compensated tonometry, examined by the Oculus CorVis ST device in different groups of patients of the Tri-Z Krasnodar Clinic. **Patients and Methods.** The study included 42 eyes of patients, with glaucoma — 55 %, with suspected glaucoma — 45 %, mean age — 63.19 ± 1.7 years, men were 20 (47.5 %), women — 22 (52.5 %), the central corneal thickness was 554.43 ± 5.28 microns. Corneal tomography and biomechanical parameters were measured using Pentacam (Oculus) and Corvus ST, respectively. **Results.** IOP in people aged over 60 years was lower according to CorVis ST (Po 22.07 = 2.25, Pcc 18.63 ± 1.30, p = 0.007). IOP differed only in patients with a CCT of more than 580 μm (Po 22.4 ± 2.9, Pcc 18.21 ± 2.16, p = 0.012). IOP in patients with glaucoma was Po 26.19 ± 3.5 and Pcc 21.3 ± 2.0, p = 0.008, without glaucoma — Po 17.83 ± 9.60; Pcc 16.1 ± 5.5; p = 0.063. IOP in patients with compensated glaucoma Po 17.34 ± 1.10, Pcc 16.6 ± 1.1, p = 0.354, with decompensated Po 42.78 ± 6.8, Pcc 30.08 ± 4.10, p = 0.005. In the initial stage of glaucoma, Po 22.5 ± 2.3, Pcc 20.0 ± 1.0, p = 0.297, in the advanced stage — Po 20.7 ± 2.7, Pcc 17.6 ± 1.9, p = 0.027. **Conclusion.** Standard non-contact tonometry can be used in persons aged under 60 years, persons without glaucoma and with initial compensated glaucoma. In all other cases, the Oculus CorVis ST values are more accurate.

Keywords: primary open angle glaucoma, central corneal thickness, tonometry, corneal-compensated pressure, corneal biomechanical properties

For citation: Apostolova A.S., Malyshev A.V., Sergienko A.A., Oparina A.E., Slavova M.A. Features of Tonometric Indicators Obtained by the Corneal Biomechanical Properties Analyzer Using Corneal Imaging Technology CorVis ST, Oculus in Real Clinical Practice. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):797–802. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-797-802

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

There is no conflict of interests

В мире, по разным подсчетам, наблюдаются от 80 до 105 млн больных глаукомой, и еще не менее 50–60 млн не учтены. В России, по данным статистики, от глаукомы страдает около 1 млн человек (711 пациентов на 100 тыс. населения), а среди 218 тыс. слепых и слабовидящих значительная доля приходится на больных глаукомой. В Краснодарском крае на долю глаукомы приходится не менее трети всех случаев первичного выхода на инвалидность за последние годы наблюдения. Большое количество исследований посвящено выявлению и изучению факторов риска развития и прогрессирования глаукомы, среди них ведущее место занимают: неконтролируемый высокий офтальмотонус и его суточные флуктуации, позднее выявление глаукомы, неполноценный мониторинг, запоздалая реакция офтальмолога на необходимость изменения медикаментозного режима и перехода к лазерным либо хирургическим методам лечения [1–3].

Внутриглазное давление можно отнести к единственному контролируемому фактору риска развития и прогрессирования глаукомы, однако точность тонометрических методик в настоящее время вызывает множество споров. Нам известен ряд факторов, влияющих на полученное тонометрическое значение, таких как центральная толщина роговицы, биомеханические свойства фиброзной оболочки глаза [4], значения эластоподъема, роговичного гистерезиса, фактора резистентности роговицы, и их изменения при глаукоме, в том числе на фоне гипотензивной терапии. Имеют значение и патологические изменения глазной поверхности, наконец, аккуратность выполнения измерений.

В настоящее время многими авторами признаны наиболее оптимальными методики измерения ВГД с помощью эластотонометрии и двунаправленной пневмоапланации роговицы [5, 6], позволяющие получить значения роговично-компенсированного ВГД. Одним из самых современных приборов является анализатор биомеханических свойств роговицы с использованием технологии визуализации роговицы (CorVis ST, Oculus), однако в России он пока не имеет широкого практического применения. При этом отсутствуют нормативные значения показателей для роговицы и склеры для разных групп пациентов, полученные данные чаще всего сравнивают со среднестатистической нормой, в некоторых случаях дополнительно учитывают рефракцию и стадию глаукомы [7]. Вероятно, на данный показатель дополнительно могут оказывать влияние возраст, длительность

гипотензивной терапии, состояние глазной поверхности, перенесенные антиглаукомные вмешательства, наличие псевдоэксфолиативного синдрома [8, 9].

Анализ биомеханических показателей позволяет дополнительно оценить риски прогрессирования глаукомы [6, 7], при помощи Oculus CorVis ST возможно прогнозирование у пациента глаукомы низкого давления [10].

Цель: провести анализ тонометрических данных, полученных при стандартной бесконтактной тонометрии и роговично-компенсированной, исследованной прибором Oculus CorVis ST у разных групп пациентов, обратившихся в частную клинику «Три-З» Краснодар.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 42 глаза пациентов, обратившихся за диагностическим обследованием с клинику. Пациенты уже наблюдались с установленным диагнозом глаукомы или обратились с диагнозом «Подозрение на глаукому». Возраст пациентов составил от 33 до 85 лет, средний возраст — 63,19 ± 1,7 года. Группа имела равное гендерное распределение, мужчин было 20 (47,5 %), женщин — 22 (52,5 %). Средняя центральная толщина роговицы составила 554,43 ± 5,28 мкм. Миопия обнаружена у 19 % пациентов, заболевания роговицы в 17 % случаев. Глаукома была подтверждена в 23 случаях (55 %), глаукома не подтверждена — в 19 (45 %). Начальная стадия была диагностирована в 35 % случаев, развитая — в 48,5, терминальная — в 17,5 %. Пациенты с глаукомой не применяли местную медикаментозную терапию в 5 % случаев, применяли 1 флакон капель в 47,5 %, 2 флакона капель — в 47,5 %. При этом получали монотерапию 35 % обследованных, комбинацию из двух молекул — 35 %, их трех — 26 %, таким образом, большинство пациентов имело комбинированное лечение (фиксированные комбинации).

Диагностическое обследование на глаукому включало визометрию, тонометрию, пахиметрию, гониоскопию, оптическую когерентную томографию (Cirrus HD-OCT 5000 (Carl Zeiss)), стандартную автоматизированную периметрию (САП) с использованием периметра TomeyAP-1000 по программе «глаукома скрининг». Биометрические параметры глаза исследованы с помощью прибора Zeiss IOL Master 700, стандартная бесконтактная тонометрия — с помощью Reichert 7 CR с возможностью получения показателей роговично-компенсированного давления. Томографию роговицы и биомеханические параметры измеряли с помощью Pentacam (Oculus) и CorVis ST соответственно.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием стандартного пакета программ статистического анализа SPSS 16.0 for Windows с обработкой данных методами вариационной статистики, включающими вычисление средних значений, стандартных отклонений, ошибок средних, коэффициента корреляции Пирсона. Критический уровень статистической значимости составлял менее 0,05. Приводимые параметры с нормальным распределением были представлены в формате $M \pm m$, где M — среднее значение, m — стандартная ошибка среднего.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным нашего исследования уровень ВГД имеет следующие особенности в зависимости от возраста при стандартной бесконтактной тонометрии и роговично-компенсированной (табл. 1).

В целом можно сказать, что у пациентов старшего возраста имеются более низкие значения ВГД по сравнению с лицами моложе 60 лет вне зависимости от диагноза глаукомы. При этом отметим, что в возрасте до 60 лет разница в методах измерения ВГД оказалась недостоверной, тогда как в более старшем возрасте эти показатели имеют достоверное различие. Можно сделать вывод, что метод стандартной бесконтактной тонометрии имеет бóльшую точность у лиц моложе 60 лет.

Были проанализированы особенности тонометрических данных у пациентов в зависимости от центральной толщины сетчатки (ЦТР). Пациенты были разделены на 3 группы: ЦТР менее 530 мкм (26 %), 530–580 мкм (55 %), более 580 мкм (21 %). Показатели стандартной бесконтактной тонометрии и роговично-компенсированной представлены в таблице 2.

Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о том, что достоверная разница в показателях стандартной бесконтактной и роговично-компенсированной тонометрии присутствует лишь у пациентов с толщиной роговицы более 580 мкм вне зависимости от установленного глаукомного повреждения. Данный факт имеет значение в аспекте гипердиагностики глаукомы и применения избыточной гипотензивной терапии. При этом

Таблица 1. Показатели ВГД при стандартной бесконтактной тонометрии и роговично-компенсированной в зависимости от возраста

Table 1. IOP indicators for standard non-contact tonometry and corneal-compensated depending on age

Возраст / Age	Метод тонометрии / Tonometry method		Достоверность отличия между группами Reliability of differences between groups
	ВГД Ро / IOP	ВГД сс / IOPcc	
Менее 60 лет / Less than 60 years old	23,46 ± 3,97	20,03 ± 2,40	$p = 0,073$
Более 60 лет / More than 60 years	22,07 ± 2,25	18,63 ± 1,30	$p = 0,007$

Примечание: ВГД Ро — ВГД, измеренное методом стандартной бесконтактной тонометрии; ВГД сс — роговично-компенсированное ВГД. p — показатель достоверности различия ВГД между группами.
Note: IOP — intraocular pressure measured by standard non-contact tonometry, IOPcc — corneal-compensated intraocular pressure. p —an indicator of the reliability of the difference in clinical indicators between groups.

Таблица 2. Показатели ВГД при стандартной бесконтактной тонометрии и роговично-компенсированной в зависимости от центральной толщины роговицы

Table 2. IOP indicators for standard non-contact tonometry and corneal compensated depending on the cornea central thickness

ЦТР (мкм) CCT (microns)	Метод тонометрии / Tonometry method		Достоверность отличия между группами Reliability of differences between groups
	ВГД Ро / IOP	ВГД сс / IOPcc	
Менее 530 мкм / Less than 530 microns	17,76 ± 0,90	17,01 ± 1,00	*P* = 0,257
530–580 мкм / 530–580 microns	17,05 ± 0,90	16,11 ± 0,80	*P* = 0,313
Более 580 мкм / More than 580 microns	22,40 ± 2,90	18,21 ± 2,16	*P* = 0,012

Примечание: ВГД Ро — ВГД, измеренное методом стандартной бесконтактной тонометрии; ВГД сс — роговично-компенсированное ВГД; ЦТР — центральная толщина роговицы; *p* — показатель достоверности различия ВГД между группами.
Note: IOP — pressure measured by standard non-contact tonometry, IOPcc — corneal-compensated intraocular pressure, CCT — central corneal thickness; *p* — an indicator of the reliability of the difference in clinical indicators between groups.

Таблица 3. Показатели ВГД при стандартной бесконтактной тонометрии и роговично-компенсированной в зависимости от компенсации глаукомного процесса

Table 3. IOP parameters in standard non-contact tonometry and corneal-compensated, depending on the compensation of the glaucoma process

Глаукома Glaucoma	Метод тонометрии / Tonometry method		Достоверность отличия между группами Reliability of differences between groups
	ВГД Ро (мм рт. ст.) / IOP	ВГД сс (мм рт. ст.) / IOPcc	
Компенсированная / Compensated	17,34 ± 1,10	16,60 ± 1,10	*p* = 0,354
Декомпенсированная / No compensated	42,78 ± 6,80	30,08 ± 4,10	*p* = 0,005
Контроль / Control	17,83 ± 9,60	16,10 ± 5,50	*p* = 0,063

Примечание: ВГД Ро — ВГД, измеренное методом стандартной бесконтактной тонометрии; ВГД сс — роговично-компенсированное ВГД; *p* — показатель достоверности различия ВГД между группами.
Note: IOP — pressure measured by standard non-contact tonometry, IOPcc — corneal-compensated intraocular pressure; *p* — an indicator of the reliability of the difference in clinical indicators between groups.

в группах с «тонкими» и «средними» значениями роговицы разница в тонометрических методах подтверждена не была.

Безусловной целью терапии глаукомы является снижение ВГД. По данным Early Manifest Glaucoma Trial, при снижении уровня ВГД на 25 % от исходного риск прогрессирования глаукомы уменьшается почти на 50 % и на 10 % на каждый мм рт. ст. снижения ВГД [11], потому очевидна значимость этого параметра в мониторинге глаукомы. Выбор терапии должен зависеть от клинической картины болезни, исходного уровня ВГД, наличия сопутствующих системных заболеваний, прогнозируемой приверженности назначенному режиму лечения при сохранении качества жизни. Кроме этого, следует учитывать механизм действия препарата, его гипотензивные возможности, состояние глазной поверхности, наличие сопутствующих глазных заболеваний, консерванта и цену лечения [12].

Для дальнейшего анализа показателей пациенты были разделены на 2 группы: лица с подтвержденным диагнозом «Глаукома» (опытная группа) и лица, у которых диагноз был не подтвержден (группа контроля).

У пациентов с подтвержденным диагнозом глаукомы уровень ВГД составил: ВГД Ро 26,19 ± 3,50 и ВГДсс 21,3 ± 2.0, что имело достоверные различия (p = 0,008), в то время как показатели в группе без глаукомы достоверно не отличались (ВГД Ро — 17,83 ± 9,60; ВГДсс — 16,1 ± 5,5; *p* = 0,063, соответственно). Из полученных данных можно сделать вывод, что у пациентов, страдающих глаукомой, не удалось достигнуть компенсации ВГД, а это является неблагоприятным прогностическим признаком прогрессирования заболевания. И при этом отметим, что у пациентов без глаукомы разница данных, полученных разными методами измерения, была недостоверной, тогда как у пациентов с глаукомой мы наблюдаем высокую достоверность. Эти данные позволяют сделать вывод о применении стандартной бесконтактной тонометрии в качестве скринингового метода, тогда как для мониторинга пациентов с глаукомой он имеет ограничения. По данным иностранных авторов, существует достоверная разница между глазами с ПОУГ и нормальными глазами относительно биомеханических параметров роговицы и уровня ВГД, однако отмечается, что для всех биомеханических параметров области под кривой ROC были <0,80 и, таким образом, не достигали достаточного уровня прогностической точности для выявления ПОУГ [13].

Далее мы разделили пациентов с глаукомой по степени компенсации ВГД, при этом за компенсированный уровень ВГД принимали 23 мм рт. ст. и менее. Пациентов с компенсацией ВГД было 65 %, с декомпенсацией ВГД — 35 %. Показатели стандартной бесконтактной тонометрии и роговично-компенсированной представлены в таблице 3.

При анализе этих данных можно сделать вывод о том, что у пациентов с глаукомой и высоким офтальмотонусом стандартная бесконтактная тонометрия не может

Таблица 4. Показатели ВГД при стандартной бесконтактной тонометрии и роговично-компенсированной в зависимости от стадии глаукомного процесса

Table 4. Indicators of IOP with standard non-contact tonometry and corneal-compensated, depending on the glaucoma stage

Глаукома Glaucoma	Метод тонометрии / Tonometry method		Достоверность отличия между группами Reliability of differences between groups
	ВГД Ро (мм рт. ст.) / IOP	ВГД сс (мм рт. ст.) / IOPcc	
Начальная / Initial	22,50 ± 2,30	20,00 ± 1,00	$p = 0,297$
Развитая / Developed	20,70 ± 2,70	17,60 ± 1,90	$p = 0,027$
Терминальная / Terminal	48,75 ± 14,80	34,05 ± 8,30	$p = 0,109$
Контроль / Control	17,83 ± 9,60	16,10 ± 5,50	$p = 0,063$

Примечание: ВГД Ро — ВГД, измеренное методом стандартной бесконтактной тонометрии; ВГД сс — роговично-компенсированное ВГД; *p* — показатель достоверности различия ВГД между группами.
Note: IOP — pressure measured by standard non-contact tonometry, IOPcc — corneal-compensated intraocular pressure; *p* — an indicator of the reliability of the difference in clinical indicators between groups.

быть использована из-за высокой недостоверности данных, тогда как у пациентов с компенсированным ВГД данные двух методов измерения сравнимы.

По данным национального руководства по глаукоме, необходимо снижать исходный уровень ВГД в соответствии со стадией глаукомы [14]. Отечественные авторы отмечают, что при более продвинутой стадии глаукомного повреждения сложнее добиться «давления цели» [15]. Мы провели анализ уровня ВГД, измеренного разными методами в зависимости от стадии (табл. 4).

Из полученных данных следует, что результаты тонометрии, полученные разными методами, заметно различаются в зависимости от стадии глаукомы. При начальной стадии тонометрические значения достоверно не отличаются в зависимости от метода тонометрии. При развитой стадии роговично-компенсированное значение достоверно ниже, чем показатели стандартной бесконтактной тонометрии. Заметно, что при прогрессировании глаукомного процесса уровень офтальмотонуса возрастает, однако не представляется возможным из-за малого количества наблюдений сделать вывод о точности методов измерения ВГД.

У пациентов с миопией мы не выявили достоверной разницы между показателями стандартной бесконтактной и роговично-компенсированной тонометрии, они составили 19,60 ± 0,65 и 18,60 ± 1,10 мм рт. ст. соответственно, $p = 0,183$. Не отмечено также достоверных различий в показателях у лиц с заболеваниями роговицы, которые составили 26,70 ± 7,70 и 22,10 ± 4,20 мм рт. ст., $p = 0,263$, однако значения ВГД в этой группе были заметно выше, но малое количество наблюдений требует проведения дальнейших исследований.

ВЫВОДЫ

По результатам проведенного исследования можно заключить, что у пациентов старше 60 лет более низкие значения офтальмотонуса и разница между методами исследования ВГД имеют достоверные различия. У лиц моложе 60 лет уровень ВГД в целом ниже, и разница в методах тонометрии оказалась недостоверной, что позволяет метод стандартной бесконтактной тонометрии использовать более широко у данных пациентов. Достоверная разница в показателях стандартной бесконтактной и роговично-компенсированной тонометрии присутствует лишь у пациентов с толщиной роговицы более 580 мкм вне зависимости от наличия глаукомы, в то время как у пациентов с меньшей ЦТР такого различия не отмечалось, что может быть причиной гипердиагностики заболевания и избыточной терапии. У пациентов с глаукомой уровень ВГД выше, и имеются достоверные различия между показателями, полученными разными методами тонометрии, в отличие от данных пациентов без глаукомы, у которых офтальмотонус ниже, а разница между методами не выявлена. Эти результаты позволяют сделать вывод о возможности применении стандартной бесконтактной тонометрии в качестве скринингового метода, тогда как для мониторинга пациентов с глаукомой метод имеет ограничения. Отметим, что у пациентов с глаукомой с высоким офтальмотонусом стандартная бесконтактная тонометрия не может быть использована из-за высокой недостоверности данных (в сторону завышения параметров), тогда как у пациентов с компенсированным ВГД данные двух методов измерения сравнимы. Мы обнаружили, что при начальной стадии глаукомы тонометрические значения достоверно не различаются в зависимости от метода тонометрии и не отличаются от контрольных данных. При развитой стадии роговично-компенсированное значение достоверно ниже, чем показатели стандартной бесконтактной тонометрии. У пациентов с миопией и патологией роговицы мы не выявили достоверной разницы между показателями стандартной бесконтактной и роговично-компенсированной тонометрии, однако в данных группах имеется малое количество наблюдений, поэтому исследования в этой области будут продолжены.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Малышев А.В. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование.
Апостолова А.С. — концепция и дизайн исследования; сбор и обработка материала.
Сергиенко А.А. — статистическая обработка; написание текста; подготовка иллюстраций, оформление библиографии.
Опарина А.Е. — сбор материала, техническое редактирование.
Славова М.А. — статистическая обработка; написание текста; подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мачехин В.А., Фабрикантов О.Л. К вопросу о раннем выявлении и диспансеризации больных глаукомой. *Практическая медицина*. 2013;3-1(69):44–47. [Machekhin V.A., Fabrikantov O.L. With regard to early detection and medical examination of patients with glaucoma. Practical medicine = *Prakticheskaya meditsina*. 2013;3-1(69):44–47 (In Russ.)].
2. Rossetti L., Digiuni M., Giovanni M. Blindness and Glaucoma: A Multicenter Data Review from 7 Academic Eye Clinics. *PLoS ONE*. 2015;10:8(e0136632). DOI: 10.1371/journal.pone.0136632
3. Peters D., Bengtsson B., Heijl A. Lifetime risk of blindness in open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(4):724–730. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.05.027
4. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Исследование влияния биомеханических свойств роговицы на показатели тонометрии. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2009;138(4):30–33. [Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. Study of the influence of the biomechanical properties of the cornea on tonometry parameters. Bulletin of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences = *Bjulleten' Sibirskogo otdelenija RAMN*. 2009;138(4):30–33 (In Russ.)].
5. Еричев В.П., Еремина М.В., Якубова Л.В., Арефьева Ю.А. Анализатор биомеханических свойств глаза в оценке вязкоэластических свойств роговицы в здоровых глазах. *Глаукома*. 2007;6(1):11–15. [Erichev V.P., Eremina M.V., Yakubova L.V., Arefyeva Yu.A. Analyzer of biomechanical properties of the eye in the assessment of viscoelastic properties of the cornea in healthy eyes. Glaucoma = *Glaucoma*. 2007;6(1):11–15 (In Russ.)].
6. Luce D.A. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg*. 2005 Jan;31(1):156–162. DOI: 10.1016/j.jcrs.2004.10.044
7. Francis B.A., Wang M., Lei H., Du L.T., Minckler D.S., Green R.L., Roland C. Changes in axial length following trabeculectomy and glaucoma drainage device surgery. *Br J Ophthalmol*. 2005 Jan;89(1):17–20. DOI: 10.1136/bjo.2004.043950
8. Pradhan Z.S., Deshmukh S., Dixit S., Sreenivasaiah S., Shroff S., Devi S., Webers C.A.B., Rao H.L. A comparison of the corneal biomechanics in pseudoexfoliation glaucoma, primary open-angle glaucoma and healthy controls using CorVis ST. *PLoS One*. 2020 Oct 26;15(10):e0241296. DOI: 10.1371/journal.pone.0241296. eCollection 2020.
9. Wu N., Chen Y., Yang Y., Sun X. The changes of corneal biomechanical properties with long-term treatment of prostaglandin analogue measured by CorVis ST. *BMC Ophthalmol*. 2020 Oct 20;20(1):422. DOI: 10.1186/s12886-020-01693-6
10. Pillunat K.R., Herber R., Spoerl E., Erb C., Pillunat L.E. A new biomechanical glaucoma factor to discriminate normal eyes from normal pressure glaucoma eyes. *Acta Ophthalmol*. 2019 Nov;97(7):e962–e967. DOI: 10.1111/aos.14115
11. Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Archives of Ophthalmology*. 2002;120(10):1268–1279. PMID: 12365904
12. Куроедов А.В., Нагорнова З.М., Тибиева З.У., Криницына Е.А., Сергеева В.М. Аддитивная и комбинированная терапия глаукомы: принципы и практика. *Российский офтальмологический журнал*. 2018;11(2):71–81. [Kuroyedov A.V., Nagornova Z.M., Tibieva Z.U., Krinitsyna E.A., Sergeeva V.M. Additive and combined glaucoma therapy: principles and practice. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2018;11(2):71–81 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-71-81
13. Lei Tian, Dajiang Wang, Ying Wu, Xiaoli Meng, Bing Chen, Mei Ge, Yifei Huang. Corneal biomechanical characteristics measured by the CorVis Scheimpflug technology in eyes with primary open-angle glaucoma and normal eyes. *Acta Ophthalmol*. 2016 Aug;94(5):e317–e324. DOI: 10.1111/aos.12672
14. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Под ред. Е.А.Егорова, В.П. Еричева. Изд. 4-е. 2019. [National Glaucoma Guidelines for Medical Practitioners. Ed. by E.A.Yegorov, V.P.Erichev. Ed. 4-th. 2019 (In Russ.)].
15. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской федерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2013;6(3):43–46. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertnyy A.M. The main results of a multicenter study of the epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2013;6(3):43–46 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ООО «Три-З»
Апостолова Анастасия Станиславовна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог высшей квалификационной категории, врач диагностического отделения
ул. Красных Партизан, 18, Краснодар, 350047, Российская Федерация

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края
Малышев Алексей Владиславович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий офтальмологическим отделением, главный офтальмолог Министерства здравоохранения Краснодарского края
ул. 1 Мая, 167, Краснодар, 350086, Российская Федерация

ГБУЗ «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края
Сергиенко Алексей Анатольевич
врач-офтальмолог высшей квалификационной категории
пл. Победы, 1, Краснодар, 1350007, Российская Федерация

ООО «Три-З»
Опарина Александра Евгеньевна
врач-офтальмолог диагностического отделения
ул. Красных Партизан, 18, Краснодар, 350047, Российская Федерация

ООО «Три-З»
Славова Марина Алексеевна
врач-офтальмолог диагностического отделения
ул. Красных Партизан, 18, Краснодар, 350047, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Ltd "Tri-Z"
Apostolova Anastasiya S.
PhD, ophthalmologist of Diagnostic department, ophthalmologist of the highest qualification category
Krasnykh Partizan str., 18, Krasnodar, 350047, Russian Federation

Research Institute — Regional Clinical Hospital № 1 named prof. S.V. Ochapovsky
Malyshev Alexey V.
MD, head of the Ophthalmology department, Professor
1 May str., 167, Krasnodar, 350086, Russian Federation

Children's regional clinical hospital
Sergienko Aleksey A.
ophthalmologist of the highest qualification category
Pobedy sq., 1, Krasnodar, 1350007, Russian Federation

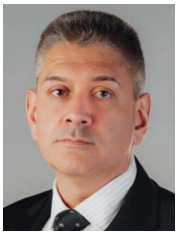
Ltd "Tri-Z"
Oparina Aleksandra E.
ophthalmologist of Diagnostic department
Krasnykh Partizan str., 18, Krasnodar, 350047, Russian Federation

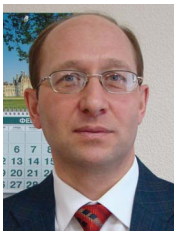
Ltd "Tri-Z"
Slavova Marina A.
ophthalmologist of Diagnostic department
Krasnykh Partizan str., 18, Krasnodar, 350047, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-803-807

поступила 15.10.21
was received 15.10.21

Матриксные металлопротеиназы в прогнозировании непролиферативной диабетической ретинопатии в пожилом возрасте





О.Л. Фабрикантов[1] И.В. Лев[1] Н.М. Агарков[2]

Р.Э. Османов[1]

[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

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(4):803–807**

Развитие диабетической ретинопатии ассоциируется с матриксными металлопротеиназами, но они редко применяются для прогнозирования данной патологии. Цель исследования — осуществление прогнозирования развития непролиферативной диабетической ретинопатии в пожилом возрасте по уровню матриксных металлопротеиназ в плазме крови. Основную группу исследования составили 63 пациента 60–74 лет с непролиферативной диабетической ретинопатией, контролем служили 56 пациентов того же возраста с отсутствием диабетической ретинопатии и другой офтальмопатологии в настоящее время и в анамнезе. Обследование пациентов обеих групп включало: тонометрию, визометрию, стандартную фоторегистрацию глазного дна, оптическую когерентную томографию, оптическую когерентную томографию-А, флуоресцентную ангиографию. Определение матриксных металлопротеиназ осуществлялось методом твердофазного иммуноферментного анализа. Установлено статистически значимое повышение матриксной металлопротеиназы-9 в основной группе больных до 55,7 ± 2,6 нг/мл против 40,2 ± 1,9 нг/мл в возрастном контроле, матриксной металлопротеиназы-2 до 269,8 ± 1,2 нг/мл против 221,9 ± 3,6 нг/мл соответственно. На основе уровня матриксных металлопротеиназ-2 (X_1) и -9 (X_2) в крови создана регрессионная модель для прогнозирования развития диабетической ретинопатии, имеющая вид $Y = 28{,}315 + 3{,}892 \times X_1 + 2{,}453 \times X_2$, что позволит выявлять заболевание на ранней стадии.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, матриксные металлопротеиназы, пожилой возраст, прогнозирование

Для цитирования: Фабрикантов О.Л., Лев И.В., Агарков Н.М., Османов Р.Э. Матриксные металлопротеиназы в прогнозировании непролиферативной диабетической ретинопатии в пожилом возрасте. *Офтальмология.* 2022;19(4):803–807. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-803-807

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Matrix Metalloproteinases in Predicting Nonproliferative Diabetic Retinopathy in Old Age

O.L. Fabrikantov[1], I.V. Lev[1], N.M. Agarkov[2], R.E. Osmanov[1]

[1] Tambov branch of S.Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Rasskazovskoye highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

[2] Southwest State University
50 years of October str., 94, Kursk, 305040, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):803–807**

The development of diabetic retinopathy is associated with matrix metalloproteinases, but they are rarely used to predict this pathology. The purpose of the study is to predict the development of nonproliferative diabetic retinopathy in old age based on the level of matrix metalloproteinases in blood plasma. The main group of the study consisted of 63 patients 60–74 years old with nonproliferative diabetic retinopathy, control consisted of 56 patients of the same age without the diabetic retinopathy and other ophthalmopathology at present and in history. Examination of patients in both groups included: tonometry, visiometry, standard fundus photography, optical coherence tomography, optical coherence tomography-A, fluorescence angiography. Determination of matrix metalloproteinases was carried out by the method of enzyme-linked immunosorbent assay. A statistically significant increase in matrix metalloproteinase was found — 9 in the main group of patients to 55,7 ± 2.6 ng / ml versus 40.2 ± 1.9 ng / ml in age control, matrix metalloproteinase — 2 to 269.8 ± 1.2 ng / ml versus 221.9 ± 3.6 ng / ml, respectively. Based on the level of matrix metalloproteinases — 2 (X_1) and (X_2) of the blood by the regressive method for predicting the development of diabetic retinopathy, which has the form $Y = 28.315 + 3.892 \times X_1 + 2.453 \times X_2$, which will allow detecting the disease at an early stage.

Keywords: diabetic retinopathy, matrix metalloproteinases, advanced age, prediction

For citation: Fabrikantov O.L., Lev I.V., Agarkov N.M., Osmanov R.E. Matrix Metalloproteinases in Predicting Nonproliferative Diabetic Retinopathy in Old Age. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):803–807. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-803-807

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частым нейромикроваскулярным осложнением сахарного диабета считается диабетическая ретинопатия (ДР), которая в настоящее время рассматривается различными исследователями как заболевание нервно-сосудистой единицы сетчатки глаза, представленной функциональным объединением и взаимозависимостью нейронов, глии, микроглиальных клеток и сосудистой сети, интегрированных для регулирования нормальной функции сетчатки [1–4]. ДР представляет хроническое, быстро прогрессирующее и распространенное заболевание, сопровождающееся закономерным снижением зрения вплоть до полной его потери, особенно в старших возрастных группах [5, 6].

По мере того как происходит увеличение численности населения в пожилом и старческом возрасте и повышается глобальная распространенность сахарного диабета, наблюдается интенсивный рост частоты ДР и потери вследствие нее зрения [7]. В современных условиях во всем мире 34,6 % пациентов, страдающих сахарным диабетом, имеют ту или иную степень ДР, а 10,2 % — угрожающую зрению ДР [4].

Несмотря на проводимые научные исследования по проблеме ДР, отдельные аспекты и механизмы ее развития на молекулярно-клеточном уровне остаются недостаточно изученными и дискуссионными. В частности, специалистами редко рассматриваются и используются для прогнозирования риска развития ДР матриксные металлопротеиназы, в отношении которых в некоторых публикациях сообщается об участии матриксной мателлопротеиназы-2 и матриксной металлопротеиназы-9 в генезе ДР [8, 9] и в процессах нейродегенерации [3]. С осознанием того, что дисфункция нейронов и нейродегенерация являются ранними предикторами ДР, прогнозирование ДР по содержанию матриксных металлопротеиназ в системном кровотоке становится актуальной задачей офтальмологии.

Цель исследования — оценка роли матриксных металлопротеиназ в плазме крови в прогнозировании развития непролиферативной ДР в пожилом возрасте.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

При выполнении настоящего исследования сформированы две клинические группы — основная и контрольная. В основную группу включены 63 пациента 60–74 лет с непролиферативной ДР и сахарным диабетом 2-го типа, проходивших обследование и лечение в 2020–2021 годах в Тамбовском филиале МНТК «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Федорова». Контрольная группа представлена 56 пациентами пожилого возраста с отсутствием ДР и другой офтальмологической патологии в настоящее время и в анамнезе.

Пациентам обеих групп выполнено комплексное офтальмологическое обследование, включающее тонометрию, статическую периметрию Humphrey; определение остроты зрения посредством проектора оптотипов Reichert со стандартным набором корректирующих линз;

стандартную фоторегистрацию изменений глазного дна с исследованием 7 центральных полей по ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, 1991); оптическую когерентную томографию с выявлением степени дезорганизации внутренних слоев сетчатки, разрушения эллипсоидной зоны, наличия субретинальной жидкости; оптическую когерентную томографию-А с определением капиллярной плотности поверхностного, срединного и глубокого капиллярного сплетения, извилистости кровеносных сосудов, диаметра кровеносных сосудов и их площади; флуоресцентную ангиографию по показаниям.

Диагноз непролиферативной ДР устанавливали в соответствии с рекомендациями и критериями, представленными в «Национальном руководстве по диабетической ретинопатии» [10].

Определение содержания матриксных металлопротеиназ выполняли натощак в плазме крови, взятой из вены, методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием прибора Sanofi diagnostic Pasteur (Франция) и соответствующих наборов для матриксной металлопротеиназы-2 и -9.

Для прогнозирования развития ДР был выполнен регрессионный анализ с применением стандартного статистического пакета Statistica 10.0. Оценка созданной регрессивной модели проводилась по критерию *F* (Фишера). При обработке полученных результатов осуществлялось определение средних арифметических величин (*M*) и стандартных ошибок средних арифметических (*m*), нормальности распределения матриксных металлопротеиназ в плазме крови по критерию Шапиро — Уилка, статистической значимости различий по критерию χ^2. Во всех случаях статистического анализа различие между величинами считалось статистически значимым при $p < 0,05$.

Исследование проводилось с соблюдением этических норм и принципов Хельсинкской декларации при получении письменного информированного согласия пациентов на участие и использование полученных результатов с научной целью.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение уровня матриксных металлопротеиназ среди пациентов пожилого возраста, страдающих непролиферативной ДР, выявило статически значимое увеличение их содержания в плазме крови (табл. 1).

Увеличение содержания матриксных металлопротеиназ у пациентов 60–74 лет с непролиферативной ДР по сравнению с группой возрастного контроля произошло неодинаково, но в обоих случаях со статистически значимой разницей. Наибольшее повышение содержания в плазме крови пациентов пожилого возраста основной группы в сравнении с возрастным контролем присуще матриксной металлопротеиназе-9, уровень которой возрос в 1,4 раза ($p < 0,001$). Увеличение содержания матриксной металлопротеиназы-2 в плазме крови пожилых пациентов с непролиферативной ДР в сравнении с возрастным контролем без непролиферативной ДР произошло в меньшей степени, но со статистически значимым различием ($p < 0,001$).

Следовательно, при диабетической ретинопатии в пожилом возрасте по сравнению с пациентами без данного офтальмологического заболевания изменения содержания в плазме крови матриксных металлопротеиназ в большей степени касаются матриксной металлопротеиназы-9, обладающей провоспалительной активностью, что указывает на важную роль воспалительного процесса в развитии диабетической ретинопатии в пожилом возрасте. Напротив, матриксная металлопротеиназа-2, обладающая противовоспалительной активностью, усиливает активацию противовоспалительных процессов с целью обеспечения у пожилых пациентов гомеостатических реакций.

Используя регрессионный анализ для обработки полученных результатов и прикладной пакет статистических программ Statistica 10,0, провели определение величин констант и переменных для матриксной металлопротеиназы-9 и матриксной металлопротеиназы-2 с целью построения регрессионной модели для прогнозирования непролиферативной ДР в пожилом возрасте (табл. 2).

На основе полученных значений константы и переменных для матриксной металлопротеиназы-2 и матриксной металлопротеиназы-9 в соответствии с уровнем их содержания в плазме крови среди пациентов 60–74 лет с непролиферативной ДР разработана регрессионная модель, имеющая следующий вид:

$$Y=28,315 + 3,892 \times X_1 + 2,458 \times X_2,$$

где Y — вероятность развития непролиферативной ДР в пожилом возрасте, X_1 — содержание в сыворотке крови матриксной металлопротеиназы-2 у пациентов пожилого возраста, страдающих диабетической ретинопатией, X_2 — содержание в сыворотке крови матриксной металлопротеиназы-9 у пациентов пожилого возраста, страдающих непролиферативной ДР, величина 28,315 — константа регрессионной модели.

Таблица 1. Содержание матриксных металлопротеиназ в плазме крови пациентов с непролиферативной ДР пожилого возраста и контрольной группы (*M* ± *m*)

Table 1. The content of matrix metalloproteinases in the blood plasma of elderly patients with non-proliferative DR and the control group (*M* ± *m*)

Название показателя / Parameter	Пациенты 60–74 лет с непролиферативной ДР Patients 60–74 years old with non-proliferative DR	Пациенты 60–74 лет без непролиферативной ДР Patients 60–74 years old without non-proliferative DR	*p*
Матриксная металлопротеиназа-2, нг/мл / Metalloproteinase-2, ng/ml	269,8 ± 1,2	221,9 ± 3,6	<0,01
Матриксная металлопротеиназа-9, нг/мл / Metalloproteinases-9 ng/ml	55,7 ± 2,6	40,2 ± 1,9	<0,001

Таблица 2. Величины константы переменных для матриксной металлопротеиназы-2 и матриксной металлопротеиназы-9 в плазме крови пациентов с непролиферативной ДР в пожилом возрасте

Table 2. Values of the variable constant for matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in the blood plasma of patients with non-proliferative DR in the elderly

Название показателя / Parameter	Величина переменной	*P*
Матриксная металлоротеиназа-2, X_1 / Metalloproteinase -2, X_1	3,892	<0,001
Матриксная металлоротеиназа-9, X_2 / Metalloproteinase-9, X_2	2,458	<0,001
Величина константы / Constant	28,315	

В результате апробации созданной регрессионной модели и соответствующих математических расчетов нами установлено, что при значениях *Y*, находящихся в диапазоне 964,305–1294,142, с достоверностью $p < 0,01$ прогнозируется развитие непролиферативной ДР в пожилом возрасте при вышеуказанных изменениях в плазме крови матриксной металлопротеиназы-2 и матриксной металлопротеиназы-9.

Матриксные металлопротеиназы относятся к семейству цинко-зависимых протеолитических ферментов и способны разрушать все типы белков внеклеточного матрикса [11], активно участвуют в деструктивно-воспалительных процессах при офтальмологических заболеваниях (первичная открытоугольная глаукома) и ремоделировании тканевых структур [11, 12], что представляется важным для понимания патогенеза ДР. Установленное нами повышение в плазме крови пожилых с непролиферативной ДР матриксной металлопротеиназы-9, обладающей провоспалительной активностью, свидетельствует о том, что оно значимо способствует развитию воспалительных процессов.

В отдельных публикациях указывается на участие матриксных металлопротеиназ в повреждении ганглиозных клеток сетчатки и развитии нейродегенерации [13]. Кроме того, нами установлено статистически значимое повышение в плазме крови у пациентов 60–70 лет, страдающих непролиферативной ДР, матриксной металлопротеиназы-2, обладающей противовоспалительной направленностью действия. Однако, несмотря на очевидную роль матриксных металлопротеиназ-9 и -2 в патогенезе ДР, они не используются для прогнозирования обсуждаемой нозологии.

Вместе с тем показана прогностическая значимость матриксных металлопротеиназ в формировании первичной открытоугольной глаукомы [14] на основании выявленного повышения содержания матриксной металлопротеиназы-2, вызывающей изменения внеклеточного процесса и ремоделирование тканевых структур органа зрения, обусловливая нарушение оттока внутриглазной жидкости, что способствует развитию первичной открытоугольной глаукомы [14].

Для прогнозирования риска ДР у больных сахарным диабетом предлагается использовать содержание тромбоцитов в периферической крови [15]. Авторами была показана возможность прогнозирования стадии ДР на основе величины агрегации тромбоцитов и уровня коллагена, отражающего результат ремоделирования межклеточного матрикса. Связь с вышеуказанными факторами оказалась нелинейной, в результате этого построена нейросетевая модель прогнозирования стадии ДР. Площадь под ROC-кривой для нейросетевой модели составила 0,82 (95 % ДИ 0,73–089), что свидетельствовало об адекватности построенной модели прогнозирования стадии ДР [15].

Известен также способ прогнозирования прогрессирования ДР у пациентов с сахарным диабетом по уровню гликозилированного гемоглобина в плазме крови и фактора эндотелия сосудов (VEGF) в слезной жидкости, выявленного методом твердофазного иммуноферментного анализа [16], а затем проведение оптической когерентной томографии, фундусмикропериметрии и выполнение сложной математической обработки полученных результатов, включающей несколько формул и последовательное вычисление критериев R_1, R_2, R_3, R_4. На основе корреляционного метода выявляют взаимосвязи между критериями R_1–R_4, определяют величину интегрального критерия ($R_{общ.}$) прогрессирования ДР по формуле: $R_{общ.} = R_1 \times R_2 \times R_3 \times R_4$ и при значении $R_{общ.} \leq 0,07$ диагностируют непролиферативную стадию ДР и прогнозируют низкий риск прогрессирования, а при величине $0,07 < R_{общ.} < 0,18$ диагностируют непролиферативную стадию ДР и высокий риск прогрессирования. При величине $0,18 \leq R_{общ.} \leq 1,0$ констатируют пролиферативную стадию ДР и прогнозируют высокий риск прогрессирования ДР.

Однако, как видно из представленной выше информации, данный способ, в отличие от нашего, не ставит своей задачей прогнозирование вероятности развития непролиферативной ДР у пожилых пациентов с сахарным диабетом. Кроме того, способ прогнозирования прогрессирования ДР [16] базируется на применении 5 математических формул, корреляционного анализа, что требует специальной и серьезной подготовки врача-офтальмолога в области математических и статистических методов обработки данных. И наконец, этот способ предусматривает дополнительно к определению гликолизированного гемоглобина в плазме крови и VEGF в слезной жидкости проведение оптической когерентной томографии с определением изменения объема сетчатки по сравнению с нормой в каждом секторе сканирования и суммарного объема патологических изменений макулярной зоны сетчатки, выполнение фундусмикропериметрии для расчета порогов чувствительности

макулярной зоны сетчатки по интенсивности светового стимула. Все это в совокупности по сравнению с предложенным нами способом затрудняет использование данного метода в рутинной офтальмологической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Непролиферативная ДР в пожилом возрасте характеризуется статистически значимым повышением в плазме крови концентрации как матриксной металлопротеиназы-9 с провоспалительной активностью, так и матриксной металлопротеиназы-2, обладающей противовоспалительной активностью, причем наибольшее увеличение уровня присуще матриксной металлопротеиназе-9. Созданная на основе показателей содержания матриксных металлопротеиназ-2 и -9 в плазме крови регрессионная модель обеспечивает прогнозирование развития непролиферативной ДР на ранней стадии заболевания, что будет способствовать выбору тактики лечения и, соответственно, предупреждению переходу заболевания в более тяжелые стадии — препролиферативную и пролиферативную ДР.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Фабрикантов О.Л. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста.
Лев И.В. — сбор данных.
Агарков Н.М. — обработка данных, сбор и анализ публикаций.
Османов Р.Э. — подготовка статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Казарян А.А., Овсепян Т.Р., Шишкин М.М. Прогноз наличия диабетической ретинопатии у больных сахарным диабетом 2 типа. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;1:100–104. [Kazaryan A.A., Ovsepyan T.R., Shishkin M.M. Prognosis of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Modern technologies in ophthalmology = *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2016;1:100–104 (In Russ.)].
2. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843
3. Duh E.J., Sun J.K., Stitt A.W. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017;2(14):e93751. DOI: 10.1172/jci.insight.93751
4. Burton M.J., Ramke J., Marques A.P. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. *The Lancet Global Health*. 2021;9(4):e489–e551. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30488-5
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13–41. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Register of Diabetes Mellitus. Diabetes mellitus = *Saharnyj diabet*. 2017;20(1):13–41 (In Russ.)]. DOI: 10.14341/DM8664
6. Коняев Д.А. Взаимосвязь показателей интерлейкинового профиля и оксидативной системы крови у пожилых больных возрастной макулярной дегенерацией с поздней стадией. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;6(1):118–125. [Konyaev D.A. The relationship between the interleukin profile and the oxidative system of the blood in elderly patients with late-stage age-related macular degeneration. Scientific results of biomedical research = *Nauchnye rezul'taty biomedicinskih issledovanij*. 2020;6(1):118–125 (In Russ.)]. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-10
7. Flaxman S.R., Bourne R.A., Resnikoff S. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*. 2017;5(12):e1221–e1234. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5
8. Bhatt L.K., Addepalli V. Attenuation of diabetic retinopathy by enhanced inhibition of MMP-2 and MMP-9 using aspirin and minocycline in streptozotocin-diabetic rats. *American Journal of Translational Research*. 2010;2(2):181–189.
9. Santos J.M., Mohammad G., Zhong Q. Diabetic retinopathy, superoxide damage and antioxidants. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12(3):352–361. DOI: 10.2174/138920111794480507
10. Астахов Ю.С., Нероев В.В., Шестакова М.В. Клинические рекомендации «Сахарный диабет: диабетическая ретинопатия, макулярный отек диабетический». М.: Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов»; 2013. 26 с. [Astakhov Yu.S., Neroev V.V., Shestakova M.V., et al. Clinical recommendations "Diabetes mellitus: diabetic retinopathy, diabetic macular edema". Moscow: All-Russian public organization "Association of Ophthalmologists"; 2013. 26 p. (In Russ.)].
11. Григориевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2019;2:3–16. [Grigorievich O.S., Makarov G.V., Kosova L.Yu. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. Pharmacokinetics and pharmacodynamics = *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2019;2:3–16 (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10040
12. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:1–73. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005
13. Zhang J.F., Wang G.L., Zhou Z.J., et al. Expression of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases, and interleukins in vertebral cartilage endplate. *Orthop. Surg*. 2018;10(4):306–311. DOI: 10.1111/os.12409
14. Черных В.В., Коненков В.И., Орлов Н.Б. Содержание матриксных металлопротеиназ во внутриглазной жидкости пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020;40(5):73–78. [Chernykh V.V., Konenkov V.I., Orlov N.B. The content of matrix metalloproteinases in the intraocular fluid of patients with primary open-angle glaucoma. Siberian Scientific Medical Journal = *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal*. 2020;40(5):73–78 (In Russ.)]. DOI: 10.15372/SSMJ20200508
15. Могилевский С.Ю., Панченко Ю.А., Зяблицев С.В. Прогнозирование риска диабетического макулярного отека при диабетической ретинопатии у больных сахарных диабетом 2 типа. *Офтальмологический журнал*. 2019;3(488):3–8. [Mogilevsky S.Yu., Panchenko Yu.A., Zyablitsev S.V. Prediction of the risk of diabetic macular edema in diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. Ophthalmological Journal = *Oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2019;3(488):3–8 (In Russ.)].
16. Мошетова Л.К., Воробьева И.В., Меркушенкова Д.А. Способ прогнозирования прогрессирования диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека. Патент RU 2520826; 2014. [Moshetova L.K., Vorobyova I.V., Merkushenkova D.A. A method for predicting the progression of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. Patent RU 2520826; 2014 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Фабикантов 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, заведующая первым хирургическим отделением
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет»
Агарков Николай Михайлович
доктор медицинских наук, профессор кафедры биомедицинской инженерии
ул. 50 лет Октября, 94, Курск, 305040, Российская Федерация

Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Османов Руслан Эседуллаевич
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Tambov branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Fabikantov Oleg L.
MD, head of the branch
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

Tambov branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Lev Inna V.
PhD, head of the First surgical department
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

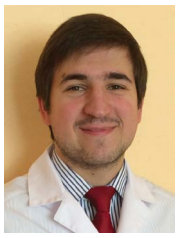
Southwest State University
Agarkov Nikolay M.
MD, Professor of the Biomedical engineering department
50 years of October str., 94, Kursk, 305040, Russian Federation

Tambov branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Osmanov Ruslan E.
PhD, ophthalmologist
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-808-814

поступила 08.12.21
was received 08.12.21

Оценка антиинфекционной активности биоконъюгатов на основе квантовых точек CdTe/Cd MPA 710 и Левофлоксацина в отношении стафилококковой инфекции роговицы. Экспериментальное исследование





В.О. Пономарев[1] В.Н. Казайкин[1]

К.А. Ткаченко[1], А.С. Вохминцев[2], И.А. Вайнштейн[2], С.М. Розанова[3], М.В. Кырф[3], С.В. Марышева[4]

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

[2] ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»
ул. Мира, 19, Екатеринбург, 620002, Российская Федерация

[3] ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр»
ул. 8 Марта, 78в, Екатеринбург, 620144, Российская Федерация

[4] ООО «Зоосалон "Здоровье Животных"»
ул. Волгоградская, 86, оф. 12, Екатеринбург, 620146, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(4):808–814**

Инфекционные кератиты являются одной из ведущих причин стойкого снижения зрительных функций и монокулярной слепоты как в развитых, так и в развивающихся странах. Совокупность факторов распространенности глазных инфекционно-воспалительных заболеваний, антибиотикорезистентности и внутренние мутации самих возбудителей обостряют необходимость поиска высокоэффективных альтернатив в борьбе с глазными инфекционными заболеваниями. Особый интерес представляют перспективы применения флуоресцентных полупроводниковых нанокристаллов, называемых квантовыми точками, в лечении резистентных инфекционных воспалительных заболеваний. Задачей исследования явилась оценка антиинфекционной активности биоконъюгатов на основе квантовых точек CdTe/Cd MPA 710 и левофлоксацина в отношении стафилококковой инфекции роговицы на примере индуцированного инфекционного кератита у лабораторных животных. В качестве объекта исследования изучены 6 самцов (6 глаз) новозеландских кроликов, которым производили индукцию бактериального кератита путем введения госпитального штамма *S. Aureus* в структуры роговицы. В качестве противомикробных средств были использованы: раствор левофлоксацина 5 мл для эпибульбарного применения и биоконъюгат на основе КТ CdTe/Cd MPA 710 и левофлоксацина. Лабораторных животных разделили на 2 группы. Кролики 1-й группы после манифестации клинической картины бактериального кератита получали инстилляции капель левофлоксацина в конъюнктивальный мешок каждые 2 часа на протяжении 7 дней, кролики 2-й группы по той же схеме лечения получали инстилляции биоконъюгата. В качестве методов динамического наблюдения использовали фоторегистрацию переднего отрезка глаза с окрашиванием флуоресцеином и оптическую когерентную томографию. В данном клиническом эксперименте биоконъюгат на основе КТ CdTe/Cd MPA 710 и левофлоксацина продемонстрировал более выраженную клиническую эффективность в отношении госпитального штамма *S. Aureus* в сравнении с монотерапией левофлоксацином.

Ключевые слова: бактериальный кератит, роговица, квантовые точки, антибиотики, биоконъюгаты, эффективность, резистентность, левофлоксацин

Для цитирования: Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Ткаченко К.А., Вохминцев А.С., Вайнштейн И.А., Розанова С.М., Кырф М.В., Марышева С.В. Оценка антиинфекционной активности биоконъюгатов на основе квантовых точек CdTe/Cd MPA 710 и левофлоксацина в отношении стафилококковой инфекции роговицы. Экспериментальное исследование. *Офтальмология.* 2022;19(4):808–814. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-808-814

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Evaluation of Anti-Infectious Activity of Bioconjugates Based on Quantum Dots CdTe / Cd MPA 710 and Levofloxacin against Staphylococcal Corneal Infection. Experimental Research

V.O. Ponomarev[1], V.N. Kazaykin[1], K.A. Tkachenko[1], A.S. Vokhmintsev[2], I.A. Vainshtein[2], S.M. Rozanova[3], M.V. Kirf[3], S.V. Marysheva[4]

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

[2] UrFU named after the first President of Russia B. N. Yeltsin
Mira str., 19, Yekaterinburg, 620002, Russian Federation

[3] Clinical and Diagnostic Center
8 Marta str., 78-V, Ekaterinburg, 620144, Russian Federation

[4] Zoosalon "Animal Health"
Volgogradskaya str., 86, office 12, Yekaterinburg, 620146, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):808–814

Infectious keratitis is one of the leading causes of persistent decline in visual function and monocular blindness in both developed and developing countries. The combination of factors in the prevalence of eye infectious and inflammatory diseases, antibiotic resistance, and internal mutations of the pathogens themselves exacerbate the need to search for highly effective alternatives in the fight against eye infectious diseases. Of particular interest are the prospects for the use of fluorescent semiconductor nanocrystals, called quantum dots, in the treatment of resistant infectious inflammatory diseases. The objective of the study was to assess the anti- infectious activity of bioconjugates based on CdTe / Cd MPA 710 quantum dots and levofloxacin against staphylococcal corneal infection using the example induced infectious keratitis in laboratory animals. As the object of the study, 6 male (6 eyes) New Zealand rabbits were studied, which underwent induction of bacterial keratitis by introducing a hospital strain of S. Aureus into the structure of the cornea. The following were used as antimicrobial agents: a solution of levofloxacin 5 ml for epibulbar use and a bioconjugate based on CT CdTe / Cd MPA 710 and levofloxacin.

Keywords: bacterial keratitis, cornea, quantum dots, antibiotics, bioconjugates, efficacy, resistance, levofloxacin

For citation: Ponomarev V.O., Kazaykin V.N., Tkachenko K.A., Vokhmintsev A.S., Vainshtein I.A., Rozanova S.M., Kirf M.V., Marysheva S.V. Evaluation of Anti-Infectious Activity of Bioconjugates Based on Quantum Dots CdTe / Cd MPA 710 and Levofloxacin against Staphylococcal Corneal Infection. Experimental Research. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):808–814. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-808-814

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Инфекционные кератиты (ИК) являются одной из ведущих причин стойкого снижения зрительных функций и монокулярной слепоты как в развитых, так и в развивающихся странах, с частотой встречаемости от 2,5 до 799 случаев на 100 тысяч населения в год. Такая частота выводит это заболевание на 5-е место среди причин слепоты во всем мире и составляет около 3,2 % в общей популяции [1].

ИК инициируются широким спектром микроорганизмов, включая бактерии, грибы, вирусы, паразиты и микстинфекцию. При этом бактериальная и полимикробная инфекция являются причиной 2–15 % всех случаев ИК [2].

Поскольку глазная поверхность оснащена строго регулируемыми врожденными и адаптивными защитными механизмами, ИК крайне редко возникает при отсутствии предрасполагающих факторов, таких как ношение контактных линз, травма, острые и хронические заболевания глазной поверхности, хирургические вмешательства на роговице, которые являются одним из общих факторов риска, связанных с ИК [3].

Бактериальный кератит представляет собой наиболее распространенный тип ИК в большинстве регионов, включая Великобританию (91–93 %), Северную Америку (86–92 %), Южную Америку (79–88 %), Ближний Восток (91,8 %) и Австралию (93–100 %). Что касается конкретных бактериальных штаммов, то коагулазонегативные стафилококки (CoNS), входящие в группу обычных глазных комменсалов, являются наиболее часто выявляемыми организмами (24–46 %). К другим распространенным бактериям, вызывающим ИК, относятся *S. Aureus* (5–36 %), *Streptococci spp.* (7–16 %), *Pseudomonas aeruginosa* (5–24 %), *Enterobacteriaceae spp.* (15 %), *Corynebacterium spp.* (14 %) и *Propionibacterium spp.* (9 %) [4].

Местное противомикробное лечение широкого спектра действия является в настоящее время основой лечения ИК, хотя его эффективность подвергается сомнению в связи с появлением устойчивости к противомикробным препаратам, включая множественную лекарственную устойчивость, в некоторых частях мира [4].

Этому явлению благоприятствует использование антибиотиков (АБ) в виде самоназначений, активное их применение с профилактической целью, неадекватное использование с нарушением основ фармакокинетики и фармакодинамики. Достаточно остро стоит проблема лечения глазных инфекций, вызванных

микроорганизмами с множественной устойчивостью, когда врач ограничен в выборе разрешенных к использованию в офтальмологии препаратов [5–11].

Совокупность этих факторов обостряет необходимость поиска высокоэффективных альтернатив в борьбе с глазными инфекционными заболеваниями. Одним из вариантов решения проблемы является возможность применения флуоресцентных полупроводниковых нанокристаллов, так называемых квантовых точек (КТ, англ. quantum dots). КТ способствуют образованию активных форм кислорода за счет наличия на их поверхности неспаренных электронов, выступающих в качестве донора для молекулярного кислорода, превращая его в супероксидный радикал, обладающий бактерицидным действием [12, 13].

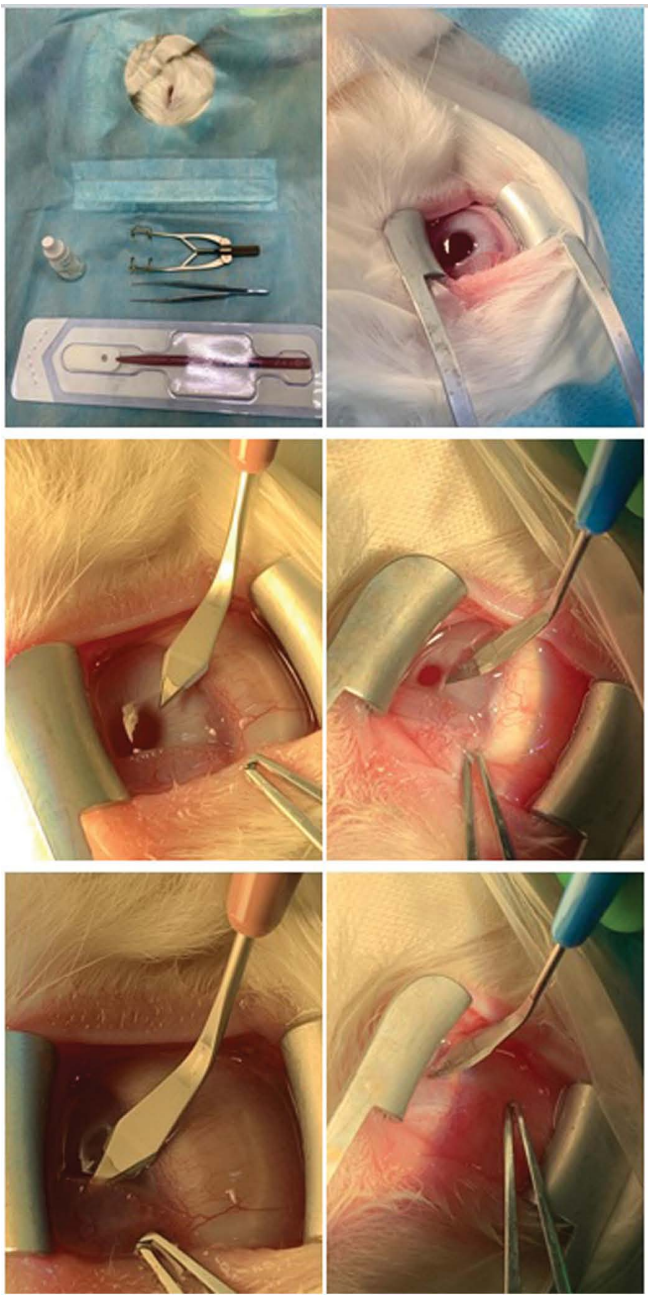


Рис. 1. Коллаж. Внешний вид операционной и примеры процесса введения инокулюма в роговицу подопытных животных

Fig. 1. Collage. External view of the operating room and examples of the process of inoculum injection into the experimental animals cornea

На основании вышеизложенного, **целью** настоящей работы явилось исследование антиинфекционной активности биоконъюгатов на основе квантовых точек CdTe/Cd MPA 710 и Левофлоксацина в отношении стафилококковой инфекции роговицы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования были взяты 6 самцов (6 глаз) новозеландских кроликов весом от 3 до 3,4 кг (в среднем 3,11 ± 0,46) в возрасте от 2,5 до 3 месяцев (в среднем 2,40 ± 0,38). На правых глазах лабораторных животных производили индукцию бактериального кератита путем введения госпитального штамма *S. Aureus* (№ 2548), выделенного из зева на территории ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург, в строму роговицы с помощью микрохирургического ножа (рис. 1). Работа с лабораторными животными проводилась в операционной ветеринарной клиники ООО «Здоровье Животных», г. Екатеринбург, согласно принципам этического кодекса, «Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза» и включала в себя контроль суточного потребления корма и воды, суточное мониторирование температуры тела, анестезиологическое сопровождение лабораторных животных.

Предварительное исследование антибиотикочувствительности исследуемого штамма микроорганизма к антибактериальным препаратам, а также биоконъюгату на основе КТ диско-диффузионным методом проводилось на базе ГАУЗ СО «Клинико-диагностический центр», г. Екатеринбург. Для приготовления суспензии исследуемых микроорганизмов (инокулюма) использовали стандартный инокулюм, соответствующий по плотности 0,5 по стандарту МакФарланда и содержащий 1,5·108 КОЕ/мл *S. Aureus*. Контроль оптической плотности суспензии осуществляли спектрофотометрически (денситометрически). Инокулюм использовали в течение 1–3 мин после приготовления. Нож для основного разреза погружали в инокулюм с последующим введением в структуры роговицы (рис. 2).

В качестве противомикробных средств были использованы: раствор левофлоксацина 5 мл для эпибульбарного применения (далее ЛФ) и биоконъюгат на основе КТ CdTe/Cd MPA 710 и левофлоксацина (далее БК). Методика подготовки БК заключалась в удалении 1 мл нативного раствора левофлоксацина с введением замещающего 10 % мас. коллоидного раствора КТ CdTe/Cd MPA 710 в объеме 1 мл. На завершающем этапе выполняли механическое перемешивание полученной суспензии на лабораторном шейкере (рис. 3).

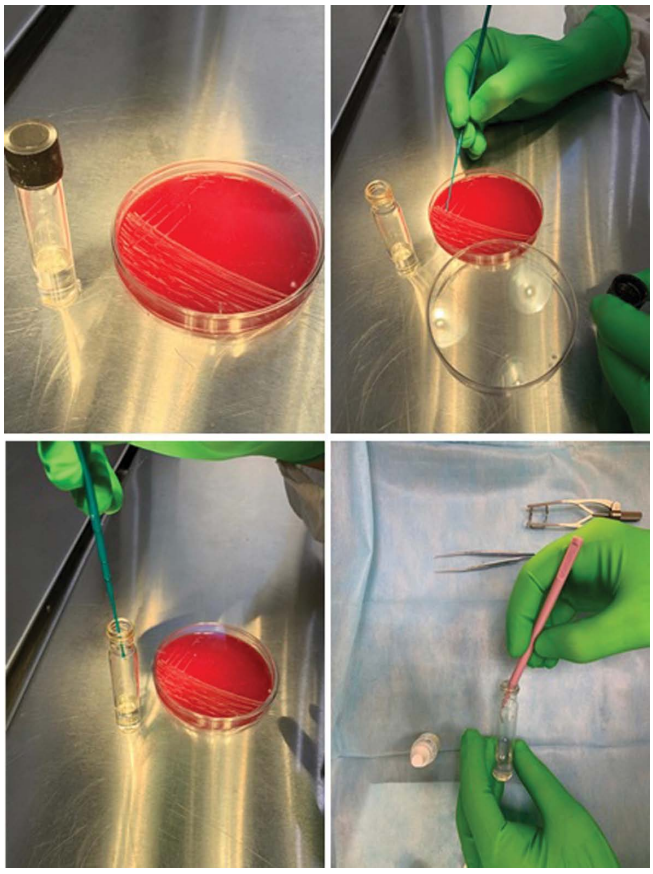


Рис. 2. Коллаж. Поэтапный процесс подготовки инокулюма для введения в структуры роговицы

Fig. 2. Collage. Step-by-step process of preparing an inoculum for injection into corneal structures

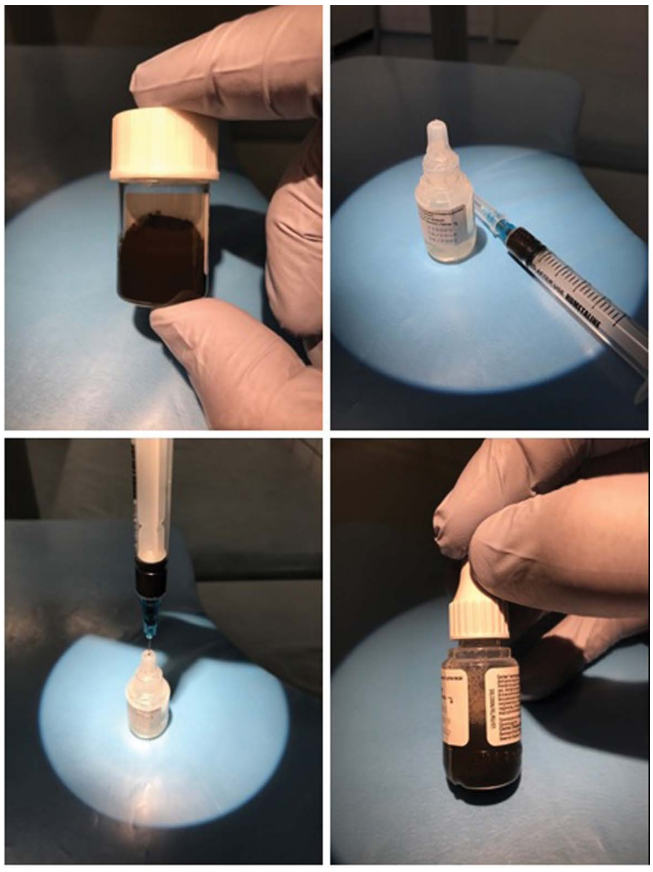


Рис. 3. Коллаж. Процесс приготовления биоконъюгата основе КТ и левофлоксацина

Fig. 3. Collage. The process of preparing a bioconjugate based on CT and levofloxacin

Аттестация оптических и люминесцентных характеристик растворов ЛФ и БК проводилась в университетском научно-образовательном центре «Наноматериалы и нанотехнологии» ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург. Используемое оборудование и методики проведения измерений оптического поглощения (ОП) и фотолюминесценции (ФЛ) растворов представлены в работе [12].

На рисунке 4 приведены спектры ОП и ФЛ исследуемых растворов ЛФ и БК. Из рисунка следует, что для ЛФ в области 400–450 нм регистрируется граница резкого увеличения оптической плотности (кривая 1), при возбуждении в полосе 400 нм наблюдается широкая интенсивная полоса ФЛ в диапазоне 450–600 нм с максимумом ≈500 нм (кривая 2). В то же время для БК оптическая плотность >3 характерна во всем исследуемом спектральном диапазоне (на рисунке спектр ОП не показан). Кроме того, при возбуждении в полосе 400 нм наблюдается свечение КТ с максимумом

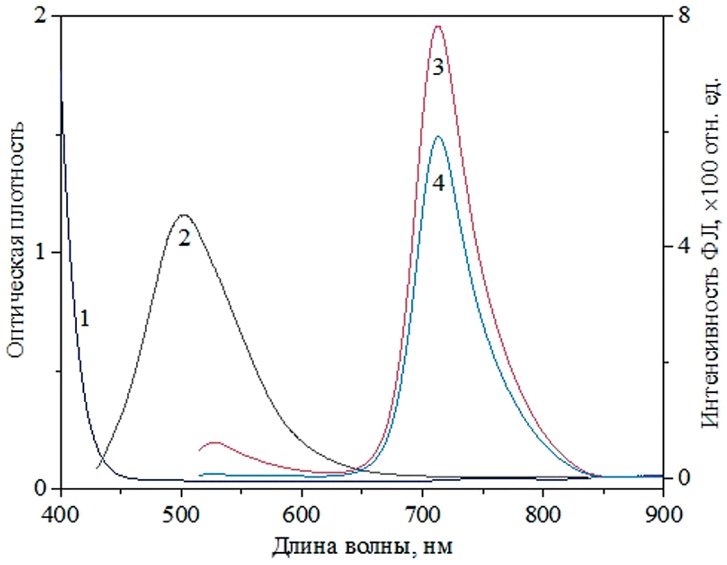


Рис. 4. Спектры оптического поглощения (кривая 1) и фотолюминесценции (кривые 2–4) ЛФ (кривая 1 и 2) и БК (кривая 3 и 4)

Fig. 4. Optical absorption (curve 1) and photoluminescence (curves 2–4) spectra of LF (curves 1 and 2) and BK (curves 3 and 4)

≈710 нм и люминесценция ЛФ при длине волны <600 нм (кривая 3). Отметим, что при возбуждении в полосу 450 нм регистрируется только люминесценция КТ в исследуемом растворе БК (кривая 4).

Завершение подготовительного этапа заключалось в разделении лабораторных животных на 2 группы по 3 кролика в каждой. Кролики 1-й группы после манифестации клинической картины бактериального кератита получали инстилляции капель левофлоксацина в конъюнктивальный мешок каждые 2 часа на протяжении 7 дней, кролики 2-й группы по той же схеме лечения получали инстилляции БК.

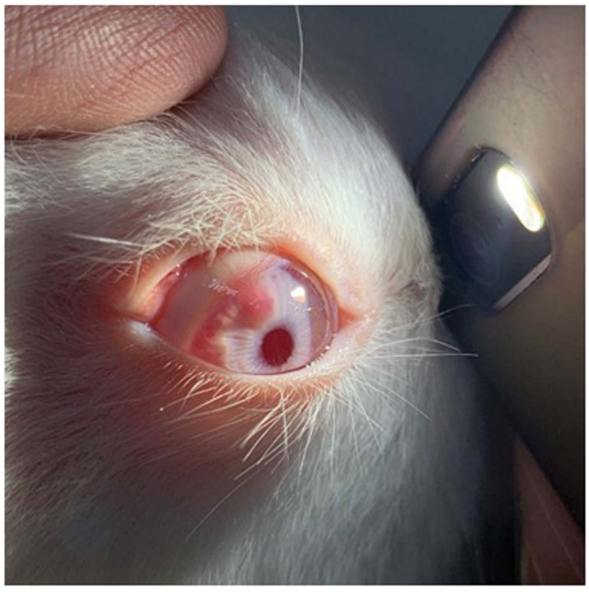


Рис. 5. Пример инфильтрации роговицы лабораторного животного в результате индукции бактериального кератита на 2-е сутки динамического наблюдения

Fig. 5. An example of corneal infiltration of a laboratory animal as a result of induction of bacterial keratitis on the 2nd day of follow-up

В качестве методов динамического наблюдения использованы с помощью фотощелевой лампы (EyeSuite Imaging Module IM900) фоторегистрация с окрашиванием переднего отрезка флуоресцеином и оптическая когерентная томография переднего отрезка с помощью оптического когерентного томографа (OptoVue Solix), выполненные на территории АО ЕЦ МНТК «Микрохирургия глаза», г. Екатеринбург.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первые сутки после введения инокулюма в строму роговицы правого глаза лабораторных животных клинические проявления инфильтрации роговицы во всех случаях отсутствовали.

На 2-е сутки динамического наблюдения у всех лабораторных животных были выявлены клинические признаки бактериального кератита, которые сопровождались гиперемией и инфильтрацией роговицы в месте ее индуцированного повреждения (рис. 5). Этот период явился стартовым для начала проведения антиинфекционной терапии по вышеописанной схеме.

На 3-и сутки динамического наблюдения у лабораторных животных, получавших БК, был выявлен значительный регресс клинических проявлений, который проявлялся в уменьшении площади и интенсивности инфильтрации роговицы в сравнении с группой лабораторных животных, получавших инстилляции левофлоксацина (рис. 6).

Начиная с 4-х суток динамического наблюдения за лабораторными животными в группе кроликов, получавших эпибульбарные инстилляции БК, был выявлен полный регресс клинической симптоматики со стоны роговицы — резолюция инфильтрата с остаточной ограниченной «облаковидной запыленностью». В группе кроликов, получавших инстилляции левофлоксацина, положительной динамики в отношении обратного развития симптомов выявлено не было (рис. 7).

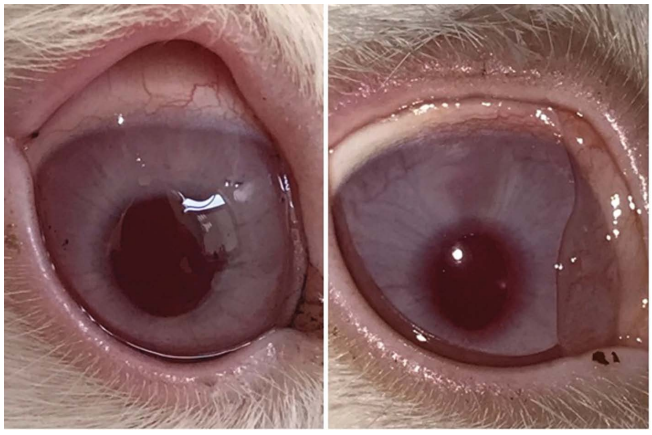


Рис. 6. Пример роговицы лабораторного животного, получавшего БК (слева) и ЛФ (справа), на 3-е сутки динамического наблюдения

Fig. 6. An example of the cornea of a laboratory animal that received BC (left) and LF (right) on the 3rd day of dynamic observation

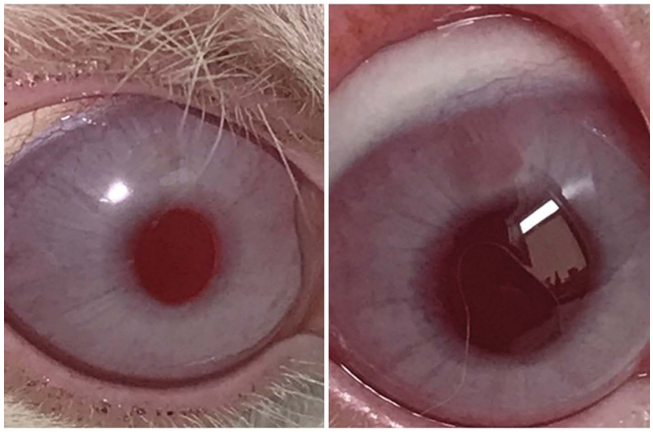


Рис. 7. Пример роговицы лабораторного животного, получавшего БК (слева) и ЛФ (справа), на 4-е сутки динамического наблюдения

Fig. 7. An example of the cornea of a laboratory animal that received BC (left) and LF (right) on the 4th day of dynamic observation

Примеры заключительного, седьмого дня лечения и динамического наблюдения представлены на рисунке 8, из которого следует, что лабораторные животные, получавшие биоконъюгат на основе КТ, не имели клинических проявлений бактериального кератита, в отличие от группы животных, получавших инстилляции левофлоксацина. Во второй группе визуализируется роговичный инфильтрат с локальным эпителиальным дефектом, прокрашиваемым флуоресцеином.

ВЫВОДЫ

1. В данном клиническом эксперименте биоконъюгат на основе КТ CdTe/Cd MPA 710 и левофлоксацина продемонстрировал более выраженную клиническую эффективность в отношении госпитального штамма *S. Aureus* в сравнении с монотерапией левофлоксацином.

2. Абсорбционные и люминесцентные свойства в спектральном диапазоне 450–900 нм аттестуемого биоконъюгата на основе КТ CdTe/Cd MPA 710 с левофлоксацином определяются именно квантовыми точками.

3. Результаты исследования могут способствовать применению данного биоконъюгата в офтальмологии за счет фотовозбуждения используемых КТ в видимой области спектра.

4. Полученные данные согласуются с выполненными ранее исследованиями оптических и люминесцентных свойств КТ CdTe/Cd MPA 710 [12].

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Пономарев В.О. — написание текста, научное редактирование.
Казайкин В.Н. — научное редактирование.
Ткаченко К.А. — техническое редактирование, написание текста, подготовка иллюстраций.
Вохминцев А.С. — написание текста, научное редактирование.
Вайнштейн И.А. — научное редактирование.
Розанова С.М. — научное редактирование; написание текста.
Кырф М.В. — научное редактирование, написание текста.
Марышева С.В. — техническое редактирование

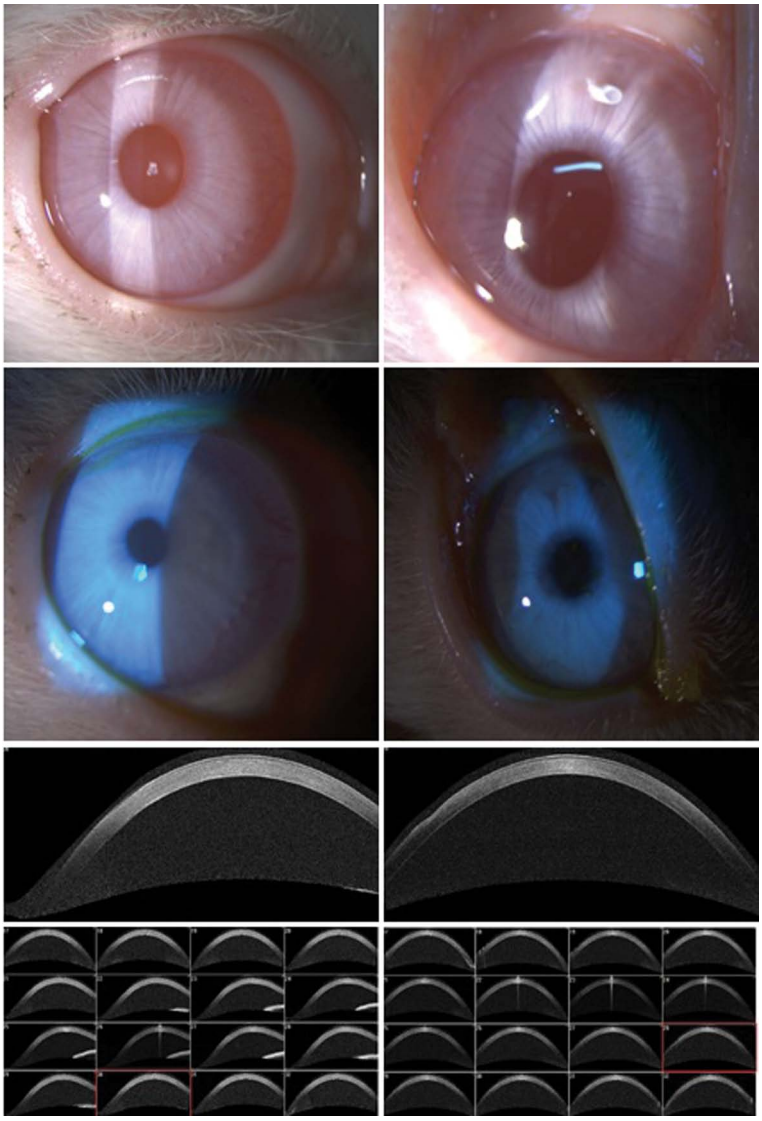


Рис. 8. Пример роговицы и ОКТ переднего отрезка лабораторного животного, получавшего БК (левый столбец) и ЛФ (правый столбец), на 7-е сутки динамического наблюдения

Fig. 8. An example of the cornea and OCT of the anterior segment of a laboratory animal that received BC (left column) and LF (right column) on the 7th day of follow-up

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Flaxman S.R., Bourne R.R.A., Resnikoff S. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2017; 5: 1221–1234. DOI: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5
2. Ting D.S.J., Ho C.S., Cairns J. 12-year analysis of incidence, microbiological profiles and in vitro antimicrobial susceptibility of infectious keratitis: the Nottingham Infectious Keratitis Study. *Br J Ophthalmol.* 2020;105:328–333. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-316128
3. Khor W.B., Prajna V.N., Garg P. The Asia Cornea Society Infectious Keratitis Study: a Prospective Multicenter Study of Infectious Keratitis in Asia. *Am J Ophthalmol.* 2018;195:161–170. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.07.040
4. Ting D.S., Shan Ho C., Deshmukh R. Infectious keratitis: an update on epidemiology, causative microorganisms, risk factors, and antimicrobial resistance. *Nature (Eye).* 2021;35:1084–1101. DOI: 10.1038/s41433-020-01339-3
5. Sait Egrilmez S., Yildirim-Theveny S. Treatment-Resistant Bacterial Keratitis: Challenges and Solutions. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:287–297. DOI: 10.2147/OPTH.S181997
6. Silvester A., Neal T., Czanner G. Adult bacterial conjunctivitis: resistance patterns over 12 years in patients attending a large primary eye care centre in the UK. *BMJ Open Ophthalmol.* 2017;1(1):e000006. DOI: 10.1136/bmjophth-2016-000006
7. Friling E., Montan P. Bacteriology and cefuroxime resistance in endophthalmitis following cataract surgery before and after the introduction of prophylactic intracameral cefuroxime: a retrospective single-centre study. *J Hosp Infect.* 2019;101(1):88–92. DOI: 10.1016/j.jhin.2018.02.005
8. Read A.F., Woods R.J. Antibiotic resistance management. *Evol. Med. Public Health.* 2014;14(1):147. DOI: 10.1093/emph/eou024
9. Bartlett J.G., Gilbert D.N., Spellberg B. Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clin. Infect. Dis.* 2013;56(10):1445–1450. DOI: 10.1093/cid/cit070
10. Viswanathan V.K. Off-label abuse of antibiotics by bacteria. *Gut. Microbes.* 2014;5(1):3–4. DOI: 10.4161/gmic.28027
11. Luyt C.E., Brechot N., Trouillet J.L., Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit. Care.* 2014;18(5):480. DOI: 10.1186/s13054-014-0480-6
12. Пономарев В.О., Казайкин В.Н., Лизунов А.В., Вохминцев А.С., Вайнштейн И.А., Дежуров С.В. Оценка офтальмотоксического воздействия квантовых точек и биоконъюгатов на их основе в аспекте перспектив лечения резистентных эндофтальмитов. Экспериментальное исследование. (1-й этап). *Офтальмология.* 2021;18(3):476–487. DOI: 10.18008/1816-5095-2021-3-476-487. [Ponomarev V.O., Kazaykin V.N., Lizunov A.V. , Vokhmintsev A.S., Vainshtein I.A., Dezhurov S.V. Evaluation of the ophthalmotoxic effect of quantum dots and biocon-

jugates based on them in terms of the prospects for the treatment of resistant endophthalmitis. Experimental research (stage 1). Ophthalmology in Russia. 2021;18(3): 476–487 (in Russ.)] https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-476-487

13. Goodman M., Levy M., Fei-Fei L. Designing Superoxide-Generating Quantum Dots for Selective Light-Activated Nanotherapy. *Front. Chem.* 2018;46(6):1–12. DOI: 10.3389/fchem.2018.00046

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

АО «Екатеринбургский центр МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова»
Пономарев Вячеслав Олегович
кандидат медицинских наук, врач-офтальмохирург, заместитель генерального директора по научно-клинической работе
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, врач-офтальмохирург, ведущий научный сотрудник
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-9569-5906

АО «Екатеринбургский центр МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова»
Ткаченко Константин Андреевич
врач-офтальмолог
ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-8593-9364

ФГАОУ ВПО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
Вохминцев Александр Сергеевич
кандидат физико-математических наук, доцент
ул. Мира, 19, Екатеринбург, 620002, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-2529-3770

ФГАОУ ВПО «УрФУ имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
Вайнштейн Илья Александрович
доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник
ул. Мира, 19, Екатеринбург, 620002, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-5573-7128

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

ООО «Зоосалон “Здоровье Животных”»
Марышева Светлана Витальевна
кандидат ветеринарных наук, ветеринарный врач, главный врач
ул. Волгоградская, 86, оф. 12, Екатеринбург, 620146, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Ponomarev Vyacheslav O.
PhD, ophthalmic surgeon, deputy general director for scientific and clinical work
Akademician Bardin str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-2353-9610

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Kazaykin Viktor N.
MD, ophthalmic surgeon, leading researcher
Akademician Bardin str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-9569-5906

Eye Microsurgery Ekaterinburg Center
Tkachenko Konstantin A.
ophthalmologist
Akademician Bardin str., 4A, Yekaterinburg, 620149, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-8593-9364

UrFU named after the first President of Russia B.N. Yeltsin
Vokhmintsev Alexander S.
PhD on Phys. and Math., Associate Professor
Mira str., 19, Yekaterinburg, 620002, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-2529-3770

UrFU named after the first President of Russia B.N. Yeltsin
Weinstein Ilya A.
MD on Phys. and Math., Professor, chief researcher
Mira str., 19, Yekaterinburg, 620002, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-5573-7128

Clinical and Diagnostic Center
Rozanova Sofia M.
PhD on Biology, Associate Professor, head of the Laboratory
8 Marta str., 78-V, Yekaterinburg, 620144, Russian Federation

Clinical and Diagnostic Center
Kirf Marina V.
doctor-bacteriologist
8 Marta str., 78-V, Yekaterinburg, 620144, Russian Federation

Zoosalon “Animal Health”
Marysheva Svetlana V.
PhD on Veterinary, veterinarian, chief physicianst
Volgogradskaya str., 86, office 12, Yekaterinburg, 620146, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-815-821

поступила 22.06.22
was received 22.06.22

Оценка эффективности различных вариантов периметрии с удвоением пространственной частоты при мониторинге глаукомного процесса





И.Л. Симакова А.Н. Куликов И.А. Тихоновская

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
ул. Боткинская, 21, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(4):815–821**

Цель: сравнить диагностическую эффективность нестандартной периметрии и стандартной автоматизированной периметрии (САП) при мониторинге начальной стадии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). **Пациенты и методы.** В исследовании участвовали 30 больных (46 глаз) начальной ПОУГ в возрасте от 30 до 65 лет (54,9 ± 1,3 года), которые находились под динамическим наблюдением в сроки от 3 до 4 лет (3,50 ± 0,68 года). Всем испытуемым, помимо стандартного офтальмологического обследования, выполняли пороговую программу «24-2» периметрии по Humphrey II, авторскую модификацию периметрии с удвоением пространственной частоты — Frequency Doubling Technology (FDT) Perimetry в виде двух пороговых стратегий: известной «FDT-16» и новой «FDT-64». Состояние диска зрительного нерва (ДЗН) оценивали с помощью HRT 3 (Heidelberg Retina Tomograph, Германия) и ОКТ — Topcon 3D OCT-2000 («TOPCON», Япония). При мониторинге дополнительно выполняли ОКТ RTVue FD-OCT («Optovue», США), оценивая показатели комплекса ганглиозных клеток (КГК) сетчатки. **Результаты.** Регулярное диспансерное наблюдение, выполнение назначенного лечения способствовали стабилизации глаукомы, о чем свидетельствовали стабильность средних значений индексов MD по данным всех трех пороговых стратегий, но достоверно (p = 0,000) — только по данным САП. По критерию количества скотом имелась слабовыраженная, но статистически значимая отрицательная динамика по всем сравниваемым стратегиям. По результатам структурной оценки ДЗН (размеру экскавации) получена слабо выраженная отрицательная динамика как по данным HRT, так и по данным ОКТ. Взаимосвязь средних значений индекса MD, количества скотом по данным трех стратегий и размера экскавации по данным HRT и ОКТ у больных начальной ПОУГ оказалась более сильной и достоверной по данным «FDT-16», а характеристики корреляции с результатами «24-2» HFA II, «FDT-64» во многом совпадали. **Заключение.** Достоверная корреляционная связь между структурными и функциональными показателями свидетельствует о целесообразности использования «FDT-64» в комплексе с САП не только при диагностике начальной стадии глаукомы, но и при оценке ее течения. Уровень чувствительности результатов «FDT-64» (100 %) по сравнению с «FDT-16» (88 %) у пациентов с ПОУГ был выше, в связи с этим «FDT-64» целесообразно использовать в сложных диагностических случаях и при мониторинге глаукомы.

Ключевые слова: FDT-периметрия, HM FDT-периметрия, глаукомная оптиконейропатия, мониторинг глаукомы

Для цитирования: Симакова И.Л., Куликов А.Н., Тихоновская И.А. Оценка эффективности различных вариантов периметрии с удвоением пространственной частоты при мониторинге глаукомного процесса. *Офтальмология.* 2022;19(4):815–821. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-815-821

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Assessment of the Effectiveness of Different Variants of Frequency Doubling Technology Perimetry in Monitoring the Glaucoma Process

I.L. Simakova, A.N. Kulikov, I.A. Tikhonovskaya
S.M. Kirov Military Medical Academy
Botkinskaya str., 21, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):815–821**

Purpose: To compare the diagnostic effectiveness of non-standard perimetry and standard automated perimetry (SAP) during early-stage monitoring of primary open-angle glaucoma (POAG). **Patients and methods.** The study involved 30 patients (46 eyes) with early-stage of POAG, aged 30 to 65 years (54.9 ± 1.3), who were under ongoing monitoring for 3 to 4 years (3.50 ± 0.68 years). All subjects, in addition to the standard ophthalmological examination, performed the threshold program "24-2" perimetry using the Humphrey II, the own modification of Frequency Doubling Technology (FDT) Perimetry, in the form of 2 threshold strategies: the well-known "FDT-16" and the new "FDT-64". The condition of the optic nerve head (ONH) was assessed using HRT 3 (Heidelberg Retina Tomograph, Germany) and OCT — Topcon 3D OCT- 2000 (TOPCON, Japan). During monitoring, RTVue FD-OCT (Optovue, USA) was additionally performed, evaluating the parameters of the retinal ganglion cell complex (GCC). **Results.** Regular follow-up, the implementation of the prescribed treatment contributed to the stabilization of glaucoma, as evidenced by the stability of the average MD index values according to all 3 threshold strategies, but reliably (p = 0.000) only according to SAP data. According to the criterion of the number of scotomas, there was a weakly expressed, but statistically significant negative dynamics for all the compared strategies. According to the results of the structural assessment of the ONH (the size of the excavation), a weakly pronounced negative dynamics was obtained in dynamics according to both HRT and OCT data. The average MD index values, the number of scotomas according to the three perimeter strategies and the excavation size based on HRT and OCT in patients with early-stage of POAG turned out to be stronger and more significant using the "FDT-16", and the correlation characteristics with the results of "24-2" HFA II, "FDT-64" largely coincided. **Conclusion.** A reliable correlation between structural and functional parameters indicates the feasibility of using "FDT-64" in combination with SAP not only in for the diagnosis of the early-stage of glaucoma, but also in assessing its course. The sensitivity level of the results of "FDT-64" (100 %) compared to "FDT-16" (88 %) in patients with POAG was higher, therefore, "FDT-64" is advisable to use in complex diagnostic cases and in monitoring glaucoma.

Keywords: FDT perimetry, HM FDT perimetry, glaucomatous optic neuropathy, glaucoma monitoring

For citation: Simakova I.L., Kulikov A.N., Tikhonovskaya I.A. Assessment of the Effectiveness of Different Variants of Frequency Doubling Technology Perimetry in Monitoring the Glaucoma Process. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):815–821. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-815-821

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

По мнению международных экспертов Всемирной глаукомной ассоциации и по данным зарубежной литературы последних 20 лет, широко распространенным функциональным скринингом на глаукому является FDT-периметрия, которая с 2005 г. выполняется с использованием периметра 2-го поколения — Humphrey Matrix FDT (HM FDT), получившего такое название вследствие некоторых опций, сходных с анализатором поля зрения Humphrey, в частности, это касается формы распечатки результатов тестирования центрального поля зрения (ЦПЗ), количества тест-объектов [1–3]. Новый HM FDT-периметр имеет все тестовые программы, имеющиеся в FDT-периметре 1-го поколения, а также 4 дополнительные, аналогичные программам САП, выполненные при помощи «Humphrey Field Analyser» (HFA), а именно, программы «30-2» (69 точек), «24-2» (55 точек), «10-2» (44 точки) и «макула» (16 точек). В этих дополнительных программах размеры стимула были уменьшены в 2 раза — с 10×10° до 5×5° соответственно, поэтому в 4 раза увеличилось количество квадратов (с 16 до 64), тестируемых в пределах той же площади ЦПЗ диаметром 24 градуса. С учетом уменьшения размеров стимула при сохранении неизменным расстояния (33 см) до экрана монитора соответственно изменились значения пространственной (с 0,25 до 0,5 цикл/град.) и временно́й (с 25 до 18 Гц) частоты, а время исследования для одного глаза увеличилось в среднем с 1 до 5 минут [4–7]. Кроме того, были усовершенствованы аппаратное и программное обеспечение прибора, что сделало его более простым, надежным и эффективным в использовании [5]. Преимуществом FDT-периметрии является меньшая вариабельность повторных результатов, быстрота и простота выполнения по сравнению с САП [8–11].

Но, несмотря на все эти усовершенствования новой технологии нестандартной периметрии, которые привели к созданию FDT-периметра 2-го поколения — HM FDT, мнения авторитетных зарубежных авторов в оценке его эффективности в диагностике и мониторинге глаукомы по сравнению с САП до сих пор достаточно противоречивы.

В настоящее время ряд зарубежных исследователей [12–22] рекомендуют применять HM FDT для скрининга

глаукомы, аргументируя более высокой чувствительностью его результатов, несмотря на удлинение времени тестирования каждого глаза примерно в 4 раза (в среднем с 63,1 ± 1,7 до 257,5 ± 9,4 с). Как известно, существуют требования к скринингу, такие как простота и быстрота (не более 5 минут для исследования обоих глаз) при выполнении, достаточная информативность и экономическая доступность метода исследования, претендующего на скрининг [8, 23]. Исследователи сообщают в своих работах о большей целесообразности использования HM FDT для мониторинга глаукомного процесса [18, 24–27]. Некоторые авторы рекомендуют применять HM FDT как при скрининге, так и мониторинге глаукомы [28–30].

Таким образом, из представленных данных зарубежной литературы не следует полная ясность относительно того, является ли метод нестандартной периметрии в виде FDT-периметра 2-го поколения — HM FDT более полезным для ранней диагностики глаукомы или для мониторинга уже выявленного заболевания.

В связи с этим возникла необходимость в проведении сравнительного исследования по оценке диагностических возможностей различных вариантов FDT-периметрии при ГОН и ее мониторинге. Оценку течения глаукомного процесса в динамике в офтальмологической практике принято называть мониторингом. Мониторинг (от англ. monitoring, от лат. monitor — наблюдающий, надзирающий) — регулярное наблюдение за каким-либо процессом с целью изучения его динамики и выявление его соответствия желаемому результату или первоначальным предположениям [31].

В 2003 г. на кафедре офтальмологии Военно-медицинской академии под руководством проф. В.В. Волкова И.Л. Симаковой совместно с учеными кафедры прикладной математики Санкт-Петербургского государственного политехнического университета впервые в России была разработана модификация новой технологии периметрии с удвоением пространственной частоты в пороговом (стратегия «FDT-16» и стратегия «FDT-64») и скрининговом варианте, которая по чувствительности и специфичности результатов не уступает оригинальному методу, а в скрининговом варианте оказалась более чувствительной [8, 32].

В своей работе в качестве вариантов FDT-периметрии мы использовали не только известную пороговую стратегию «FDT-16», но и ранее не апробированную в клинике пороговую стратегию «FDT-64», которая была нами усовершенствована в ходе ее изучения, а именно, создана база нормы светочувствительности сетчатки для здоровых лиц молодого и старшего возраста, и с помощью программиста, одного из авторов данной программы, внесены изменения в технические характеристики стимула в соответствии с зарубежным аналогом (HM FDT).

Цель: сравнить диагностическую эффективность пороговых стратегий нестандартной периметрии с удвоением пространственной частоты и САП при мониторинге начальной стадии ПОУГ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 30 пациентов (46 глаз) с I стадией ПОУГ. Под динамическим наблюдением в сроки от 3 до 4 лет (3,50 ± 0,68 года) находились 26 пациентов (40 глаз), остальные 4 пациента (6 глаз) по разным причинам не вошли в исследование. Материал выборки представлен в таблице 1.

Четверо пациентов, не вошедших в группу мониторинга, были исключены, т.к. за время наблюдения одной пациентке была выполнена глазная операция — факоэмульсификация катаракты обоих глаз, что является критерием исключения. У другой пациентки через 19 месяцев наблюдения развилась начальная ядерная катаракта, не позволившая качественно выполнять структурную оценку ДЗН в динамике с помощью ретинальных томографов. У 3-го пациента из данной группы с впервые установленным диагнозом ПОУГ I стадии левого глаза и преглаукомы правого глаза в указанный период наблюдения произошел тромбоз центральной вены сетчатки левого глаза, а через 1,5 месяца — ретромбоз. В связи с выраженным понижением остроты зрения (один из критериев исключения) оба эти пациента не вошли в группу мониторинга глаукомного процесса при начальной стадии заболевания. Только один пациент по личным обстоятельствам отказался от длительного динамического наблюдения.

Из 26 лишь трое пациентов рекомендованный капельный гипотензивный режим соблюдали нерегулярно, поэтому у них было зафиксировано повышение ВГД до 26–30 мм рт. ст. по Маклакову. С пациентами провели беседу о необходимости выполнения назначенного лечения и через 2 недели выполнили структурно-функциональную оценку ДЗН с применением нагрузочных проб.

Критериями исключения стали пациенты с аномалиями рефракции, превышающими ±5,0 диоптрии,

Таблица 1. Материал выборки для сравнения диагностической эффективности пороговых стратегий «FDT-16» и «FDT-64» при мониторинге глаукомы

Table 1. Sample material for comparing the diagnostic effectiveness of threshold strategies “FDT-16” and “FDT-64” in monitoring glaucoma

Группы Groups	Количество глаз Number of eyes	Э/Д (при стереоофтальмоскопии) C/D (with stereoophthalmoscopy) ($\bar{X} \pm m_{\bar{x}}$)	Уровень ВГД по Маклакову, мм рт. ст. The level of IOP according to Maklakov, mmHg ($\bar{X} \pm m_{\bar{x}}$)	Острота зрения с коррекцией Visual acuity with correction ($\bar{X} \pm m_{\bar{x}}$)
I стадия ПОУГ / Stage I of POAG	46	0,41 ± 0,02	20,1 ± 3,3	0,99 ± 0,01
I стадия ПОУГ через 3,50 ± 0,68 года Stage I of POAG after 3.50 ± 0.68 years	40	0,47 ± 0,03	19,9 ± 3,1	0,99 ± 0,03

остротой зрения ниже 0,5 и глазными или иными, кроме вошедших в исследование, соматическими заболеваниями, влияющими на состояние поля зрения.

Всем пациентам, помимо стандартного офтальмологического обследования, выполняли исследование ЦПЗ с использованием компьютерного анализатора поля зрения Humphrey Visual Field Analyzer II 745i (Германия — США, пороговая программа «Central 24-2») и с помощью FDT-периметрии в виде двух пороговых стратегий: известной «FDT-16» и новой, доработанной «FDT-64», о чем сообщалось выше. Всем испытуемым с частотой 1 раз в полгода повторяли офтальмологическое обследование в полном объеме, повторно выполняя исследование ЦПЗ с помощью периметра HFA II («24-2») и FDT-периметрии («FDT-16» и «FDT-64») по тем же программам и при тех же условиях, что и при исходном тестировании. Структурные изменения ДЗН в динамике также оценивали с помощью ретинальных томографов Topcon 3D OCT-2000 («Topcon», Япония) и HRT 3 (Heidelberg Retina Tomograph, Германия). В группе пациентов с ПОУГ при мониторинге дополнительно выполняли ОКТ RTVue FD-OCT («Optovue», США), оценивая показатели комплекса ганглиозных клеток (КГК) сетчатки в макулярной области.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для корректной оценки прогрессирования глаукомы необходимо, прежде всего, убедиться в хорошей повторяемости результатов повторных тестов каждого из сравниваемых методов стандартной и нестандартной компьютерной периметрии. В связи с этим и с учетом практических рекомендаций из выполненных на кафедре диссертационных исследований по компьютерной периметрии [8, 9] каждый периметрический тест выполняли дважды.

Оценку течения глаукомного процесса в данной группе, в целом, осуществляли, сравнивая средние значения ($\bar{X} \pm m_{\bar{x}}$) основных структурных и функциональных показателей при глаукомной оптиконейропатии (ГОН): средние значения размера экскавации в виде соотношения площади экскавации и диска (Cap/Disk Area Ratio), полученные с помощью HRT 3 и Topcon 3D OCT-2000, количество скотом, значение индекса MD, полученные из периметрических тестов, у больных ПОУГ I стадии в начале исследования и через 3,50 ± 0,68 года. Эти данные представлены в таблицах 2, 3 и 4.

По результатам структурной оценки ДЗН спустя 3,50 ± 0,68 года получена слабо выраженная

Таблица 2. Средние значения размера экскавации, полученные с помощью HRT 3 и Topcon 3D OCT-2000 у пациентов с I стадией ПОУГ

Table 2. The average values of the excavation size obtained using HRT 3 and Topcon 3D OCT-2000 in patients with stage I POAG

Ретинальный томограф Retinal tomography	Cap/Disk Area Ratio ($\bar{X} \pm m_{\bar{x}}$) mm²	
	I стадия ПОУГ / Stage I of POAG	
	В начале исследования (46 глаз) / At the beginning of the study (46 eyes)	Через 3,50 ± 0,68 года (40 глаз) / After 3.50 ± 0.68 years (40 eyes)
HRT 3	0,40 ± 0,02	0,43 ± 0,03, $p = 0,04$
Topcon 3D OCT-2000	0,46 ± 0,03	0,49 ± 0,03, $p = 0,07$

Таблица 3. Средние значения количества скотом, выявленных в ЦПЗ с помощью стандартной и нестандартной компьютерной периметрии у пациентов с I стадией ПОУГ

Table 3. The average values of the number of cattle detected in the central nervous system using standard and non-standard computer perimetry in patients with stage I POAG

Стратегия компьютерной периметрии Computer Perimetry strategy	Количество скотом ($n \geq 2$) / Number of cattle ($n \geq 2$) ($\bar{X} \pm m_{\bar{x}}$)	
	I стадия ПОУГ / Stage I of POAG	
	В начале исследования (46 глаз) / At the beginning of the study (46 eyes)	Через 3,5 ± 0,68 года (40 глаз) / After 3.5 ± 0.68 years (40 eyes)
«24-2» HFA II	5,49 ± 0,53	7,31 ± 0,80, $p = 0,03$
«FDT-16»	2,47 ± 0,31	4,92 ± 0,84, $p = 0,01$
«FDT-64»	13,74 ± 1,65	16,85 ± 2,51, $p = 0,015$

Таблица 4. Средние значения индекса MD по данным стандартной и нестандартной компьютерной периметрии у пациентов с I стадией ПОУГ

Table 4. The average values of the MD index according to standard and non-standard computer perimetry in patients with stage I POAG

Стратегия компьютерной периметрии Computer Perimetry strategy	Индекс MD / MD Index ($\bar{X} \pm m_{\bar{x}}$)	
	I стадия ПОУГ / Stage I of POAG	
	В начале исследования (46 глаз) / At the beginning of the study (46 eyes)	Через 3,50 ± 0,68 года (40 глаз) / After 3.50 ± 0.68 years (40 eyes)
«24-2» HFA II, dB	–2,39 ± 0,28	0,07 ± 0,26, $p = 0,000$
«FDT-16», отн. ед.	–0,01 ± 0,01	–0,008 ± 0,01, $p = 0,77$
«FDT-64», отн. ед.	–0,02 ± 0,01	–0,01 ± 0,01, $p = 0,41$

отрицательная динамика как по данным HRT 3, так и по данным Topcon 3D OCT-2000 (табл. 2). При функциональной оценке ДЗН по критерию количества скотом по результатам как стандартной, так и нестандартной периметрии тоже имеется слабо выраженная отрицательная динамика (табл. 3), в то время как по средним значениям глобального индекса MD наблюдается положительная динамика в состоянии ЦПЗ по результатам «24-2» HFA II и стабилизация по данным обеих пороговых стратегий FDT-периметрии (табл. 4).

Для подтверждения значимости структурно-функциональной оценки состояния ДЗН и поля зрения не только при диагностике, но и мониторинге начальной стадии ПОУГ мы определяли наличие, характер и силу корреляционной связи между структурными и функциональными показателями, полученными при стереоофтальмоскопии и с помощью ретинальных томографов, периметра HFA II («24-2») и двух стратегий FDT-периметрии у пациентов с I стадией ПОУГ (табл. 5).

По нашим данным (табл. 5) корреляционная связь между средними значениями индекса MD и размера экскавации ДЗН по данным стереоофтальмоскопии (Э/Д по Армали) у пациентов с ПОУГ I стадии при мониторинге оказалась отрицательной умеренной силы по результатам «24-2» HFA II, «FDT-16» и «FDT-64» (r = –0,36, r = –0,48 и r = –0,31 соответственно) и во всех случаях статистически значимой (p = 0,02, p = 0,002 и p = 0,04 соответственно).

Корреляционная связь между средними значениями количества скотом и размером экскавации ДЗН по данным стереоофтальмоскопии (Э/Д по Армали) в данной группе оказалась положительной по данным всех трех стратегий стандартной и нестандартной компьютерной периметрии. Но по результатам «24-2» HFA II и «FDT-64» корреляция была слабой (r = 0,21, r = 0,24 соответственно) и статистически незначимой (p = 0,19 и p = 0,12 соответственно), а по данным «FDT-16» — умеренной (r = 0,34) и статистически значимой (p = 0,03).

По результатам всех пороговых стратегий («24-2» HFA II, «FDT-16», «FDT-64») между средними значениями индекса MD и размера экскавации (Cap/Disk Area Ratio), оцененной с помощью HRT 3, обнаружена отрицательная корреляционная связь: умеренная (r = –0,39) статистически значимая (p = 0,01) по данным «FDT-16», а по данным «24-2» HFA II и «FDT-64» — слабая (r = –0,23, r = –0,18 соответственно) и статистически незначимая (p = 0,14 и p = 0,25 соответственно). По данными томографа Topcon 3D OCT-2000 («Topcon», Япония) при оценке размера экскавации обнаружена отрицательная умеренная статистически значимая корреляционная связь со средними значениями MD как по данным «FDT-16», так и по данным «24-2» HFA II (r = –0,42, p = 0,007 и r = –0,30, p = 0,05, соответственно), связь же с данными «FDT-64» была слабо выражена и статистически недостоверна (r = –0,22, p = 0,16). При оценке размера экскавации ДЗН с помощью OCT обнаружена положительная слабая статистически не значимая корреляционная связь со средними значениями количества скотом по всем трем стратегиям («24-2» HFA II, «FDT-16» и «FDT-64» — r = 0,22, p = 0,16, r = 0,25, p = 0,11 и r = 0,15, p = 0,34, соответственно) (табл. 5).

В группе пациентов с ПОУГ начальной стадии при проведении мониторинга дополнительно всем выполняли ОКТ с помощью прибора RTVue-100 OCT (Optovue, Inc., Fremont, США) в области макулы (протокол GCC), оценивая следующие показатели: среднюю

Таблица 5. Взаимосвязь средних значений индекса MD, количества скотом по данным трех периметрических стратегий и Э/Д по Армали и Cap/Disk Area Ratio по данным HRT и ОКТ у пациентов с I стадией ПОУГ

Table 5. The relationship between the average values of the MD index, the number of cattle according to 3 perimeter strategies and Armali C/D and Cap/Disk Area Ratio according to HRT and OCT in patients with stage I POAG

	«24-2» HFA II	«FDT-16»	«FDT-64»
Э/Д C/D CDR (HRT) CDR (ОКТ)	**Индекс MD / MD Index**		
	r = –0,36, p = 0,02 r = –0,23, p = 0,14 r = –0,30, p = 0,05	r = –0,48, p = 0,002 r = –0,39, p = 0,010 r = –0,42, p = 0,007	r = –0,31, p = 0,04 r = –0,18, p = 0,25 r = –0,22, p = 0,16
Э/Д C/D CDR (HRT) CDR (ОКТ)	**n-скотом / n-scotomas**		
	r = 0,21, p = 0,19 r = 0,13, p = 0,41 r = 0,22, p = 0,16	r = 0,34, p = 0,03 r = 0,32, p = 0,04 r = 0,25, p = 0,11	r = 0,24, p = 0,12 r = 0,09, p = 0,55 r = 0,15, p = 0,34

Таблица 6. Взаимосвязь средних значений Rim Area, СНВС и показателей КГК сетчатки, полученных с помощью прибора RTVue-100 OCT у пациентов с I стадией ПОУГ

Table 6. The relationship between the average values of Rim Area, RNFL and retinal KGC indicators obtained using the RTVue-100 OST device in patients with stage I POAG

	GCC av.	GLV	FLV
Rim Area	r = 0,20, p = 0,202	r = –0,15, p = 0,338	r = –0,16, p = 0,32
CHBC / RNFL	r = 0,79, p = 0,000	r = –0,80, p = 0,000	r = –0,46, p = 0,002

толщину КГК сетчатки (GCC av.), объем глобальных потерь ГК сетчатки (GLV) и объем фокальных потерь ГК сетчатки (FLV) (табл. 6). Оценка корреляции показателей КГК сетчатки, указанных выше, и показателей толщины общего СНВС и площади НРП (Rim Area) выполнена с помощью непараметрического метода Спирмена, полученный коэффициент корреляции r = 0,79 для значений индексов GCC av. и общей толщины СНВС свидетельствует о наличии положительной сильной статистически значимой (p = 0,000) связи между этими показателями. По нашим данным, средние значения индекса Rim Area имели положительную слабую (r = 0,20) статистически незначимую (p = 0,202) корреляционную связь с данными индекса GCC av. Корреляция между значениями индекса GLV и показателя общей толщины СНВС описывается коэффициентом r = –0,80 (p = 0,000), что говорит о наличии отрицательной сильной связи между этими индексами. Значения показателя Rim Area с данными индекса GLV имели также отрицательную слабую недостоверную корреляционную связь (r = –0,15, p = 0,338). При анализе корреляции между данными индекса FLV показателя общей толщины СНВС выявлена отрицательная умеренная достоверная связь (r = –0,46, p = 0,002), а с данными индекса Rim Area — по-прежнему отрицательная слабая и статистически недостоверная связь (r = –0,16, p = 0,32) (табл. 6).

Таким образом, благодаря мониторингу глаукомного процесса через 3,50 ± 0,68 года из 26 пациентов (40 глаз) дальнейшее прогрессирование глаукомы отмечали только у 3-х пациентов (6 глаз) по причине несоблюдения гипотензивного режима и нерегулярного наблюдения. Для подтверждения нестабилизированного течения ПОУГ всегда применяли нагрузочные пробы: вакуум-периметрическую пробу В.В. Волкова и соавт. и разработанную нами на основе FDT-периметрии ее модификацию — вакуум-контрастно-частотную пробу [33, 34].

ВЫВОДЫ

1. Корреляционная связь между структурными (размер экскавации по данным стереоофтальмоскопии и томографии) и функциональными (индекс MD по данным новой пороговой стратегии «FDT-64» и периметрии по Humphrey) показателями свидетельствует о целесообразности использования новой стратегии FDT-периметрии в комплексе со стандартной автоматизированной периметрией не только при диагностике начальной стадии глаукомы, но и при оценке ее течения.

2. Уровень чувствительности результатов новой стратегии «FDT-64» (100 %) по сравнению с таковым стратегии «FDT-16» (88 %) у пациентов с начальной стадией глаукомы был выше, в связи с этим стратегию «FDT-64» целесообразно использовать в сложных диагностических случаях функциональной оценки глаукомной оптиконейропатии, особенно при мониторинге глаукомы.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Симакова И.Л. — концепция и дизайн исследования, написание текста.
Куликов А.Н. — научное редактирование.
Тихоновская И.А. — сбор и статистическая обработка материала, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Симакова И.Л., Тихоновская И.А. Эффективность различных вариантов периметрии с удвоением пространственной частоты в диагностике некоторых оптиконейропатий. Национальный журнал глаукома. 2022;21(1):23–36. [Simakova I.L., Tikhonovskaya I.A. Evaluation of the effectiveness of frequency doubling technology perimetry in the diagnosis of optic neuropathies. *National Journal of Glaucoma = Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2022;21(1):23–36 (In Russ.)]. DOI: 10.53432/2078-4104-2022-21-1-23-35
2. Iwasaki A., Sugito M. Performance of glaucoma mass screening with only visual field test using Frequency-Doubling Technology perimetry. *American Journal of Ophthalmology*. 2002;134(4):529–537. DOI: 10.1016/s0002-9394(02)01684-7
3. Liu S., Yu M., Weinreb R.N., Lai D., Lam D.S.C., Leung C.K.S. Frequency-DoublingTechnology Perimetry for Detection of the Development of Visual Field Defects in Glaucoma Suspect Eyes. *JAMA Ophthalmology*. 2014;132(1):77–83. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.5511
4. Johnson C.A. Screening for glaucomatous visual field loss with Frequency Doubling perimetry *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 1997;3(2):413–424.
5. Zeppieri M., Johnson C.A. Frequency doubling technology (FDT) perimetry. Imaging and perimetry society. 2013. http://webeye.ophth.uiowa.edu/ips/perimetryhistory/FDP/
6. Balian C. Structure and Function in Early Glaucoma: A thesis presented to the University of Waterloo in the fulfillment of the thesis requirement for the degree of Doctor of Philosophy in Vision Science. Waterloo, Ontario, Canada, 2017. 170 p.
7. Addepalli U.K. Validating the ability of a vision technician in detecting glaucoma in a south Indian rupal population: [dissertation PhD] University of New South Wales. Australia, Sydney, 2018. 171 p.
8. Симакова И.Л., Волков В.В., Бойко Э.В. Сравнение результатов разработанного метода периметрии с удвоенной пространственной частотой и оригинального метода FDT периметрии. *Глаукома*. 2010;1:5–11. [Simakova I.L., Volkov V.V., Boiko E.V. The results of developed method of frequency-doubling technology (FDT) perimetry in comparison with the results of the original FDT perimetry. *Glaucoma = Glaukoma*. 2010;1:5–11 (In Russ.)].
9. Сердюкова С.А., Симакова И.Л. Компьютерная периметрия в диагностике первичной открытоугольной глаукомы. *Офтальмологические ведомости*. 2018;11(1):54–65. [Serdyukova S.A., Simakova I.L. Computer perimetry in the diagnosis of primary open-angle glaucoma. Ophthalmology journal = *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2018;11(1):54–65 (In Russ.)]. DOI: 10.17816/OV11154–65
10. Burgansky-Eliash Z., Wollstein G., Patel A., Bilonick R.A., Ishikawa H., Kagemann L., Dilworth W.D., Schuman J.S. Glaucoma detection with matrix and standard achromatic perimetry. *British Journal of Ophthalmology*. 2007;91(7):933–938.
11. Han S., Baek S.N., Kim U.S. Comparison of Three Visual Field Tests in Children: Frequency Doubling Test, 24-2 and 30-2 SITA Perimetry. *Seminars in ophthalmology*. 2017;32(5):647–650. DOI: 10.3109/08820538.2016.1157611
12. Iwase A., Tomidokoro A., Araie M. Performance of Frequency-Doubling Technology perimetry in a population-based prevalence survey of glaucoma. *Ophthalmology*. 2007;114(1):27–32.
13. Mansberger S.L., Edmunds B., Johnson C.A., Kent K.J., Cioffi G.A. Community visual field screening: prevalence of follow-up and factors associated with follow-up of participants with abnormal frequency doubling perimetry technology results. *Ophthalmic epidemiology*. 2007;14(3):134–140.
14. Racette L., Medeiros F.A., Zangwill L.M., Ng D., Weinreb R.N., Sample P.A. Diagnostic accuracy of the Matrix 24-2 and original N-30 frequency-doubling technology tests compared with standard automated perimetry. *Investigative ophthalmology and visual science*. 2008;49(3):954–960.
15. Giuffrè I. Frequency Doubling Technology vs Standard Automated Perimetry in Ocular Hypertensive Patients. *Open ophthalmology journal*. 2009;24(3):6–9.
16. Choi J.A., Lee N.Y., Park C.K. Interpretation of the Humphrey Matrix 24-2 test in the diagnosis of preperimetric glaucoma. *Japanese journal of ophthalmology*. 2009;53(1):24–30.
17. Prokosch V., Eter N. Correlation between early retinal nerve fiber layer loss and visual field loss determined by three different perimetric strategies: white-on-white, frequency-doubling, or flicker-defined form perimetry. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2014;252(10):1599–1606.
18. Meira-Freitas D., Tatham A.J., Lisboa R., Kuang T.M., Zangwill L.M., Weinreb R.N., Medeiros F.A. Predicting progression of glaucoma from rates of frequency doubling technology perimetry change. *Ophthalmology*. 2014;121(2):498–507. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.09.016
19. Horn F.K., Scharch V., Mardin C.Y., Lämmer R., Kremers J. Comparison of frequency doubling and flicker defined form perimetry in early glaucoma. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2016;254(5):937–946.

20. Jung K.I., Park C.K. Detection of functional change in preperimetric and perimetric glaucoma using 10-2 matrix perimetry. *American journal of ophthalmology*. 2017;182:35–44. DOI: 10.1016/j.ajo.2017.07.007
21. Park H.Y.L., Lee L., Park C.K. Visual field tests for glaucoma patients with initial macular damage: comparison between frequency-doubling technology and standard automated perimetry using 24-2 or 10-2 visual fields. *Journal of glaucoma*. 2018;27(7):627–634. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000977
22. Morejon A., Mayo-Iscar A., Martin R., Ussa F. Development of a new algorithm based on FDT Matrix perimetry and SD-OCT to improve early glaucoma detection in primary care. *Clinical ophthalmology* (Auckland, N.Z.). 2019;13:33–42. DOI: 10.2147/OPTH.S177581
23. Волков В.В. Глаукома открытоугольная. М.: Медицинское информационное агентство, 2008. 347 с. [Volkov V.V. Open-angle glaucoma. Moscow: Medical News Agency; 2008. 347 p. (In Russ.)].
24. Xin D., Greenstein V.C., Ritch R., Liebmann J.M., De Moraes C.G., Hood D.C. A comparison of functional and structural measures for identifying progression of glaucoma. *Investigative ophthalmology and visual science*. 2011;52(1):519–526.
25. Hu R., Wang C., Racette L. Comparison of matrix frequency-doubling technology perimetry and standard automated perimetry in monitoring the development of visual field defects for glaucoma suspect eyes. PLOS ONE. 2017;12(5):e0178079 https://journals.plos.org/plosone/article?id = 10.1371/journal.pone.0178079
26. Wesselink C., Jansonius N.M. Glaucoma progression detection with frequency doubling technology (FDT) compared to standard automated perimetry (SAP) in the Groningen Longitudinal Glaucoma Study. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2017;37(5):594–601. DOI: 10.1111/opo.12401
27. Wall M., Johnson C.A., Zamba K.D. SITA-Standard perimetry has better performance than FDT2 matrix perimetry for detecting glaucomatous progression. *British Journal of Ophthalmology*. 2018;102(10):1396–1401.
28. Brusini P., Salvetat M.L., Zeppieri M., Parisi L. Frequency doubling technology perimetry with the Humphrey Matrix 30-2 test. *Journal of glaucoma*. 2006;15(2):77–83.
29. Liu S., Yu M., Weinreb R.N., Lai G., Lam D.S.C., Leung C.K.S. Frequency-Doubling Technology Perimetry for Detection of the Development of Visual Field Defects in Glaucoma Suspect Eyes. *JAMA Ophthalmology*. 2014;132(1):77–83.
30. Clement C.I., Goldberg I., Healey P.R. Graham S. Humphrey matrix frequency doubling perimetry for detection of visual-field defects in open-angle glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*. 2009;93(5)582–588.
31. Большой современный толковый словарь русского языка, 2012. [The Great modern Explanatory Dictionary of the Russian language, 2012 (In Russ.)] https://slovar.cc/rus/tolk.html
32. Симакова И.Л., Волков В.В., Бойко Э.В., Клавдиев В.Е., Андреа К., Сергеев В.П. Создание метода периметрии с удвоенной пространственной частотой за рубежом и в России. *Глаукома.* 2009;8(2):15–21. [Simakova I.L., Volkov V.V., Boiko E.V., Klavdiev V.E, Andrea K., Sergeev V.P. Creation of the method of frequency-doubling technology perimetry: an international and Russian experience. *Glaucoma = Glaukoma*. 2009;8(2):15–21 (In Russ.)].
33. Симакова И.Л., Сухинин М.В., Тихоновская И.А., Петунов В.С. Новая нагрузочная проба для выявления и мониторинга глаукомы. *Новости глаукомы*. 2017;1:78–82. [Simakova I.L., Sukhinin M.V., Tikhonovskaya I.A., Petunov V.S. New exercise test for the detection and monitoring of glaucoma. *Glaucoma news = Glaukoma news*. 2017;1:78–82 (In Russ.)].
34. Волков В.В., Симакова И.Л., Тихоновская И.А. Оценка эффективности новой компрессионно-периметрической пробы в ранней диагностике глаукомы. *Офтальмология*. 2020;17(2):229–237. [Volkov V.V., Simakova I.L., Tikhonovskaya I.A. Evaluation of the new compression-perimeter test effectiveness in the early diagnosis of glaucoma. *Ophthalmology = Oftal'mologi*. 2020;17(2):229–237 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-2-229-237

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Симакова Ирина Леонидовна
доктор медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
ул. Боткинская, 21, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-8389-0421

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Куликов Алексей Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры офтальмологии
ул. Боткинская, 21, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-5274-6993

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации
Тихоновская Ирина Александровна
врач-офтальмолог диагностического отделения клиники офтальмологии
ул. Боткинская, 21, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-7518-8437

ABOUT THE AUTHORS

Military Medical Academy, Ophthalmology Department
Simakovaq Irina L.
MD., Associate Professor
Botkinskaya str., 21, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-8389-0421

Military Medical Academy, Ophthalmology Department
Kulikov Aleksey N.
MD, Associate Professor, head of the Ophthalmology department
Botkinskaya str., 21, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-5274-6993

Military Medical Academy, Ophthalmology Department
Tikhonovskay Irina A.
ophthalmologist
Botkinskaya str., 21, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-7518-8437

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-822-828

поступила 08.07.22
was received 08.07.22

Прогностическая модель типа течения активной ретинопатии недоношенных на основе данных ангиологических исследований





И.Г. Трифаненкова А.В. Терещенко

Калужский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Святослава Фёдорова, 5, Калуга, 248007, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(4):822–828**

Цель — разработать прогностическую модель типа течения активной ретинопатии недоношенных (РН) на основании информативных прогностических параметров оптической когерентной томографии сетчатки в ангиорежиме (ОКТ-А) и цветового дуплексного сканирования (ЦДС) для достоверного выбора тактики ведения пациентов. **Пациенты и методы**. Оптическая когерентная томография сетчатки в ангиорежиме выполнена у 30 недоношенных детей (30 глаз) с благоприятным и неблагоприятным типом течения 1–3-й стадии активной РН, рожденным на сроке гестации 25–34 недели, с массой тела при рождении 680–2030 г. ЦДС в режимах цветового допплеровского картирования и импульсной допплерографии выполнено у 55 недоношенных детей (55 глаз) с активной РН, рожденных на сроке гестации 25–32 недели, с массой тела при рождении 680–1760 г. Для оценки прогностической информативности количественных показателей ОКТ-А и ЦДС в отношении типа течения активной РН применялся ROC-анализ. Для оценки вклада изучаемых количественных показателей в межгрупповые различия по типу течения активной РН применяли метод дискриминантного анализа. Для получения прогноза о благоприятном или неблагоприятном типе заболевания строили регрессионную модель. Оценка приемлемости модели в целом проводилась по коэффициенту детерминации и уровню значимости полученной модели ($p < 0,05$). **Результаты**. Определены наиболее информативные прогностические показатели типа течения активной РН по данным ОКТ в ангиорежиме: площадь фовеальной аваскулярной зоны по данным ЦДС: максимальная систолическая и конечная диастолическая скорость кровотока в глазной артерии, максимальная систолическая скорость кровотока в задних коротких цилиарных артериях, минимальная скорость кровотока в центральной вене сетчатки. На основании информативных показателей построена достоверная прогностическая модель типа течения активной РН, имеющая две независимые переменные: площадь фовеальной аваскулярной зоны и конечная диастолическая скорость кровотока в глазной артерии. Зависимая переменная может принимать значения близкие к 0, которые определяют благоприятный тип течения, либо близкие к 1, что определяет неблагоприятный тип течения заболевания. **Заключение**. Внедрение полученной модели в клиническую практику позволит объективно определять неблагоприятный характер течения патологического процесса на самых ранних стадиях, а также проводить раннее лечение активной РН.

Ключевые слова: прогностическая модель, оптическая когерентная томографии сетчатки в ангиорежиме, цветовое дуплексное сканирование

Для цитирования: Трифаненкова И.Г., Терещенко А.В. Прогностическая модель типа течения активной ретинопатии недоношенных на основе данных ангиологических исследований. *Офтальмология.* 2022;19(4):822–828. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-822-828

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

Конфликт интересов отсутствует

Predictive Model for the Type of Active Retinopathy of Prematurity Based on Data from Angiological Studies

A.V. Tereshchenko, I.G. Trifanenkova

Kaluga branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Svyatoslava Fedorova str., 5, Kaluga, 248007, Russian Federation

CC BY 4.0

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):822–828

The purpose — to develop a prognostic model of the type of active retinopathy of prematurity (ROP) based on informative prognostic parameters of optical coherence tomography of the retina in angio-mode (OCT-A) and color duplex scanning (CDS) for a reliable choice of patient management tactics. **Patients and methods.** 30 premature infants (30 eyes) with favorable and unfavorable types of 1–3 stages of active ROP were performed with optical coherence tomography of the retina in angio- mode. Children were born at a gestational age of 25–34 weeks. The birth weight of children was 680–2030 g. 55 premature infants (55 eyes) with active ROP were performed with CDS in modes of color Doppler mapping and pulsed Doppler sonography. Children were born at a gestational age of 25–32 weeks. The birth weight of children was 680–1760 g. ROC analysis was used to estimate the prognostic information content of the quantitative indicators of OCT-A and CDS in relation to the type of active ROP. The discriminant analysis was used to estimate the contribution of the studied quantitative indicators to the intergroup differences in the type of active ROP. A regression model was built to obtain a prediction of a favorable or unfavorable type of disease. The assessment of the acceptability of the model as a whole was carried out according to the index of determination and the level of significance of the resulting model ($p < 0.05$). **Results.** The most informative prognostic indicators of the type of active ROP were determined, according to OCT in angio-mode: the area of the foveal avascular zone — and, according to CDS: maximum systolic and end diastolic blood flow velocity in the ophthalmic artery, maximum systolic blood flow velocity in the posterior short ciliary arteries, minimum velocity blood flow in the central retinal vein. On the basis of informative indicators, a reliable prognostic model of the type of active ROP was built, which has two independent variables: the area of the foveal avascular zone and the end diastolic blood flow velocity in the ophthalmic artery. The dependent variable can take values close to 0, which determine the favorable type of the disease, or close to 1, which determines the unfavorable type of the disease. **Conclusion.** The introduction of the obtained model into clinical practice will allow to objectively determine the unfavorable course of the pathological process at the earliest stages, as well as to carry out early treatment of active ROP.

Keywords: predictive model, optical coherence tomography of the retina in angio-mode, color duplex scanning

For citation: Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G. Predictive Model for the Type of Active Retinopathy of Prematurity Based on Data from Angiological Studies. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):822–828. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-822-828

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

В естественном течении активной ретинопатии недоношенных (РН) выделяют 5 последовательных стадий, которые были описаны в Международной классификации РН в 1984 году [1].

Согласно названной классификации патологический процесс при данном заболевании проходит путь от неполной васкуляризации (преретинопатия [2]) до различных проявлений на границе между васкуляризированной и аваскулярной сетчаткой: демаркационная линия на 1-й стадии, демаркационный вал на 2-й стадии, экстраретинальная неоваскуляризация, распространяющаяся от вала в стекловидное тело, на 3-й стадии. На 4-й стадии РН происходит частичная отслойка сетчатки, которая может быть без вовлечения макулы (стадия 4a) либо с ее вовлечением (стадия 4b). 5-я стадия РН характеризуется тотальной отслойкой сетчатки.

В 2008 году отечественными специалистами на основе проведенных морфометрических исследований сетчатки и ретинальных сосудов была предложена клинико-морфометрическая классификация активной РН, в которой 1–3-й стадии заболевания были разделены на два типа течения: благоприятный и неблагоприятный [3].

При благоприятном типе течения РН высока вероятность самопроизвольного регресса. Выявление данного типа предполагает тактику ведения пациентов с динамическим наблюдением в установленные сроки до достижения фазы регресса.

Неблагоприятный тип течения РН характеризуется высоким риском прогрессирования с переходом в последующую, более тяжелую стадию, что требует активной тактики с обязательным своевременным проведением лечебных мероприятий по показаниям (антиVEGF-терапия, лазерное, хирургическое лечение) [4].

Исходя из вышесказанного, определение типа течения активной РН в самые ранние сроки играет ключевую роль в достижении благоприятных исходов при условии лечения неблагоприятного типа на ранних стадиях заболевания, пока патологические изменения минимальны, не приобрели серьезный характер и не будут иметь тяжелых последствий в отдаленном периоде.

В этом плане научный и практический интерес представляют данные проведенных в 2016–2020 гг. ангиологических исследований методами оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТ-А) и цветового дуплексного сканирования (ЦДС), направленных на изучение состояния сосудистой системы глаза при активной РН, учитывая ведущую роль сосудистого фактора в ее патогенезе [5–8].

Цель — разработать прогностическую модель типа течения активной РН на основании информативных прогностических параметров ОКТ-А и ЦДС для достоверного выбора тактики ведения пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Оптическая когерентная томография сетчатки в ангиорежиме выполнена у 30 недоношенных детей (30 глаз) с активной РН, рожденных на сроке гестации 25–34 недели, с массой тела при рождении 680–2030 г. Возраст на момент исследования составил 5–11 недель, что соответствовало 33–39-й неделе постконцептуального возраста (ПКВ). С 1–2-й стадией активной РН было 14 пациентов, из них 8 — с благоприятным типом течения, 6 — с неблагоприятным, с 3-й стадией — 16, из них 6 — с благоприятным, 10 — с неблагоприятным типом течения. Пациенты

с 1-й и 2-й стадией были объединены на основании сходных клинических данных. Обследование проведено с использованием прибора RTVue XR Avanti Angiovue («Optovue», США). Оценивали площадь и периметр ФАЗ, толщину сетчатки в фовеа, плотность поверхностного и глубокого сплетения в фовеа и парафовеа.

ЦДС в режимах цветового допплеровского картирования (ЦДК) и импульсной допплерографии (ИД) выполнено у 55 недоношенных детей (55 глаз) с активной РН, рожденных на сроке гестации 25–32 недели, с массой тела при рождении 680–1760 г. Основываясь на опубликованных данных о зависимости показателей кровотока в глазной артерии от постконцептуального возраста (ПКВ), а не от продолжительности жизни [9], исследование проводили в однородном гестационном возрасте на момент обследования — 37–38-я неделя ПКВ, или на 6–11-й неделе жизни. С 1-й стадией активной РН было 15 пациентов, из них 7 — с благоприятным типом течения, 8 — с неблагоприятным, со 2-й стадией — 16, из них 8 — с благоприятным типом течения и 8 — с неблагоприятным, с 3-й стадией — 17, из них 8 — с благоприятным, 9 — с неблагоприятным типом течения. Обследование выполняли при помощи многофункционального ультразвукового диагностического прибора Logic E (GE, США) с использованием линейного датчика с частотой от 4 до 12 МГц. Все проведенные ультразвуковые исследования соответствовали стандартам безопасности: значения TI не превышали 0,7, значения MI варьировали от 0,15 до 0,2, интенсивность ультразвукового потока не превышала 50 мВт/см^2. Исследовали кровоток в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), центральной вене сетчатки (ЦВС), медиальных и латеральных задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА). Регистрировали спектр допплеровского сдвига частот (СДСЧ) и определяли наиболее важные количественные показатели кровотока: для артерий: максимальную систолическую скорость (V_{syst}, наибольшая линейная скорость потока в момент его максимального ускорения в систолу), конечную диастолическую скорость (V_{diast}, скорость кровотока в конце диастолы) и индексы резистентности или периферического сопротивления — RI и PI; для вены — максимальную (V_{max}) и минимальную (V_{min}) скорость кровотока.

Стадия и тип течения патологического процесса у всех пациентов в данном исследовании определяли при помощи комплексного офтальмологического обследования, включавшего проведение обратной офтальмоскопии, цифровой ретиноскопии и морфометрии.

Все исследования выполняли под контролем анестезиолога-реаниматолога с применением севофлюранового ингаляционно-масочного наркоза, под мониторным контролем функций дыхательной и сердечно-сосудистой системы ребенка, после получения письменного информированного добровольного согласия от родителей или законных представителей.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы Statistica 13.3 («Tibco Software Inc.», США).

Для оценки прогностической информативности количественных показателей ОКТ-А и ЦДС в отношении типа течения активной РН применялся ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic). Количественную интерпретацию ROC отражал показатель AUC (Area Under ROC Curve), величина которого может варьировать от 0,5 (отсутствие информативности) до 1,0 (максимальный уровень информативности). Применялась общеизвестная экспертная шкала качества информативности в зависимости от величины показателя AUC: отличное (AUC ≥ 0,9), очень хорошее (0,9 > AUC ≥ 0,8), хорошее (0,8 > AUC ≥ 0,7), среднее (0,7 > AUC ≥ 0,6), неудовлетворительное (0,6 > AUC ≥ 0,5)[1].

Для оценки вклада изучаемых количественных показателей в межгрупповые различия по типу течения активной РН применяли метод дискриминантного анализа. Интерпретация результатов дискриминантного анализа производилась с использованием основных статистик: лямбда Уилкса (Wilks' Lambda), частная лямбда (Partial Lambda), *F*-критерий (F-remove), уровень значимости *F*-критерия (*p*-value), толерантность (Toler.), коэффициент множественной корреляции (R^2), а также с учетом значений стандартизованных коэффициентов (Standardized Coefficients for Canonical Variables), которые характеризуют направление и вклад переменных в значение дискриминантной функции[2].

Для получения прогноза о благоприятном или неблагоприятном типе заболевания строили регрессионную модель. При построении регрессионной модели находили матрицу корреляций для каждой из групп параметров, чтобы проверить предположение относительно линейной зависимости и учесть возможные сильные корреляции между переменными. Параметры с высоким коэффициентом корреляции исключались из регрессионной модели до тех пор, пока не оставался один параметр, не имеющий корреляции с остальными параметрами регрессионной модели. Из регрессионной модели исключались также параметры, имевшие значимость влияния фактора $p \geq 0,05$. Оценка приемлемости модели в целом проводилась по коэффициенту детерминации и уровню значимости полученной модели ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные в ходе исследования количественные показатели ОКТ-А и ЦДС представлены в таблице 1.

Результаты ROC-анализа количественных параметров ОКТ в ангиорежиме у пациентов с благоприятным и неблагоприятным типом течения 1–3-й стадии активной РН ($n = 30$) представлены в таблице 2.

[1] Логистическая регрессия и ROC-анализ — математический аппарат URL: https://loginom.ru/blog/logistic-regression-roc-auc (дата обращения: 07.06.2021).

[2] БиоСтатистика — 14. Тема 10. Дискриминантный анализ URL: https://batrachos.com/BioStatistica_ Discriminant (дата обращения: 07.06.2021).

Как видно из таблицы 2, площадь и периметр ФАЗ имеют наиболее тесную связь с типом течения активной РН.

Пошаговый дискриминантный анализ показателей ОКТ в ангиорежиме (табл. 3) позволил уточнить данные ROC-анализа.

Анализируя значения полученных статистических данных, следует отметить, что на основании данных таблицы 3 наиболее важным признаком среди изучаемых параметров ОКТ в ангиорежиме является площадь ФАЗ (по сравнению с другими переменными: бóльшая лямбда Уилкса, меньшая частная лямбда, достоверный *F*-критерий), что также подтверждают значения стандартизированных коэффициентов дискриминантной функции, которые отражены в таблице 4.

Как следует из таблицы 4, наибольшее значение стандартизированного коэффициента для площади ФАЗ по сравнению с остальными признаками подтверждает ее ценность в определении типа течения РН. Данная переменная вносит наибольший вклад в значение дискриминантной функции.

Полученная в итоге каноническая дискриминантная функция с показателями ОКТ в ангиорежиме в качестве переменных имела следующий вид:

$$Y = -0{,}778 + 5{,}618 \times V1 + 0{,}037 \times V5 - 0{,}0098 \times V7,$$

где Y — тип течения активной РН, принимает значения 1 (благоприятный тип) и 2 (неблагоприятный тип); V1 — площадь ФАЗ, V5 — плотность глубокого капиллярного сплетения в фовеа, V7 — толщина сетчатки в фовеа.

Таблица 1. Количественные показатели ОКТ-А и ЦДС ($M \pm m$) при различных стадиях и типах течения активной РН

Table 1. Quantitative parameters of OCT-A and CDS ($M \pm m$) at different stages and types of active ROP

ОКТ в ангиорежиме / OCT-angiography					
Показатель / Index		1–2 стадии / 1–2 stages		3 стадия / 3rd stage	
		Благоприятный тип / Favorable type	Неблагоприятный тип / Unfavorable type	Благоприятный тип / Favorable type	Неблагоприятный тип / Unfavorable type
N (кол-во глаз / number of eyes)		8	6	6	10
Толщина сетчатки в фовеа, мкм / Retinal thickness in fovea, microns		173,00 ± 3,06	268,00 ± 7,97	171,00 ± 4,15	347,00 ± 12,67
Площадь ФАЗ, мм² / FAZ area, mm²		0,382 ± 0,010	0,105 ± 0,020	0,427 ± 0,090	0,054 ± 0,060
Периметр ФАЗ, мм / FAZ perimeter, mm		2,395 ± 0,050	1,155 ± 0,120	2,613 ± 0,230	0,930 ± 0,050
Плотность сосудов поверхностного сплетения, % / Vascular density of the superficial plexus, %	Фовеа / Fovea	24,70 ± 0,47	33,20 ± 0,89	27,90 ± 3,28	38,80 ± 0,65
	Парафовеа / Parafovea	40,4 ± 0,4	36,98 ± 0,42	42,30 ± 1,39	45,90 ± 0,44
Плотность сосудов глубокого сплетения, % / Vascular density of the deep plexus,%	Фовеа / Fovea	33,7 ± 0,5	30,20 ± 1,81	29,20 ± 2,81	45,10 ± 1,05
	Парафовеа / Parafovea	40,0 ± 1,3	32,90 ± 1,69	42,60 ± 0,92	48,40 ± 0,50

ЦДС / CDS							
Показатель / Index		1-я стадия / 1st stage		2-я стадия / 2nd stage		3-я стадия / 3rd stage	
		Благоприятный тип / Favorable type	Неблагоприятный тип / Unfavorable type	Благоприятный тип / Favorable type	Неблагоприятный тип / Unfavorable type	Благоприятный тип / Favorable type	Неблагоприятный тип / Unfavorable type
ГА / Ocular artery	Vsyst, см/сек / cm/sec	28,76 ± 1,10	32,91 ± 0,65	30,71 ± 0,46	33,38 ± 2,85	32,19 ± 4,72	45,19 ± 2,94
	Vdiast, см/сек / cm/sec	4,01 ± 0,12	3,67 ± 0,27	2,71 ± 0,45	4,13 ± 0,36	2,80 ± 0,23	3,85 ± 0,26
	RI	0,86 ± 0,01	0,85 ± 0,03	0,88 ± 0,03	0,89 ± 0,03	0,83 ± 0,09	0,93 ± 0,06
	PI	2,29 ± 0,12	2,63 ± 0,32	2,39 ± 0,17	2,42 ± 0,31	2,71 ± 0,11	2,75 ± 0,43
ЦАС / Central retinal artery	Vsyst, см/сек / cm/sec	5,51 ± 0,99	6,71 ± 0,57	5,90 ± 0,34	7,33 ± 0,64	7,10 ± 0,17	7,66 ± 0,63
	Vdiast, см/сек / cm/sec	1,75 ± 0,36	1,91 ± 0,04	1,90 ± 0,21	2,07 ± 0,15	2,10 ± 0,32	2,24 ± 0,37
	RI	0,69 ± 0,01	0,73 ± 0,03	0,68 ± 0,02	0,72 ± 0,04	0,69 ± 0,01	0,70 ± 0,04
	PI	1,78 ± 0,04	2,02 ± 1,19	1,76 ± 0,09	1,64 ± 0,14	1,63 ± 0,10	1,86 ± 0,24
ЗКЦА / Posterior short ciliary arteries	Vsyst, см/сек / cm/sec	4,85 ± 0,5	7,00 ± 0,84	4,74 ± 0,33	8,64 ± 0,98	5,12 ± 0,11	7,31 ± 0,37
	Vdiast, см/сек / cm/sec	1,73 ± 0,25	2,30 ± 0,20	1,49 ± 0,10	2,70 ± 0,57	2,17 ± 0,11	2,55 ± 0,17
	RI	0,70 ± 0,04	0,69 ± 0,03	0,71 ± 0,04	0,67 ± 0,04	0,65 ± 0,03	0,70 ± 0,02
	PI	1,37 ± 0,17	1,23 ± 0,07	1,38 ± 0,06	1,32 ± 0,14	1,33 ± 0,07	1,40 ± 0,09
ЦВС / Central retinal vein	Vmax, см/сек / cm/sec	2,66 ± 0,42	3,55 ± 0,21	2,78 ± 0,10	4,75 ± 0,51	3,21 ± 0,11	4,95 ± 0,55
	Vmin, см/сек / cm/sec	0,80 ± 0,09	1,53 ± 0,09	1,03 ± 0,04	1,46 ± 0,17	1,14 ± 0,03	1,75 ± 0,22

Таблица 2. Площадь под ROC-кривой (AUC) для показателей ОКТ в ангиорежиме

Table 2. Area under the ROC-curve (AUC) for OCT parameters in angio-mode

Условное обозначение признака / Symbol designation	Полное наименование признака / Full name of the feature	AUC
V1	Площадь ФАЗ / FAZ area	0,948
V2	Периметр ФАЗ / FAZ perimeter	0,935
V3	Плотность глубокого капиллярного сплетения в парафовеа / Density of deep capillary plexus in parafovea	0,515
V4	Плотность поверхностного капиллярного сплетения в парафовеа / Density of superficial capillary plexus in parafovea	0,359
V5	Плотность глубокого капиллярного сплетения в фовеа / Density of deep capillary plexus in fovea	0,147
V6	Плотность поверхностного капиллярного сплетения в фовеа / The density of the superficial capillary plexus in the fovea	0,094
V7	Толщина сетчатки в фовеа / Retinal thickness at fovea	0,011

Таблица 3. Итоговая таблица пошагового дискриминантного анализа показателей ОКТ в ангиорежиме

Table 3. Summary table of the step-by-step discriminant analysis of OCT-angiography indicators

		Итоговая таблица дискриминантного анализа данных. Число переменных: 3; Группирующие переменные: Тип (2 группы); Лямбда Уилкса: 0,31219 F(3,26) = 19,095, $p < 0,0000$ / Summary table of discriminant data analysis. Number of variables: 3; Grouping variables: Type (2 groups); Wilks' lambda: 0.31219 F (3.26) = 19.095, $p < 0.0000$					
Признак / Feature		Лямбда Уилкса / Lambda Wilkes	Частная лямбда / Private lambda	F-критерий / F-criterion	*p*-value	Толерантность / Tolerance	R^2
V1	Площадь ФАЗ / FAZ area	0,394502	0,791345	6,855478	0,014543	0,281929	0,718071
V7	Толщина сетчатки в фовеа / Retinal thickness at fovea	0,345218	0,904316	2,750999	0,109211	0,771190	0,228810
V5	Плотность глубокого капиллярного сплетения в фовеа / Density of deep capillary plexus in fovea	0,326580	0,955926	1,198762	0,283609	0,327391	0,672609

Таблица 4. Стандартизованные коэффициенты (Standardized Coefficients for Canonical Variables) дискриминантной функции для переменных — показателей ОКТ в ангиорежиме

Table 4. Standardized Coefficients for Canonical Variables of the discriminant function for variables — OCT-angiography indicators

Признак / Feature		Стандартизованные коэффициенты / Standardized Coefficients for Canonical Variables
V1	Площадь ФАЗ / FAZ area	1,037313
V7	Толщина сетчатки в фовеа / Retinal thickness at fovea	0,442408
V5	Плотность глубокого капиллярного сплетения в фовеа / Density of deep capillary plexus in fovea	-0,424720

Оценочный критерий качества уравнения c^2 был равен 29,58149 для 3 степеней свободы при уровне значимости $p < 0,0001$. Вероятность классифицирования пациентов по типам течения активной РН составила: для неблагоприятного типа течения активной РН — 82,35 %, благоприятного — 100 %.

Таким образом, по результатам проведенного комплексного статистического анализа была установлена высокая прогностическая ценность площади ФАЗ по данным ОКТ в ангиорежиме в отношении типа течения активной РН.

Оценку информативности гемодинамических показателей в ГА, ЦАС, ЗКЦА и ЦВС в отношении типа течения РН выполняли аналогично, как и с количественными показателями ОКТ в ангиорежиме, с помощью ROC- и дискриминантного анализа.

Проведенные комплексные статистические расчеты показали, что наиболее важными в прогнозе типа течения РН гемодинамическими параметрами выступают значения $\mathbf{V_{syst}}$ и $\mathbf{V_{dyast}}$ в **ГА** (AUC = 0,899 и 0,778 соответственно), вероятность классифицирования пациентов по типам течения активной РН: для неблагоприятного типа — 78,13 %, для благоприятного — 96,67 %), $\mathbf{V_{syst}}$ в **ЗКЦА** (AUC = 0,984, вероятность классифицирования пациентов по типам течения активной РН: для неблагоприятного типа — 93,75 %, для благоприятного — 100 %), $\mathbf{V_{min}}$ в **ЦВС** (AUC = 0,971, вероятность классифицирования пациентов по типам течения активной РН: для неблагоприятного типа — 87,09 %, для благоприятного — 100 %).

Среди показателей гемодинамики в ЦАС наиболее информативным является $\mathbf{V_{syst}}$ (AUC = 0,803). Однако информативность данного параметра в определении типа течения активной РН является недостаточной, что подтверждается более низкой вероятностью классифицирования пациентов по типам (83,87 % — для неблагоприятного типа и 66,6 % — для благоприятного течения заболевания), чем в случаях с гемодинамическими показателями ГА и ЗКЦА.

Определение наиболее информативных прогностических показателей по данным ОКТ в ангиорежиме (площадь ФАЗ) и ЦДС (V_{syst} и V_{diast} в ГА, V_{syst} в ЗКЦА, V_{min}

в ЦВС) позволило построить прогностическую модель типа течения активной РН.

В качестве зависимой переменной использовался дихотомический признак типа течения активной РН: благоприятный тип, неблагоприятный тип.

Оценка корреляционных связей переменных позволила определить набор предикторов, не имеющих корреляционной связи друг с другом. Ими оказались две независимые переменные: площадь ФАЗ и V_{diast} в ГА. Остальные переменные: V_{syst} в ГА, V_{syst} в ЗКЦА, V_{min} в ЦВС — имели значимую тесноту корреляционной взаимосвязи.

Построение линейной регрессионной модели позволило получить уравнение, в котором уровень значимости p был достоверным ($p < 0{,}001$) для обеих переменных X_1 и X_2:

$$Y = 1{,}256 - 1{,}430 \times X_1 + 0{,}232 \times X_2,$$

где: Y — отклик (зависимая переменная), характеризующий тип течения активной РН; X_1 — площадь ФАЗ; X_2 — V_{diast} в ГА.

Коэффициент детерминации R^2 для данного уравнения составил 0,71497 при $p = 0{,}00001$, критерий Фишера = 23,830 (при критическом значении 2,19), что свидетельствует о статистической значимости регрессии.

Результатом построения нелинейной экспоненциальной регрессионной модели явилось уравнение:

$$\mathbf{Y = exp\ (1{,}256 - 1{,}430 \times X_1 + 0{,}232 \times X_2)\ /\ (1 + exp\ (1{,}256 - 1{,}430 \times X_1 + 0{,}232 \times X_2)),}$$

где: Y — отклик (зависимая переменная), характеризующий тип течения активной РН; X_1 — площадь ФАЗ; X_2 — V_{diast} в ГА.

В данном уравнении зависимая переменная Y принимает значения, близкие к 0 — благоприятный тип течения активной РН или близкие к 1 — неблагоприятный тип течения активной РН — при задаваемых значениях независимых переменных X_1, X_2.

Таким образом, полученная прогностическая модель позволяет с высокой степенью достоверности определить тип течения активной РН, используя всего лишь два количественных параметра: площадь ФАЗ по данным ОКТ-А и V_{diast} в ГА по данным ЦДС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ретинопатия недоношенных является тяжелым сосудисто-пролиферативным заболеванием, которое при прогрессирующем течении в отсутствие лечения приводит к тотальной отслойке сетчатки и, как следствие, полной слепоте.

В 80–90-х годах прошлого столетия лечение активной РН проводили при достижении ею так называемой «пороговой» стадии. Под пороговой РН понимали совокупность изменений сетчатки, при наличии которых предполагали 50%-ный риск неблагоприятного исхода (отслойка сетчатки, тракции, ретролентальный фиброз, слепота). Исследование CRYO-ROP так определило пороговую РН: плюс-болезнь во всех 4 квадрантах в зоне I или II со стадией 3 РН в пяти последовательных или восьми суммарных часовых меридианах. При этом риск неблагоприятного исхода при пороговой РН в зоне II составлял 50 %, а в зоне I — более 80 % [10].

Поскольку процент неудовлетворительных результатов лечения пороговой РН был высоким, в дальнейшем исследователи стали проявлять интерес к определению более ранней стадии заболевания, когда следует проводить лечение так называемой «допороговой» РН, для которой с использованием математических моделей был спрогнозирован гораздо меньший риск неблагоприятного исхода — 15 % [11].

Предложенная в 2008 году клинико-морфометрическая классификация РН позволила в очередной раз пересмотреть подходы к лечению активной РН [3]. Данная классификация выделяет неблагоприятный тип течения заболевания, который, независимо от стадии, характеризуется высоким риском прогрессирования и, следовательно, требует активной тактики с проведением лечебных мероприятий по показаниям.

Исходя из вышесказанного, на первый план в решении проблемы раннего лечения активной РН выходит объективное и точное прогнозирование неблагоприятного типа течения заболевания.

В ранее проведенных нами исследованиях с применением метода цифровой морфометрии ретинальных сосудов была предложена прогностическая модель, которая позволила определить наибольшую корреляцию состояния периферических сосудов сетчатки с течением патологического процесса (высокий и низкий риск прогрессирования) [12–14].

В данном исследовании нам удалось на качественно новом патогенетически обоснованном уровне получить достоверную прогностическую модель типа течения активной РН, которая использует данные современных диагностических методов исследования состояния сосудов глаза: ОКТ в ангиорежиме и ЦДС.

По нашему мнению, главным и определяющим в выборе правильной тактики ведения пациентов с активной РН является тип течения заболевания. Независимо от стадии, неблагоприятный тип однозначно требует активных лечебных мероприятий, поскольку самостоятельный регресс заболевания невозможен, а отсутствие своевременного лечения приведет к дальнейшему прогрессированию патологического процесса [4].

При этом необходимо иметь в виду, что период с момента констатации неблагоприятного течения активной РН до проведения лечения занимает определенное время, в течение которого прогрессирование заболевания продолжается и, соответственно, меняется стадия патологического процесса. Данный факт еще раз подтверждает важность как можно более раннего определения именно типа течения активной РН (благоприятный/неблагоприятный), при этом своевременное лечение

неблагоприятного типа на ранних стадиях даст наилучший результат и перспективы для развития высоких зрительных функций у пациентов, перенесших активную РН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования определили информативные прогностические признаки типа течения активной РН среди количественных показателей ОКТ в ангиорежиме и ЦДС. К ним относятся площадь ФАЗ по данным ОКТ в ангиорежиме и гемодинамические параметры по данным ЦДС: V_{syst} и V_{diast} в ГА, V_{syst} в ЗКЦА, V_{min} в ЦВС.

Полученные результаты позволили построить достоверную (R^2 = 0,71497 при p = 0,00001) прогностическую модель, которая, основываясь на двух независимых переменных: значении площади фовеальной аваскулярной зоны по данным ОКТ в ангиорежиме и значении конечной диастолической скорости кровотока в глазной артерии по данным ЦДС имеет решением тип течения активной РН.

Внедрение полученной модели в клиническую практику позволит объективно определять неблагоприятный характер течения патологического процесса на самых ранних стадиях, а следовательно, проводить раннее лечение активной РН.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Терещенко А.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование.
Трифаненкова И.Г. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(8):1130–1134. DOI: 10.1001/archopht.1984.01040030908011
2. Фомина Н.В. Анализ заболеваемости и исходов активной фазы ретинопатии недоношенных у детей с экстремально низкой массой тела при рождении (менее 750 г). *Российская педиатрическая офтальмология*. 2007;4:10. [Fomina N.V. Analysis of the incidence and outcomes of the active phase of retinopathy of prematurity in children with extremely low birth weight (less than 750 g). *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya = Russian Pediatric Ophthalmology*. 2007;4:10 (In Russ.)].
3. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. Рабочая классификация ранних стадий ретинопатии недоношенных. *Офтальмохирургия*. 2008;1:32–34. [Tereshchenko A.V., Belyy Yu.A., Trifanenkova I.G., Tereshchenkova M.S. Working classification of early stages of retinopathy of prematurity. *Oftal'mohirurgiya = Ophthalmosurgery*. 2008;1:32–34 (In Russ.)].
4. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. *Ранняя диагностика, мониторинг и лечение ретинопатии недоношенных*. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Апрель; 2013. 104 с. [Tereshchenko A.V., Belyj Yu.A., Trifanenkova I.G., Tereshchenkova M.S. *Early diagnosis, monitoring and treatment of retinopathy of prematurity.* 3rd ed., Rev. and add. Moscow: April; 2013.104 p. (In Russ.)].
5. Трифаненкова И.Г., Терещенко А.В. Изучение возможностей цветового дуплексного сканирования в оценке состояния глазного кровотока у пациентов с активной РН. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2020;16(1):303–308. [Trifanenkova I.G., Tereshchenko A.V. To study the possibilities of color duplex scanning in assessing the state of ocular blood flow in patients with active ROP. *Saratovskiy nauchno-medicinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2020;16(1):303–308 (In Russ.)].
6. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Ерохина Е.В. ОКТ-ангиография у детей с активными стадиями ретинопатии недоношенных. *Российский офтальмологический журнал*. 2019;12(3):70. [Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Erohina E.V. OCT-angiography in children with active stages of retinopathy of prematurity. *Rossiyskiy oftal'mologicheskij zhurnal = Russian Ophthalmological Journal*. 2019;12(3):70 (In Russ.)].
7. Терещенко А.В. Трифаненкова И.Г., Ерохина Е.В. Информативность оптической когерентной томографии — ангиографии у детей с активными стадиями ретинопатии недоношенных. *Практическая медицина*. 2018;3(114):174–181. [Tereshchenko A.V. Trifanenkova I.G., Erohina E.V. Informative value of optical coherence tomography — angiography in children with active stages of retinopathy of prematurity. *Prakticheskaya medicina = Practical medicine*. 2018;3(114):174–181 (In Russ.)].
8. Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Панамарева С.В. Цветовая допплерография при ретинопатии недоношенных. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2017;3:10–14. [Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Panamareva S.V. Color Doppler ultrasonography for retinopathy of prematurity. *Regional blood circulation and microcirculation = Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya*. 2017;3:10–14 (In Russ.)].
9. Николаева Г.В., Сидоренко Е.И. Гемодинамика глазной артерии у недоношенных новорожденных детей. *Таврический медико-биологический вестник*. 2015;18(1):90–92. [Nikolaeva G.V., Sidorenko E.I. Hemodynamics of the ocular artery in premature newborns. *Tavrichesky medico-biological bulletin = Tavricheskiy mediko-biologicheskij vestnik*. 2015;18(1):90–92 (In Russ.)].
10. Hardy R.J., Palmer E.A., Schaffer D.B., et al. Outcome-based management of retinopathy of prematurity. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of prematurity Cooperative Group. *Journal of AAPOS: the official publication of the American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus.* 1997;1(1):46–54. DOI: 10.1016/s1091-8531(97)90023-9
11. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Archives of Ophthalmology*. 2003;121(12):1684–1694. DOI: 10.1001/archopht.121.12.1684
12. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Исаев С.В., Трифаненкова И.Г., Юдина Ю.А. Морфометрическое исследование состояния ретинальных сосудов на ранних стадиях ретинопатии недоношенных. *Офтальмология*. 2013;10(3):10–14. [Tereshchenko A.V., Belyj Yu.A., Isaev S.V., Trifanenkova I.G., Yudina Yu.A. Morphometric study of the state of retinal vessels in the early stages of retinopathy of prematurity. *Oftal'mologiya = Ophthalmology*. 2013;10(3):10–14 (In Russ.)].
13. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Исаев С.В., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С., Панамарева С.В. Морфометрические признаки регресса ретинопатии недоношенных после лазеркоагуляции сетчатки. *Российская детская офтальмология*. 2013;4:18–26. [Tereshchenko A.V., Belyj Yu.A., Isaev S.V., Trifanenkova I.G., Tereshchenkova M.S., Panamareva S.V. Morphometric signs of regression of retinopathy of prematurity after laser coagulation of the retina. *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya = Russian pediatric ophthalmology.* 2013;4:18–26 (In Russ.)].
14. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Исаев С.В., Трифаненкова И.Г. Объективные количественные показатели состояния ретинальных сосудов на ранних стадиях ретинопатии недоношенных. *Офтальмохирургия*. 2014;1:68–73. [Tereshchenko A.V., Belyj Yu.A., Isaev S.V., Trifanenkova I.G. Objective quantitative indicators of the state of retinal vessels in the early stages of retinopathy of prematurity. *Oftal'mohirurgiya = Ophthalmosurgery.* 2014;1:68–73 (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Калужский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Трифаненкова Ирина Георгиевна
кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе
ул. Святослава Фёдорова, 5, Калуга, 248007, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-9202-5181

Калужский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Терещенко Александр Владимирович
доктор медицинских наук, директор Калужского филиала
ул. Святослава Фёдорова, 5, Калуга, 248007, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-0840-2675

ABOUT THE AUTHORS

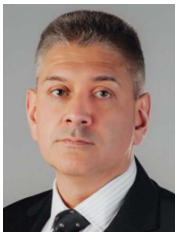
Kaluga branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Trifanenkova Irina G.
PhD, deputy director for research
Svyatoslava Fedorova str., 5, Kaluga, 248007, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-9202-5181

Kaluga branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Tereshchenko Aleksandr V.
MD, director of branch
Svyatoslava Fedorova str., 5, Kaluga, 248007, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-0840-2675

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-829-834

поступила 01.06.21
was received 01.06.21

Ассоциация пролиферативной диабетической ретинопатии в пожилом возрасте с системой комплемента крови





О.Л. Фабрикантов[1] Н.М. Агарков[2,3] И.В. Лев[1]

Т.С. Гурко[1], С.И. Николашин[1]

[1] Тамбовский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Фёдорова» 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(4):829–834**

Распространенным осложнением сахарного диабета, преимущественно 2-го типа, является диабетическая ретинопатия, среди которой наиболее неблагоприятной формой в отношении полной утраты зрения считается пролиферативная диабетическая ретинопатия. Участию системы комплемента в развитии пролиферативной диабетической ретинопатии посвящены в основном экспериментальные работы по ограниченному числу компонентов комплемента крови и без оценки степени их риска в патогенезе заболевания. **Цель** исследования — определение ассоциации компонентов системы комплемента сыворотки крови с развитием пролиферативной диабетической ретинопатии в пожилом возрасте. В клинических условиях обследованы 115 пациентов 60–74 лет, страдающих пролиферативной диабетической ретинопатией, и 48 больных того же возраста с отсутствием указанной офтальмопатологии. Компоненты системы комплемента крови изучены с помощью иммуноферментного анализа и гемолитического метода. Относительный риск влияния компонентов комплемента рассчитывался по общепринятой методике. Установлено статистически значимое повышение в сыворотке крови пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией большинства компонентов системы комплемента, за исключением $C_{1\text{-инг.}}$ и C_5 компонентов. Особенно увеличилось содержание C_{3a} компонента до 127,6 ± 4,7 против 30,4 ± 3,5 нг/мл в контроле, C_{5a} компонента — до 5,6 ± 0,5 против 2,4 ± 0,3 нг/мл и фактора Н — до 228,7 ± 4,9 против 106,3 ± 3,8 мнг/мл соответственно. Наибольшая величина относительного риска среди изученных компонентов присуща C_{3a} компоненту комплемента крови с достоверным доверительным интервалом 4,451–5,103. Развитие пролиферативной диабетической ретинопатии в пожилом возрасте ассоциируется с повышенным содержанием в сыворотке крови C_{3a}, C_{5a} компонентов и фактора Н, что может быть использовано для разработки таргетной терапии этого заболевания.

Ключевые слова: системы комплемента крови, пожилые, пролиферативная диабетическая ретинопатия

Для цитирования: Фабрикантов О.Л., Агарков Н.М., Лев И.В., Гурко Т.С., Николашин С.И. Ассоциация пролиферативной диабетической ретинопатии в пожилом возрасте с системой комплемента крови. *Офтальмология.* 2022;19(4):829–834. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-829-834

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Association of Proliferative Diabetic Retinopathy in the Elderly with the Blood Complement System

O.L. Fabrikantov[1], N.M. Agarkov[2,3], I.B. Lev[1], T.S. Gurko[1], S.I. Nikolashin[1]

[1] Tambovsky branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution Tambovsky branch
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

[2] Southwest 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(4):829–834**

A common complication of diabetes mellitus, mainly type 2, is diabetic retinopathy, among which the most unfavorable form for complete loss of vision is considered to be proliferative diabetic retinopathy. The participation of the complement system in the development of proliferative diabetic retinopathy is mainly devoted to experimental work on a limited number of blood complement components and without assessing their risk in the pathogenesis of the disease. The purpose of the study was to determine the association of components of the blood serum complement system with the development of proliferative diabetic retinopathy in the elderly. In clinical conditions, 115 patients 60–74 years old suffering from proliferative diabetic retinopathy and 48 patients of the same age with the absence of this ophthalmopathology were examined. The components of the blood complement system were studied by enzyme immunoassay and hemolytic method. The relative risk of the influence of the complement components was calculated according to the generally accepted method. There was a statistically significant increase in the blood serum of patients with proliferative diabetic retinopathy of most components of the complement system, with the exception of the C1 ing. and C5 components. The content of the C3a component increased especially to 127.6 ± 4.7 ng / ml versus 30.4 ± 3.5 ng/ml in the control, the C5a component to 5.6 ± 0.5 ng/ml versus 2.4 ± 0.3 ng/ml, and factor H to 228.7 ± 4.9 versus 106.3 ± 3.8 mng / ml, respectively. The highest value of the relative risk among the studied components is inherent in the C3a component of the blood complement with a reliable confidence interval of 4,451–5,103. The development of proliferative diabetic retinopathy in the elderly is associated with an increased content of C3a, C5a components and factor H in the blood serum, which can be used to develop targeted therapy for this disease.

Keywords: blood complement systems, elderly, proliferative diabetic retinopathy

For citation: Fabrikantov O.L., Agarkov N.M., Lev I.V., Gurko T.S., Nikolashin S.I. Association of Proliferative Diabetic Retinopathy in the Elderly with the Blood Complement System. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(4):829–834. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-829-834

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 — серьезное осложнение сахарного диабета, встречающееся более чем у 60 % пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и являющееся ведущей причиной постоянных нарушений зрения у различных групп населения, но чаще пожилого и старческого возраста [1]. Диабетическая ретинопатия имеет сложный патогенез, охватывающий все функции сетчатки, включая нейрональную активность и изменения в сосудистой системе сетчатки, которые в дальнейшем приводят к постепенной нейродегенерации, нейровоспалению и видимым сосудистым осложнениям [2].

Диабетическая ретинопатия классифицируется на две группы: непролиферативная диабетическая ретинопатия, которая считается менее тяжелой, и пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР), сопровождающаяся высоким риском тяжелой потери зрения [3]. ПДР характеризуется неоваскуляризацией сетчатки, новым ростом аномальных проницаемых кровеносных сосудов в результате ишемии, что приводит к гибели сетчатки [4, 5]. Последняя, будучи иммуннокомпетентным органом, имеет свои собственные уникальные иммунные регуляторные механизмы, включая нейроны сетчатки, а также защитные иммунные механизмы в виде популяции микроглии и системы комплемента [6–8].

Система комплемента обычно функционирует как первая линия защиты иммунной системы, состоящей из трех отдельных путей: классического, альтернативного и связывающего лектина, которые взаимодействуют и стимулируют воспаление, атакуют клеточные мембраны и усиливают иммунный ответ больного [9]. Однако, несмотря на активное участие системы комплемента крови в системном воспалении и развитии ПДР, остается неизвестной роль отдельных компонентов и их фрагментов, а большинство известных исследований в данной области выполнено в экспериментальных условиях, что не позволяет полностью экстраполировать эти результаты на пациентов, страдающих ПДР. Нуждаются в объективизации адекватными статистическими методами полученные данные об участии компонентов системы комплемента крови в развитии ПДР и расширении спектра исследуемых компонентов. Так, в ранее проведенных работах их число варьирует от 1 до 3 [10, 11], чего при современном уровне развития оборудования и офтальмологии явно недостаточно.

Цель исследования — определение ассоциации компонентов системы комплемента сыворотки крови

с развитием пролиферативной диабетической ретинопатии в пожилом возрасте.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В клинических условиях на базе Тамбовского филиала МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова в 2017–2020 гг. выполнено обследование 115 пациентов в возрастном диапазоне от 60 до 74 лет (средний возраст 69,8 ± 2,4 года), страдающих ПДР по классификации ETDRS (1991) [12]. Контрольную группу составили 48 больных такого же возраста с отсутствием ПДР, первичной открытоугольной и закрытоугольной глаукомы, возрастной макулярной дегенерации, синдрома сухого глаза и другой офтальмологической патологии.

Диагноз ПДР верифицировался на основании данных комплексного офтальмологического обследования с использованием сертифицированного и современного отечественного и зарубежного оборудования, включающего определение остроты зрения посредством автоматического фороптера и проектора оптотипов Huvitz HDR-7000 (Южная Корея), осмотр глазного дна с широким зрачком на щелевой лампе SL-9800 (Италия) с линзой Гольдмана, оптическую когерентную томографию с помощью томографа Optovue RTVue-100 (США), фотографирование глазного дна с использованием ретинальной камеры Topcon Mark II Retinal Camera TRC-NW7SF (Япония).

Определение содержания компонентов системы комплемента у пациентов обеих групп осуществляли натощак в сыворотке крови, полученной в утренние часы. Изучение рассматриваемых компонентов системы комплемента сыворотки крови анализировали посредством иммуноферментного анализа и гемолитического метода с использованием коммерческого набора ELISA (Abcam, CamBridge, UK).

Ассоциацию компонентов системы комплемента крови проводили на основе расчета относительного риска (ОР) по общепринятой методике: ОР = (axd)/(bxc), где a — наличие исследуемого компонента системы комплемента в сыворотке крови больных ПДР, b — отсутствие его в сыворотке крови больных ПДР, c — наличие в сыворотке крови исследуемого компонента системы комплемента среди пациентов контрольной группы, d — отсутствие данного компонента в контрольной группе. Помимо величин ОР, при статистической оценке их достоверности определены доверительные интервалы. Симметричность распределения анализируемых показателей крови оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка. В случае выявления ненормального (несимметричного) распределения значений компонента системы комплемента использовался непараметрический критерий χ^2, а при нормальном распределении признака — параметрический *t*-критерий Стьюдента. Обработка полученных результатов осуществлялась посредством стандартного пакета Statistica 10.0, а статистически значимым считалось различие при $p \leq 0{,}05$.

Обследование и включение пациентов проводили после получения информированного письменного согласия на участие в клиническом исследовании и обработку данных. При выполнении обследования пациентов соблюдались этические правила и принципы Хельсинкской декларации и надлежащей клинической практики «Good Clinical Practice».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения компонентов системы комплемента в сыворотке крови больных ПДР пожилого возраста характеризуются прежде всего гиперэкспрессией компонента C_3a системы комплемента (табл. 1). При этом повышение содержания данного компонента системы комплемента по сравнению с контрольной группой было максимальным и в 4,2 раза выше при статистически значимом различии. Значительное увеличение и практически одинаковое по величине (в 2,3 и 2,2 раза) было свойственно C_5a компоненту и фактору H системы комплемента крови соответственно. В меньшей степени возросло в сыворотке крови у больных 60–74 лет с ПДР содержание C_3 и C_4 компонентов системы комплемента, но, несмотря на это, их изменение является статистически значимым для обеих названных выше компонентов. Практически эквивалентным без статистически значимых различий у пациентов сравниваемых клинических групп оказался уровень C_5 компонента системы комплемента крови. Наряду с этим установлено, что развитие ПДР проявляется достоверным снижением в сыворотке крови C_1-инг. компонента системы комплемента.

Представленные результаты свидетельствуют о существенном повышении большинства компонентов системы комплемента в сыворотке крови пациентов пожилого возраста, страдающих ПДР, за исключением C_5 компонента и C_1-инг. Наибольшее увеличение среди изученных нами компонентов системы комплемента крови присуще C_3a, C_5a компонентам и фактору H.

Выявление ассоциаций компонентов системы комплемента крови с формированием ПДР и определением количественного вклада каждого из них на основе величин ОР показало, что развитие ПДР в большей степени связано с C_3a компонентом системы комплемента (табл. 2). Риск развития ПДР в пожилом возрасте ассоциирован также статистически значимо с C_5a компонентом и фактором H системы комплемента крови, при увеличении содержания которых в сыворотке крови вероятность возникновения обсуждаемой офтальмологической патологии возрастает в 2,645 и в 2,518 раза соответственно. Доверительные интервалы для вышеназванных компонентов системы комплемента в рассматриваемой когорте пациентов статистически значимы в обоих случаях. Существенно повышается риск развития ПДР в пожилом возрасте при повышении в сыворотке крови C_3 и C_4 компонентов

Таблица 1. Уровень компонентов системы комплемента у пациентов пожилого возраста с пролиферативной диабетической ретинопатией в сыворотке крови *(M ± m)*

Table 1. The components of the complement system level in elderly patients with proliferative diabetic retinopathy in the blood serum *(M ± m)*

Наименование компонента системы комплемента / Name of the component of the complement system	Пациенты пожилого возраста с пролиферативной диабетической ретинопатией / Elderly patients with non-proliferative diabetic retinopathy	Пациенты пожилого возраста без пролиферативной диабетической ретинопатии / Elderly patients without nonproliferative diabetic retinopathy	*P*
C_1-инг., мкг/мл / C_1-ing., mkg/ml	168,4 ± 4,6	215,7 ± 4,2	<0,001
C_3, мг/дл / C_3, mg/dl	87,9 ± 3,3	52,8 ± 2,9	<0,001
C_3a, нг/мл / C_3a, ng/ml	127,6 ± 4,7	30,4 ± 3,5	<0,001
C_4, мг/дл / C_4, mg/dl	27,2 ± 2,3	19,5 ± 1,6	<0,01
C_5, мг/мл / C_5, mg/ml	31,4 ± 2,2	30,2 ± 2,4	>0,05
C_5a, нг/мл / C_5a, ng/ml	5,6 ± 0,5	2,4 ± 0,3	<0,01
Фактор H, мкг/мл / Factor H, mkg/ml	228,7 ± 4,9	106,3 ± 3,8	<0,001

Таблица 2. Относительный риск компонентов системы комплемента крови у больных пролиферативной диабетической ретинопатией в пожилом возрасте

Table 2. Relative risk of components of the blood complement system in patients with proliferative diabetic retinopathy in the elderly

Наименование компонента системы комплемента / Name of the component of the complement system	Величина относительного риска / Relative risk value	Границы доверительного интервала / Confidence interval limits	*P*
C_1-инг., мкг/мл / C_1-ing., mkg/ml	1,682	1,107–1,752	<0,0056
C_3, мг/дл / C_3, mg/dl	2,236	1,814–1,536	<0,0021
C_3a, нг/мл / C_3a, mg/ml	4,762	4,451–5,103	<0,0001
C_4, мг/дл / C_4, mg/dl	1,854	1,537–2,259	<0,0032
C_5, мг/мл / C_5, mg/ml	1,098	0,654–1,356	<0,0854
C_5a, нг/мл / C_5a, ng/ml	2,645	2,278–3,125	<0,0021
Фактор H, мкг/мл / Factor H, mkg/ml	2,518	2,304–2,976	<0,0035

системы комплемента с достоверными доверительными интервалами в каждом случае. В меньшей степени, но статистически значимо вероятность развития ПДР ассоциируется со снижением содержания в сыворотке крови C_1-инг. Среди исследованных компонентов системы комплемента крови не установлено ассоциации ПДР только с C_5 компонентом.

Несмотря на известную важную роль комплемента в системном воспалительном ответе, сопровождающем ПДР, остается недостаточно изученным его значение при ПДР как на системном, так и на глазном уровне [4, 13]. Нерешенным остается вопрос об участии компонентов системы комплемента крови только в развитии ПДР или еще и в прогрессировании данного офтальмозаболевания [14]. В развитии ПДР в предыдущих исследованиях, основанных на экспериментальных данных, достаточно доказан ангиогенный потенциал C_3 компонента системы комплемента крови [15]. У мышей установлено отсутствие неоваскуляризации при сниженном уровне C_3 компонента, что позволило предположить наличие его в сыворотке крови в качестве проангиогенного фактора. Кроме того, было показано, что отложение C_3 компонента в микроглии сетчатки и популяции макрофагов во внешних слоях сетчатки индуцирует ее дегенерацию у мышей. Недавнее исследование на модели ишемии сетчатки мышей продемонстрировало участие альтернативного пути системы комплемента, в частности C_3, в развитии ПДР [16]. Нами в клинических условиях у пациентов 60–74 лет с ПДР выявлено статистически значимое повышение C_3 компонента в сыворотке крови.

Компонент C_3 комплемента, как известно, представляет центральный белок системы комплемента, участвующий во всех трех путях этой системы [17], активация путей комплемента вызывает протеолитическую фрагментацию C_3 компонента. Эти фрагменты могут соединяться с окружающими тканями, повышая при этом воспалительные реакции. Так, нами показано, что при ПДР в пожилом возрасте происходит максимальное увеличение C_3a компонента системы комплемента сыворотки крови с наибольшим относительным риском развития ПДР. Установлено незначительное повышение C_3 компонента системы комплемента крови у больных более молодого возраста (53,86 ± 1,61 года), страдающих ПДР и непролиферативной диабетической ретинопатией, оказавшееся статистически незначимым по отношению к пациентам 65,80 ± 1,03 года без диабетической ретинопатии (p = 0,7–0,9), что, возможно, связано с существенной возрастной гетерогенностью сравниваемых групп [17].

Анализ уровней комплемента в сыворотке крови пациентов с ПДР и в контрольной группе, выполненный

в другом исследовании, выявил более высокие уровни C_2, C_5 компонентов и фактора Д по сравнению с контрольной группой, в которой отмечалось более высокое содержание в сыворотке крови альбумина [18]. В частности, содержание C_2 компонента в крови у больных ПДР достигло 8419 против 4461 нг/мл в контрольной группе (без ПДР), C_5 компонента — до 46,9 против 41,0 нг/мл, фактора Д — до 2779 против 1967 нг/мл соответственно. Однако полученные авторами результаты, по мнению авторов [18], не указывают на то, является ли активация C_2, C_5 компонентов и фактора Д причиной или следствием ПДР, а для определения такой ассоциации требуются дополнительные исследования.

Важным результатом нашего исследования является выявленное повышение в сыворотке крови у пожилых пациентов с ПДР содержания фактора Н до 228,7 против 106,3 мкг/мл у пациентов того же возраста без ПДР и высокий относительный риск развития ПДР, связанный с его повышением.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В клинических условиях на основе анализа широкого спектра компонентов системы комплемента крови установлена ассоциация большинства изученных показателей комплемента с развитием ПДР. В наибольшей степени развитие ПДР ассоциировано с повышением содержания C_3a компонента системы комплемента в сыворотке крови, а также с C_5a компонентом и фактором Н. Доказано, что вышеназванные компоненты системы комплемента крови имеют высокий статистически значимый относительный риск в развитии ПДР, и эти результаты могут найти практическое применение при разработке таргетных методов и средств лечения ПДР.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Фабрикантов О.Л. — организация исследования.
Агарков Н.М. — статистическая обработка данных.
Лев И.В. — проведение исследования.
Гурко Т.С. — проведение исследования.
Николашин С.И. — написание текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Solomon S.D., Chew E., Duh E.J., Sobrin L., Sun J.K., Vanderbeek B.L., Wykoff C.C., Gardner T.W. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(3):412–418. DOI: 10.2337/dc16-2641
2. Duh E.J., Sun J.K., Stitt A.W. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. *JCI Insight*. 2017;2(14):e93751. DOI: 10.1172/jci.insight.93751
3. Tarr J.M., Kaul K., Wolanska K., Kohner E.M., Chibber R. Retinopathy in diabetes. *Adv Exp Med Biol*. 2012;771:88–106. DOI: 10.1007/978-1-4614-5441-0_10
4. Rubsam A., Parikh S., Fort P.E. Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):942. DOI: 10.3390/ijms19040942
5. Clark S.J., Bishop P.N. The eye as a complement dysregulation hotspot. *Semin Immunopathol*. 2018;40(1):65–74. DOI: 10.1007/s00281-017-0649-6
6. Chen M., Xu H. Parainflammation, chronic inflammation, and age-related macular degeneration. *J Leukoc Biol*. 2015;98(5):713–725. DOI: 10.1189/jlb.3RI0615-239R
7. Mukai R., Okunuki Y., Husain D., Kim C.B., Lambris J.D., Connor K.M. The Complement System Is Critical in Maintaining Retinal Integrity during Aging. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:15. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00015
8. Коняев Д.А. Взаимосвязь показателей интерлейкинового профиля и оксидативной системы крови у пожилых больных возрастной макулярной дегенерацией с поздней стадией. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;6(1):118–125. [Konyaev D.A. The relationship between the interleukin profile and the blood oxidative system in elderly patients with late-stage age-related macular degeneration. Scientific results of biomedical research = *Nauchnye rezul'taty biomedicinskih issledovanij*. 2020;6(1):118–125 (In Russ.)]. DOI: 10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-10
9. Holers V.M. Complement and its receptors: new insights into human disease. *Annu Rev Immunol*. 2014;32:433–459. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120154
10. Sircar M., Rosales I.A., Selig M.K., Xu D., Zsengeller Z.K., Stillman I.E., Libermann T.A., Karumanchi S.A., Thadhani R.I. Complement 7 Is Up-Regulated in Human Early Diabetic Kidney Disease. *Am J Pathol*. 2018;188(10):2147–2154. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.06.018
11. Cao S., Wang J.C., Gao J., Wong M., To E., White V.A., Cui J.Z., Matsubara J.A. CFH Y402H polymorphism and the complement activation product C5a: effects on NF-κB activation and inflammasome gene regulation. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(5):713–718. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-307213
12. ETDRS, 1991. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report No 9. Ophthalmology. 1991;98:766–785.
13. Kim K., Kim E.S., Kim D.O., Yu S.Y. Progressive retinal neurodegeneration and microvascular change in diabetic retinopathy: longitudinal study using OCT angiography. *Acta Diabetol*. 2019;56(12):1275–1282. DOI: 10.1007/s00592-019-01395-6
14. Bora P.S., Sohn J.H., Cruz J.M., Jha P., Nishihori H., Wang Y., Kaliappan S., Kaplan H.J., Bora N.S. Role of complement and complement membrane attack complex in laser-induced choroidal neovascularization. *J Immunol*. 2005;174(1):491–497. DOI: 10.4049/jimmunol.174.1.491
15. Inafuku S., Klokman G., Connor K.M. The Alternative Complement System Mediates Cell Death in Retinal Ischemia Reperfusion Injury. *Front Mol Neurosci*. 2018;11:278. DOI: 10.3389/fnmol.2018.00278
16. Shahulhameed S., Vishwakarma S., Chhablani J., Tyagi M., Pappuru R.R., Jakati S., Chakrabarti S., Kaur I. A Systematic Investigation on Complement Pathway Activation in Diabetic Retinopathy. *Front Immunol*. 2020;11:154. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00154
17. Mandava N., Tirado-Gonzales V., Geiger M.D., Patnaik J.L. Complement Activation in the Vitreous of Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(11):39. DOI: 10.1167/iovs.61.11.39
18. Smith J.M., Mandava N, Tirado-Gonzalez V., Garcia-Santisteban R., Geiger M.D., Patnaik J.L. Correlation of Complement Activation in Aqueous and Vitreous in Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy. Transl Vis Sci Technol. 2022; 11(4):13. DOI: 10.1167/tvst.11.4.13

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ НМИЦ «Тамбовский филиал «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Фабрикантов Олег Львович
доктор медицинских наук, профессор, директор
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация
https://orcid.org//0000-0001-6550-4910

ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет»
Белгородский государственный национальный исследовательский университет
Агарков Николай Михайлович
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры биомедицинской инженерии; старший научный сотрудник лаборатории «Проблемы старения»
ул. 50 лет Октября, 94, Курск, 305040, Российская Федерация
ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-4821-3692

ABOUT THE AUTHORS

Tambovsky branch of S. Fyodorov, Eye Microsurgery Federal State Institution
Fabrikantov Oleg L.
MD, Professor, director
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

Southwest State University
Belgorod State National Research University
Agarkov Nikolay M.
MD, Professor the of Biomedical engineering department of Southwest State University; senior research officer of laboratories "Problems of Aging"
50 years of October str., 94, Kursk, 305040, Russian Federation
Pobedy str., 85, Belgorod, 308015, Russian Federation

ФГАУ НМИЦ «Тамбовский филиал «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Лев Инна Валерьевна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация
https://orcid.org//0000-0003-3436-4059

Tambovsky branch of S. Fyodorov, Eye Microsurgery Federal State Institution
Lev Inna V.
PhD, ophthalmologist
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

ФГАУ НМИЦ «Тамбовский филиал «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Гурко Татьяна Станиславовна
врач-офтальмолог
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация
https://orcid.org//0000-0002-7926-1689

Tambovsky branch of S. Fyodorov, Eye Microsurgery Federal State Institution
Gurko Tatyana S.
ophthalmologist
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

ФГАУ НМИЦ «Тамбовский филиал «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Николашин Сергей Иванович
кандидат медицинских наук, заведующий научным отделом
Рассказовское шоссе, 1, Тамбов, 392000, Российская Федерация
https://orcid.org//0000-0002-2491-9658

Tambovsky branch of S. Fyodorov, Eye Microsurgery Federal State Institution
Nikolashin Sergey I.
PhD, head of Scientific department
Rasskazovskoe highway, 1, Tambov, 392000, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-835-840

поступила 02.06.21
was received 02.06.21

Мультифункциональный белок альфа2-макроглобулин в слезной жидкости и сыворотке крови при первичной открытоугольной глаукоме


Н.Б. Чеснокова


Т.А. Павленко


О.В. Безнос


С.Ю. Петров

А.М. Бессмертный, О.М. Филиппова, О.М. Калинина, В.И. Котелин

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(4):835–840**

В связи с многообразием функций α2-макроглобулина (α2-МГ) предполагается несколько механизмов его участия в патогенезе оптической нейропатии при глаукоме, в том числе в нейровоспалении, отложении амилоидных белков, нейротоксическом воздействии. При глаукоме повышено содержание α2-МГ в водянистой влаге, но неизвестно его содержание в слезе и в крови. **Цель:** определение активности α2-МГ в слезной жидкости (СЖ) и сыворотке крови (СК) у больных глаукомой для расширения понимания участия α2-МГ в патогенезе глаукомы и оценки информативности его определения в этих биологических жидкостях для характеристики глаукомного процесса. **Пациенты и методы.** В исследование включен 21 пациент с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), в том числе с наличием псевдоэксфолиативного синдрома (ПЭС), и 17 человек с начальной возрастной катарактой без иной офтальмопатологии. Определение активности α2-МГ в СЖ и СК проводили ферментативным методом с использованием N-бензоил-DL-аргинин-п-нитроанилида (БАПНА) в качестве субстрата. **Результаты.** В СЖ всех обследованных лиц активность α2-МГ в СЖ была практически в 20 раз ниже, чем в СК: в группе контроля активность в СЖ — 4,66 ± 0,27 нмоль/мин×мл, СК — 92,35 ± 5,44 нмоль/мин×мл. Средняя активность α2-МГ у больных глаукомой повышалась на 54 % в СЖ ($p < 0,008$) и на 35 % в СК ($p < 0,05$). Обнаружено, что у больных псевдоэксфолиативной глаукомой (ПЭГ) отсутствует повышение активности α2-МГ в СЖ и СК. У пациентов с ПОУГ без ПЭС уровень α2-МГ в СЖ повышен по сравнению с контролем более значительно (в 2 раза), чем в СК (на 67 %). **Вывод.** Обнаружено увеличение активности α2-МГ в СЖ и СК у больных с ПОУГ и отсутствие изменения его уровня при ПЭГ, что указывает на различие патомеханизмов, приводящих к этим видам глаукомы. Возможно, увеличение активности α2-МГ в СЖ и СК может быть фактором риска развития глаукомы, не связанной с ПЭС.

Ключевые слова: альфа2-макроглобулин, слезная жидкость, первичная открытоугольная глаукома, псевдоэксфолиативный синдром

Для цитирования: Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Безнос О.В., Петров С.Ю., Бессмертный А.М., Филиппова О.М., Калинина О.М., Котелин В.И. Мультифункциональный белок альфа2-макроглобулин в слезной жидкости и сыворотке крови при первичной открытоугольной глаукоме. *Офтальмология.* 2022;19(4):835–840. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-835-840

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Multifunctional Protein Alpha2-Macroglobulin in Tear Fluid and Blood Serum of Patients with Glaucoma

N.B. Chesnokova, T.A. Pavlenko, O.V. Beznos, S.Yu. Petrov, A.M. Bessmertny, O.M. Filippova, O.M. Kalinina, V.I. Kotelin
Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):835–840**

Alpha2-macroglobulin (α2-MG) is a multifunctional glycoprotein. Due to the variety of its functions there can be several ways of its involvement in the pathogenesis of the glaucomatous optic neuropathy, including neuroinflammation, amyloid deposition, neurotoxicity. It is known that α2-MG level in aqueous humor is increased in glaucoma but there is scant information about its concentration in blood and tear fluid. **Purpose.** To determine the α2-MG activity in tear fluid and blood serum of glaucoma patients to broaden of understanding of its role in the pathogenesis of glaucoma and to estimate its informativity for the characterization of the disease clinical course. **Methods.** Tear fluid was collected from 21 patients with primary open-angle glaucoma and 17 healthy adults. Activity of α2-MG was measured enzymatically with BAPNA as a substrate. **Results.** Activity of α2-MG in tears was 20 times lower than in blood serum. In healthy controls it was 4.66 ± 0.27 nmol / min×ml in tears and 92.35 ± 5.44 nmol / min×ml in blood. Totally in glaucoma patients it was 54 % higher than in controls in tears ($p < 0.008$), and 35 % higher in blood ($p < 0.05$). Particularly patients without pseudoexfoliative syndrome showed a significant α2-MG activity increase in tears (2 times) while in serum it was 67 % higher than in controls. In patients with pseudoexfoliative glaucoma α2-MG activity was not increased in tears nor in blood. **Conclusion.** Primary open-angle glaucoma without pseudoexfoliative syndrome cause the increase of α2-MG activity in tears and in blood in contrast with pseudoexfoliative glaucoma. This fact indicates that pathogenetic ways of these types of glaucoma are different. The increased α2-MG activity may be the risk factor for the development of glaucoma without pseudoexfoliative syndrome.

Keywords: alpha2-macroglobulin, tear fluid, primary open-angle glaucoma, pseudoexfoliative syndrome

For citation: Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., Beznos O.V., Petrov S.Yu., Bessmertny A.M., Filippova O.M., Kalinina O.M., Kotelin V.I. Multifunctional Protein Alpha2-Macroglobulin in Tear Fluid and Blood Serum of Patients with Glaucoma. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):835–840. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-835-840

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома — распространенное заболевание, приводящее к слабовидению, необратимой слепоте и инвалидности. Предположительно, глаукома к 2040 году будет выявлена у 112 миллионов человек в мире, а глобальная распространенность ее среди населения в возрасте 40–80 лет составит 3,54 % [1–3].

Глаукома — полиэтиологическое заболевание, включающее группу офтальмопатологий, объединенных общими клиническими и морфофункциональными проявлениями. Основной причиной необратимой потери зрения при глаукоме является прогрессивная гибель ганглиозных клеток сетчатки, приводящая к оптической нейропатии. Точный механизм этого процесса пока полностью не известен. В последние годы высказывается мнение о том, что в патогенезе глаукомы, так же как и в патогенезе системных нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона, боковой амиотрофический склероз и др., большую роль играет нейровоспаление, и в этом процессе принимает участие α2-макроглобулин (α2-МГ) [4–6]. Так, например, увеличение содержания α2-МГ в спинномозговой жидкости рассматривается в качестве маркера болезни Альцгеймера [7]. Это высокомолекулярный белок (M = 790 кD), который выполняет в организме множество функций. α2-МГ — белок острой фазы воспаления, т.е. его синтез увеличивается при воспалительных процессах, также он является ингибитором широкого спектра протеолитических ферментов. Блокируя активность протеолитических ферментов всех классов, α2-МГ принимает участие во многих процессах, связанных с протеолизом. К ним относятся каскадные протеолитические системы, такие, например, как система свертывания крови и фибринолиза, кининовая и ренин-ангиотензиновая системы, система комплемента и др. Активированный протеазами или другими соединениями, например моноаминами, гипохлоридом, α2-МГ связывает множество других соединений, включая цитокины, факторы роста, аполипопротеины, неправильно сформированные белки [8]. α2-МГ обладает шаперонной активностью, стабилизируя правильную структуру белков и предотвращая их агрегацию, включая амилоид-β и α-синуклеин [9]. Активированный протеазами α2-МГ подавляет образование амилоида [10].

Многие эффекты α2-МГ осуществляет посредством связывания со своим рецептором — LRP-1, который одновременно является рецептором липопротеинов низкой плотности и аполипопротеина Е. Через этот рецептор осуществляется взаимосвязь между липидным обменом и протеолизом. При взаимодействии с LRP-1 α2-МГ удаляет бета-амилоид и таким образом влияет на содержание бета-амилоида, накопление которого происходит при нейродегенеративных процессах, в том числе при глаукоме [10–12]. В зависимости от ситуации и концентрации α2-МГ может проявлять как нейротоксическое, так и нейропротекторное свойство [12].

В связи с разнообразием функций α2-МГ предполагается несколько механизмов его участия в патогенезе оптической нейропатии при глаукоме. Среди механизмов нейротоксического действия α2-МГ может быть его способность подавлять активность фактора роста нервов (NGF) [13, 14], ингибировать клиренс провоспалительных цитокинов, замедлять клиренс амилоидных белков, усиливать эксайтотоксичность NMDA-рецепторов [15]. Экспериментально установлено, что кратковременная офтальмогипертензия вызывает в сетчатке глаза повышенную экспрессию α2-МГ, длительно продолжающуюся после нормализации внутриглазного давления (ВГД). Доказательством участия α2-МГ в индукции гибели ганглионарных клеток сетчатки (ГКС) является факт снижения гибели ГКС при нейтрализации α2-МГ антителами [15]. α2-МГ обнаружен в водянистой влаге больных глаукомой, но не выявлен у больных с катарактой [16]. Этот белок присутствует в слезной жидкости [17]. Однако отсутствуют данные об изменении содержания α2-МГ в СЖ и крови больных глаукомой.

Целью настоящей работы явилось определение активности α2-МГ в СЖ и сыворотке крови (СК) у больных глаукомой для расширения понимания участия α2-МГ в патогенезе глаукомы и оценки информативности его определения в этих биологических жидкостях для характеристики глаукомного процесса.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 38 пациентов (75 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и с начальной возрастной катарактой без иной офтальмопатологии.

В состав исследуемой группы входил 21 пациент (41 глаз) с ПОУГ в возрасте от 47 до 83 лет, в том числе 8 (38 %) мужчин и 13 (62 %) женщин. В рамках данной группы сформировано 2 подгруппы: пациенты с псевдоэксфолиативной глаукомой (ПЭГ) — 5 пациентов (10 глаз) и с простой формой ПОУГ — 16 пациентов (31 глаз). Подгруппы были сопоставимы по возрасту и стадии глаукомной нейропатии. Начальная стадия заболевания была диагностирована в 11 (26 %) случаях, развитая — в 20 (50 %), далеко зашедшая — в 10 (24 %) случаях. Уровень ВГД колебался от 15 до 45 мм рт. ст. (в среднем 22,4 ± 1,3 мм рт. ст.).

В группу контроля вошли 17 (34 глаза) человек с начальной возрастной катарактой без иной офтальмопатологии, от 48 до 79 лет (71 % женщин и 29 % мужчин).

Всем больным было проведено комплексное офтальмологическое обследование: визометрия, пневмотонометрия, биомикроскопия, гониоскопия, офтальмоскопия, статическая периметрия. Пациенты проходили обследование в отделении глаукомы ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» для проведения амбулаторной лазерной трабекулопластики или трабекулэктомии в условиях стационара. Участие пациентов в исследовании было регламентировано их информированным письменным согласием.

В ряде случаев у пациентов с ПОУГ наблюдались аномалии рефракции (миопия слабой степени — 29 %, гиперметропия слабой степени — 24 %), у 17 (81 %) пациентов выявлена катаракта разной степени зрелости, у 4 пациентов — артифакия (6 глаз), начальная стадия (по AREDS) сухой формы возрастной макулярной дегенерации — на 3 (7 %) глазах, периферическая витреохориоретинальная дистрофия на 3 (7 %) глазах.

У пациентов с ПОУГ имелись сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь (ГБ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС) (57 %), заболевания щитовидной железы (25 %), заболевания желудочно-кишечного тракта (22 %), сахарный диабет (17 %), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (11 %). Критериями исключения пациентов из исследования явились значительные аномалии рефракции (миопия и гиперметропия высокой степени, астигматизм выше 2,0 дптр), неглаукомная патология зрительного нерва, выраженное помутнение оптических сред глаза, воспалительные заболевания глаз, а также наличие хронических аутоиммунных заболеваний, острых нарушений мозгового кровообращения в анамнезе.

Всем пациентам проводили исследование активности α2-МГ в слезе и в СК.

Слезу забирали из обоих глаз утром до всех манипуляций с помощью стерильной фильтровальной бумаги (шириной 5 мм), которую закладывали за нижнее веко (так же, как при проведении теста Ширмера). За день до взятия СЖ пациенты не закапывали лекарственные препараты. Компоненты СЖ элюировали физиологическим раствором, в элюате проводили исследование. Кровь из локтевой вены брали натощак.

Определение активности α2-МГ основано на том, что комплекс α2-МГ с трипсином сохраняет протеолитическую активность по отношению к низкомолекулярным субстратам, в том числе к N-бензоил-DL-аргинин-п-нитроанилиду (БАПНА), и на эту активность не влияет ингибитор трипсина из бобов сои [18, 19]. После добавления в инкубационную среду трипсина и последующего добавления соевого ингибитора и БАПНА определяли оптическую плотность окрашенного продукта реакции — π-нитроанилина. Расчет активности производили с помощью калибровочной кривой, построенной по π-нитроанилину. Активность α2-МГ в слезе выражали в нмоль/мин×мл слезы. Измерения выполняли на фотометре для микропланшета «Synergy MX» («BioTek», США).

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью программы Statistica 12.6. Достоверность различий определяли с помощью *U*-критерия Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В СЖ всех обследованных лиц активность α2-МГ была практически в 20 раз ниже, чем в СК. Средняя активность α2-МГ у больных глаукомой повышалась на 54 % в СЖ ($p < 0,008$) и на 35 % в СК ($p < 0,05$) (рис. 1). Анализ уровня α2-МГ у больных глаукомой показал,

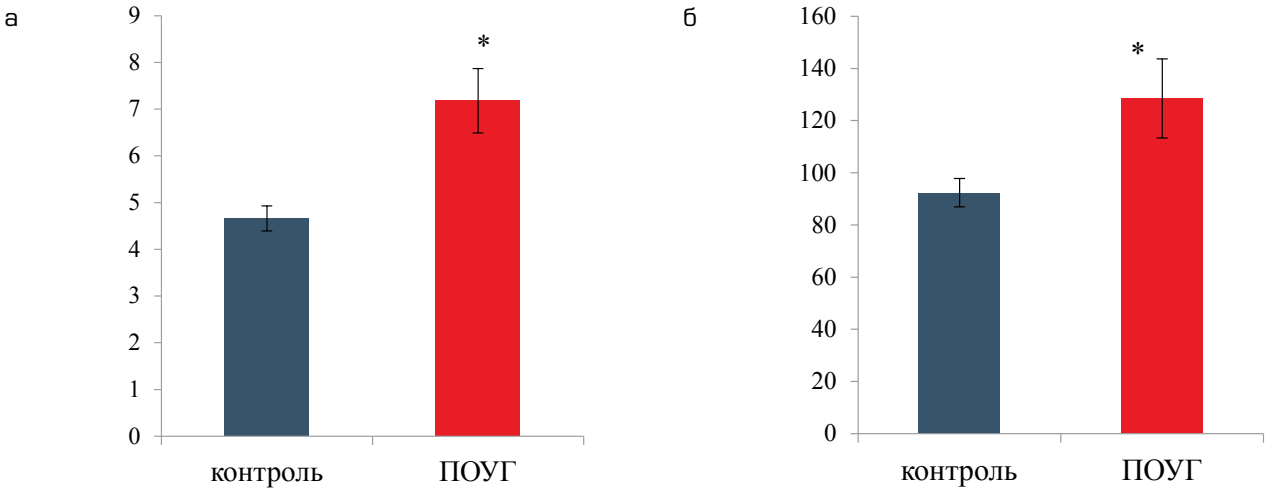


Рис. 1. Активность α2-МГ у пациентов с ПОУГ и в контроле: а — в слезной жидкости; б — в сыворотке крови. По оси абсцисс — группы лиц, участвовавших в исследовании, по оси ординат — активность α2-МГ в нмоль/мин×мл. * — достоверно относительно контроля

Fig. 1. a — activity of α2-MG in the lacrimal fluid of patients with POAG and in control; б — the activity of α2-MG in the blood serum of patients with POAG and in the control. OX axis — groups of persons participating in the study. OY axis — activity of α2-MG (nmol/min×ml). * — reliable relative to the control

что у больных с ПЭС, в отличие от пациентов с ПОУГ без него, повышения активности α2-МГ не происходит ни в СЖ, ни в СК (табл. 1). Уровень α2-МГ при этом в СЖ у пациентов с ПОУГ (с наличием ПЭС и без такового) был значительно повышен по сравнению с контролем, практически в 2 раза, а в СК его концентрация увеличивалась на 67 %. Зависимость активности α2-МГ в слезной жидкости от пола не обнаружена, корреляция активности α2-МГ в слезе от уровня ВГД не выявлена.

ОБСУЖДЕНИЕ

В доступной литературе мы не обнаружили данных по содержанию α2-МГ в слезе и сыворотке крови больных глаукомой. Нами установлено, что у больных ПОУГ без ПЭС наблюдается значительное повышение активности α2-МГ в СК ($p < 0,02$) и еще более выраженное повышение его активности в СЖ ($p < 0,0007$), в то время как при глаукоме с ПЭС изменений активности α2-МГ в этих биологических жидкостях не отмечается. Выявленные нами значимые различия в активности α2-МГ как в СЖ, так и в СК у больных ПОУГ без псевдоэксфолиативного синдрома и с его наличием отражают различия в патогенетических механизмах возникновения этих заболеваний.

Увеличение активности α2-МГ в СК у больных ПОУГ является подтверждением того, что глаукома сопровождается системными изменениями. Так, например, при глаукоме в крови обнаружен повышенный уровень основного миелинового белка (от англ. myelin basic protein, MBP), снижены антитела к альфа-фодрину [20]. Изменение активности α2-МГ в СК и СЖ может быть связано с изменением содержания у больных глаукомой цитокинов и факторов комплемента, переносчиком которых он является [21–23]. На активность α2-МГ также может оказывать влияние усиление свободнорадикальных процессов, отмечаемое в сыворотке крови при глаукоме, так как свободные радикалы влияют на конформацию α2-МГ, от состояния которой зависит его активность [24].

Высокая активность α2-МГ в СЖ у больных ПОУГ может быть связана с увеличением уровня α2-МГ в СК только частично, так как α2-МГ из-за своей высокой молекулярной массы плохо проникает из кровеносных сосудов во внеклеточное пространство и в основном продуцируется местно. Можно предположить, что в слезу он поступает из различных клеток конъюнктивы и слезных желез. По-видимому, увеличение активности α2-МГ

Таблица 1. Активность α2-МГ в слезе и крови больных ПОУГ с ПЭС и без него

Table 1. The activity of α2-MG in the tear and blood of patients with POAG, with and without PEXG

Активность α2-МГ, нмоль/мин×мл / The activity of α2-MG			
Биоматериал / Biomaterial	**Контроль / Control**	**ПОУГ с ПЭС / POAG with PEXG**	**ПОУГ / POAG**
Сыворотка крови / Serum	92,35 ± 5,44 100 %	87,57 ± 14,6, $p < 0,77$ 95 %	154,79 ± 18,53, $p < 0,02^{*}$, $p < 0,04^{\#}$ 167 %
Слезная жидкость / Tear	4,66 ± 0,27 100 %	4,82 ± 0,78, $p < 0,85$ 103 %	9,26 ± 0,84, $p < 0,0007^{*}$, $p < 0,01^{\#}$ 199 %

Примечание: * — достоверно относительно контроля, # — достоверно относительно группы пациентов с ПЭС.
Note: * — reliable relative to the control, # — reliable relative to the PEG group.

в СЖ связано с местными процессами — нарушением иннервации и воспалением, имеющими место при ПОУГ. Показано, что у больных с ПОУГ увеличено содержание α2-МГ и в водянистой влаге [25]. Предполагается, что при повышении содержания в водянистой влаге α2-МГ связывается с фактором роста нервов, способствуя развитию нейродегенеративного процесса [26].

Основным этиологическим фактором глаукомы с ПЭС, в отличие от других видов глаукомы, является отложение на различных структурах глаза аномального экстрацеллюлярного микрофибриллярного материала, имеющего белковую природу и относящегося к амилоидоподобной субстанции [27]. Псевдоэксфолиативный материал, откладываясь в дренажной системе глаза, приводит к повышению уровня внутриглазного давления. Отложение его в области решетчатой пластинки делает ее более ригидной и чувствительной к перепадам ВГД, что способствует развитию оптической нейропатии [28]. Одной из причин возникновения ПЭС у больных ПОУГ, как полагают, является нарушение протеиназно-ингибиторного баланса. Так, показано, что у больных с ПЭС во внутриглазной жидкости снижена активность ММП-1, ММП-9, увеличено содержание TIMP-1 [29–32]. Снижение активности металлопротеиназ способствует отложению псевдоэксфолиативного материала белковой природы в структурах глаза. Несмотря на то что α2-МГ также способен ингибировать активность металлопротеиназ и регулировать содержание амилоидоподобных и других белков, изменений его активности в СК и СЖ у больных с ПЭС нами обнаружено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые было определено содержание α2-МГ в СЖ и СК у больных глаукомой. Установлено увеличение активности α2-МГ в СЖ и СК у больных с ПОУГ без ПЭС и отсутствие изменения его уровня у пациентов с ПЭС, что указывает на различие патомеханизмов, приводящих к этим этиологически разным видам глаукомы. α2-МГ — мультифункциональный белок, который является медиатором нейродегенеративных процессов при глаукоме в сетчатке и в мозге [33]. Можно предположить, что увеличение его активности на локальном и системном уровне может быть фактором риска развития глаукомы, не связанной с ПЭС.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Чеснокова Н.Б. — научное и техническое редактирование, дизайн статьи.
Павленко Т.А. — написание текста, обработка и анализ данных.
Безнос О.В. — проведение измерения активности α2-МГ, подготовка иллюстраций.
Петров С.Ю. — научное и техническое редактирование.
Бессмертный А.М. — дизайн исследования.
Филиппова О.М. — техническое редактирование.
Калинина О.М. — офтальмологическое обследование пациентов.
Котелин В.И. — сбор материала, офтальмологическое обследование пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tham Y.C., Li X., Wong T. Y., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.Y. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology,* 2014;121(11):2081–2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. Kingman S. Glaucoma is second leading cause of blindness globally. *Bull. World Health Organ.* 2004;82:887–888. DOI: 10.1590/S0042-96862004001100019
3. Киселева О.В., Робустова А.М., Бессмертный А.М., Захарова Е.К., Авдеев Р.В. Распространенность первичной глаукомы у представителей разных рас и этнических групп в мире. *Офтальмология.* 2013;10(3):5–8. [Kiseleva O.V. Robustova A.M., Bessmertny A.M., Zakharova E.K., Avdeev R.V. Prevalence of primary glaucoma in representatives of different races and ethnic groups in the world. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya.* 2013;10(3):5–8 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2013-3-5-8
4. Ramirez A.I., de Hoz R., Salobrar-Garcia E., Salazar J.J., Rojas B., Ajoy D., Triviño A., Ramírez J.M. The role of microglia in retinal neurodegeneration: Alzheimer's Disease, Parkinson, and Glaucoma. *Front Aging Neurosci.* 2017; 9:214. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00214
5. Rolle T., Ponzetto A., Malinverni L. The Role of Neuroinflammation in Glaucoma: An Update on Molecular Mechanisms and New Therapeutic Options. *Front Aging Neurosci.* 2021;4; 11:612422. DOI: 10.3389/fneur.2020.612422
6. Williams P.A., Marsh-Armstrong N., Gareth R., Howell G.R. Neuroinflammation in glaucoma: A new opportunity. *Exp Eye Res.* 2017;157:20–27. DOI: 10.1016/j.exer.2017.02.014
7. Varma V.R., Varma S., An Y., Hohman T.J., Seddighi S., Casanova R., Beri A, Dammer E. B., Seyfried N. T., Pletnikova O, Moghekar A., Wilson M. R., Lah J.J., O'Brien R.J, Levey I., Troncoso C., Albert M. S., Thambisetty M. Alpha-2 macroglobulin in Alzheimer's disease: a marker of neuronal injury through the RCAN1 pathway. *Molecular Psychiatry*. 2017;22(1):13–23. DOI: 10.1038/mp.2016.206
8. Rehman A.A., Ahsan H., Khan F.H. α-2-Macroglobulin: a physiological guardian. *J Cell Physiol.* 2013;228(8):1665–1675. DOI: 10.1002/ jcp.24266
9. Cater J.H., Wilson M.R., Wyatt A.R. Alpha-2-Macroglobulin, a Hypochlorite-Regulated Chaperone and Immune System Modulator. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;22;2019:5410657. DOI: 10.1155/2019/5410657
10. Wyatt A.R., Constantinescu P., Ecroyd H., Dobson C.M., Wilson M.R., Kumita K.R., Yerbury J.J. Protease-activated alpha-2-macroglobulin can inhibit amyloid formation via two distinct mechanisms. *EBS Lett.* 2013;587(5):398–403. DOI: 10.1016/j.febslet.2013.01.020
11. Qiu Z., Strickland D.K., Hyman B.T., Rebeck G.W. Alpha2-macroglobulin enhances the clearance of endogenous soluble beta-amyloid peptide via low-density lipoprotein receptor-related protein in cortical neurons. *Journal of Neurochemistry.* 1999;73(4):1393–1398. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1999.0731393.x
12. Fabrizi C., Businaro R., Lauro G. M., Fumagalli L. Role of alpha2-macroglobulin in regulating amyloid beta-protein neurotoxicity: protective or detrimental factor? *Journal of Neurochemistry.* 2001;78(2):406–412. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2001.00419.x
13. Barcelona P.F., Saragovi H.U. A pro-nerve growth factor (proNGF) and NGF binding protein, α2-macroglobulin, differentially regulates p75 and TrkA receptors and is relevant to neurodegeneration ex vivo and in vivo. *Molecular and Cellular Biology*. 2015;35(19):3396–3408.
14. Liebl D. J., Koo P. H., Serotonin-activated alpha 2-macroglobulin inhibits neurite outgrowth and survival of embryonic sensory and cerebral cortical neurons. *J Neurosci Res.* 1993, 1;35(2):170-82. DOI: 10.1002/jnr.490350207.
15. Shi Z., Rudzinski M., Meerovitch K., Lebrun-Julien F., Birman E., Di Polo A., Saragovi H.U. Alpha2-macroglobulin is a mediator of retinal ganglion cell death in glaucoma. *J Biol Chem.* 2008;24;283(43):29156–29165. DOI: 10.1074/jbc.M802365200
16. Bai Y., Sivori D., Woo S.B., Neet K.E., Lerner S.F., Saragovi H.U. During glaucoma, alpha2-macroglobulin accumulates in aqueous humor and binds to nerve growth factor, neutralizing neuroprotection. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;15;52(8):5260–5265. DOI: 10.1167/iovs.10-6691
17. Sathe S., Sakata M., Beaton A.R., Sack R.A. Identification, origins and the diurnal role of the principal serine protease inhibitors in human tear fluid. *Curr Eye Res.* 1998;17(4):348–362. DOI: 10.1080/02713689808951215
18. Веремеенко К.Н., Васильева Т.Г., Доброгорская Л.Н., Краева Л.Н., Гончарова В.П. α2-Макроглобулин в спинномозговой жидкости при нейрохирургических заболеваниях. *Вопросы медицинской химии.* 1989;6:48–51. [Veremeenko K.N., Vasilyeva T.G., Dobrogorskaya L.N., Kraeva L.N., Goncharova V.P. α2-Macroglobulin in the cerebrospinal fluid in neurosurgical diseases. *Questions of medical chemistry.* 1989;6:48–51 (In Russ.)].
19. Chuang W.H., Liu P.C., Hung C.Y., Lee K.K. Purification, characterization and molecular cloning of alpha-2-macroglobulin in cobia, Rachycentron canadum. *Fish Shellfish Immunol.* 2014;41(2):346–355. DOI: 10.1016/j.fsi.2014.09.016
20. Shin Y.J., Kim E., Han B.K., Yi K. Serum Biomarkers for the Diagnosis of Glaucoma. *Diagnostics (Basel).* 2020;24;11(1):20. DOI: 10.3390/diagnostics11010020
21. Hubens W.G, Beckers H.M., Gorgels T.F, Webers C. B Increased ratios of complement factors C3a to C3 in aqueous humor and serum mark glaucoma progression. *Exp Eye Res.* 2021;204:108460. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108460
22. Chono I., Miyazaki D., Miyake H., Komatsu N., Ehara F., Nagase D., Kawamoto Y., Shimizu Y., Ideta R., Inoue Y. High interleukin-8 level in aqueous humor is associated with poor prognosis in eyes with open angle glaucoma and neovascular glaucoma. *Sci Rep.* 2018;28;8(1):14533. DOI: 10.1038/s41598-018-32725-3
23. Burgos-Blasco B., Vidal-Villegas B., Saenz-Frances F., Morales-Fernandez L., Perucho-Gonzalez L., Garcia-Feijoo J., Martinez-de-la-Casa J. M. Tear and aqueous

humour cytokine profile in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(6):e768–e772. DOI: 10.1111/aos.14374
24. Takayanagi Y., Takai Y., Kaidzu S., Tanito M. Evaluation of Redox Profiles of the Serum and Aqueous Humor in Patients with Primary Open-Angle Glaucoma and Exfoliation Glaucoma. *Antioxidants (Basel).* 2020;19;9(12):1305. DOI: 10.3390/antiox9121305
25. Inoue T., Kawaji T., Tanihara H. Elevated levels of multiple Alzheimer's disease in the aqueous humor of eyes with open angleg laucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:5353–5358. DOI: 10.1167/iovs.13-12245
26. Bai Y., Sivori D., Woo S.B., Neet K.E., Lerner S.F., Saragovi H.U. During Glaucoma, α 2-Macroglobulin Accumulates in Aqueous Humor and Binds to Nerve Growth Factor. Neutralizing Neuroprotection. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:5260–5265. DOI: 10.1167/iovs.10-6691
27. Курышева Н.И. Псевдоэксфолиативный синдром. *Вестник офтальмологии.* 2001; 3: 47–50. [Kurysheva N. Pseudoexfoliative syndrome Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii. 2001; 3: 47–50. (In Russ.)].
28. Zenkel M. Extracellular Matrix Regulation and Dysregulation in Exfoliation Syndrome. *Journal of Glaucoma.* 2018;27:S24–S28. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000902
29. Schlötzer-Schrehardt U., Lommatzsch J., Küchle M., Anastasios G. P. Konstas, Gottfried O. Naumann H. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in aqueous humor of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:1117–1125. DOI: 10.1167/iovs.02-0365
30. Ho S.L., Dogar G.F., Wang J., Crean J., Wu Q. D., Oliver N., Weitz S., Murray A., Cleary P.E., O'Brien C. Elevated aqueous humour tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and connective tissue growth factor in pseudoexfoliation syndrome. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:169–173. DOI: 10.1136/bjo.2004.044685
31. Djordjevic-Jocic J., Zlatanovic G., Veselinovic D., Jovanović P., Djordjević V., Zvezdanović L., Stanković-Babić G., Vujanović M., Cekić S., Zenkel M., Schlotzer-Schrehardt U.. Transforming growth factor beta1, matrix-metalloproteinase-2 and its tissue inhibitor in patients with pseudoexfoliation glaucoma/ syndrome. *Vojnosanit Pregl.* 2012;69:231–236.
32. Fountoulakis N., Labiris G., Aristeidou A., Katsanos A., Tentes J., Kortsaris A., Kozobolis V.P. Tissue inhibitor of metalloproteinase 4 in aqueous humor of patients with primary open angle glaucoma, pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliative glaucoma and its role in proteolysis imbalance. *BMC Ophthalmol.* 2013;13:69. DOI: 10.1186/1471-2415-13-69
33. Chan J.W., Chan N.Y., Sadun A.A. Glaucoma as Neurodegeneration in the Brain. *Eye Brain.* 2021;18;13:21–28. DOI: 10.2147/EB.S293765

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Чеснокова Наталья Борисовна
доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патофизиологии и биохимии
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-7856-8005

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Павленко Татьяна Аркадьевна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, и.о. начальника отдела патофизиологии и биохимии
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-8032-4248

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Беснос Ольга Валерьевна
научный сотрудник отдела патофизиологии и биохимии
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-7557-4955

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Петров Сергей Юрьевич
доктор медицинских наук, начальник отдела глаукомы
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-6922-0464

А.М. Бессмертный

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Филиппова Ольга Маратовна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-9082-4537

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Калинина Ольга Михайловна
кандидат медицинских наук, заведующая офтальмологическим отделением
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Котелин Владислав Игоревич
аспирант отдела глаукомы
ул. Садовая-Черногрязская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-4675-9648

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Chesnokova Natalya B.
Dr. of Biol. Sci., Professor, leading research officer of the Pathophysiology and biochemistry department
Sadovaya Chernogryazskaya St., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-7856-8005

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Disease
Pavlenko Tatyana. A.
PhD, senior research officer of the Pathophysiology and biochemistry department
Sadovaya Chernogryazskaya St., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-8032-4248

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Beznos Olga V.
PhD, research officer of the Pathophysiology and biochemistry department
Sadovaya Chernogryazskaya St., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-7557-4955

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Petrov Sergey Y.
MD, head of the Glaucoma department
Sadovaya Chernogryazskaya St., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-6922-0464

Bessmertnyj Aleksandr M.

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Filippova Olga M.
PhD, senior research officer at the Glaucoma department
Sadovaya Chernogryazskaya St., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-9082-4537

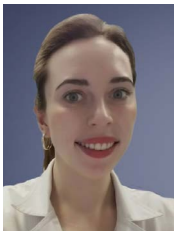
Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Kalinina Olga M.
PhD, head of the Ophthalmology department
Sadovaya Chernogryazskaya St., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Kotelin Vladislav I.
postgraduate at the Glaucoma department
Sadovaya Chernogryazskaya St., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-4675-9648

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-841-848

поступила 03.04.21
was received 03.04.21

От светобоязни до ахроматопсии. Как установить правильный диагноз



М.Ф. Шурыгина[1,2] А.М. Хотеева[1] И.А. Мишина[3] В.А. Письменская[1]

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

[2] Центр генетики и репродуктивной медицины «Генетико»
ул. Губкина, 3, корп. 1, Москва, 117312, Российская Федерация

[3] ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(4):841–848**

Ахроматопсия — врожденное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся снижением или полным отсутствием функции колбочек. Клинические симптомы включают в себя светобоязнь, нистагм, низкую максимально корригированную остроту зрения, полное или частичное нарушение цветовосприятия. Мутации в генах *CNGA3* и *CNGB3* ответственны приблизительно за 70–80 % всех случаев заболевания. Целью работы явилась оценка результатов комплексного клинико-генетического обследования четырех пациентов с установленным диагнозом ахроматопсия. Манифестация заболевания у всех пациентов была в виде выраженной светобоязни и нистагма, появившихся в возрасте от 1,5 до 11 мес. Структурные изменения нейроэпителия по данным оптической когерентной томографии были выявлены у трех пациентов и варьировали от дезорганизации наружных слоев нейроэпителия субфовеально с «размытостью» линии наружной пограничной мембраны и эллипсоидной зоны до субфовеального разрушения наружных сегментов фоторецепторов и наличия щелевидного дефекта. Из семи выявленных нами в генах *CNGA3* и *CNGB3* мутаций две ранее уже были обнаружены у российских пациентов, пять на территории РФ не выявлялись.

Ключевые слова: ахроматопсия, светобоязнь, нистагм, ген *CNGA3*, ген *CNGB3*

Для цитирования: Шурыгина М.Ф., Хотеева А.М., Мишина И.А., Письменская В.А. От светобоязни до ахроматопсии. Как установить правильный диагноз. *Офтальмология.* 2022;19(4):841–848. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-841-848

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

From Photophobia to Achromatopsia. How to Establish the Correct Diagnosis

M.F. Shurygina[1,2], A.M. Khoteeva[1], I.A. Mishina[3], V.A. Pismenskaya[1]

[1] S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Beskudnikovskiy Blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

[2] Center of Genetics and Reproductive Medicine "Genetico"
Gubkina str., 3/1, Moscow, 117312, Russian Federation

[3] N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics
Moskvorechie str., 1, Moscow, 115478, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):841–848**

Achromatopsia is a congenital autosomal recessive disorder characterized by decreased or absent cone's function. Clinical symptoms include photophobia, nystagmus, low best corrected visual acuity, complete or incomplete color vision. Mutations in the CNGA3 and CNGB3 genes are responsible for approximately 70–80 % of all achromatopsia cases. The purpose: to evaluate the results of a comprehensive clinical and genetic examinations of four patients with an established diagnosis of achromatopsia. Onset of the disease in all patients was in the form of severe photophobia and nystagmus, appearing at the age from 1.5 to 11 months. According to optical coherence tomography exams were detected structural changes in neuroepithelium (three patients), varied from subfoveal disorganization of the photoreceptor outer segments with "blurring" of the external limiting membrane line and ellipsoid zone to subfoveal destruction of the photoreceptor outer segments and the presence of a slit defect. Out of seven identified mutations in the *CNGA3* and *CNGB3* genes, two were previously detected in Russian patients, and five were not detected in the Russian Federation.

Keywords: achromatopsia, photophobia, nystagmus, gene *CNGA3*, gene *CNGB3*

For citation: Shurygina M.F., Khoteeva A.M., Mishina I.A., Pismenskaya V.A. From Photophobia to Achromatopsia. How to Establish the Correct Diagnosis. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(4):841–848. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-841-848

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Светобоязнь (фотофобия) — сенсорное расстройство, спровоцированное светом. Дифференциальная диагностика светобоязни включает четыре большие группы состояний: 1) патология органа зрения (роговицы, сетчатки, зрительного нерва и пр.); 2) неврологические расстройства (первичная головная боль, блефароспазм, черепно-мозговая травма); 3) психиатрические расстройства (агорафобия, тревожное расстройство, депрессия); 4) прием лекарственных препаратов [1].

Нистагм — спонтанные самопроизвольные колебательные движения глазных яблок с распространенностью 24 на 10 000 людей [2]. Врожденный (инфантильный) нистагм может быть изолированным или сочетанным с широким спектром подлежащих зрительных и системных расстройств [3]. До 90 % случаев инфантильного нистагма связано с функциональными или анатомическими нарушениями со стороны глаз [4–6].

Светобоязнь, возникающая на первом году жизни ребенка, в сочетании с нистагмом может быть первым симптомом ахроматопсии.

Ахроматопсия — врожденное аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся снижением или полным отсутствием функции колбочек. Другие клинические симптомы — низкая максимально корригированная острота зрения (МКОЗ), полное или частичное нарушение цветовосприятия. Распространенность заболевания в мире составляет 1/30 000–1/50 000 [7]. В литературе нет данных о возможном гендерном и расовом различии в заболеваемости. Патология является изолированной и манифестирует, как правило, на первом году жизни ребенка [8].

Принято считать, что ахроматопсия не прогрессирует и является структурно и функционально стационарным заболеванием [9]. Однако есть работы, основанные на результатах оптической когерентной томографии (ОКТ), демонстрирующие разрушение фоторецепторного слоя сетчатки у пациентов с ахроматопсией в течение жизни [10, 11].

Установлено, что ахроматопсия ассоциирована с мутациями в одном из шести генов (*CNGA3, CNGB3, GNAT2, PDE6C, PDE6H, ATF6*). Мутации в генах *CNGA3* и *CNGB3* ответственны приблизительно за 70–80 % всех случаев заболевания [12–15].

В настоящее время проводится несколько клинических исследований, посвященных ахроматопсии. В частности, аденоассоциированная генная терапия продемонстрировала успешное восстановление функции колбочек на моделях животных с генно-модифицированными и самопроизвольными мутациями в генах *CNGA3* и *CNGB3* [16, 17]. После успешного завершения исследования на животных начался клинический этап, в котором пациентам после витрэктомии выполняли субретинальную инъекцию человеческого трансгена (фрагмента ДНК), упакованного в капсид аденоассоциированного вектора. По мнению авторов работы,

оптимальный возраст пациентов для проведения генной терапии должен быть до 6 лет, а предварительные результаты лечения показывают большой потенциал для комплексного функционального восстановления фоторецепторов сетчатки [18].

В другом клиническом испытании, зарегистрированном для терапии *CNGB3*-ассоциированной ахроматопсии (ClinicalTrials.gov, NCT01648452), пациенты получали внутриглазные имплантаты, высвобождающие цилиарный нейротрофический фактор. Клинические исследования продолжаются [18].

Так, раннее выявление ахроматопсии и установление наиболее частых мутаций у российских пациентов позволит создать единую базу данных / реестр пациентов с данной патологией для потенциального применения генной терапии в ближайшем будущем.

Целью работы явился анализ результатов комплексного клинико-генетического обследования пациентов с установленным диагнозом ахроматопсии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы четверо пациентов в возрасте от 3 до 7 лет (1 девочка, 3 мальчика) с клинической картиной светобоязни, врожденного нистагма, низкой максимально корригированной остротой зрения. Проводился тщательный сбор анамнеза и комплексное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, оптическую когерентную томографию, проверку цветоощущения, офтальмоскопию, электроретинографию, фоторегистрацию и аутофлюоресценцию глазного дна (длина волны 488 мкм).

Визометрию детям дошкольного возраста проводили с использованием таблицы Орловой для исследования остроты зрения (детская), детям от 7 лет — таблицы Сивцева.

Специализированные офтальмологические исследования осуществляли в состоянии медикаментозного мидриаза. ОКТ выполняли на аппарате Cirrus HD-OCT 5000 (Carl Zeiss Meditec AG, Германия) с использованием протоколов сканирования (Macular Cube 512x128, HD 5 Line Raster) и оценивали структуру и толщину нейроэпителия в макулярной области. Цветоощущение анализировали с помощью полихроматических таблиц Е.Б. Рабкина, аутофлюоресценцию и фоторегистрацию глазного дна — с использованием цифровой немидриатической фундус-камеры Visucam 500 (Carl Zeiss Meditec AG, Германия).

Молекулярно-генетический анализ образцов ДНК всех пациентов осуществляли с использованием методики NGS (Next Generation Sequencing / секвенирование нового поколения). Одному пациенту проведено секвенирование экзома, трем — секвенирование с использованием кастомных панелей для диагностики наследственных болезней органа зрения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинический диагноз ахроматопсии был поставлен по совокупности симптомов и результатов комплексного офтальмологического обследования.

У всех 4 пациентов манифестация заболевания была в виде выраженной светобоязни и нистагма, появившихся в возрасте от 1,5 до 11 мес.

Максимально корригированная острота зрения на момент обследования варьировала от устойчивой центральной фиксации и слежения за предметом до 0,2 на лучше видящем глазу.

По данным авторефрактометрии у всех исследуемых определена гиперметропическая рефракция слабой или средней степени. Нарушение цветовосприятия зафиксировано у всех пациентов, у двух выявлено при осмотре (n 1, n 3), у двух — по данным анамнеза.

По результатам ОКТ у трех пациентов имели место различные изменения структуры наружных слоев нейроэпителия (пациенты n 1–3, рис. 1–5), у двух — гипоплазия фовеа (n 2, 4). Зафиксировано снижение колбочкового ответа по данным ЭРГ (пациенты n 2–4). При осмотре глазное дно трех пациентов (n 1, 2, 4) без особенностей (рис. 6), только у пациента n 3 отмечена бледность диска зрительного нерва с височной стороны (рис. 7), однако патологических изменений при проведении аутофлюоресценции у него выявлено не было (рис. 8). Сопутствующий общесоматический диагноз был только у одного пациента (n 4) в виде перинатального поражения центральной нервной системы.

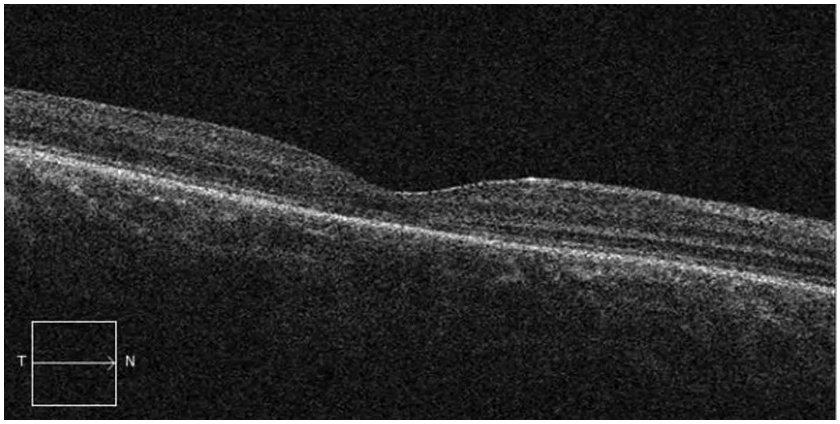


Рис. 1. Оптическая когерентная томография сетчатки пациента n 1 (7 лет, мутации в гене *CNGA3)*. Правый глаз. Истончение нейроэпителия в макулярной зоне, нарушение архитектоники наружных слоев суб- и парафовеально, разрушение наружных сегментов фоторецепторов, эллипсоидной зоны. Категория изменений сетчатки (iii) по V. Sundaram [19]

Fig. 1. Optical coherence tomography (OCT) image of a patient n 1 (7 y.o., mutations in the *CNGA3* gene). Right eye. Image demonstrates a retinal thinning in the macular zone, violation of the outer layers architectonics in the sub- and parafoveal area, destruction of the outer segments of photoreceptors, the ellipsoidal zone. Retinal change corresponds to category (iii) by V. Sundaram [19]

Выявленные клинические, функциональные и структурные изменения у всех четырех пациентов носили симметричный характер. Результаты клинико-функциональных исследований представлены в сводной таблице 1.

По результатам молекулярно-генетического исследования в трех случаях выявлены мутации в гене *CNGA3:* c.848G> A, c.829C>T/c.1228C>T, c.609G>T/c.1641C>A, в одном случае в гене *CNGB3:* c.1148delC/c.129+1G>T. У одного пациента (n 4) проведен сегрегационный анализ у родителей, подтвердивший компаунд-гетерозиготное положение мутаций. Результаты молекулярно-генетических исследований представлены в сводной таблице 2.

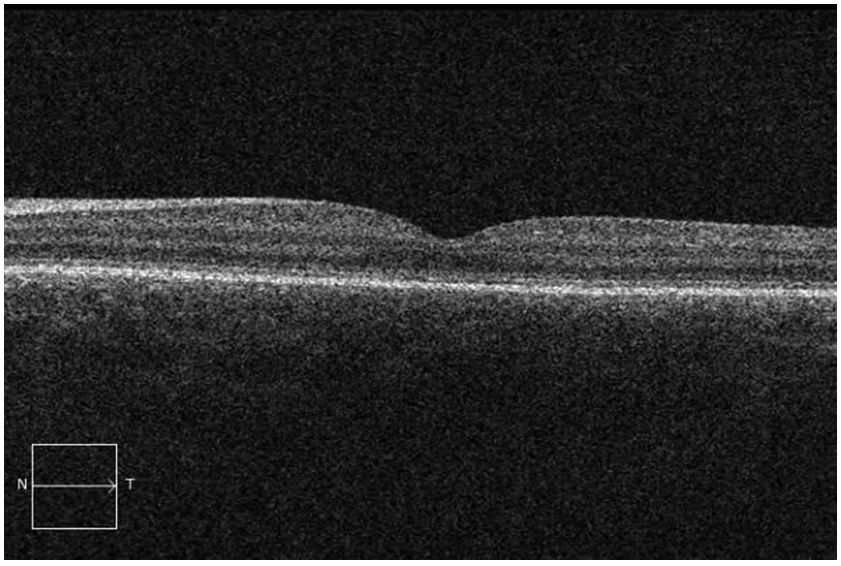


Рис. 2. Оптическая когерентная томография сетчатки пациента n 2 (3 года, мутации в гене *CNGA3)*. Левый глаз. Гипоплазия фовеа 1А степени [21]. Истончение нейроэпителия суб- и парафовеально, дезорганизация наружных слоев нейроэпителия, «размытость» линии эллипсоидной зоны и наружной пограничной мембраны. Категория изменений сетчатки (iii) по V. Sundaram

Fig. 2. OCT image of a patient n 2 (3 y.o., mutations in the *CNGA3* gene). Left eye. Fovea hypoplasia 1A grade [21]. Image demonstrates sub- and parafoveal thinning of the retina, disorganization in the retinal outer layers, "blurring" of the ellipsoid zone and the outer limiting membrane. Retinal change corresponds to category (iii) by V. Sundaram

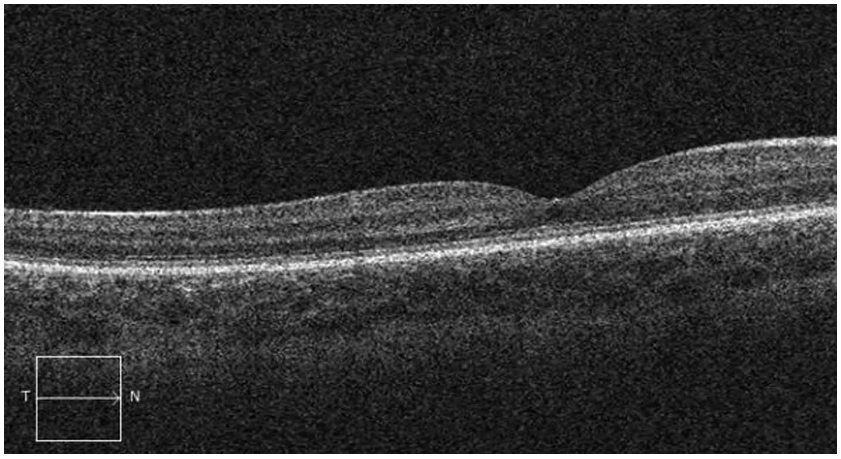


Рис. 3. Оптическая когерентная томография сетчатки пациента n 3 (7 лет, мутации в гене *CNGA3)*. Правый глаз. Низкая кооперация пациента, неустойчивая центральная фиксация. Истончение нейроэпителия в макулярной области

Fig. 3. OCT image of a patient n 3 (7 y.o., mutations in the *CNGA3* gene). Right eye. Low patient cooperation, unstable central fixation. Image demonstrates the retina thinning

ОБСУЖДЕНИЕ

Ахроматопсия — заболевание, характеризующееся дисфункцией колбочек, тогда как функция палочек преимущественно остается неизменной. Учитывая современное материально техническое оснащение поликлиник и клинических центров, в настоящее время в распоряжении офтальмолога есть все необходимые диагностические ресурсы для проведения диагностики и дифференциальной диагностики ахроматопсии на самых ранних стадиях.

Однако наш опыт и данные литературы показывают, что установление клинико-генетического диагноза ахроматопсии значительно запаздывает в сравнении с возрастом манифестации заболевания.

Причин для этого может быть несколько. Во-первых, комплексное обследование детей малого возраста затруднено в связи с низкой кооперацией пациента, выраженной светобоязнью и наличием нистагма. Во-вторых, на ранних стадиях заболевания симптомы носят функциональный характер, и при отсутствии структурных изменений в глазу светобоязнь расценивается как возможный симптом не глазной патологии, а ребенок направляется к смежным специалистам для дальнейшего дифференциально-диагностического поиска. Все вышеперечисленное приводит к замкнутому кругу: родители многократно обращаются к офтальмологам и другим специалистам в поисках причины светобоязни и низкого зрения у ребенка. А при отсутствии отягощенного анамнеза в семье, сопутствующих заболеваний глаза и других оснований для динамического наблюдения следующий визит к офтальмологу происходит в плановом порядке, в связи с этим диагноз ахроматопсии устанавливается гораздо позже появления первых симптомов. Помимо прочего, таким пациентам далеко не всегда назначают светофильтры.

Другой проблемой является тот факт, что даже при постановке клинического диагноза ахроматопсии или колбочковой дистрофии сетчатки пациенты

нередко игнорируют прохождение медико-генетического консультирования. В то же время консультация врача-генетика с проведением необходимых генетических анализов позволяет в большинстве случаев установить причину заболевания, определить характер его течения, понять прогнозы относительно зрительных функций и планировать дальнейшее деторождение в семье. С учетом возлагаемых на государство лечебных и реабилитационных мероприятий, проводимых пациентам с наследственными заболеваниями, проблема приобретает острое социальное значение не только в рамках одной семьи, но и всего общества.

Своевременно установленный диагноз позволит избежать излишних обследований, а в некоторых случаях

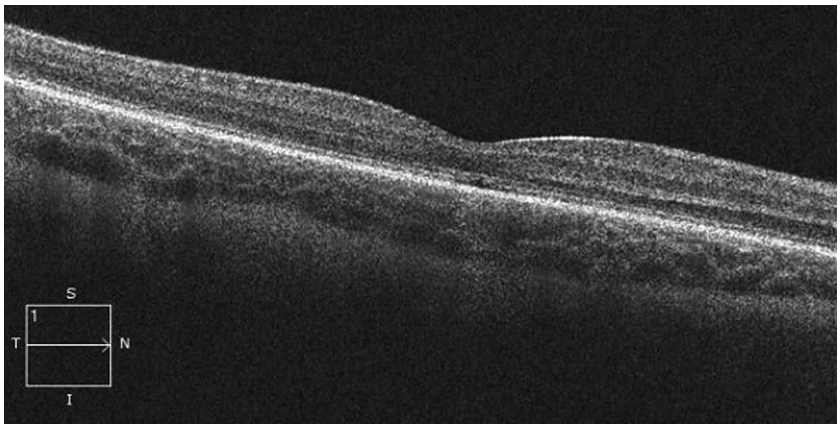


Рис. 5. Оптическая когерентная томография сетчатки пациента n 4 (3 года, мутации в гене *CNGB3*). Правый глаз. Гипоплазия фовеа 1А степени [21]. Низкая кооперация пациента, неустойчивая центральная фиксация. На полученных срезах без очаговой патологии. Категория изменений сетчатки (i) по V. Sundaram

Fig. 5. OCT image of a patient n 4 (3 y.o., mutations in the *CNGB3* gene). Right eye. Fovea hypoplasia 1A grade [21]. Low patient's cooperation, unstable central fixation. Image demonstrates no changes. Retinal change corresponds to category (i) by V. Sundaram

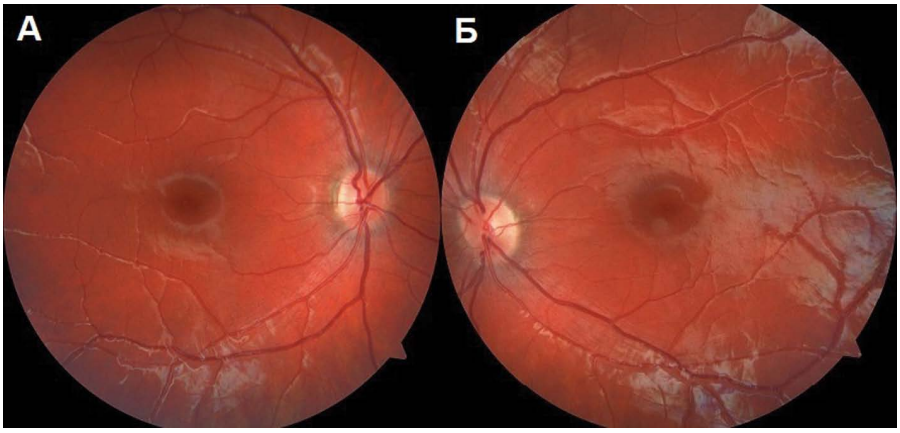


Рис. 6. Фото глазного дна пациента n 2 (3 года, мутации в гене *CNGA3)*. А — правый глаз, Б — левый глаз. ДЗН бледно-розовый, рефлекс в макуле сохранен, средняя периферия без особенностей

Fig. 6. Fundus photos of a patient n 2 (3 y.o., mutations in the *CNGA3* gene). А — right eye, Б — left eye. The optic head is normal appearance, macula reflex is preserved, the middle periphery is normal

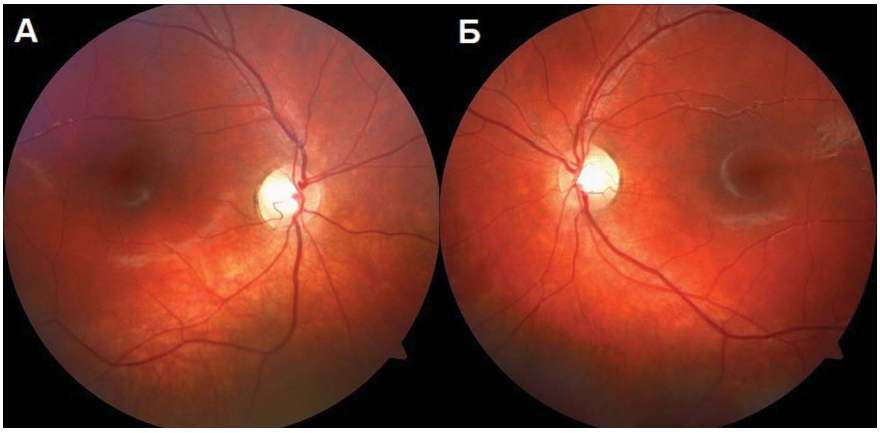


Рис. 7. Фото глазного дна пациента n 3 (7 лет, мутации в гене *CNGA3)*. А — правый глаз, Б — левый глаз. На обоих глазах деколорация ДЗН с височной стороны, ослабление рефлекса в фовеа. Средняя периферия без особенностей

Fig. 7. Fundus photos of a patient n 3 (7 y.o., mutations in the *CNGA3* gene). А — right eye, Б — left eye. Temporal side discoloration of the optic head, weakening of the reflex in the fovea, in the both eyes. The middle periphery is normal



Рис. 8. Аутофлюоресценция глазного дна пациента n 3 (7 лет, мутации в гене *CNGA3)*. Правый глаз. Нормальная картина аутофлюоресценции

Fig. 8. Fundus autofluorescence of the patient n 3 (7 y.o., mutations in the *CNGA3* gene). Right eye. Normal imaging of autofluorescence

и лечебных мероприятий, проводимых пациенту. Знание прогноза течения заболевания и величины максимально возможной остроты зрения у конкретного пациента позволит направить особое внимание родителей и врачей на персонализированное планирование социальной помощи и дальнейшую профессиональную ориентацию ребенка, что особенно важно, учитывая относительно благоприятный прогноз зрительных функций при ахроматопсии.

Проведение ОКТ у детей с ахроматопсией представляет собой сложную задачу в связи с выраженной светобоязнью, нистагмом и отсутствием устойчивой центральной фиксации у ребенка. Наилучшие результаты удается получить при исследовании в условиях медикаментозного мидриаза в затемненном помещении. Однако на практике не всегда удается получить удовлетворительный результат по протоколу Macular Cube 512×128. Так, при выраженных затруднениях оператор может использовать режим Raster с захватом фовеа и парафовеальной зоны. Но даже при получении снимков необходимого качества количественная оценка полученных данных затруднена в связи с отсутствием приборной базы с нормативными показателями толщины нейроэпителия в макулярной области для детей и подростков до 18 лет. Для более точной оценки полученных результатов мы использовали расчетные таблицы,

Таблица 1. Результаты клинико-функциональных исследований

Table 1. Summary results of clinical exam

Пациент / Patient	Возраст (лет) / Age (year)	Пол / Sex	Светобоязнь, манифестация (месяц) / Onset of light sensitivity (month)	Нистагм, манифестация (месяц) / Onset of nystagmus (month)	МКОЗ* ОД/ОС / BCVA* OD/OS	Нарушение цветовосприятия / Color vision deficiency	Степень изменения в фовеа / Foveal structure grade**	Гипоплазия фовеа, степень / Fovea hypoplasia, grade	Общесоматическая патология / Systemic pathology
1	7	жен / female	3	3	0,2/0,2	+	iii	-	Нет / No
2	3	муж / male	1,5	2	0,1/0,2	+	iii	1A	Нет / No
3	7	муж / male	11	3	0,08/0,05	+	ii	-	Нет/ No
4	3	муж / male	4	3	Следит за предметом / Tracking a moving target	+	i	1A	ПП ЦНС*** / Perinatal brain injury

Примечание: * Максимально корригируемая острота зрения; **(i) непрерывный эллипсоид внутреннего сегмента (ISe), (ii) разрыв ISe, (iii) ISe отсутствие [19]; *** перинатальное поражение центральной нервной системы.
Note: * Best corrected visual acuity; ** (i) continuous inner segment ellipsoid (ISe), (ii) ISe disruption, (iii) ISe absence [19]; *** perinatal brain injury.

Таблица 2. Результаты молекулярно-генетических исследований

Table 2. Summary of molecular genetic analysis results

Пациент / Patient	Ген / Gene	Экзон / Exon	Транскрипт / Transcript	Мутация (кДНК) Аллель 1/ Аллель 2 / Mutation (cDNA) Allele 1 / Allele 2	Аминокислотная замена / Amino acid substitution	Положение мутаций / Mutations states
1	*CNGA3*	8	NM_001298.2 / NM_001298.2	c.848G>A / c.848G>A	p.Arg283Gln	Предположительно гомозигота** / Presumably homozygous **
2	*CNGA3*	8	NM_001298.2 / NM_001298.2	c.829C>T / c.1228C>T	p.Arg277Cys / p.Arg410Trp	Предположительно компаунд-гетерозигота** / Presumably compound heterozygous **
3	*CNGA3*	7/8	NM_001298.2 / NM_001298.2	c.609G>T / c.1641C>A;	p.Trp203Cys / p.Phe547Leu	Предположительно компаунд-гетерозигота** / Presumably compound heterozygous **
4	*CNGB3*	10/1 интрон / intron	NM_019098.4 / NM_019098.4	c.1148delC / c.129+1G>T	p.Thr383Ilefs*13/ -	Компаунд-гетерозигота / Compound heterozygous

Примечание: ** Необходимо проведение сегрегации.
Note: ** Segregation analysis required.

созданные в результате проведения наиболее обширного на данный момент исследования толщины нейроэпителия у детей и подростков [20].

В нашем исследовании структурные изменения нейроэпителия у пациентов n 1–3 варьировали от дезорганизации наружных слоев нейроэпителия субфовеально с «размытостью» линии наружной пограничной мембраны и эллипсоидной зоны до субфовеального разрушения наружных сегментов фоторецепторов и наличия щелевидного дефекта, что по классификации V. Sundaram можно расценивать как морфологические изменения категорий (ii) и (iii) [19]. У пациента n 4 в нашей группе не было выявлено очаговых изменений на полученных сканах "5 Line Raster", что, согласно классификации V. Sundaram, расценивается как категория изменений сетчатки (i). Проведенная количественная оценка толщины нейроэпителия показала истончение в макулярной области за счет слоя наружных сегментов фоторецепторов у двух пациентов (n 1, 3) и в парафовеа — у одного пациента (n 2). У пациента n 4 были получены только растровые сканы, в связи с этим объективная количественная оценка толщины макулярной области не проводилась.

Полученные нами результаты согласуются с данными Thiadens и соавт., в соответствии с которыми потеря слоя колбочек выявлена у 42 % (8/19) пациентов с ахроматопсией моложе 30 лет, и у 95 % (20/21) — старше 30 лет [10]. Thomas и соавт. сообщили о возрастном истончении наружного ядерного слоя у пациентов с ахроматопсией [21]. Интересным представляется факт, что ни в одной работе исследователи не выявили возраст-зависимых изменений структуры колбочек.

По данным литературы, гипоплазия фовеа выявляется от 52,5 до 76 % случаев генетически верифицированных пациентов с ахроматопсией [19, 22, 23]. Однако по результатам опубликованных работ не выявлено статистически достоверной разницы в возрасте, контрастной чувствительности и стабильности фиксации у пациентов с гипоплазией фовеа и без нее.

При анализе структуры нейроэпителия макулярной области у двух пациентов в нашем исследовании (n 2, 4) отмечалась гипоплазия фовеа 1А степени в соответствии с классификацией, предложенной M.G. Thomas и соавт. [21].

Согласно результатам исследований J. Greenberg у пациентов с ахроматопсией при проведении аутофлюоресценции более чем в 76 % случаев отмечается изменение сигнала аутофлюоресценции в фовеа. Авторы предполагают, что одной из вероятных причин подобных изменений является ускоренный оборот/смена наружных сегментов колбочек и усиленное отложение бисретиноидов в слое ретинального пигментного эпителия [22]. В нашей работе аутофлюоресценцию удалось провести лишь у одного пациента, при этом патологических изменений не выявлено. Тем не менее высокий процент патологической картины аутофлюоресценции, выявляемой у пациентов с ахроматопсией, свидетельствует, на наш взгляд, о необходимости включения аутофлюоресценции в рутинную практику обследования детей со светобоязнью.

Своевременное проведение медико-генетического консультирования в большинстве случаев позволяет подтвердить клинический диагноз у пациента и провести расчет риска повторного рождения больного ребенка в данной семье.

Более 100 мутаций в гене *CNGA3* и более 50 в гене *CNGB3* для ахроматопсии идентифицированы как патогенные. Мутации в гене *CNGB3* чаще встречаются в странах Европы и США (до 50 % случаев), в то время как мутации в гене *CNGA3* составляют примерно 60 % всех случаев заболевания на Ближнем Востоке и в Китае. В целом генетическая природа ахроматопсии хорошо изучена. В настоящее время только у 5 % пациентов не обнаруживаются мутации ни в одном из шести вышеуказанных генов [15]. Так, по данным литературы, мутация c.1148delC встречается более чем в 70 % *CNGB3*-ассоциированных ахроматопсий [24] и в совокупности с другими *CNGB3* вариантами, по прогнозам, приводит к полному отсутствию нормального белкового продукта и, как следствие, функции колбочек [25].

Результаты нашего исследования дополнили данные, опубликованные ранее М.Е. Ивановой, касающиеся спектра мутаций в российской популяции пациентов с клиническим диагнозом ахроматопсии [26]. В исследовании, проведенном на 10 пациентах, было выявлено 10 ранее описанных мутаций в генах *CNGA3* и *CNGB3*. Необходимо отметить, что наиболее частая, по данным литературы, мутация c.1148delC в гене *CNGB3* выявлена у всех шести российских пациентов в исследуемой авторами выборке.

В нашей группе у одного пациента выявлены компаунд-гетерозиготные мутации в гене *CNGB3,* одна из которых c.1148delC. Таким образом, из семи описанных на сегодня российских пациентов с клинической картиной врожденной ахроматопсии с мутациями в гене *CNGA3,* у всех семи выявлена миссенс-мутация c.1148delC, что может говорить о ее высокой частоте встречаемости у российских пациентов и, соответственно, дает основания рассматривать ее как потенциальную «горячую точку» для когорты пациентов из РФ.

У трех из четырех пациентов нашей выборки определены ранее описанные мутации в гене *CNGA3*: c.848G>A в гомозиготном состоянии, c.829C>T/c.1228C>T и c.609G>T/c.1641C>A в гетерозиготном состоянии. Из пяти выявленных мутаций одна c.1641C>A была ранее найдена еще у одного пациента на территории РФ [26]. Таким образом, из 7 определенных нами мутаций в генах *CNGA3* и *CNGB3* две были ранее обнаружены у российских пациентов, пять ранее на территории РФ не выявлялись. Таким образом, наши результаты вносят существенный вклад в исследование частоты встречаемости мутаций у пациентов с ахроматопсией в российской популяции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременное установление правильного клинико-генетического диагноза ахроматопсии позволяет осуществлять динамическое наблюдение пациентов и отбор на планируемую генетическую терапию, вовремя назначать необходимые средства коррекции, избежать избыточного терапевтического лечения и проводить медико-генетическое консультирование в отягощенных семьях.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Шурыгина М.Ф. — сбор литературы, сбор материала, написание текста, подготовка иллюстраций, оформление библиографии.
Хотеева А.М. — обработка материала, научное редактирование.
Мишина И.А. — сбор материала, научное редактирование.
Письменская В.А. — сбор и обработка материала, научное редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Wu Y., Hallett M. Photophobia in neurologic disorders. *Translational Neurodegeneration* 2017;6:26. DOI: 10.1186/s40035-017-0095-3
2. Sarvananthan N., Surendran M., Roberts E.O. The prevalence of nystagmus: the Leicestershire Nystagmus Survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(11):5201e5206. DOI: 10.1167/iovs.09-3486
3. Infantile Nystagmus [Clinical Education/Education/Disease Reviews]. American Academy of Opthalmology [aao.org]; 2021 [sept 27, 2017; quoted apr 02, 2021]. Available: https://www.aao.org/disease-review/infantile-nystagmus
4. Cogan D.G. Congenital nystagmus. *Can. J. Ophthalmol.* 1967;2(1):4–10.
5. Gelbart S.S., Hoyt C.S. Congenital nystagmus: a clinical perspective in infancy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1988;226(2):178–180. DOI: 10.1007/BF02173313
6. Weiss A.H., Biersdorf W.R. Visual sensory disorders in congenital nystagmus. *Ophthalmology.* 1989;96(4):517–523. DOI: 10.1016/s0161-6420(89)32864-8
7. Achromatopsia [Homepage>Rare diseases>Search]. The portal for rare diseases and orphan drugs. [Orpha.net]; 2021 [august 2013; quoted apr 02, 2021]. Available: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=49382
8. Hirji N., Aboshiha J., Georgiou M., Bainbridge J., Michaelides M. Achromatopsia: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options, *Ophthalmic Genetics.* 2018;39(2):149–157. DOI: 10.1080/13816810.2017.1418389
9. Michaelides M., Hunt D.M., Moore A.T. The cone dysfunction syndromes. *Br. J. Ophthalmol.* 2004;88(2):291–297. DOI: 10.1136/bjo.2003.027102
10. Thiadens A.A., Somervuo V., van den Born L.I. Progressive loss of cones in achromatopsia: an imaging study using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:5952–5957. DOI: 10.1167/iovs.10-5680
11. Thomas M.G., McLean R.J., Kohl S., Sheth V., Gottlob I. Early signs of longitudinal progressive cone photoreceptor degeneration in achromatopsia. *Br. J. Ophthalmol.* 2012;96:1232–1236. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-301737
12. Kohl S., Marx T., Giddings I. Total colour blindness is caused by mutations in the gene encoding the alpha-subunit of the cone photoreceptor cGMP-gated cation channel. *Nat. Genet.* 1998;19:257–259. DOI: 10.1038/935
13. Thiadens A.A., Slingerland N.W., Roosing S. Genetic etiology and clinical consequences of complete and incomplete achromatopsia. *Ophthalmology.* 2009;116:1984–1989. DOI: 10.1016/j.ophtha.2009.03.053
14. Aboshiha J., Dubis A.M., Carroll J., Hardcastle A.J., Michaelides M. The cone dysfunction syndromes. *Br. J. Ophthalmol.* 2016;100(1):115–121. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306505
15. Michalakis S., Schön C., Becirovic E., Biel M. Gene therapy for achromatopsia. *J. Gene Med.* 2017;19(3):e2944DOI: 10.1002/jgm.2944
16. Carvalho L.S., Xu J., Pearson R. Long-term and age dependent restoration of visual function in a mouse model of *CNGB3*-associated achromatopsia following gene therapy. *Hum. Mol. Genet.* 2011;20:3161–3175. DOI: 10.1093/hmg/ddr218
17. Banin E., Gootwine E., Obolensky A. Gene augmentation therapy restores retinal function and visual behavior in a sheep model of *CNGA3* achromatopsia. *Mol. Ther.* 2015;23:1423–1433. DOI: 10.1038/mt.2015.114
18. Hassall M.M., Barnard A.R., MacLaren R.E. Gene Therapy for Color Blindness Yale *J. Biol. Med.* 2017 Dec;90(4):543–551.
19. Sundaram V., Caroline Wilde C., Aboshiha J. Retinal Structure and Function in Achromatopsia: Implications for Gene Therapy. *Ophthalmology.* 2014;121(1):234–245. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.08.017
20. Шпак А.А. Оптическая когерентная томография: проблемы и решения. М.: Офтальмология, 2019. 148 с. [Shpak A.A. Optical coherence tomography: problems and solutions. Moscow: Ophthalmology, 2019. 148 p. (In Russ.)].
21. Rufai S.R, Thomas M.G, Purohit R., Bunce C., Lee H., Proudlock F.A., Gottlob I. Can Structural Grading of Foveal Hypoplasia Predict Future Vision in Infantile Nystagmus? A Longitudinal Study. *Ophthalmology,* 2020 Apr;127(4):492–500. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.10.037
22. Greenberg J.P., Sherman J., Zweifel S.A., Chen R.W.S., Duncker T., Kohl S., Baumann B., Wissinger B., Yannuzzi L.A., Tsang S.H. Spectral-domain optical coherence tomography staging and autofluorescence imaging in achromatopsia *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(4):437–445. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7987
23. Langlo C.S., Patterson E.J., Higgins B.P. for the ACHM-001 Study Group. Residual foveal cone structure in CNGB3-associated achromatopsia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:3984–3995. DOI: 10.1167/ iovs.16-19313
24. Wiszniewski W., Lewis R.A., Lupski J.R. Achromatopsia: the CNGB3 p.T383fsX mutation results from a founder effect and is responsible for the visual phenotype in the original report of uniparental disomy 14. *Hum Genet.* 2007;121(3–4):433–439. DOI: 10.1007/s00439-006-0314-y
25. Tränkner D., Jägle H., Kohl S., Apfelstedt-Sylla E., Sharpe L.T., Kaupp U.B., Zrenner E., Seifert R., Wissinger B. Molecular basis of an inherited form of incomplete achromatopsia. *J. Neurosci.* 2004;24(1):138–147. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3883-03.2004
26. Иванова М.Е., Зольникова И.В., Хаценко И.Е, Особенности эпидемиологии, клиники и патогенеза ахроматопсии в российской популяции. 2020;13(1):12–22. [Ivanova M.E., Zolnikova I.V., Khatsenko I.E., Epidemiologic, clinical and pathogenesis features of achromatopsia in the Russian population. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2020;13(1):12–22 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2020-13-1-12-22

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Центр генетики и репродуктивной медицины «Генетико»
Шурыгина Мария Федоровна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела клинико-функциональной диагностики, врач-генетик
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
ул. Губкина, 3, Москва, 117312, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-1711-8585

ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Хотеева Александра Михайловна
кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела клинико-функциональной диагностики
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-3417-1898

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
Мишина Ирина Алексеевна
научный сотрудник научно-консультативного отдела
ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-9092-6581

ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Письменская Виктория Адилевна
кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела клинико-функциональной диагностики
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-5376-925X

ABOUT THE AUTHORS

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Center of Genetics and Reproductive Medicine "Genetico"
Shurygina Maria F.
PhD, research officer, Department for clinical and functional diagnostics, clinical geneticist
Beskudnikovsky blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
Gubkina str., 3/1, Moscow, 117312, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-1711-8585

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Khoteeva Aleksandra M.
PhD, research officer of the Clinical and functional diagnostics department
Beskudnikovsky blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-3417-1898

N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics
Mishina Irina A.
research officer, Scientific advisory department
Moskvorechye str., 1, Moscow, 115522, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-9092-6581

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution
Pismenskaya Victoria A.
PhD, research officer of the Clinical and functional diagnostics department
Beskudnikovsky blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-5376-925X

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-849-856

поступила 23.09.22
was received 23.09.22

Опыт применения бролуцизумаба при неоваскулярной форме возрастной макулярной дегенерации






М.В. Будзинская[1] А.А. Плюхова[1] Ю.С. Андреева[1] А.Г. Кургузова[1]

К.А. Будзинская[2]

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

[2] 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(4):849–856**

Цель: проанализировать эффективность и профиль безопасности интравитреальных инъекций (ИВИ) бролуцизумаба у пациентов с неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации (нВМД) в реальной клинической практике. **Пациенты и методы.** В исследование был включен 21 пациент с впервые диагностированной нВМД, из них 12 женщин, 9 мужчин, средний возраст — 73,5 ± 9,8 года. Один пациент через месяц после 3 загрузочных доз был исключен из исследования в связи с развитием воспалительного процесса. Всем пациентам было проведено 5 ИВИ бролуцизумаба (всего 100 ИВИ бролуцизумаба). У пациентов определяли максимально корригируемую остроту зрения. По результатам оптической когерентной томографии оценивали центральную толщину сетчатки (ЦТС), наличие субретинальной, интраретинальной жидкости (СРЖ, ИРЖ), высоту отслойки ретинального пигментного эпителия (ОРПЭ). Внутриглазное давление (ВГД) измеряли до ИВИ, через 1 минуту и через 30 минут после ИВИ. Анализ данных осуществляли до лечения, через три загрузочных ИВИ, через 5 ИВИ. **Результаты.** Средний период наблюдения за пациентами составил 31 ± 2,5 недели, средний интервал после 3-х загрузочных доз перед 4 ИВИ — 8,4 ± 1,2 недели, средний интервал между 4 и 5 ИВИ — 10,7 ± 1,9 недели. На фоне проводимого лечения наблюдалось статистически значимое повышение МКОЗ после 3 ИВИ и после 5 ИВИ препарата бролуцизумаб ($p < 0,001$). Отмечалось статистически значимое уменьшение ЦТС и высоты ОРПЭ ($p < 0,001$), а также уменьшение частоты встречаемости всех типов жидкости ($p < 0,001$). У всех пациентов определялось значительное повышение ВГД через 1 минуту после инъекции, но с нормализацией через 30 мин. Один случай внутриглазного воспаления был зарегистрирован через 16 недель после начала лечения, купированный интравитреальным введением дексаметазона в составе депо-капсулы «Озурдекс». **Заключение.** У пациентов с нВМД на фоне 5 ИВИ анти-VEGH-препарата наблюдались статистически значимые улучшения морфофункциональных показателей. Несмотря на небольшой риск нежелательных явлений, ИВИ бролуцизумаба показало эффективность в первичной терапии нВМД.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, бролуцизумаб, анти-VEGH терапия, оптическая когерентная томография

Для цитирования: Будзинская М.В., Плюхова А.А., Андреева Ю.С., Кургузова А.Г., Будзинская К.А**.** Опыт применения бролуцизумаба при неоваскулярной форме возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмология.* 2022;19(4):849–856. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-849-856

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Experience with Brolucizumab Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration

M.V. Budzinskaya[1], A.A. Plyukhova[1], Yu.S. Andreeva[1], A.G. Kurguzova[1], K.A. Budzinskaya[2]

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

[2] Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovityanova str.,1, Moscow, 117997, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):849–856**

Purpose: To assess efficacy and safety profile of intravitreal brolucizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD) in real clinical practice. **Patients and Methods.** This study enrolled 21 patients with nAMD (treatment-naïve), including 12 women, 9 men, mean age was 73.5 ± 9.8 years. One patient was excluded from the study after 3 intravitreal injection (IVI) due to the development of the intraocular inflammation (IOI). All patients received 5 IVI of brolucizumab (in total, 100 injections). All patients were determined best-corrected visual acuity (BCVA). Intraretinal fluid (IRF), subretinal fluid (SRF), central macular thickness (CMT), and pigment epithelial detachment (PED) were evaluated by optical coherence tomography. Intraocular pressure (IOP) was measured before IVI, after 1 minute, 30 minutes. Patients were examined before treatment, after 3 and 5 IVI. **Results.** The average follow-up period for patients was 31 ± 2.5 weeks, the average interval after 3 loading doses was 8.4 ± 1.2 weeks, the average interval between 4 IVI and 5 IVI was 10.7 ± 1.9 weeks. The BCVA improved significantly after 3 IVI and after 5 IVI of brolucizumab ($p < 0.001$). There was a statistically significant decrease in CMT and PED height ($p < 0.001$), as well as a resolution of all types of fluid ($p < 0.001$). All patients showed a significant increase in IOP immediately after injection (1 min) with normalization of IOP after 30 min. One case of IOI was registered 16 weeks after the start of treatment, cured by IVI of dexamethasone implant Ozurdex. **Conclusion.** Patients with nAMD (treatment-naïve) who received 5 IVI of brolucizumab demonstrated a significant improvement of morphological and functional parameters. Brolucizumab has shown efficacy in the treatment of nAMD despite a small risk of IOI.

Keywords: age-related macular degeneration, brolucizumab, anti-VEGH therapy, optical coherence tomography

For citation: Budzinskaya M.V., Plyukhova A.A., Andreeva Yu.S., Kurguzova A.G., Budzinskaya K.A. Experience with Brolucizumab Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):849–856. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-849-856

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) — прогрессирующее хроническое многофакторное заболевание сетчатки, которое приводит к нарушению зрения и слепоте у людей старше 60 лет [1]. Неоваскулярная форма ВМД (нВМД) характеризуется наличием хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ), в результате роста которой происходит накопление патологической жидкости в различных слоях сетчатки, что заканчивается нейродегенерацией [2]. «Золотым стандартом» лечения нВМД считают проведение интравитреальных инъекций (ИВИ) анти-VEGF-препаратов, на фоне которых удается сохранить зрение, причем у 30 % пациентов наблюдается значительное его улучшение. Тем не менее в 40–50 % случаев зрение не улучшается, а продолжает стремительно снижаться. Причиной снижения остроты зрения могут быть не только свойства используемого препарата, но и поздняя стадия заболевания, а также нерегулярность проводимых инъекций [3]. Большое количество визитов пациентов в клинику (как с диагностической, так и с лечебной целью) и отсутствие желаемого повышения остроты зрения — основная причина неудовлетворенности от анти-VEGF-терапии и стимул для поиска новых препаратов, позволяющих не только сохранить, но и улучшить зрительные функции при минимальной «инъекционной» нагрузке [4–6].

Недавно разработанная анти-VEGF-молекула — бролуцизумаб — продемонстрировала высокую проникающую способность, длительный срок действия, улучшение анатомических показателей и остроты зрения, что указывает на хорошие перспективы применения нового препарата в широкой клинической практике. Бролуцизумаб представляет собой гуманизированный одноцепочечный вариабельный фрагмент (scFv), который ингибирует VEGF-A. Учитывая молекулярную массу — около 26 кДа, можно сказать, что это самая маленькая из существующих анти-VEGF-молекул, используемых в офтальмологии [7–9]. Ожидается, что бролуцизумаб может снизить лечебную нагрузку за счет более длительных интервалов между инъекциями при устойчивом контроле заболевания. Несмотря на то что препарат зарегистрирован в России с 2020 г., пока не накоплено достаточно данных об эффективности и безопасности применения бролуцизумаба в широкой клинической практике [10–12].

Цель исследования: проанализировать эффективность и профиль безопасности интравитреальных инъекций бролуцизумаба у пациентов с неоваскулярной формой возрастной макулярной дегенерации в реальной клинической практике.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 21 пациент с впервые диагностированной экссудативной формой возрастной

макулярной дегенерации, из них 12 женщин, 9 мужчин, средний возраст — 73,5 ± 9,8 года.

Критерии включения в исследование: пациенты с впервые диагностированной экссудативной формой ВМД, ранее не получавшие ИВИ анти-VEGH-препарата.

Критерии исключения из исследования: наличие сопутствующей витреоретинальной патологии, значительные помутнения оптических сред, препятствующие объективной оценке глазного дна, наличие аутоиммунного заболевания или системного васкулита в анамнезе, внутриглазное воспаление в анамнезе, офтальмогипертензия или предшествующий диагноз глаукомы.

Один пациент через один месяц после 3 загрузочных доз был исключен из исследования в связи развитием воспалительного процесса.

Всем пациентам были проведены интравитреальные введения препарата Визкью (бролуцизумаб, «Novartis Pharma Stein, AG» (Швейцария), раствор для внутриглазного введения 120 мг/мл: 0,23 мл фл, рег. №: ЛП-006598 от 24.11.2020) в объеме 0,05 мл (0,5 мг). Инъекции выполняли в условиях операционной по стандартной методике. Первые 3 загрузочные ИВИ проводили стандартно с интервалом в 4 недели, затем через 16 недель от начала лечения оценивали активность заболевания. У пациентов без признаков активности интравитреальное введение препарата осуществляли каждые 12 недель (3 месяца). У пациентов с признаками активности введение препарата осуществляли каждые 8 недель (2 месяца). Критерии активности заболевания: снижение максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ), по данным оптической когерентной томографии: увеличение центральной толщины сетчатки (ЦТС), наличие субретинальной и интраретинальной жидкости (СРЖ, ИРЖ), жидкости под ретинальным пигментным эпителием (РПЭ).

Проводили оценку функциональных и морфологических данных до лечения, после выполнения загрузочных доз (3 ИВИ), после выполненной пятой ИВИ. Всего было выполнено 100 ИВИ бролуцизумаба.

Визометрию выполняли по общепринятой методике: монокулярно с максимальной коррекцией аметропии и с использованием таблиц Снеллена. Всем пациентам проводили биомикроскопию и офтальмоскопию для определения симптомов воспаления переднего и заднего сегмента глаза.

При помощи прибора Spectralis HRA+OCT «Heidelberg Engineering» (Германия) выполняли оптическую когерентную томографию (ОКТ) и ОКТ-ангиографию в стандартном режиме. По результатам ОКТ оценивали ЦТС, СРЖ, ИРЖ, высоту отслойки РПЭ. СРЖ определялась как гипорефлективная зона между нейросенсорным отделом сетчатки и слоем РПЭ, ИРЖ — как гипорефлективные зоны в нейроэпителии, отслойка РПЭ — в виде отделения базальной мембраны РПЭ от внутреннего коллагенового слоя мембраны Бруха. По результатам ангио-ОКТ определялся тип хориоидальной неоваскуляризации. Анализ данных проводили до лечения, через три загрузочных ИВИ, через 5 ИВИ.

Внутриглазное давление (ВГД) измеряли точечным контактным тонометром ICare Pro до интравитреального введения, через 1 и 30 минут после ИВИ.

Фоторегистрацию глазного дна выполняли при наличии признаков внутриглазного воспаления на приборе «Topcon» (Япония).

Математическая и статистическая обработка полученных данных осуществлена с использованием статистической программы SPSS 23.3. Количественные переменные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение. Статистическую значимость изменения данных по сравнению с исходным уровнем анализировали с помощью парного *t*-критерия при нормальном распределении или критерия Уилкоксона при распределении, отличном от нормального. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний период наблюдения за пациентами составил 31 ± 2,5 недели, средний интервал после 3-х загрузочных доз перед 4 ИВИ — 8,4 ± 1,2 недели, средний интервал между 4 и 5 ИВИ — 10,7 ± 1,9 недели. На фоне проводимого лечения наблюдалось статистически значимое повышение МКОЗ после 3 ИВИ и после 5 ИВИ препарата бролуцизумаб ($p < 0,001$), что можно объяснить резорбцией отека и уменьшением ЦТС ($p < 0,001$), а также уменьшением высоты отслойки РПЭ ($p < 0,001$) (табл. 1). Наибольшее уменьшение ЦТС и отслойки РПЭ наблюдалось после загрузочных ИВИ. На рисунке 1 отражены морфологические изменения макулярной зоны сетчатки по данным ОКТ на фоне лечения бролуцизумабом:

Таблица 1. Морфофункциональные изменения у пациентов на фоне терапии бролуцизумабом

Table 1. Morphological and functional changes in patients treated with brolucizumab

Параметры / Parameters	До лечения / Before treatment	После 3 ИВИ / After 3 IVI	После 5 ИВИ / After 5 IVI	*P*-value (до и через 3 ИВИ) / (before and after 3 IVI)*	*P*-value (до и через 5 ИВИ)) / (before and after 5 IVI)*
МКОЗ / BCVA	0,30 ± 1,50	0,44 ± 1,80	0,47 ± 1,80	<0,001	<0,001
ЦТС, мкм / central macular thickness, μm	463,2 ± 186,5	279,0 ± 68,9	276,3 ± 59,4	<0,001	<0,001
Высота отслойки РПЭ, мкм / /PED height, μm	343,6 ± 211,7	169,1 ± 168,8	150,9 ± 154,1	<0,001	<0,001

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); МКОЗ — максимальная корригированная острота зрения; $M \pm \sigma$ — среднее значение ± стандартное отклонение.
Note: * — differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$); BCVA — best-corrected visual acuity; $M \pm \sigma$ — mean value ± standard deviation.

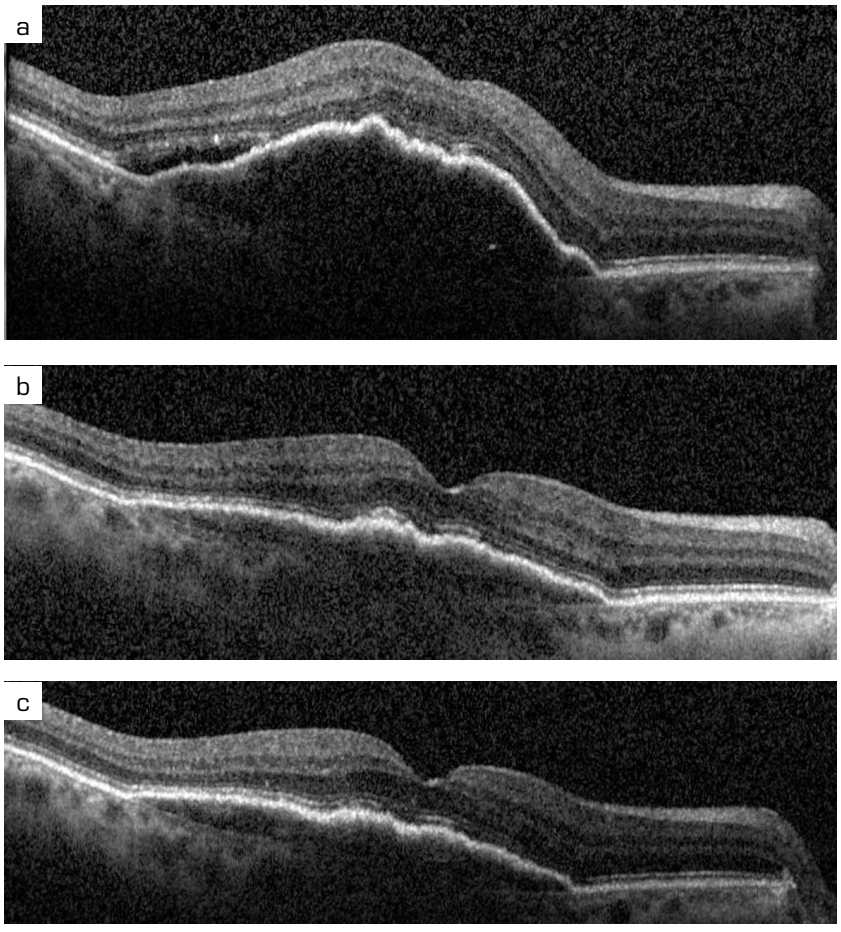


Рис. 1. ОКТ макулярной области сетчатки правого глаза: a — до лечения; b — после 3 ИВИ бролуцизумаба; c — после 5 ИВИ бролуцизумаба

Fig. 1. OCT of the right eye: a — before treatment; b — after 3 IVI of brolucizumab; c — after 5 IVI of brolucizumab

до лечения ИРЖ отсутствует, определяется субретинальная жидкость, жидкость под РПЭ; после 3 ИВИ — резорбция субретинальной жидкости и жидкости под РПЭ; после 5 ИВИ (интервал между введениями 12 недель) — ИРЖ, СРЖ и жидкость под РПЭ отсутствуют.

Хориоидальная неоваскуляризация I типа определялась в 75 %, II типа — в 20 %, III типа — в 5 % случаев, этим можно объяснить более часто встречающуюся СРЖ (75 %) и жидкость под РПЭ (80 %) на старте терапии. Необходимо отметить, что после 3 ИВИ в наибольшей степени резорбировалась СРЖ, темпы резорбции ИРЖ и жидкости под РПЭ были одинаковыми. Эффективное проникновение молекулы бролуцизумаба через РПЭ может лежать в основе одинаковой резорбции как ИРЖ, так и жидкости под РПЭ (табл. 2). На рисунке 2 представлена динамика изменения различных типов жидкости по данным ОКТ у пациента с нВМД: до лечения определяются все виды жидкости (ИРЖ, СРЖ, жидкость под РПЭ), субретинальный гиперрефлективный материал; после 3 ИВИ бролуцизумаба и после 5 ИВИ (интервал между инъекциями 12 недель) отмечается резорбция ИРЖ, СРЖ и жидкости под РПЭ, парафовеально определяется субретинальная гиперрефлективная ткань (фиброз).

При оценке безопасности проводили мониторинг внутриглазного давления. После первой интравитреальной инъекции среднее ВГД до ИВИ составляло 14,9 ± 1,1 мм рт. ст., ВГД через 1 мин после ИВИ повысилось до 40,7 ± 6,6 мм рт. ст. ($p < 0,001$). Через 30 минут после ИВИ ВГД снизилось до 17,2 ± 1,5 мм рт. ст. Вариабельность подъема ВГД после 3-й инъекции: среднее ВГД до ИВИ составило 14,9 ± 0,9 мм рт. ст., через 1 мин после ИВИ — 40,8 ± 6,6 мм рт. ст. ($p < 0,001$), через 30 минут после ИВИ — 17,2 ± 1,8 мм рт. ст. Изменения ВГД после 5-й инъекции: среднее ВГД до ИВИ составило 14,9 ± 1,9 мм рт. ст., через 1 мин после ИВИ — 40,9 ± 6,7 мм рт. ст. ($p < 0,001$), через 30 минут после ИВИ — 18,0 ± 1,8 мм рт. ст.

За период исследования у одного пациента был зарегистрирован ретиноваскулит с окклюзией верхне-височной и верхне-носовой ветви центральной артерии сетчатки, обнаруженный через 16 недель после начала лечения. Внутриглазное воспаление (ВГВ) было купировано интравитреальным введением дексаметазона в виде депо-капсул «Озурдекс» и не сопровождалось утратой зрения. МКОЗ до начала лечения — 0,5, через 16 недель — 0,5, через 32 недели — 0,5. На рисунке 3

Таблица 2. Динамика различных видов жидкости в сетчатке на фоне терапии бролуцизумабом

Table 2. Changes in the types of retinal fluid during therapy with brolucizumab

Признак / Sign	До лечения / Before treatment	После 3 ИВИ / After 3 IVI	После 5 ИВИ / After 5 IVI	*p*-value (до и через 3 ИВИ) / (before and after 3 IVI)*	*p*-value (до и через 5 ИВИ) / (before and after 5 IVI)*
ИРЖ / IRF (%)	8 (40 %)	3 (15 %)	2 (10 %)	0,02	0,01
СРЖ / CRF (%)	16 (80 %)	4 (20 %)	2 (10 %)	<0,001	<0,001
Жидкость под РПЭ / Fluid under RPE (%)	15 (75 %)	10 (50 %)	8 (40 %)	0,02	0,005

Примечание: * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$); $M \pm \sigma$ — среднее значение ± стандартное отклонение.
Note: * — differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$); $M \pm \sigma$ — mean value ± standard deviation.

представлены фотографии глазного дна пациента с развившимся ВГВ после ИВИ бролуцизумаба: через 16 недель от начала лечения бролуцизумабом (начало развития ВГВ) определялись отложение экссудата, штрихообразные геморрагии, воспалительные муфты по сосудам верхней-височной и верхней-носовой аркады, стушеванность границ диска зрительного нерва. Через 1 месяц после интравитреального введения Озурдекса отмечалась частичная резорбция экссудата, воспалительные муфты по сосудам верхней-височной и верхней-носовой аркады уменьшились на фоне лечения; через 4 месяца сохранялись остаточные штрихообразные воспалительные муфты по сосудам верхне-височной аркады. На рисунке 4 представлены данные ОКТ макулярной области сетчатки правого глаза пациента с развившимся ВГВ после ИВИ бролуцизумаба: до начала лечения бролуцизумабом определялась субретинальная жидкость, жидкость под РПЭ; после 16 недель от начала лечения бролуцизумабом ИРЖ, СРЖ, жидкость под РПЭ отсутствовала; через 4 месяца после интравитреального введения Озурдекса ИРЖ, СРЖ, жидкость под РПЭ отсутствовали.

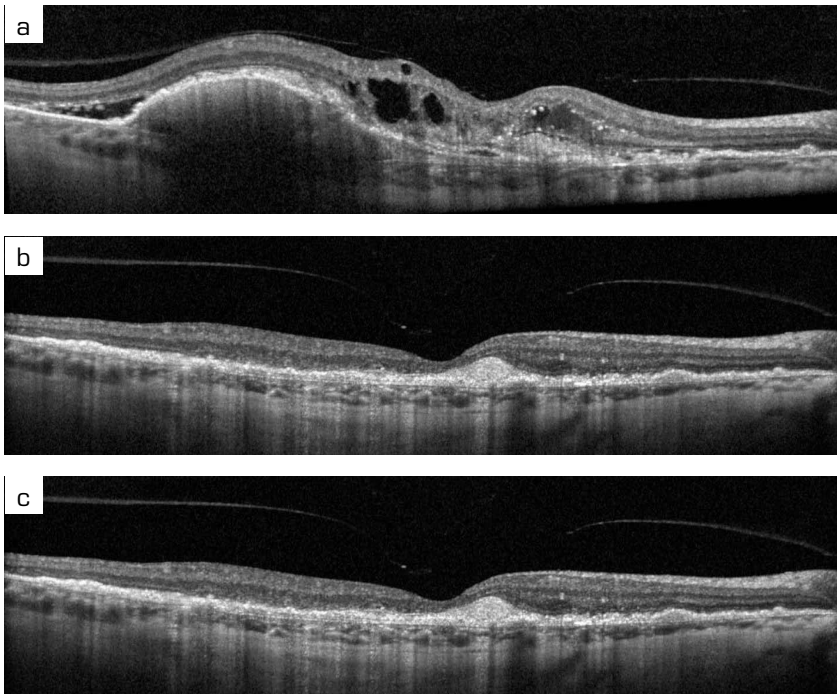


Рис. 2. ОКТ макулярной области сетчатки правого глаза: a — до лечения; b — после 3 ИВИ бролуцизумаба; c — после 5 ИВИ бролуцизумаба

Fig. 2. OCT of the right eye: a — before treatment; b — after 3 IVI of brolucizumab; c — after 5 IVI of brolucizumab

ОБСУЖДЕНИЕ

В наше исследование был включен 21 пациент с впервые выявленной нВМД, однако 1 пациент после 3 ИВИ анти-VEGH-препарата был исключен в связи с развитием внутриглазного воспаления. Проанализированы результаты 20 пациентов, которым было проведено 5 ИВИ бролуцизумаба. После 3 загрузочных доз у 5 пациентов (25 %) удалось увеличить интервал между инъекциями до 12 недель, после 4 ИВИ у 14 пациентов (70 %) интервал между инъекциями составил 12 недель и у 6 пациентов (30 %) — 8 недель. Полученные данные согласуются с исследованиями HAWK и HARRIER, в которых на 16-й неделе активность заболевания определялась в 34,5 и 32,2 % случаев соответственно, более чем в 50 % случаев в обоих исследованиях межинъекционный интервал составил 12 недель на протяжении 48 недель [13].

При анализе полученных данных наблюдалось значительное улучшение МКОЗ вместе с заметным

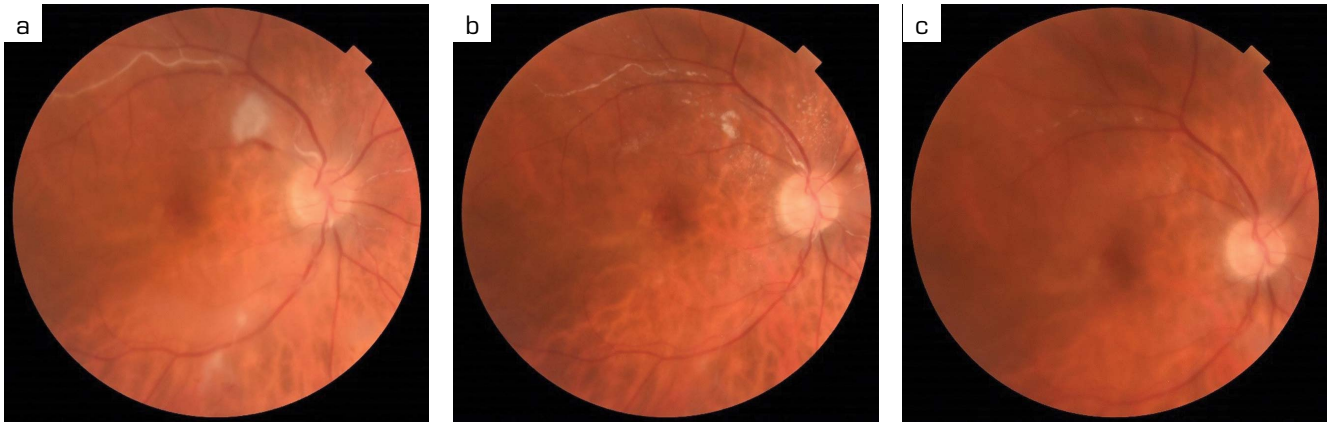


Рис. 3. Фотография глазного дна пациента с развившимся внутриглазным воспалением после ИВИ бролуцизумаба: a — после 16 недель от начала лечения; b — через 1 месяц после ИВИ Озурдекса; c — через 4 месяца после ИВИ Озурдекса

Fig. 3. Fundus photograph of a patient with intraocular inflammation after IVI of brolucizumab: a — 16 weeks after the start of treatment with brolucizumab; b — 1 month after IVI of Ozurdex; c — 4 months after IVI of Ozurdex

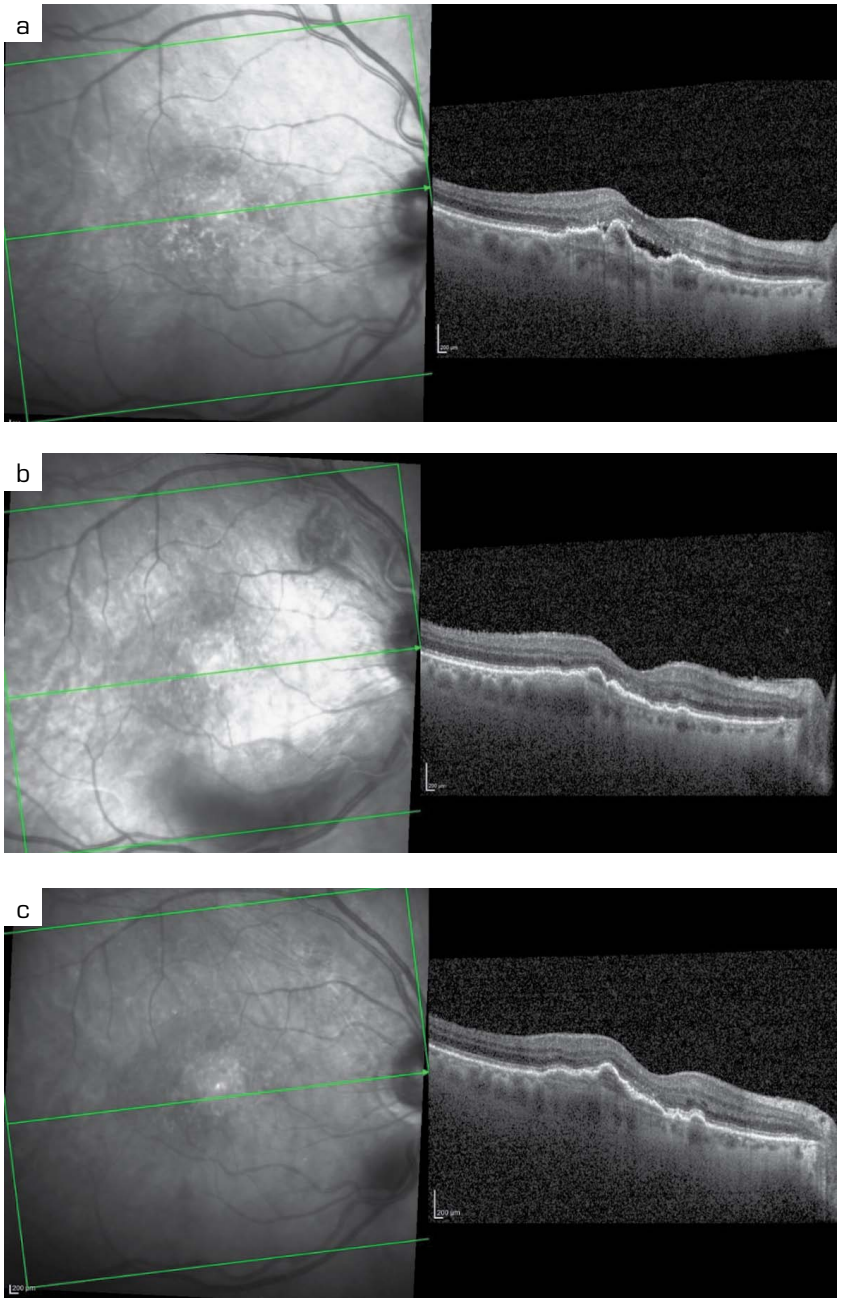


Рис. 4. ОКТ макулярной области сетчатки правого глаза пациента с развившимся ВГВ после ИВИ бролуцизумаба: a — до начала лечения; b — после 16 недель от начала лечения бролуцизумабом; c — через 4 месяца после интравитреального введения Озурдекса

Fig. 4. OCT of the right eye patient with intraocular inflammation after IVI of brolucizumab: a — before treatment; b — 16 weeks after the start of treatment with brolucizumab; c — 4 months after intravitreal injection of Ozurdex

снижением ЦТС. Детальная томографическая оценка показала уменьшение количества интра- и субретинальной жидкости, а также размеров отслойки РПЭ.

В исследованиях HAWK и HARRIER бролуцизумаб продемонстрировал сравнимую с афлиберцептом эффективность в отношении остроты зрения через 96 недель. В этих испытаниях конечное улучшение зрения, отмеченное при ИВИ 6 мг бролуцизумаба, составило 5,9 и 6,1 буквы по стандартным таблицам ETDRS соответственно [13]. В исследовании Bilgic и соавт. также отмечалась улучшение показателей остроты зрения на фоне лечения препаратом бролуцизумаб у нативных пациентов [14].

Проведенное нами исследование в условиях реальной клинической практики демонстрирует определенную тенденцию к улучшению показателей всех биомаркеров активности заболевания по данным ОКТ после применения препарата бролуцизумаб. Полученные данные согласуются с результатами исследований HAWK и HARRIER, в которых в группе с бролуцизумабом уменьшение СРЖ и жидкости под РПЭ достигало 30 %. Доля глаз с ИРЖ и СРЖ на 96-й неделе в исследовании HAWK составила 24 % для 6 мг бролуцизумаба и 37 % для афлиберцепта; в HARRIER — 24 % для бролуцизумаба 6 мг и 39 % для афлиберцепта [13].

Серьезное нежелательное явление возникло у 1 пациента через 16 недель от начала лечения препаратом бролуцизумаб — ретиноваскулит с окклюзией верхне-височной и верхне-носовой ветви центральной артерии сетчатки. Как следует из рисунков 3 и 4, данные ОКТ не дают информации о развитии ВГВ, а отражают положительную динамику в плане резорбции СРЖ и жидкости под РПЭ. Наличие ВГВ подтверждается проведением офтальмоскопии и выявлением признаков воспаления на глазном дне. Внутриглазное воспаление было полностью купировано ИВИ дексаметазона в составе депо-капсулы «Озурдекс». Поскольку острота зрения у пациентов с ВМД снижена, а ОКТ-картина не дает полной информации о развитии воспаления, всем пациентам после ИВИ необходимо проводить офтальмоскопию. В нашем исследовании частота воспалительных реакций составила 4,7 %, что несколько превышало данные клинических исследований HAWK и HARRIER (4 %), но воспаление было купировано и не повлияло на МКОЗ пациента [13]. В исследовании SWIFT было показано, что у 12,4 % из 207 пациентов при ИВИ бролуцизумаба отмечалось внутриглазное воспаление, в то время как Enriquez и соавт. обнаружили, что у 8,1 % из 172 изученных глаз наблюдалось данное нежелательное явление.

Профилактика, ранняя диагностика и своевременное адекватное лечение внутриглазного неинфекционного

воспаления — основная задача при использовании анти-VEGF-препаратов. При назначении анти-VEGF-терапии и, в частности, препарата бролуцизумаб необходимо взвешивать факторы, определяющие отношение польза/риск. Следует тщательно собирать жалобы и анамнез пациента с акцентом не только на оперативные вмешательства по поводу заболеваний глаз, но и на все заболевания, имеющиеся в анамнезе. Важно выявлять пациентов с наличием в анамнезе предшествующего ВГВ и/или окклюзии сосудов сетчатки, которые относятся к факторам повышенного риска. Необходимо проведение биомикроскопии глаза для исключения инфекционно-воспалительных процессов, наличие которых является противопоказанием к ИВИ. Тщательное наблюдение пациентов, включающее не только ОКТ, но и офтальмоскопию, в первые месяцы после лечения необходимо для выявления потенциальных признаков воспаления, т.к. большинство нежелательных явлений (НЯ) развивается в первые 6 месяцев. Необходимо также информирование пациентов о симптомах, требующих особенного внимания. В случае развития НЯ следует немедленно начинать интенсивное лечение ВГВ с использованием стандартной терапии в соответствии с официальными рекомендациями [15–17].

У всех пациентов определялось значительное повышение ВГД сразу после инъекции (1 мин.) с нормализацией ВГД через 30 мин., однако не было отмечено тенденции к повышению ВГД в период наблюдения. Полученные данные согласуются с результатами Bilgic и соавт., в соответствии с которыми ни у одного из пациентов, включенных в исследование, не было отмечено повышения ВГД в процессе мониторинга [14].

К основным ограничениям данного исследования можно отнести малую выборку пациентов, небольшой период наблюдения. В дальнейшем планируется публикация отдаленных результатов исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с нВМД на фоне 5 ИВИ анти-VEGH-препарата наблюдались статистически значимые улучшения морфофункциональных показателей. Несмотря на небольшой риск нежелательных явлений, ИВИ бролуцизумаба показали эффективность в первичной терапии нВМД. Необходим более длительный опыт применения данного препарата с большим размером выборки для оценки профиля безопасности.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Будзинская М.В. — концепция и дизайн исследования; написание текста; научное редактирование.
Плюхова А.А. — написание текста; техническое редактирование; сбор и обработка материала.
Андреева Ю.С. — написание текста; сбор и обработка материала; статистическая обработка; оформление библиографии; подготовка иллюстраций.
Кургузова А.А. — написание текста; сбор и обработка материала.
Будзинская К.А. — написание текста; подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Mitchell P., Liew G., Gopinath B., Wong T.Y. Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2018;392:1147–1159. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31550-2
2. Bakri S.J., Thorne J.E., Ho A.C. Safety and efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapies for neovascular age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2019;126:55–63. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.07.028
3. Oca A.I., Pérez-Sala A., Ochoa R., Velilla S., Peláez R., Larráyoz I.M. Predictive Biomarkers of Age-Related Macular Degeneration Response to Anti-VEGF Treatment. *J. Pers. Med.* 2021;11:1329. DOI: 10.3390/jpm11121329
4. Зайцева О.В., Нероева Н.В., Охоцимская Т.Д., Бобыкин Е.В. Современный взгляд на проблему недостаточной эффективности антиангиогенной терапии возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии.* 2022;138(1):90–99. [Zaytseva O.V., Neroeva N.V., Okhotsimskaya T.D., Bobykin E.V. Current view on the issue of insufficient effectiveness of anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii* 2022;138(1):90–99 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma202213801190
5. Файзрахманов Р.Р. Анти-VEGF-терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: от рандомизированных исследований — к реальной клинической практике. *Российский офтальмологический журнал.* 2019;12(2):97–105. [Fayzrakhmanov R.R. Anti-VEGF therapy of neovascular age-related macular degeneration: from randomized trials to routine clinical practice. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2019;12(2):97–105 (In Russ.)]. DOI: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-97-105
6. Бобыкин Е.В., Коротких С.А., Крохалев В.Я., Буслаев Р.В., Береснева Н.С., Морозова О.В. Антиангиогенная терапия «влажной» возрастной макулярной дегенерации: анализ причин отказа пациентов от последующего наблюдения. *Вестник офтальмологии.* 2021;137(2):66–74. [Bobykin E.V., Korotkikh S.A., Krokhalev V.Ya., Buslaev R.V., Beresneva N.S., Morozova O.V. Anti-VEGF therapy of wet age-related macular degeneration: analysis of patients lost to follow-up. *Annals of Ophthalmology* = *Vestnik oftal'mologii.* 2021;137(2):66–74 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma202113702166
7. Brown D.M., Emanuelli A., Bandello F. KESTREL and KITE: 52-week results from two Phase III pivotal trials of brolucizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2022;238:157–172. DOI: 10.1016/j.ajo.2022.01.004
8. Nguyen Q.D., Das A., Do D.V. Brolucizumab: Evolution Through Preclinical and Clinical Studies and the Implications for the Management of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2020;127:963–976. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.12.031
9. Tietz J., Spohn G., Schmid G., Konrad J., Jampen S., Maurer P. Affinity and potency of RTH258 (ESBA1008), a novel inhibitor of vascular endothelial growth factor A for the treatment of retinal disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56 (Abstract 150).
10. Куликов А.Н., Мальцев Д.С., Малафеева А.Ю. Первый опыт применения бролуцизумаба в лечении неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология* 2022;22(2):108–115. [Kulikov A.N, Maltsev D.S.,. Malafeeva A.Yu. The first experience with brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. Clinical Ophthalmology = *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya* 2022;22(2):108–115 (In Russ.)]. DOI: 10.32364/2311-7729-2022-22-2-108-115
11. Sharma A., Kumar N., Parachuri N. Brolucizumab-early real-world experience: BREW study. *Eye (Lond).* 2021;35(4):1045–1047. DOI: 10.1038/s41433-020-1111-x
12. Будзинская М.В.., Плюхова А.А., Алхарки Л. Наш первый опыт применения препарата бролуцизумаб. *Современные технологии в офтальмологии.* 2022;1:284–286. [Budzinskaya M.V., PlyukhovaA.A., Alkhari L. Our first experience with intravitreal injection of brolucizumab. Modern technologies in ophthalmology = *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii.* 2022;1:284–286 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/2312-4911-2022-1-284-286
13. Dugel P.U., Koh A., Ogura Y. HAWK and HARRIER: Phase 3, multicenter, randomized, double-masked trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2020;127(1):72–84. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.04.017
14. Bilgic A., Kodjikian L., March de Ribot F. Real-world experience with brolucizumab in wet age-related macular degeneration: the REBA study. *J Clin Med.* 2021;10(13):2758. DOI: 10.3390/jcm10132758
15. Bulirsch L.M., Saßmannshausen M., Nadal J., Liegl R., Thiele S., Holz F.G. Short-term real-world outcomes following intravitreal brolucizumab for neovascular AMD: SHIFT study. *Br J Ophthalmol.* 2021;bjophthalmol-2020-318672. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-3186722
16. Enríquez A.B., Baumal C.R., Crane A.M. Early experience with brolucizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2021;139(4):441–448. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.7085
17. Holz F.G., Iida T., Maruko I., Sadda S.R. A consensus on risk mitigation for brolucizumab in neovascular age-related macular degeneration: patient selection, evaluation, and treatment. *Retina.* 2022 Sep 1;42(9):1629–1637. DOI: 10.1097/IAE.0000000000003556

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Будзинская Мария Викторовна
доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, заведующая отделом патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-5507-8775

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Плюхова Анна Анатольевна
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-7390-759X

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Андреева Юлия Сергеевна
аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-8319-926X

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Кургузова Александра Геннадьевна
кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-3990-4491

ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Будзинская Кристина Алексеевна
студентка
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-9274-4159

ABOUT THE AUTHORS

Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases
Budzinskaya Maria V.
MD, head of the Retina and optic nerve pathology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-5507-8775

Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases
Plyukhova Anna A.
PhD, research officer of the Retina and optic nerve pathology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
https://orcid.org/0000 0002 7390 759X

Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases
Andreeva Yuliya S.
postgraduate of the Retina and optic nerve pathology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-8319-926X

Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases
Kurguzova Aleksandra G.
PhD, research officer of the the Retina and optic nerve pathology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-3990-4491

Pirogov Russian National Research Medical University
Budzinskaya Kristina A.
student
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-9274-4159

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-857-863

поступила 13.09.22
was received 13.09.22

Современные аспекты применения глазных капель на основе пиреноксина для лечения и профилактики катаракты в практике врача-офтальмолога



И.А. Добромыслов

Сэндзю Фармацевтикал Ко., Лтд
3-1-9, Кавара-мати, Тюо-ку, Осака, 541-0048, Япония

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(4):857–863**

Одной из основных причин слабовидения и обратимой слепоты является катаракта — помутнение хрусталика, основной причиной которого является деградация прозрачных хрусталиковых масс в процессе естественного старения. Несмотря на хорошо развитую технологию хирургии катаракты, существует ряд факторов, которые приводят к увеличению числа пациентов с возрастной катарактой. Целью настоящего обзора является расширение лечебного арсенала врача-офтальмолога, прежде всего амбулаторно-поликлинического звена, в части медикаментозного воздействия и профилактики возрастной катаракты, снятие ряда вопросов и раскрытие избранных аспектов, посвященных разработке и возможностям глазных капель Каталин® (пиреноксин). Пиреноксин — малая молекула с научно обоснованным и изученным механизмом действия, препарат Каталин® применяется в разных регионах на протяжении десятков лет. Препарат был разработан в Японии компанией "Senju Pharmaceutical Co", которая производит его в Японии на собственном предприятии в соответствии с высокими стандартами качества. Глазные капли Каталин® являются оригинальным препаратом, они не содержат бензалконий хлорид и имеют особую форму выпуска. Пиреноксин в виде глазных капель обладает доказанными в рамках исследований эффективностью и безопасностью для консервативной терапии возрастной катаракты. В статье приводятся данные о проведенных в Японии и Германии клинических исследованиях пиреноксина и их результатах, полученных при участии нескольких тысяч пациентов. О высоком профиле безопасности препарата Каталина® свидетельствуют периодические отчеты по безопасности, в которые включены данные от не менее чем 1 млн пациентов. В обзоре приведены данные о положительном влиянии Каталина® на не самые очевидные процессы, например способность к замедлению развития пресбиопии, снижение частоты и тяжести осложнений после факоэмульсификации катаракты и после витрэктомии. Отмечается роль глазных капель Каталин® при ожидании планового хирургического лечения катаракты, которое может быть отсрочено по ряду причин, а также вопрос об изменении статуса препарата на безрецептурный, что делает его более доступным для пациентов.

Ключевые слова: Каталин, катаракта, пиреноксин, консервативное лечение, хрусталик, пресбиопия

Для цитирования: Добромыслов И.А. Современные аспекты применения глазных капель на основе пиреноксина для лечения и профилактики катаракты в практике врача- офтальмолога. *Офтальмология.* 2022;19(4):857–863. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-857-863

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Modern Aspects of Use of Pirenoxine Eye Drops for the Treatment and Prevention of Cataracts in the Practice of an Ophthalmologist

I.A. Dobromyslov

Senju Pharmaceutical Co., Ltd
3-1-9, Kawara-machi, Chuo-ku, Osaka, 541-0048, Japan

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):857–863**

One of the main causes of low vision and reversible blindness is cataract- clouding of the lens, one of the main causes of which is the degradation of transparent lens within natural aging. Despite the well-developed technology of cataract surgery, there are a number of factors that are increasing in the number of patients with age-related cataracts. The purpose of this review is to clarify the arsenal of an ophthalmologist, primarily an outpatient clinic, in terms of drug treatment and prevention of age-related cataracts, removing a number of issues and disclosing selected aspects devoted to the development and capabilities of eye drops Catalin® (pirenoxine). Being a small molecule Catalin® has scientifically justified and studied mechanism of action, the drug has been used in different regions for decades. The drug was developed in Japan by Senju Pharmaceutical Co, that manufactures it in Japan at its own plant in accordance with high quality standards. Catalin® eye drops are an original drug, they do not contain benzalkonium chloride and have a specific formulation. Pirenoxine eye drops has proven efficacy and safety shown within the number of clinical studies for the conservative treatment of age-related cataracts. The article provides data on clinical trials of pirenoxine conducted in Japan and Germany and their results obtained with the participation of several thousand patients. Periodic safety reports that include data from at least 1 million patients demonstrate the high safety profile of Catalin®. The data about the positive influence of Catalin® on the processes that are different from age-related cataract like the ability to slow down the development of presbyopia, reducing the frequency and severity of complications after cataract phacoemulsification and after vitrectomy is being discussed within the article. The role of Catalin® eye drops when waiting for planned surgical treatment of cataracts that might be delayed for a number of reasons is noted, as well as changing the status of the drug to OTC which makes it more accessible to patients.

Keywords: Catalin, cataract, pirenoxine, conservative treatment, lens, presbyopia

For citation: Dobromyslov I.A. Modern Aspects of Use of Pirenoxine Eye Drops for the Treatment and Prevention of Cataracts in the Practice of an Ophthalmologist. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):857–863. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-857-863

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

There is no conflict of interests

Данный обзор предназначен для врачей-офтальмологов, прежде всего амбулаторно-поликлинического звена, а также семейных врачей, врачей общей практики и офтальмохирургов. Цель публикации — расширение арсенала врача в части консервативного лечения и профилактики возрастной катаракты, снятие ряда вопросов и раскрытие избранных аспектов, посвященных разработке и лечебным возможностям глазных капель Каталин® (пиреноксин).

Катаракта — помутнение хрусталика, приводящее к снижению зрения, является весьма распространенным заболеванием и одной из причин слабовидения и обратимой слепоты. Распространенность катаракты в популяции различна и зависит от возраста (катаракта обнаруживается уже у каждого шестого человека в возрасте старше 40 лет), от пола (диагноз устанавливается чаще у женщин), от качества и доступности оказания медицинской помощи (3,36 % для городского населения и 3,63 % для сельского в Российской Федерации). К росту числа пациентов с катарактой приводят увеличение продолжительности жизни и ряд трудностей в своевременном оказании хирургической помощи [1, 2].

Действующим веществом препарата Каталин® является пиреноксин, химическая формула 1-Гидрокси-5-оксо-5Н-пиридо[3,2-а]феноксазин-3-карбоновая кислота (в виде натриевой соли). В ряде химических справочников названия «каталин» и «пиреноксин» употребляются как синонимы (могут встречаться еще такие обозначения, как натрия каталин, натрия пиреноксин и другие). Пиреноксин в медицине применяется только в виде глазных капель и не входит в состав иных лекарственных средств. Аналогов или близких производных молекулы пиреноксина, которые имели бы прикладное назначение, не определено, поэтому по своей химической структуре и области применения пиреноксин можно считать самостоятельным и уникальным химическим соединением. По анатомо-терапевтически-химической (АТХ) классификации пиреноксин имеет код S01XA, катаракты, средство лечения, раздел «прочие препараты для лечения заболеваний глаз» [3].

По химической структуре пиреноксин относится к ароматическим полициклическим соединениям, является дальним производным феноксазина. Для солей группы феноксазина характерно яркое оранжевое окрашивание; в частности, пиреноксин имеет желтовато-коричневый цвет [4]. Производными феноксазина являются также антибиотики группы актиномицина и синтетические красители; структура пиреноксина напоминает коричнево-красный пигмент ксантоматин, принадлежит к семейству так называемых

оммохромов, является производным аминокислоты триптофан и определяет окраску глаз и крыльев у некоторых насекомых. Молекула пиреноксина содержит двойные связи между атомом кислорода и одним из ароматических бензольных колец (рис. 1); такая структура схожа с молекулами хиноидных соединений, для которых также характерно наличие углеродного бензольного кольца и двойные связи с атомами кислорода, так называемая хиноидная группировка (рис. 2) [5]. Забегая вперед, стоит отметить, что механизмом действия пиреноксина в отношении замедления прогрессирования катаракты является конкурентное ингибирование взаимодействия хиноидных соединений с растворимыми протеинами вещества хрусталика, схожесть химического строения этих молекул может влиять на степень конкурентного взаимодействия. Брутто-формула пиреноксина — $C_{16}H_8N_2O_5$, молярная масса — 308,24 г/моль.

Производство фармацевтической субстанции пиреноксин для препарата Каталин® находится там же, где и производство готовой лекарственной формы, — в Японии на заводе компании "Senju Pharmaceutical Co., Ltd." в префектуре Хиого на заводе Fukusaki (рис. 3). Производство сертифицировано регуляторными органами Японии и Российской Федерации в части Надлежащей производственной практики (GMP).

Стабильность водного раствора пиреноксина ограничена, поэтому в Российской Федерации препарат

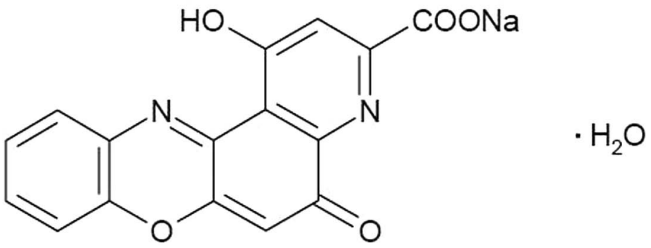


Рис. 1. Химическая структура пиреноксина: натриевая соль пиреноксина [6]

Fig. 1. Chemical structure of pirenoxine [6]

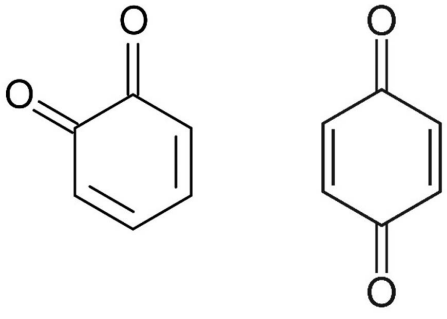


Рис. 2. Двойные связи с атомами кислорода в молекулах о- и п-бензохинона

Fig. 2. Double bonds with oxygen atoms in o- and p-benzoquinone molecules

Каталин® продается в достаточно необычной форме выпуска — «таблетки для приготовления глазных капель» [3], в реальности представляя набор из 15 мл растворителя во флаконе и растворимой таблетки, содержащей 0,75 мг пиреноксина в блистере (рис. 4); в таком виде препарат может храниться до 5 лет. Таблетку необходимо растворить непосредственно перед началом применения и использовать полученный раствор в течение 20 дней. Разделение твердой и жидкой фазы и ограниченный срок годности готового раствора необходимы для сохранения достаточной концентрации лекарственного средства, которая может снижаться со временем,



Рис. 3. Фармацевтический завод Фукусаки, Япония (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.). Источник: https://www.senju.co.jp/english/about/production.html

Fig. 3. Fukusaki pharmaceutical plant, Japan (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.). Source: https://www.senju.co.jp/english/about/production.html



Рис. 4. Глазные капли Каталин®, содержимое картонной упаковки (фото автора)

Fig. 4. Catalin® eye drops, the contents of carton box (photo made by author)

и, соответственно, параметров его безопасности и эффективности. В ряде других стран препарат поставляется в таком же виде, но вместо таблетки блистер содержит мелкие гранулы; время растворения твердой фазы в этом случае не отличается. Готовый к применению раствор имеет желтый цвет и содержится в специальном флаконе с капельницей. Объем готового препарата достаточен, даже если Каталин® будет применяться пациентом для лечения обоих глаз с максимальной рекомендованной частотой (5 раз в день).

Днем рождения Каталина® считается 25 августа 1958 г. — в этот день новый оригинальный препарат был зарегистрирован в Японии "Senju Pharmaceutical". На территории СССР пиреноксин появился в 1984 году [6] под торговым наименованием Сенкаталин; на тот момент его представляла другая японская компания. Препарат вызвал определенный интерес и исследовался, в том числе в комбинации с другими лекарственными средствами, для лечения катаракты [7]. С 2008 года под торговым наименованием Каталин® препарат представлен в Российской Федерации японской компанией "Senju Pharmaceutical Co., Ltd.", которая является и разработчиком, и производителем, и владельцем регистрационного удостоверения. Препарат получил распространение и в других странах и регионах. Пиреноксин в виде глазных капель для лечения катаракты представлен под различными торговыми наименованиями: Clarvisol, Clarvisor, Clarvisan, Pirfalin, Kary Uni и др. Каталин® получил регистрацию в Японии (1958), Португалии (1969), Испании (1970), Греции (1971), Италии (1979), Германии (1985), Польше (1991); к марту 2007 г. глазные капли с пиреноксином были одобрены во многих странах мира (в том числе в Китае, Индонезии, на Филиппинах, в Индии, Сингапуре, Таиланде, Малайзии, Тайване, Гонконге, Египте, Пакистане, Кувейте, Мальте, Мексике, Бразилии и Аргентине).

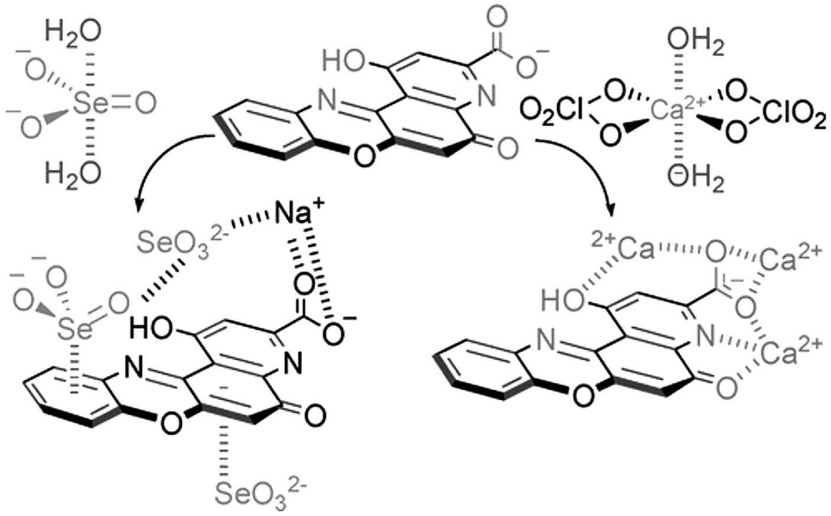


Рис. 5. Связывание ионов Ca и Se молекулой пиреноксина [17]

Fig. 5. Binding of Ca and Se ions by pirenoxine molecule [17]

Теорий и механизмов развития катаракты предложено достаточно много [8], данный обзор не ставит своей целью изучение их всех. В данной публикации представлено краткое содержание хиноидной теории возникновения катаракты и ряда других механизмов, которых касались исследователи в ходе изучения действия пиреноксина.

Первой и опорной публикацией считается статья группы японских исследователей (S. Ogino и соавт.) [9], появившаяся в 1957 году в Американском офтальмологическом журнале. В статье, объемной и насыщенной иллюстрациями, авторы впервые описали гистопатологические изменения хрусталика под действием различных веществ группы хинонов. Перед этим в 1955–1957 гг. авторы последовательно опубликовали ряд статей, также посвященных причинам возникновения катаракты под влиянием аллоксан-индуцированного сахарного диабета, нафталина, тирозина, триптофана и динитрофенола [10–15]. Исследования проводились в медицинском университете города Осака, Япония. Исследователи обнаружили, что под влиянием перечисленных веществ одновременно с развитием катаракты в моче испытуемых животных были обнаружены хиноны (бета-нафтохинон, бензохинон-ацетиловая кислота и др.), что привело к исследованию влияния бета-нафтохинона, р-хинониминкарбоксиловой кислоты и 2-амино-р-хинонимина на развитие катаракты. Авторы указывали на появление данных соединений как на результат аномального метаболизма ароматических аминокислот (триптофана и тирозина) и на последствия сахарного диабета и недостатка аскорбиновой кислоты. Таким образом появилась хиноидная теория, подразумевающая коагуляцию, денатурацию, деградацию и окисление растворимого вещества хрусталика и его переход в нерастворимую форму под влиянием различных эндогенных веществ из группы хинонов, что, в свою очередь, приводит к помутнению вещества хрусталика и развитию катаракты. Суть антикатарактального действия пиреноксина в рамках хиноидной теории заключается в конкурентном ингибировании хиноидных групп, что тем самым предотвращает переход водорастворимого протеина хрусталика в нерастворимый и, соответственно, замедляет помутнение хрусталика и снижение остроты зрения.

Стоит отметить, что на этом изучение свойств пиреноксина не закончилось. В частности, среди антикатарактальных механизмов пиреноксина различные авторы рассматривали конкурентное ингибирование сульфгидрильных (SH-) групп хинонов и его антигликемический эффект [16], подобный бигуанидам. Помимо этого, была выявлена защитная роль пиреноксина в отношении

замедления помутнения вещества хрусталика путем связывания ионов кальция и селена (рис. 5) [17], а также защиты от коротковолнового ультрафиолетового излучения (UVC) [18]; была отмечена антиоксидантная роль пиреноксина в части защиты от перекисного окисления липидов [19]. Иными словами, механизм действия пиреноксина в отношении лечения катаракты может рассматриваться как комплексный и не ограничиваться только хиноидными взаимодействиями.

Показанием к применению препарата Каталин® является старческая катаракта (код заболевания H25 согласно МКБ-10). Концентрация действующего вещества пиреноксин в препарате Каталин® составляет 0,05 мг/мл (0,005 %). Среди вспомогательных веществ в составе растворителя содержатся борная кислота (смазывающий и буферный агент), метил- и пропилгидроксибензоат (в качестве антисептика и консерванта) и таурин в низкой концентрации в качестве разбавителя. Препарат Каталин® не содержит бензалконий хлорид.

Кратность применения препарата пиреноксин была тщательно изучена в ходе исследований фармакокинетики на животных. Результатами исследований обоснован выбор частоты применения препарата; согласно инструкции по медицинскому применению, Каталин® необходимо закапывать 3–5 раз в сутки.

Ниже приведены краткие данные об основных клинических исследованиях препарата Каталин®. Стоит отметить, что практически все авторы обращали внимание на эффективность Каталина при начальной кортикальной катаракте (и достаточно низкую эффективность или ее отсутствие при ядерной катаракте) и при применении у пациентов относительно молодого возраста. Важно также отметить, что эффективность препарата зависела от длительности его применения (требовались месяцы и даже годы). Кроме того, исследователи отмечали замедление изменения рефракции под действием Каталина. Было также многократно отмечено, что переносимость и безопасность препарата являются высокими, а нежелательные реакции встречались нечасто.

В Российской Федерации также опубликован большой объем обзоров [19, 32, 33] и проведены собственные исследования в части возможностей и особенностей препарата Каталин®. В частности, на основании данных денситометрии хрусталика было показано, что положительные результаты терапии Каталином® фиксируются уже через 3 месяца после начала лечения, при этом снижение денситометрических показателей оптической плотности в передних и задних кортикальных слоях, а также в задней капсуле хрусталика было достоверным. Это свидетельствует о том, что глазные капли Каталин® оказывают антикатарактальное действие на все слои хрусталика, но особенно интенсивно на его кортикальные слои и заднюю капсулу. В течение дальнейшего наблюдения показатели оптической плотности стабилизировались

Таблица 1. Основные клинические исследования препарата Каталин®

Автор	Дизайн	Выборка	Результаты
Япония, Komi [20]	Открытое, контролируемое	267 пац.	Применение Каталина предотвращает снижение остроты зрения (доля случаев снижения остроты зрения 25% в группе Каталина и 63% в группе контроля) и нарастание гиперметропии
Япония, Murata [21]	Двойное слепое, плацебо-контролируемое	80 глаз (40 пациентов)	Эффективность Каталина при начальной старческой кортикальной катаракте — замедление развития помутнений и снижения остроты зрения
Австралия, MacLean [22]	Двойное слепое, рандомизированное плацебо-контролируемое	71 пац.	Замедление прогрессирования катаракты в группе Каталина, особенно у относительно молодых пациентов и у пациентов с кортикальной катарактой
Япония, Iinuma [23]	Открытое, контролируемое	1612 глаз	Замедление снижения остроты зрения у пациентов, получавших Каталин в течение до 6 лет: в группе лечения Каталином у 61,6% пациентов острота зрения улучшилась или не изменилась, в контрольной группе — у 43,4%.
Япония, Hayashi [24]	Открытое, сравнительное, контролируемое	140 пац. (277 глаз)	Улучшение или стабилизация помутнения вещества хрусталика в группе Каталина; улучшение или стабилизация остроты зрения в группе Каталина (80,6% против 53,6% в контрольной группе)
Германия, Hockwin [25]	Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое	268 пац.	Через 12 мес: замедление развития кортикальной, задней субкапсулярной и смешанной катаракты, без изменений — ядерная катаракта
Польша, Kociecki [26]	Двойное слепое, плацебо-контролируемое	72 пац.	Эффективность Каталина у пациентов с кортикальной катарактой — замедление развития помутнений, особенно у пациентов в возрасте до 59 лет (частота ухудшения прозрачности хрусталика 1,425% в группе Каталина и 9,228% в контрольной группе). Нарастание эффекта наблюдалось на протяжении 18 мес терапии Каталином
Япония, Hayano [27]	Открытое, одногрупповое	30 пац.	Каталин применялся как в виде инстилляций 5 раз в день (0,005%), так и в виде подкожных инъекций (0,1%) у пациентов со старческой катарактой. Такая сочетанная терапия привела к тому, что прогрессирование катаракты полностью прекратилось на период наблюдения от 1 до 1,5 месяца; у ряда пациентов наблюдались улучшения. Нежелательные реакции отмечены не были — ни местные, ни системные
Япония, Tojo [28]	Открытое, одногрупповое	31 пац.	Прекращение или замедление прогрессирования возрастной катаракты при сочетании местного и подкожного применения Каталина
Япония, Ogino [29]	Открытое, одногрупповое	72 пац.	Прекращение или замедление прогрессирования возрастной катаракты у 68 из 72 пациентов (94,4%) при сочетании местного (0,005%) и подкожного (0,1%) применения Каталина
Япония, Hayashi [30]	Открытое, одногрупповое	56 пац.	Уменьшение помутнений у 10,5% глаз, без изменения у 88,4% глаз (без ухудшения — 98,9%) при применении Каталина в течение 2–5 мес
Япония, Nishizaki [31]	Исследование эффективности Каталина в различных концентрациях	317 глаз	На протяжении 6–84 мес применения эффективность лечения Каталином 0,01% составила 90,2% (14,5% — улучшение, 75,7% — стабилизация). Эффективность показали различные концентрации Каталина

во всех слоях хрусталика, в то время как в контрольной группе, в которой Каталин® не использовали, отмечалось увеличение этих показателей. При этом в режиме непрерывных инстилляций в течение 12 месяцев не выявлено каких-либо побочных эффектов [34].

Был также определен биохимический маркер (PRDX6) и установлена связь между его экспрессией и частотой осложнений после факоэмульсификации катаракты, а также обосновано применение натрия пиреноксина при невозможности выполнения хирургического вмешательства из-за декомпенсации расстройств метаболизма и высокого уровня окислительного стресса [35]. Было выявлено, что применение препарата Каталин® уменьшает образование новых помутнений в кортикальных слоях хрусталика и существенно замедляет развитие изменений рефракции у пациентов с начальной катарактой, при этом пиреноксин не стабилизирует развитие катарактального процесса у пациентов с незрелой катарактой, но замедляет развитие рефракционных изменений, что существенно отражается на качестве жизни пациентов, т.к. они продолжают пользоваться привычной очковой коррекцией; при зрелой катаракте эффективность применения препарата отсутствует и требуется скорейшее проведение хирургического лечения [36]. Была отмечена эффективность Каталина® в профилактике развития катаракты у пациентов после витрэктомии с удалением эпиретинальной мембраны [37], а также целесообразность применения пиреноксина в тех случаях, когда хирургическое лечение откладывается вследствие эпидемиологических ограничений [8, 38].

Согласно одному из последних Периодических отчетов о безопасности (PSUR) препарата Каталин®, к 2019 году было произведено не менее 73 миллионов упаковок препарата, согласно расчетам, его получили не менее 1 миллиона пациентов, нежелательные реакции были зарегистрированы лишь у 375 пациентов, что составило 0,0037 %. Причем нежелательные реакции были серьезными у 4 пациентов, несерьезными — у 371 пациента. Был сделан вывод о том, что общий профиль препарата на основании оценки соотношения польза/риск не изменился и остается позитивным [6].

ВЫВОДЫ

В качестве заключения необходимо отметить ряд особенностей препарата Каталин®, которые врачу-офтальмологу рекомендуется учитывать в современных реалиях:

1. Пиреноксин (Каталин®) — малая молекула с уникальным, комплексным научно обоснованным механизмом действия. Препарат производится в Японии компанией-разработчиком в соответствии с самыми высокими стандартами качества.

2. Высокий профиль безопасности: препарат применяется в десятках стран на протяжении более чем 50 лет, число пациентов исчисляется сотнями тысяч, а частота нежелательных реакций крайне мала. Каталин® не содержит бензалконий хлорид, что повышает его безопасность при длительном применении.

3. Препарат Каталин® хорошо исследован в рамках клинических и доклинических исследований, в том числе российскими авторами. Препарат доказал свою эффективность, особенно при начальных стадиях возрастной катаракты и у относительно молодых (до 59 лет) пациентов.

4. Среди дополнительных эффектов, которые может обеспечивать применение Каталина®, необходимо отметить следующие:

a) возможность влияния на развитие пресбиопии. Частично возвращая эластичность хрусталику и замедляя уплотнение его вещества, Каталин® потенциально способен отсрочить развитие пресбиопии [39];

b) применение Каталина® перед хирургической операцией экстракции катаракты может способствовать размягчению хрусталиковых масс, тем самым позволяя снижать время и мощность воздействия ультразвука (при ФЭК — наиболее распространенной хирургической методике), и, в свою очередь, снижая частоту и тяжесть таких послеоперационных осложнений, как отек роговицы и макулярный отек (синдром Ирвина — Гасса);

c) офтальмологический препарат на основе пиреноксина (Каталин®) продемонстрировал эффективность в профилактике развития катаракты у пациентов после витрэктомии с удалением эпиретинальной мембраны.

5. Применение препарата Каталин® может оказаться особенно актуальным в случаях, когда плановое хирургическое лечение пациентов с катарактой задерживается или отменяется по различным причинам либо вероятность задержки возрастает. Причинами для этого могут быть экономическая и политическая обстановка, недоступность расходных материалов и оборудования, перепрофилирование специализированных отделений и приостановка плановой медицинской помощи (как это уже было по причине пандемии COVID-19), общее состояние пациента и т. д. В процессе ожидания хирургического лечения у пациентов с катарактой возникают и усиливаются аметропия, хрусталиковый астигматизм, развиваются дистрофические процессы в радужке, изменяется экскурсия зрачка, происходит дисперсия пигмента, повышается вероятность развития глаукомы. Сохранение приемлемой для пациента остроты зрения на длительный период приводит к снижению вероятности получения травм.

6. В 2021 г. препарат Каталин® в России получил статус безрецептурного, что повысило его доступность для пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бранчевский С.Л., Малюгин Б.Э. Распространенность нарушения зрения вследствие катаракты по данным исследования RAAB в Самаре. *Офтальмохирургия* 2013;3:82–85. [Branchevsky S.L., Malyugin B.E. The prevalence of visual impairment due to cataracts according to the RAAB study in Samara. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = *Oftal'mokhirurgiya.* 2013;3:82–85 (In Russ.)].
2. Федеральные клинические рекомендации по оказанию офтальмологический помощи пациентам с возрастной катарактой. Экспертный совет по проблеме хирургического лечения катаракты. М.: Изд. «Офтальмология», 2015. С. 9–18. [Federal clinical guidelines for the provision of ophthalmic care to patients with age-related cataract. Expert committee on the problem of cataract surgery. Moscow: Ophthalmology Publ., 2015. P. 9–18 (In Russ.)].
3. Инструкция по применению лекарственного препарата Каталин, 2013–2021 г. [[Instructions for use of the medicinal product Catalin, 2013–2021 (In Russ,)]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/ (In Russ.)].
4. The Japanese Pharmacopoeia 18th Edition, Official Monographs (M to Z). P. 254. URL: https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000904449.pdf
5. Писаренко А.П., Хавин З.Я. Курс органической химии. М.: Высшая школа, 1968. 512 с. [Pisarenko A.P., Khavin Z.Ya. Course of organic chemistry. Moscow: Higher School, 1968. 512 p. (In Russ.)].
6. Periodic Safety Update Report. Senju Pharmaceutical, 2019.
7. Polunin G.S. Influence of certain drugs on the densitometry results of optic lens sections in posterior subcapsular cataracts. *Ophthalmic Res.* 1990;22 Suppl 1:85–89. DOI: 10.1159/000267073
8. Ковалевская М.А., Владимирова Ю.В., Филина Л.А., Кокорев В.Л. Современные концепции и перспективы воздействия на катарактогенез. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология.* 2021;21(1):24–28. [Kovalevskaya M.A., Vladimirova Yu.V., Filina L.A., Kokorev V.L. Current conceptions and promising tools to prevent cataractogenesis. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2021;21(1):24–28 (In Russ.)]. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-1-24-28
9. Ogino S., Tojo H., Fujishige I., Katumori Y. Biochemical studies on cataract. IX. Contribution to the histopathology of cataract caused by various quinoid substances. *Am J Ophthalmol.* 1957;44:94–105.
10. Ogino S., Ichihara T., Uyama Y. Biochemical studies on cataract: I. Biochemical genesis of naphthalene cataract. *Med. J. Osaka Univ.* 1955;6;229–239.
11. Ogino S., Yamada Y., Uyama Y. Biochemical studies on cataract: II. Relationship between abnormal metabolism of tyrosine and cataract formation. *Med. J. Osaka Univ.* 1955;6;519–528.
12. Ogino S., Ichihara T., Uyama Y. Biochemical studies on cataract: III. Experimental black cataract and ascorbic acid. Med. J. Osaka Univ. 1955;6;761–766.
13. Ogino S., Odahara T., Uyama Y. Biochemical studies on cataract: IV. Relationship between abnormal metabolism of tyrosine and production of alloxan diabetic cataract. *Med. J. Osaka Univ.* in press.
14. Ogino S., Ichihara T. Biochemical studies on cataract: V. Relationship between abnormal metabolism of tryptophan and production of senile cataract. *Am J Ophthalmol.* 1957;43:754.
15. Ogino S., Yasukura K., Uyama Y. Biochemical studies on cataract: VI. Production of cataracts in guinea pigs by dinitrophenol. *Am J Ophthalmol.* 1957;43:936.
16. Bulakh P.M., Chandorkar A.G., Balsara J.J., Ranade S.M., Albal M.V. Effect of 'catalin' an anticataract agent on alloxan induced hyperglycaemia and diabetic cataract in rats. Indian Journal of Ophthalmology. 1980;28 Issue 1;1–3.
17. Liao J.H., Chen C.S., Hu C.C., Chen W.T., Wang S.P., Lin I.L., Huang Y.H., Tsai M.H., Wu T.H., Huang F.Y., Wu S.H. Ditopic complexation of selenite anions or calcium cations by pirenoxine: an implication for anti-cataractogenesis. *Inorg Chem.* 2011 Jan 3;50(1):365–377. DOI: 10.1021/ic102151p
18. Hu C.C., Liao J.H., Hsu K.Y. Role of pirenoxine in the effects of catalin on in vitro ultraviolet-induced lens protein turbidity and selenite-induced cataractogenesis in vivo. *Mol Vis.* 2011;17:1862–1870.
19. Полунина Е.Г., Макаров И.А., Маркова Е.Ю., Анджелова Д.В. Современные возможности профилактики возникновения и прогрессирования катаракты. *Офтальмология*, 2017;14(2):120–124. [Polunina E.G., Makarov I.A., Markova E.Yu., Andzhelova D.V. Modern possibilities for prophylaxis of cataract progression. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya*. 2017;14(2):120–124 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-2-120-124
20. Komi T., Uchida S. Clinical Evaluation of Catalin Ophthalmic Solution in the Treatment of Senile Cataract. *Japanese Journal of Clinical Ophthalmology.* 1962;16:959–962.
21. Murata T. The Effect of 1-Hydroxy-5-oxo-5H-pyrido-(3,2-a)phenoxazine-3-carboxylic Acid (Catalin®) on senile Cataract. *Folia Ophthalmologica Japonica.* 1980;31:1217–1222.
22. MacLean H.A. A controlled trial of Catalin in senile cortical cataract. Concilium Ophthalmologicum 23rd, 1978. Kyoto. 1979;2:1357–1361.
23. Iinuma T. A Statistical Study of Untreated and Catalin-treated Senile Cataract Eyes. *Folia Ophthalmologica Japonica.* 1977;28:847–858.
24. Hayashi H. The Effect of Catalin Ophthalmic Solution on Senile Cataract. *Folia Ophthalmologica Japonica.* 1979;30:595–598.
25. Hockwin O. Controlled Clinical Study to Evaluate the Efficacy of the Anti-cataract Preparation Catalin® by Double-masked Trial Involving Random Assignment of Patients. Bonn: Department of Biochemistry of the Eye, Clinical Institute for Experimental Ophthalmology, University of Bonn, Germany, 1982.
26. Kociecki J., Załecki K., Wasiewicz-Rager J., Pecold K. Evaluation of effectiveness of Catalin eyedrops in patients with presenile and senile cataract. Klin Oczna. 2004;106(6):778–782.
27. Hayano S. A Study on Medicinal Treatment of Cataract: Experience in the Use of Catalin in the Treatment of Senile Cataract. Shinshu: Department of Ophthalmology, University of Shinshu, Japan. 1960.
28. Tojo H. On Preventive Effect of Catalin on senile Cataract. Wakayama: Department of Ophthalmology, University of Wakayama, Wakayama, Japan. 1960
29. Ogino S. A Study of medical Treatment of cataract: Treatment of Senile Cataract with Catalin. Osaka: department of Ophthalmology. Osaka University, Osaka, Japan, 1956.
30. Hayashi H., Watanabe C. Transillumination Photography of Cataract. *Folia Ophthalmologica Japonica.* 1975;26:1192–1200.
31. Nishizaki K., Inoue K. Clinical Experiments with High Concentration Catalin Ophthalmic Solution. *Folia Ophthalmologica Japonica.* 1975;26:1087–1090.
32. Егоров Е.А., Гветадзе А.А. Каталин — лекарственный препарат для профилактики прогрессирования начальной стадии возрастной катаракты. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология.* 2013;14(1):40–42. [Egorov E.A., Gvetadze A.A. Catalin in prophylaxis of early stage of senile cataract. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.*. 2013;14(1):40–42 (In Russ.)].
33. Оганезова Ж.Г. Применение препарата Каталин в лечении возрастной катаракты. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология.* 2013:13(2):74–77. [Oganezova J.G. Catalin in treatment of senile cataract. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2013:13(2):74–77 (In Russ.)].
34. Полунин Г.С., Макаров И.А., Бубнова И.А. Изучение терапевтической эффективности Каталина при возрастной катаракте (срок наблюдения 1 год). *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология* 2012;13(3):110. [Polunin G.S., Makarov I.A., Bubnova I.A. Study of therapeutic efficiency of Catalin in patients with a senile cataract (1–year observation). Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2012;13(3):110 (In Russ.)].
35. Ковалевская М.А. Ведринцева Н.В. Окислительный стресс в прогнозировании результатов факоэмульсификации катаракты. *Офтальмология.* 2015;12(1):69–75. [Kovalevskaya M.A., Vedrintseva N.V. Oxidative stress as a predictor of cataract surgery outcomes. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya***.** 2015;12(1):69–75 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2015-1-69-75
36. Ильинская И.А., Копаев С.Ю. Возможности сохранения зрительных функций у пациентов, ожидающих плановое хирургическое лечение катаракты. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2020;20(3):117–121. [Il'inskaya I.A., Kopaev S.Yu. Maintenance of visual functions in patients with a scheduled cataract surgery. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2020;20(3):117–121 (In Russ.)]. DOI: 10.32364/2311-7729-2020-20-3-117-121
37. Дашина В.В., Порханов В.А., Малышев А.В., Янченко С.В., Аль-Рашид З.Ж., Балаян А.С. Эффективность профилактики развития катаракты после витрэктомии у пациентов с эпиретинальной мембраной. *Офтальмология.* 2020;17(4):811–816. [Dashina V.V., Porhanov V.A., Malyshev A.V., Yanchenko S.V., Al-Rashyd Z.Z., Balayan A.S. Effectiveness of the Cataract Prevention in Patients with Epiretinal Membrane after Vitrectomy**.** Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya*.. 2020;17(4):811–816 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-4-811-816
38. Kovalevskaya M.A. What to do if You Need to Postpone the Surgical Treatment of Cataracts in Covid-19. *Acta Scientific Ophthalmology.* Special. 2021;1:10–13.
39. Tsuneyoshi Y., Higuchi A., Negishi K. Suppression of presbyopia progression with pirenoxine eye drops: experiments on rats and non-blinded, randomized clinical trial of efficacy. *Sci Rep.* 2017;7:6819. DOI: 10.1038/s41598-017-07208-6

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Сэндзю Фармацевтикал Ко., Лтд.
Добромыслов Иван Анатольевич
MD, MBA, директор по развитию бизнеса, ЕС и ЕАЭС
3-1-9, Кавара-мати, Тюо-ку, Осака, 541-0048, Япония

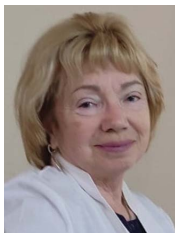
ABOUT THE AUTHOR

Senju Pharmaceutical Co., Ltd.
Dobromyslov Ivan A.
MD, MBA, business development, director EU and EAEU
3-1-9, Kawara-machi, Chuo-ku, Osaka, 541-0048, Japan

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-864-874

поступила 03.10.22
was received 03.10.22

Опыт применения и оценка терапевтической эффективности лекарственного препарата на основе парааминобензойной кислоты в комплексной терапии герпесвирусных конъюнктивитов и кератитов


Н.Г. Зумбулидзе В.М. Хокканен И.Б. Литвин

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(4):864–874**

Вирусная инфекция — одна из частых причин воспалений слизистой оболочки глаз. В рутинной практике офтальмологов чаще всего диагностируются адено- и герпесвирусные поражения органа зрения. Заболевания глаз герпетической этиологии относятся к числу часто встречающихся инфекций. Герпетические конъюнктивиты обычно развиваются как результат первичной атаки вируса простого герпеса первого типа (ВПГ-1) в раннем детстве. Есть основания предполагать, что у взрослых они встречаются не реже, чем герпетические кератиты, но диагноз изолированного герпетического конъюнктивита ставится крайне редко, так как, в отличие от герпетического кератита или кератоконъюнктивита, клиническая картина менее выражена и не всегда подтверждается лабораторно, что приводит к гиподиагностике. В ходе лечения офтальмогерпеса следует опираться не только на противовирусное действие препаратов, но и на присутствие в составе комплексной терапии иммуномодуляторов (интерферонов или индукторов эндогенного интерфероногенеза), которые способствуют более быстрому выздоровлению с меньшим числом рецидивов. Целью данного исследования явился анализ эффективности применения препарата ОКТАЛЬМОЛ в ходе лечения 34 пациентов с конъюнктивитами и кератитами герпесвирусной этиологии. Использование препарата способствовало купированию клинических симптомов воспаления и сокращению срока терапии у 89 % больных, при этом средний срок лечения составил 10,7 ± 0,3 суток. Терапевтический эффект в группе, в которой в базисную терапию был включен ОКТАЛЬМОЛ, оказался статистически выше, чем в группе контроля.

Ключевые слова: герпетический, аденовирусный конъюнктивит, кератит, конъюнктива, отек, хемоз, гиперемия, фолликулы, иммуномодулятор, интерферон, парааминобензойная кислота, ВПГ-1, Herpes simplex

Для цитирования: Зумбулидзе Н.Г., Хокканен В.М., Литвин И.Б. Опыт применения и оценка терапевтической эффективности лекарственного препарата на основе парааминобензойной кислоты в терапии герпесвирусных конъюнктивитов и кератитов. *Офтальмология.* 2022;19(4):864–874. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-864-874

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Experience in the Use and Evaluation of the Therapeutic Efficacy of a Drug Based on Para-Aminobenzoic Acid in the Complex Therapy of Herpesvirus Conjunctivitis and Keratitis

N.G. Zumbulidze, V.M. Hokkanen, I.B. Litvin
I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University
41 Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):864–874

According to statistics, infectious and inflammatory eye diseases of various etiologies are widespread in the world (about 18 million cases per year). In some cases, they are severe and can lead to a decrease in acuity and even loss of vision. About 12 million in the structure of infectious and inflammatory diseases of the eye are conjunctivitis, which may be accompanied by inflammation of the edges of the eyelids (blepharoconjunctivitis) and / or the cornea (keratoconjunctivitis). A viral infection is one of the common causes of inflammation of the mucous membrane of the eyes. In the routine practice of ophthalmologists, adeno- and herpesvirus lesions of the organ of vision are most often diagnosed. Eye diseases of herpetic etiology are among the most common infections. Herpetic conjunctivitis usually develops as a result of an initial attack by Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) in early childhood. But there is reason to believe that in adults they are no less common than herpetic keratitis, however, the diagnosis of isolated herpetic conjunctivitis is extremely rare, since, unlike herpetic keratitis or creatoconjunctivitis, the clinic is less pronounced, not always confirmed by laboratory, which leads to underdiagnosis. During the treatment of ophthalmic herpes, one should rely not only on the antiviral effect of drugs, but also on the presence of immunomodulators (interferons or inducers of endogenous interferonogenesis) in the complex therapy, which contribute to faster recovery with fewer relapses.The aim of this study was to evaluate the effectiveness of the use of the drug OCTALMOL in the treatment of 34 patients with conjunctivitis and keratitis of herpesvirus etiology. The drug contributed to the relief of clinical symptoms of inflammation and a reduction in the duration of therapy in 89 % of patients, while the average duration of treatment was 10.7 ± 0.3 days. The therapeutic effect in the group where OCTALMOL was included in the basic therapy was statistically higher than in the control group.

Keywords: herpetic, adenoviral conjunctivitis, keratitis, conjunctivitis, edema, chemosis, hyperemia, follicles, immunomodulator, interferon, para-aminobenzoic acid, HSV-1, Herpes simplex

For citation: Zumbulidze N.G., Hokkanen V.M., Litvin I.B. Experience in the Use and Evaluation of the Therapeutic Efficacy of a Drug Based on Para-Aminobenzoic Acid in the Complex Therapy of Herpesvirus Conjunctivitis and Keratitis. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):864–874. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-864-874

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Согласно статистическим данным, инфекционно-воспалительные заболевания глаз различной этиологии в мире широко распространены (около 18 млн обращений в год). В ряде случаев они протекают тяжело и могут приводить к снижению остроты зрения и даже его потере [1]. Около 12 млн в структуре инфекционно-воспалительных заболеваний глаз составляют конъюнктивиты, которые могут сопровождаться воспалением краев век (блефароконъюнктивит) и/или роговицы (кератоконъюнктивит) [1–3]. По данным ВОЗ, офтальмологические проявления вирусных инфекций вносят существенный вклад в общую структуру инфекционно-воспалительных заболеваний органа зрения, являются причиной ухудшения качества жизни и затрат на лечение [4].

В целом, вирусных заболеваний «с ведущими нарушениями в виде глазной патологии» или «с выраженной глазной симптоматикой» существенно больше, чем мы встречаем в своей рутинной практической деятельности. В таблице 1 нами приведен далеко не полный перечень возбудителей вирусных инфекций. Некоторые встречаются преимущественно в эндемичных районах мира, и мы наблюдаем их спорадически, другие, ставшие офтальмологическими маркерами проявления ВИЧ-инфекции, встречаются намного чаще, но самыми распространенными были и остаются случаи аденовирусных и герпетических поражений. Вирусные конъюнктивиты наблюдаются примерно у 15 % населения экономически развитых стран. Согласно статистическим данным, чаще эта патология регистрируется у людей молодого и среднего возраста [4, 5]. Процесс сопровождается воспалительной реакцией конъюнктивы в виде гиперемии, отека и раздражения слизистой оболочки век и глазного яблока, образованием фолликулов или сосочков на конъюнктиве, реже вовлечением роговицы со снижением остроты зрения (герпетические и другие вирусные кератиты) [6].

Герпесвирусные заболевания глаз относятся к числу часто встречающихся заболеваний, а герпетические кератиты признаны в мире самой распространенной патологией роговицы. Возникновение бóльшей части (до 66 %) кератитов обусловлено вирусами простого герпеса, которые более чем в 60 % случаев приводят к роговичной слепоте [7]. Возбудителем герпетических конъюнктивитов и кератитов является ВПГ (Herpes simplex) (рис. 2). При этом ВПГ-1 — причина развития как конъюнктивита, так и поверхностного кератита.

Таблица 1. Возбудители вирусных инфекций с офтальмологическими проявлениями

Table 1. Causative agents of viral infections with ophthalmic manifestations

Группа / Group	Вид возбудителя / Exciter type	Тип НК / NA type
Герпесвирусы / Herpesviruses	Вирус простого герпеса* / Herpes simplex virus* Вирус varicella-zoster** / Varicella-zoster virus** Цитомегаловирус** / Cytomegalovirus** Вирус инфекционного мононуклеоза* / Infectious mononucleosis virus*	ДНК / DNA
Аденовирусы / Adenoviruses	Аденовирусы типа 8*, 19, 1, 2, 3*, 4, 5*, 7*, 9, 11, 14, 16, 26 / Adenoviruses type 8*, 19, 1, 2, 3*, 4, 5*, 7*, 9, 11, 14, 16, 26	ДНК / DNA
Паповавирусы / Papovaviruses	Вирус папилломы* / Papilloma virus*	ДНК / DNA
Поксвирусы / Poxviruses	Вирус оспы натуральной** / Variola virus** Вирус контагиозного моллюска* Molluscum contagiosum virus*	ДНК / DNA
Пикорнавирусы / Picornaviruses	Энтеровирус 70* / Enterovirus 70* Вирус ECHO / ECHO virus Вирус Коксаки А-9, А-24* / Coxsackie virus A-9, A-24* Вирус полиомиелита / Polio virus Риновирусы / Rhinoviruses	РНК / RNA
Тогавирусы / Togaviruses	Вирус лихорадки Денге / Dengue fever virus Вирус лихорадки Западного Нила / West Nile virus Вирус москитной лихорадки / Mosquito fever virus Вирус лихорадки долины Риф / Reef Valley fever virus Вирус геморрагической лихорадки* / Hemorrhagic fever virus*	РНК / RNA
Ортомиксовирусы / Orthomyxoviruses	Вирус желтой лихорадки / Yellow fever virus Вирус гриппа / Flu virus	РНК / RNA
Парамиксовирусы / Paramyxoviruses	Вирус кори** / Measles virus** Вирус эпидемического паротита** / Mumps virus** Вирус болезни Ньюкастл* / Newcastle disease virus* Вирус краснухи** / Rubella virus**	РНК / RNA
Прочие вирусы / Other viruses	Онкогенные вирусы / Oncogenic viruses Вирусы медленных инфекций (ретровирус ВИЧ)* / Slow infection viruses (HIV retrovirus)* Коронавирусы* / Coronaviruses*	ДНК/РНК / DNA/RNA

Примечание: * — вирусные заболевания с ведущими нарушениями в виде глазной патологии; ** — вирусные заболевания с выраженной глазной симптоматикой.
Note: * — viral diseases with leading disorders in the form of eye pathology; ** — viral diseases with severe eye symptoms.

Заболевание, вызванное ВПГ-2, встречается значительно реже, преимущественно в виде стромального кератита [5]. Входными воротами для ВПГ служат кожные покровы, красная кайма губ, слизистые оболочки полости рта, половых органов, конъюнктива. Инокуляция инфекции в подавляющем большинстве случаев происходит в раннем детском возрасте, в 85 % это является первичной атакой без клинических проявлений (т. к. в первые 6 месяцев жизни ребенка защищает иммунитет, переданный от матери). Далее вирус распространяется по нервным окончаниям в ганглии нервной системы, при этом ВПГ может перейти в латентное состояние, локализуясь в узле тройничного, подвздошно-крестцового нерва и в жидкостях глаза, где сохраняется пожизненно. Реактивация наступает при лихорадочных состояниях, переохлаждении, перегревании, снижении иммунитета и микротравмах роговицы (рис. 1).

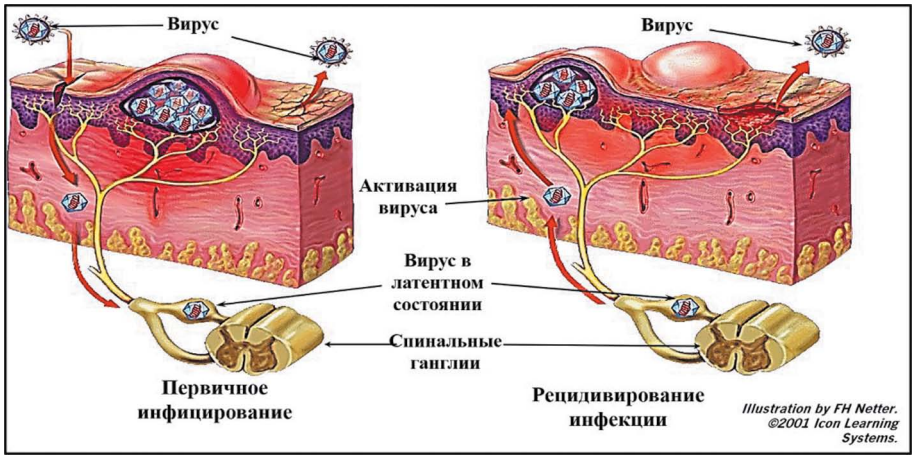


Рис. 1. Первичное инфицирование и рецидив заболевания, вызываемого ВПГ (схема)

Fig. 1. Primary infection and recurrence of HSV-induced disease (diagram)

Поражение глаз в виде первичного офтальмогерпеса чаще встречается у иммунокомпрометированных пациентов — как у детей от 6 мес. до 5 лет, так и у взрослых в возрасте от 16 до 25 лет. Первичный процесс может сопровождаться распространенными поражениями кожи, век, слизистой оболочки полости рта. Рецидивирующий офтальмогерпес проявляется в виде блефароконъюнктивита, везикулезного и древовидного кератита, рецидивирующей эрозии роговицы, эписклерита, иридоциклита, увеита,

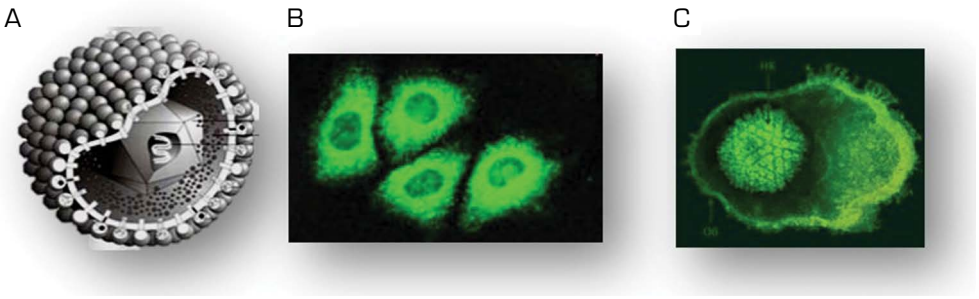


Рис. 2. Вирус простого герпеса (A — схема, B, C — электронная микроскопия)

Fig. 2. Herpes simplex virus (A — scheme, B, C — electron microscopy)

хориоретинита. Провоцирующим фактором как при первичном проявлении, так и при последующих рецидивах может быть стресс. При первичной атаке полноценная терапия может способствовать полному выздоровлению через 3–4 недели. Рецидив может развиться при несвоевременном обращении или вследствие неадекватной терапии, что способно привести к стойким изменениям роговицы и неблагоприятному прогнозу [7–9].

Выделяют различные варианты герпетического поражения роговицы: эпителиальный и стромальный герпетический кератит, герпетическая язва роговицы, герпетический кератоувеит. Чаще других встречается эпителиальный герпетический кератит (36,7 %), который проявляется точечными помутнениями роговицы с последующим формированием везикул, пузырьков и инфильтратов. Выделяют древовидную (везикулезную, звездчатую, точечную) и картообразную форму кератита [6, 9]. При любой форме герпетического поражения возможно вовлечение кожи век (герпетический блефароконъюнктивит) и крыльев носа. Вначале возникает небольшой отек, затем высыпания по краю век и периорбитальной коже с формированием везикул, далее через 1–3 дня появляются пустулы, для которых характерно изъязвление и полное заживление в течение двух недель [6].

Герпетический конъюнктивит. Диагноз изолированного герпетического конъюнктивита ставится нечасто. Как правило, поражение является монокулярным. Заболевание протекает в подострой форме, может иметь рецидивирующий характер. Жалобы на выраженное покраснение глазного яблока, резь, жжение. При адекватном лечении процесс заканчивается стойкой ремиссией через 2–3 недели.

Клинические формы герпетического конъюнктивита:

1. Катаральная — непродолжительное течение. Выраженная гиперемия и отек бульбарной конъюнктивы с незначительным слизистым отделяемым.

2. Фолликулярная — на фоне вышеперечисленных симптомов появляются фолликулы на конъюнктиве нижнего века и переходной складки.

3. Везикулезно-язвенная характеризуется появлением везикул, затем эрозий или язв на тарзальной части конъюнктивы и в сводах, прикрытых нежными пленками, везикулы исчезают без рубцевания.

Герпетический кератит развивается при вовлечении в процесс роговицы, имеет затяжное торпидное течение, резистентен к проводимой терапии и имеет склонность к рецидивам. Пациент предъявляет жалобы на боль, резь, чувство инородного тела, покраснение глазного яблока. При сборе анамнеза можно выявить фактор стресса, инициировавший процесс. При первичном возникновении, особенно в форме древовидного герпеса, прогноз благоприятный, выздоровление наступает через 3–4 недели. При рецидивирующем течении и стромальном поражении наблюдаются стойкие изменения роговицы, длительно не поддающиеся терапии, которые зачастую осложняются вторичной микст-инфекцией.

Наиболее распространенный тип герпетического кератита — поверхностный древовидный, реже наблюдаются поверхностный картообразный и стромальный дисковидный. Древовидный герпетический кератит представляет собой нарушение целостности эпителия роговицы по ходу роговичных нервов и напоминает веточку дерева. Картообразный или географический герпетический кератит — эрозия роговицы с контурами, похожими на острова географической карты. Стромальный дисковидный кератит представляет собой один или реже несколько округлых белесых инфильтратов с четкими краями и полупрозрачным центром. При древовидном кератите возможность полного выздоровления достаточно велика, при картообразном — возможна как стойкая ремиссия, так и риск повторных обострений. При дисковидном кератите рецидивы встречаются редко, однако помутнение роговицы может оставаться на длительный срок [1]. При любой форме герпесвирусной инфекции существует риск развития герпетической язвы роговицы, которая проявляется резкой болью, осложняется присоединением бактериальной флоры, а при несвоевременной терапии может приводить к перфорации [7, 10].

Своевременная и качественная диагностика герпетических заболеваний глаз с оценкой жалоб, данных объективного, лабораторного и инструментального исследования является основой для назначения адекватной терапии. В комплексном лечении офтальмогерпеса используются противовирусные средства, дополнительно назначают десенсибилизирующие,

иммуномодулирующие препараты, неспецифическую противовоспалительную местную терапию [11], а также лекарственные формы, способствующие эпителизации и восстановлению баланса слезной пленки [10]. Противовирусная терапия включает препараты, содержащие ацикловир или ганцикловир в виде мази или геля. В качестве противовоспалительного средства могут быть использованы местные НПВС, глазные капли, содержащие бромфенак («Броксинак»). При выраженном воспалении для достижения большего противовоспалительного эффекта допустимо использование кортикостероидов «Максидекс» (дексаметазон, глазные капли 0,1 %). В случаях гиперсенсибилизации возможно одновременное применение противоаллергического препарата комбинированного действия («Опатанол», «Олопаталлерг»).

При развитии суперинфекции, присоединении вторичной агрессивной бактериальной флоры, тяжелых затяжных, рецидивирующих формах воспаления в комплексной терапии необходимо использовать антибактериальные препараты местного (в виде капель «Тобрекс», «Л-Оптик», «Офтаквикс» или мази «Офлоксацин», «Флоксал»), а в некоторых случаях, и системного действия [9, 10, 12]. При тяжелых, часто рецидивирующих формах герпетических кератитов, осложненных вирусемией, возникает необходимость дополнительного применения противовирусных препаратов системного действия («Ацикловир» или «Валтрекс») [3, 4], а в остром периоде рассматривается включение в состав комплексной терапии глюкокортикостероидов системного действия [5]. Средства метаболической терапии необходимы во всех случаях вовлечения роговицы с развитием кератоконъюнктивита (широко применяются «Корнерегель», глазная мазь «ВитА-ПОС», глазные капли «Баларпан», «Хилозар-комод»).

В офтальмологической практике при лечении герпесвирусного поражения глаз важную роль отводят препаратам интерферона, обладающих иммуномодулирующими свойствами. Интерфероны и индукторы интерфероногенеза нашли широкое применение в различных областях медицины, в том числе и в офтальмологии [12–14]. Механизм противовирусного действия интерферонов заключается в том, что внутри пораженной вирусом клетки они запускают синтез веществ, повреждающих вирусную ДНК или РНК. Так, протеинкиназа разрушает фактор инициации синтеза белка с матричной РНК, вследствие этого вирус теряет способность к репликации (рис. 3).

В ходе терапии вирусных заболеваний глаз в прежние годы использовали интерферон человеческий лейкоцитарный, но в связи с выявленной высокой вероятностью неблагоприятных побочных эффектов область его применения была ограничена. В настоящее время в комплексном лечении взрослых и детей с вирусными заболеваниями глаз, прежде всего с адено- и герпесвирусными поражениями, стали использовать безопасные препараты, обладающие как иммуномодулирующим, так и противовирусным действием: интерфероны (рекомбинантный ИФН, полученный методом генной инженерии, имеющий высокую степень очистки и при этом полную идентичность состава аминокислот), а также индукторы эндогенных интерферонов, к которым относится и лекарственный препарат ОКТАЛЬМОЛ, содержащий раствор парааминобензойной кислоты (ПАБК). Препарат создан группой российских исследователей на основании работ выдающегося ученого-генетика И.А. Рапопорта.

В связи с вышеизложенным нам представилось интересным оценить опыт применения глазных капель ОКТАЛЬМОЛ в купировании воспалительных реакций при развившихся конъюнктивитах и кератитах герпесвирусной этиологии.

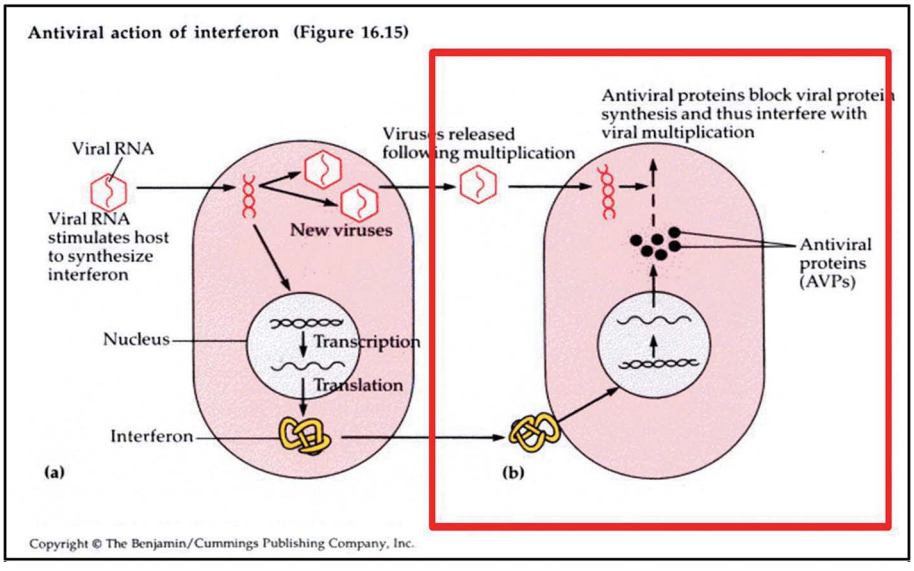


Рис. 3. Противовирусная активность интерферонов

Fig. 3. Antiviral activity of interferons

Цель исследования — сравнительная оценка эффективности включения препарата ОКТАЛЬМОЛ в базисную противовирусную и противовоспалительную терапию в ходе лечения пациентов с конъюнктивитами и кератитами герпесвирусной этиологии. Для достижения этой цели были установлены следующие задачи:

1. Выявить у пациентов с герпесвирусным поражением органа зрения частоту клинических проявлений путем проведения опроса, сбора жалоб (применение опросников).

2. Определить исходные данные пациента: общее состояние, объективные признаки

заболевания, лабораторные параметры клинического и функционального состояния конъюнктивы обоих глаз и определение уровня антител к вирусам герпеса сыворотки крови.

3. Изучить влияние лекарственного препарата ОКТАЛЬМОЛ на состояние пациентов на основании положительной динамики основного заболевания и отрицательных результатов данных лабораторных исследований.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В простое проспективное исследование были включены 34 человека (22 мужчины и 12 женщин) от 19 до 67 лет (средний возраст 46,81 ± 2,13 года), обратившиеся к офтальмологу с жалобами на снижение зрения, боль в глазу, светобоязнь, слезотечение, чувство инородного тела под веком.

Дизайн исследования. Исследование проведено на базе Офтальмологического отделения ООО ММЦ СОГАЗ и кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО «Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова».

Критерием отбора и включения пациентов в исследование было наличие у пациентов симптомов конъюнктивита или кератита, определение методом биомикроскопии инфильтрата роговицы в виде «веточки дерева», характерного для герпесвирусной этиологии, подписанное информированное согласие. Сформированы 2 группы пациентов: 1-я группа (n = 16) — группа наблюдения, получавшая комплексную терапию с применением препарата индуктора интерфероногенеза ОКТАЛЬМОЛ; 2-я группа (n = 18) контрольная — не получала в составе комплексной терапии препарат ОКТАЛЬМОЛ. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим проявлениям и не имели статистически значимых различий в отношении субъективной и объективной частоты и выраженности симптомов. На фоне проводимой терапии и в ходе наблюдения за пациентами оценивали эффективность, переносимость и безопасность препарата ОКТАЛЬМОЛ.

Критерии исключения: отсутствие согласия пациентов на применение исследуемого препарата; пациенты при самостоятельном отказе от участия на любом этапе; развитие неблагоприятных эффектов; ухудшение состояния пациента, требующее применения других препаратов (не описанных в дизайне исследования). Лица, которые носят контактные линзы, были проинструктированы о необходимости отказаться от их использования на весь период лечения и наблюдения.

В течение всего периода исследования проводилось измерение артериального давления, регистрация частоты пульса и стандартное офтальмологическое обследование, которое включало визо- и рефрактометрию, биомикроскопию (в том числе с синим фильтром), офтальмоскопию и пневмотонометрию. В случаях вовлечения в процесс роговицы осуществляли окрашивание витальными красителями (флюоресцеин 0,5 %). Субъективную симптоматику оценивали по балльной системе: 0 баллов — отсутствие симптомов, 1 — минимальная выраженность, 2 — умеренная выраженность, 3 — выраженная симптоматика. Клинические проявления, наблюдаемые нами в обеих группах, оценивали по степени выраженности симптомов (от их отсутствия до высокой интенсивности). Разделение симптомов по степени выраженности проводилось для оценки тяжести течения инфекционного процесса и дальнейшей статистической обработки результатов. Контрольные осмотры пациентов обеих групп проводили на 5-й и 10-й день лечения с оценкой субъективной и объективной симптоматики по результатам осмотра офтальмолога. На фоне проводимой терапии и в ходе наблюдения за пациентами оценивали эффективность, переносимость и безопасность препарата ОКТАЛЬМОЛ.

Эффективность лечения оценивали на контрольных визитах по следующим критериям:

1) субъективные (боль в глазу, чувство инородного тела, светобоязнь, выраженность слезотечения);

2) объективные (выраженность инъекции, наличие и выраженность блефароспазма, состояние инфильтрата роговицы).

За период лечения у 7 пациентов отмечены симптомы воспалительной реакции роговицы (наличие древовидного инфильтрата), патогномоничные для герпесвирусной (ВПГ-1) инфекции. Для подтверждения вирусной этиологии процесса учитывали клинические проявления, повышение уровня специфических АТ в сыворотке крови. Все пациенты находились под наблюдением офтальмолога в течение 10 дней. Пациенты основной группы в составе комплексной терапии в течение 10 суток (с 1-го визита) использовали глазные капли ОКТАЛЬМОЛ. Контрольные визиты для клинической оценки субъективного и объективного состояния пациентов проходили на 5-й и 10-й день от момента назначения препарата при первичном приеме врача (табл. 2). Терапия включала глазные капли ОКТАЛЬМОЛ 6–8 раз в день, дополнительно при выраженном раздражении назначали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) 1 раз в день («Бромфенак»), антибиотики широкого спектра действия («Тобрекс») или антисептики («Витабакт») в глазных каплях 3–4 раза в день, слезозаменители («Балорпан»). Пациенты контрольной группы не получали в составе комплексной местной терапии глазные капли ОКТАЛЬМОЛ. Назначение и первое применение препарата ОКТАЛЬМОЛ осуществляли на первичном приеме и под контролем офтальмолога, кратность применения составляла по 1–2 капли 6–8 раз в день (каждые 2–3 часа в течение 10 суток). Глазные капли применяли в соответствии с инструкцией до появления четких критериев выздоровления и купирования симптомов.

Отдельным направлением исследования было анкетирование. В первый день обращения (визит 1) заполняли историю болезни, на 5 день исследования (визит 2)



Рис. 4. И.А. Рапопорт

Fig. 4. I. Rapoport

пациенты заполняли анкету по состоянию локального статуса, в которой оценивалось восприятие эффективности исследуемых препаратов. Субъективную симптоматику оценивали по балльной системе, где: 0 баллов — отсутствие симптомов, 1 — минимальная выраженность, 2 — умеренная выраженность, 3 — выраженная симптоматика. Оценку переносимости препаратов осуществляли на 5-й и 10-й день от даты назначения терапии. Пациента опрашивали относительно переносимости препарата, которую оценивали как «хорошую», «удовлетворительную» или «неудовлетворительную». В зависимости от динамики заболевания назначали дату заключительного амбулаторного приема (визит 3). В среднем сроки лечения составили 10,7 ± 0,3 суток. Различия в средней оценке по общей удовлетворенности препаратами между группами оценивали с помощью парного *t*-теста. Межгрупповые сравнения проводили с использованием хи-квадрат теста Пирсона. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета Microsoft Office и Statistica 6.0 StatSoftInc. Безопасность оценивали методом фиксации всех сообщений о нежелательных явлениях.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ОКТАЛЬМОЛ

Владелец регистрационного удостоверения и производитель — Институт молекулярной диагностики «ДИАФАРМ», АО, Россия. ОКТАЛЬМОЛ — капли глазные, оригинальный отечественный лекарственный препарат для лечения вирусных заболеваний глаз, содержащий в качестве действующего вещества 0,007 % раствор парааминобензойной кислоты (aminobenzoic acid). Вспомогательные вещества: натрия хлорид и вода очищенная. Препарат не содержит консервантов и хранится при температуре не выше 25 °С. Клинико-фармакологическая группа: противовирусный и иммуномодулирующий препарат для местного применения в офтальмологии, индуктор синтеза интерферона. Фармакологическое действие: противовирусное средство для местного применения. Аминобензойная кислота является индуктором интерферона, оказывает антиоксидантное, иммуномодулирующее, радиопротекторное действие, ускоряет регенерацию роговицы. При инстилляции в конъюнктивальный мешок аминобензойная кислота быстро всасывается и проявляет терапевтическое действие. ОКТАЛЬМОЛ используется **в** качестве монотерапии и в составе комплексной терапии вирусных поражений глаза: конъюнктивитов, кератоконъюнктивитов, кератоувеитов, вызываемых вирусом герпеса (*Herpes simplex, Herpes zoster*), аденовирусами; кератопатий инфекционного, посттравматического и послеоперационного генеза.

Хочется абстрагироваться от сухого языка исследовательской работы и хотя бы немного рассказать о человеке, стоявшем у истоков разработки препаратов на основе парааминобензойной кислоты: о фронтовике, воине и выдающемся ученом-генетике Иосифе Абрамовиче Рапопорте (рис. 4).

Особые свойства низких концентраций парааминобензойной кислоты в качестве полимодификационного фактора, способного активировать большой спектр полезных для организмов биологических процессов на фенотипическом уровне, были открыты И.А. Рапопортом в опытах на дрозофиле в 1939 г. [15]. Позже научно-практическое направление с использованием ПАБК получило развитие в области медицины. В исследованиях на млекопитающих, используя способность парааминобензойной кислоты стимулировать отдельные процессы индивидуального развития и усиливать активность ферментов, сниженную различными повреждающими факторами, ПАБК была выведена на уровень лекарственного препарата. Иосиф Абрамович был инициатором исследований и разработки нового лекарственного препарата в офтальмологии для терапии пигментного ретинита и получил разрешение Фармакологического комитета Минздрава России на клинические испытания.

С использованием тех же самых концентраций ПАБК в дальнейшем было обосновано значительно более широкое применение ПАБК в офтальмологической практике. В частности, С.И. Акберовой и О.Г. Строевой была реализована идея о ее возможной антигерпетической активности. Идея была основана на сопоставлении способности ПАБК восстанавливать активность фермента ДНКаза, открытую И.А. Рапопортом, и свойством этого фермента разрушать ДНК и РНК-содержащие вирусы, такие как герпес и аденовирусы. В последующих работах было показано, что ПАБК обладает вирулицидным действием и является индуктором интерферона, на чем и основана ее антивирусная активность [15]. Созданный авторами на основании работ И.А. Рапопорта лекарственный препарат «Актипол» (в расшифровке «активатор полифункциональный») получил разрешение Минздрава на медицинское применение.

Комплексные биологические, лабораторные и клинические исследования обосновали активность ПАБК в качестве регулятора важнейших защитных и адаптивных систем организма у млекопитающих животных и человека. Регулируя активность ферментов, ПАБК повышает

устойчивость организма к неблагоприятным условиям среды. Будучи индуктором интерферонов, она разделяет их контрольно-регуляторную роль в сохранении нуклеинового гомеостаза организма и участвует в проявлении таких функций, как противовирусная, антимикробная, иммуномодулирующая, радиопротекторная и др. ПАБК является биооксидантом, регулятором деления клеток, активатором фибринолиза, обладает антитромботическим действием. По не установленному пока механизму, согласно клиническим исследованиям, ПАБК ускоряет заживление роговичных и кожных ран, в том числе и при ожогах, снимает боль, обладает противовоспалительным действием.

16 октября 1990 г. за особый вклад в сохранение и развитие генетики и селекции, подготовку высококвалифицированных научных кадров Рапопорту Иосифу Абрамовичу присвоено звание Героя Социалистического Труда. К сожалению, Иосиф Абрамович Рапопорт, выдающийся ученый, автор научных открытий мирового значения, бесстрашный воин Великой Отечественной войны и мужественный защитник генетики на сессии ВАСХНИЛ 1948 года, ушел из жизни всего через месяц после награждения. Фактически ученый, чьи работы для медицинской и биологической наук сложно переоценить, погиб из-за проблем, так или иначе связанных с офтальмологией: на фронте в 1944 г. был тяжело ранен в голову и потерял левый глаз, а на правом с возрастом развилась катаракта. В последние годы жизни он с трудом ориентировался, плохо различал цвета сигнала светофора и, переходя дорогу, погиб под колесами грузовика. Научное наследие И.А. Рапопорта определенно дало толчок для развития целого направления в лечении заболеваний органа зрения и открывает пути для дальнейших разработок в использовании ПАБК в медицинской практике.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов обеих групп до начала терапии наблюдался отек век, гиперемия конъюнктивы век и глазного яблока (в основном высокой степени выраженности), перикорнеальная инъекция, кератопатия или кератит по типу «веточки дерева». Единичные фолликулы и точечные кровоизлияния обнаруживались на пальпебральной части и конъюнктиве нижней переходной складки примерно у трети больных. Все пациенты в первый день обращения (визит 1) предъявляли жалобы на покраснение глаз, светобоязнь, блефароспазм, слезотечение, ощущение засоренности и дискомфорта различной степени выраженности. Больные обращались в сроки от 1-го до 3-го дня от начала появления первых симптомов. Явления общей интоксикации (субфебрилитет, головная боль, лимфоаденопатия) наблюдались в единичных случаях.

При повторном осмотре к 5-му дню болезни (визит 2) отмечалась положительная динамика в основной группе по сравнению с группой контроля, а явления острой воспалительной реакции уменьшились. Терапевтический эффект был достигнут у пациентов первой группы в более короткие временные сроки (в среднем 10,7 ± 0,3 суток). Динамика изучения состояния конъюнктивы век и глазного яблока в процессе лечения показала, что к 5-му дню заболевания (визит 2) у всех больных наблюдалось существенное улучшение клинической картины и отчетливая тенденция к выздоровлению (табл. 2).

У пациентов 1-й группы на 5-й день терапии по сравнению с началом исследования не выявлены слезотечение, перикорнеальная инъекция сосудов и блефароспазм выраженной степени (3 балла). Лишь в 10 и 15 % случаев, соответственно, слезотечение и блефароспазм были умеренными (2 балла), в отличие от группы контроля, в которой данные показатели были выше, 14 и 19 % соответственно. На 10-й день лечения пациенты, получавшие в составе комплексной терапии препарат ОКТАЛЬМОЛ, не предъявляли жалоб на выраженные (3 балла) боль в глазу, чувство инородного тела, светобоязнь и слезотечение. Отмечено, что в основной группе перикорнеальная инъекция и блефароспазм отсутствовали, у одного пациента из группы контроля сохранялся блефароспазм и у двух — перикорнеальная инъекция минимальной выраженности (в 1 балл).

Таблица 2. Интенсивность клинических симптомов (%) в исследуемых группах

Table 2. Intensity of clinical symptoms (%) in the studied groups

Симптомы / Symptoms	Группа 1 / Group 1			Группа 2 / Group 2		
	Визит 1 / Visit 1	Визит 2 / Visit 2	Визит 3 / Visit 3	Визит1 / Visit 1	Визит 2 / Visit 2	Визит 3 / Visit 3
Отек конъюнктивы век / Edema of the eyelids conjunctiva	12,2	4,1	1,1	19,7	5,9	1,8
Отек конъюнктивы глазного яблока / Swelling of the eyeball conjunctiva	33,6	7,3	0	38,3	13,8	1,5
Гиперемия конъюнктивы век / Hyperemia of the eyelids conjunctiva	39,8	12,5	6.5	37,1	15,9	7,3
Гиперемия бульбарной конъюнктивы / Hyperemia of the bulbar conjunctiva	100	12,9	0	100	22,8	0
Перикорнеальная инъекция сосудов / Pericorneal vascular injection	15,8	11,4	10,5	17,4	13,7	11,1
Слезотечение / lacrimation	38,0	10,1	0	37,2	14,0	0
Петехиальные кровоизлияния / Petechial hemorrhages	7,3	1,2	0	4,3	1,7	0
Блефароспазм / Blepharospasm	24,1	15,0	0	24,8	19,1	5,5
Инфильтрация роговицы / Corneal infiltration	34,1	17,1	5,5	35,2	15,5	12,5



Рис. 5. Пациент Л., 53 г. Визит 1. Герпетический древовидный кератит (инфильтрат по типу «веточки»). Биомикроскопия с синим фильтром. Окраска флюоресцеин

Fig. 5. Patient L. 53 Visit 1. Herpetic dendritic keratitis (sprig type infiltrate). Biomicroscopy with blue filter. Fluorescein stain

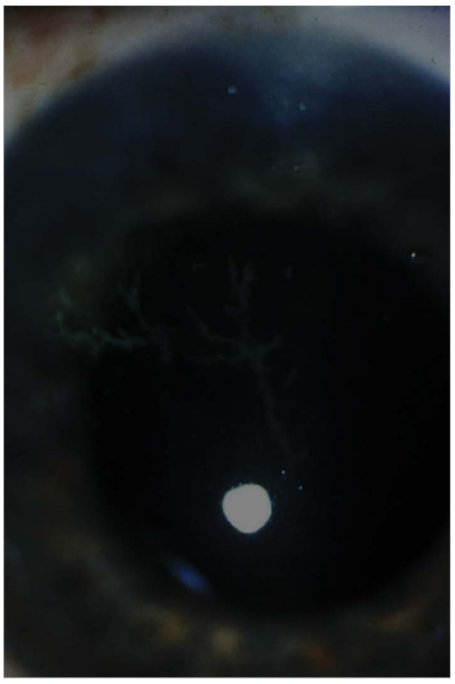


Рис. 6. Пациент Л. 53 г. Визит 3. ОКТАЛЬМОЛ в составе комплексной терапии. Положительная динамика, рассасывание инфильтратов роговицы

Fig. 6. Patient L. 53 G. Visit 3. OCTALMOL as part of complex therapy. Positive dinamics. Presorption of corneal infiltrates

В ходе дальнейшей терапии в первой группе симптомы либо исчезали полностью, либо их интенсивность была низкой. Так, у большинства пациентов практически не наблюдалась гиперемия слизистой оболочки глаз. На последнем амбулаторном приеме (визит 3) у пациентов основной группы зафиксировано полное клиническое выздоровление, и только у 5,5 % пациентов были незначительные остаточные проявления кератита (рис. 5, 6).

В аннотации к препарату указаны возможные побочные действия: в очень редких случаях наблюдаются конъюнктивальная гиперемия, местные аллергические реакции. В ходе текущего исследования не наблюдалось общих нежелательных явлений, связанных с лечением. Не отмечалось также каких-либо клинически значимых изменений от исходного состояния, касающихся остроты зрения, состояния глазного дна или уровня внутриглазного давления. Единственные жалобы в ходе проводимой терапии были на дискомфорт в глазах (по одному пациенту в каждой группе). По результатам проводимого анкетирования пациенты обеих групп отмечали лечение как «в некоторой степени эффективное» или «очень эффективное» (рис. 7). При этом схема, в которую был включен ОКТАЛЬМОЛ, была оценена несколько выше в отношении трех конечных точек эффективности: раздражения, слезотечения и отека, хотя эти параметры не достигли статистической значимости.

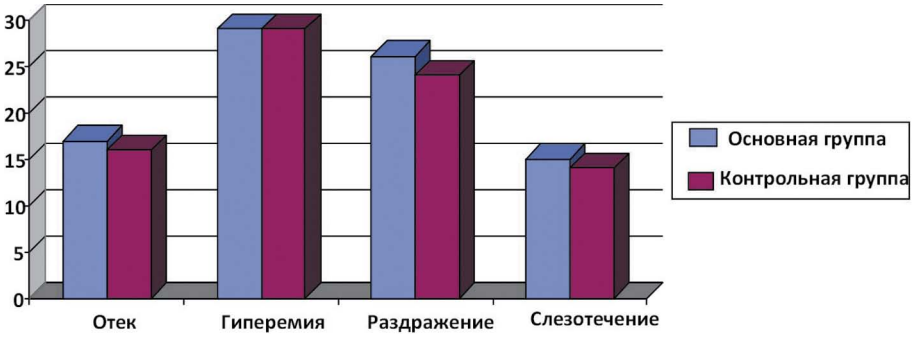


Рис. 7. Динамика субъективных симптомов у пациентов в группах сравнения на фоне лечения

Fig. 7. Dynamics of subjective symptoms in patients in comparison groups in course of treatment

Большинством исследователей подчеркивается важность комфорта и субъективного восприятия клинической эффективности в рамках общей удовлетворенности пациента терапией (рис. 8). По результатам анкетирования наши пациенты в большем проценте случаев оценивали как «очень удовлетворены» схему лечения, в которую входил препарат ОКТАЛЬМОЛ, в отношении комфортной переносимости и скорости наступления облегчения. Возможно, это частично объясняется

кератопротекторным действием препарата (ускорение регенерации роговицы). Существенно больший процент больных отмечали позицию «общая удовлетворенность от применения» препарата ОКТАЛЬМОЛ по сравнению с контрольной группой: 34 % против 16 % (p = 0,0001).

Вероятнее всего, субъективная высокая оценка по параметру «общая удовлетворенность» была связана с комфортной переносимостью капель.

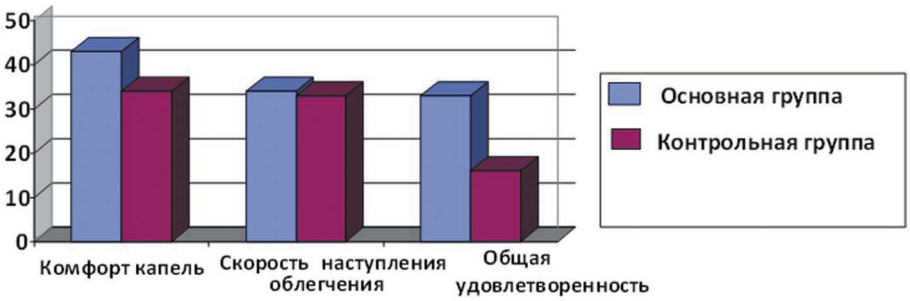


Рис. 8. Удовлетворенность пациентов терапией

Fig. 8. Patient satisfaction with therapy

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Герпетический конъюнктивит зачастую является сложно диагностируемым и не всегда обеспеченным адекватно подобранной терапией проявлением инфекционно-воспалительных заболеваний глаз. Грамотно назначенные офтальмологические препараты могут способствовать обеспечению контроля этой патологии. Имеющиеся в настоящее время возможности местной офтальмологической противовирусной и противовоспалительной терапии включают препараты различного механизма действия и их комбинации. В данном исследовании использованы глазные капли, реализуемые под торговым названием ОКТАЛЬМОЛ, современный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для местного применения в офтальмологии: индуктор синтеза интерферона, который содержит в качестве активного ингредиента парааминобензойную кислоту в концентрации 0,007 %. Как и другие препараты подобного действия, препарат предназначен для стимуляции выработки эндогенных интерферонов и может быть использован как препарат выбора в холе лечения вирусных инфекций. Аминобензойная кислота оказывает, помимо иммуномодулирующего, также антиоксидантное, радиопротекторное действие, ускоряет регенерацию роговицы. Кроме того, комбинация ОКТАЛЬМОЛа с аналогами нуклеозидов (в т. ч. ацикловиром, ганцикловиром), противомикробными средствами и антибиотиками (фторхинолонами, полимиксином В) усиливает терапевтическое действие этих препаратов. Еще одно свойство этого лекарственного препарата — кератопротекция, что особенно актуально для пациентов с герпетическими кератопатиями и кератитами.

Эффективная терапия требует учета восприятия и реакции пациента на проводимое лечение. Восприятие пациента является чрезвычайно важным для обеспечения непрерывного соблюдения назначений и достижения общей удовлетворенности как лечением, так и качеством оказываемых услуг. По мнению большинства пациентов основной группы, включенных в исследование, комплексное использование ОКТАЛЬМОЛа в дополнение к базисной терапии оказалось клинически более эффективным, чем лечение группы контроля. При этом продолжительность фармакологического действия препарата при использованном режиме дозирования и сроках терапии оказалась достаточной для действия его как индуктора эндогенных интерферонов. Терапевтический эффект был достигнут у пациентов первой группы в более короткие временны́е сроки (в среднем 10,1 ± 0,3 суток). Выраженный и быстрый лечебный эффект в основной группе способствовал большей приверженности больных к выполнению рекомендаций, а следовательно, к повышению комплаенса и эффективности лечения. Анализ данных по сравнению схем лечения показывает благоприятный профиль безопасности и переносимости препарата ОКТАЛЬМОЛ. На основании результатов офтальмологического обследования и оценки субъективного восприятия пациентов, отрицательных результатов данных лабораторных исследований можно говорить о терапевтической эффективности и успешном контроле проявлений герпетической инфекции органа зрения.

Молекула ОКТАЛЬМОЛа реализует свое терапевтическое действие посредством выработки эндогенных интерферонов. По результатам лечения аминобензойная кислота оказывала также антиоксидантное действие и ускоряла регенерацию роговицы у пациентов с кератопатиями и кератитами герпетической этиологии. Кроме того, комбинация ОКТАЛЬМОЛа с противовирусными (ацикловир) и препаратами дезинфицирующего действия (пиклоксидин), антибиотиками (тобрамицин) усиливала их терапевтическое действие, что очень важно в случаях осложнения вирусных процессов сопутствующей бактериальной микст-инфекцией. Изучение практики применения ОКТАЛЬМОЛА в комплексной схеме лечения в дополнение к базовой терапии показало его способность уменьшать клинические проявления конъюнктивитов и кератитов герпесвирусной этиологии и способствовать более быстрому выздоровлению в условиях стационарного и амбулаторного звеньев здравоохранения. ОКТАЛЬМОЛ является безопасным и эффективным лекарственным препаратом с комфортной переносимостью, эффективно уменьшает клинические проявления при герпесвирусном конъюнктивите

и кератите, способствует выздоровлению и улучшает качество жизни.

Использование лекарственного препарата ОКТАЛЬМОЛ в комплексной терапии пациентов с герпесвирусными конъюнктивитами и кератитами позволяет быстрее купировать инфекционный процесс. Побочных эффектов, случаев отмены или отказа от применения глазных капель ОКТАЛЬМОЛ не наблюдалось, все пациенты отмечали хорошую переносимость лечения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Зумбулидзе Н..Г. — написание текста, оформление библиографии, диаграммы, техническое редактирование.
Хокканен В.М. — научное редактирование.
Литвин И.Б. — сбор материала, таблицы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Муртазалиева С.М., Слонимский Ю.Б., Клещева Е.А., Яцышина С.Б., Агеева М.Р. Эпидемиологические, этиологические и клинические аспекты острых инфекционных конъюнктивитов — на перекрестке офтальмологии и эпидемиологии (клинико-лабораторное исследование). *Офтальмология.* 2018;15(4):476–483. [Chernakova G.M., Maichuk D.Yu., Murtazalieva S.M., Slonimsky Yu.B., Klescheva E.A., Yatsyshina S.B., Ageeva M.R. Epidemiological, etiological and clinical aspects of acute infectious conjunctivitis — at the crossroads of ophthalmology and epidemiology (clinical and laboratory study). *Ophthalmology.* 2018;15(4):476–483 (In Russ.)].
2. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Ставицкая Т.В. Офтальмофармакология. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. 463 с. [Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Stavitskaya T.V. Ophthalmopharmacology. Moscow: GEOTAR-MED, 2004. 463 p. (In Russ.)].
3. Corey L., Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. Herpes simplex virus. Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone; 2000. P. 1564–1575.
4. Whitley R.J. Herpes simplex viruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Fields Virology. Vol 2. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. P. 2461–2509.
5. Майчук Ю.Ф. Инфекционные заболевания глаз. Рациональная антимикробная фармакология. 2-е изд. М., 2015. С. 754–774. [Maychuk Yu.F. Infectious eye diseases Rational antimicrobial pharmacology. 2nd ed. Moscow, 2015. P. 754–774 (In Russ.)].
6. Майчук Д.Ю., Майчук Ю.Ф. «Офтальмоферон» — 15 лет широкого применения в лечении и профилактике инфекционных заболеваний глаза. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2017;1:82–100. [Maychuk D.Yu, Maychuk Yu.F. "Ophthalmoferon" — 15 years of wide application in the treatment and prevention of infectious diseases of the eye. *Infectious diseases: news, opinions, training* = Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie. 2017;1:82–100 (In Russ.)].
7. Мордык А.В., Багишева Н.В., Небесная Е.Ю. Комбинированный препарат интерферона альфа-2b в комплексной терапии кератитов герпесвирусной этиологии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2021;10(3):49–56. [Mordyk A.V., Bagisheva N.V., Nebesnaya E.Yu. Combined preparation of interferon alpha-2b in the complex therapy of keratitis of herpesvirus etiology in patients with HIV infection and tuberculosis. *Infectious diseases: news, opinions, education* = Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie. 2021;10(3):49–56 (In Russ.)]. DOI: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-49-56
8. Степанова Е.В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция. Часть 1. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2009;1(2):16–30. [Stepanova E.V. Herpesvirus diseases and HIV infection. Part 1. *HIV infection and immunosuppression* = Gerpesvirusnye zabolevanija i VICh-infekcija. Chast' 1. 2009;1(2):16–30 (In Russ.)].
9. Чернакова Г.М., Аржиматова Г.Ш., Клещева Е.А., Семенова Т.Б. Офтальмогерпес: этиология, клиническая картина и перспективы терапии (литературный обзор). *Terra Medica.* 2015;1–2:61–65. [Chernakova G.M., Argimatova G.Sh., Kleshcheva E.A., Semenova T.B. Ophthalmic herpes: etiology, clinical picture and prospects of therapy (literature review). *Terra Medica.* 2015; 1–2:61–65 (In Russ.)].
10. Майчук Ю.Ф. Оптимизация терапии болезней глазной поверхности. Офтальмоферон. М., 2010. 76 с. [Maychuk Yu.F. Optimization of the treatment of diseases of the ocular surface. Ophthalmoferon. Moscow, 2010. 76 p. (In Russ.)].
11. Зумбулидзе Н.Г., Хокканен В.М., Литвин И.Б. Оценка терапевтической эффективности противоаллергических препаратов комбинированного действия в монотерапии аллергических конъюнктивитов. *Офтальмология.* 2020;17(1):117–123. [Zumbulidze N.G., Hokkanen V.M., Litvin I.B. Evaluation of the therapeutic effectiveness of antiallergic drugs of combined action in monotherapy of allergic conjunctivitis. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya*. 2020;17(1):117–123 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-1-117-123
12. Воробьева И. Роль офтальмоферона в лечении вирусного поражения глаз у пациентов с диабетической ретинопатией при сахарном диабете типа 2 (обзор литературы). *Врач.* 2018;10:25-30. [Vorobieva I. The role of ophthalmoferon in the treatment of viral eye damage in patients with diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus (literature review). *Journal "Doctor".* 2018;10:25–30 (In Russ.)].
13. Майчук Ю.Ф., Гапонюк П.Я., Гулиева М.Г. Медико-биологические исследования первого препарата стабильных глазных капель интерферона «Офтальмоферон». *Новые лекарственные препараты.* 2004;8:18–23. [Maychuk Yu.F., Gaponyuk P.Ya., Guliyeva M.G. Biomedical studies of the first preparation of stable interferon eye drops — Ophthalmoferon. *New drugs* = Novye lekarstvennye preparaty. 2004;8:18–23 (In Russ.)].
14. Суров А.В., Заспина А.Г. Опыт применения лекарственного препарата «Интерферон альфа-2b» в сочетании с «Лоратадином» в виде геля для местного и наружного применения в комплексной терапии аллергических заболеваний глаз. *Офтальмология.* 2014;11(1):62–65. [Surov A.V., Zaspina A.G. Experience in the use of the drug "Interferon alpha-2b" in combination with "Loratadine" as a gel for local and external use in the complex therapy of allergic eye diseases. Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya*. 2014;11(1):62–65 (in Russ.)].
15. Строева О.Г. Иосиф Абрамович Рапопорт — ученый, воин, гражданин: Очерки, воспоминания, материалы. М.: Наука, 2001. 335 с. [Stroeva O. Joseph Abramovich Rapoport — scientist, warrior, citizen: Essays, memoirs, materials. Moscow: Science, 2001. 335 p. (In Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Зумбулидзе Наталия Гурамовна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-7729-097X

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Хокканен Валентина Михайловна
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии
ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Литвин Ирина Богдановна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии
ул. Кирочная, 41, Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University
Natalia G. Zumbulidze
MD, PhD, Assistant Professor, Ophthalmology department
Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-7729-097X

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University
Khokkanen Valentina M.
MD, PhD, Professor, Ophthalmology department
Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University
Litvin Irina B.
MD, PhD, Assistant Professor, Ophthalmology department
Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-875-884

поступила 15.05.22
was received 15.05.22

Герпетический кератит затяжного течения при хронических латентных синуситах и тонзиллитах: опыт практических решений





Г.М. Чернакова[1] Е.А. Клещева[1,2]

З.Д. Турдалиева[1], 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(4):875–884**

Цель исследования: описать опыт практических решений при герпетическом кератите затяжного течения при латентных хронических синуситах и тонзиллитах. **Пациенты и методы.** Под нашим наблюдением находились 111 пациентов с разными формами герпетического кератита затяжного течения и сопутствующей воспалительной лор-патологией. Всем пациентам проводили исследование биологических секретов (слеза, слюна, кровь и моча) на наличие ДНК герпетических вирусов методом ПЦР, назначали системную противовирусную терапию. Всем пациентам выполняли: стандартный отоларингологический осмотр, компьютерную томографию околоносовых пазух (при необходимости), посев материала из носоглотки, с учетом результатов которого назначали комплекс этиотропной и патогенетической терапии. Местная терапия герпетического кератита включала корнеопротекторную противовоспалительную и антибактериальную составляющую. **Результаты и обсуждение.** Изолированное поражение пазух носа встречалось в 59 % случаев (65 пациентов), в 38 % случаев (42 пациента) наблюдались варианты сочетания воспаления пазух (гайморoэтмоидит, сфеноэтмоидит, пансинусит). У 24 % включенных в исследование (n = 27) при осмотре был определен хронический тонзиллит (простая форма — 21 пациент, токсико-аллергическая — у 6 человек). В 30 % случаев (чаще, чем в прочих средах) герпетические вирусы определялись в слюне, в посевах из носоглотки доминировала кокковая флора. На фоне комплексного лечения герпетического кератита с участием отоларинголога наблюдалась выраженная редукция офтальмологической симптоматики уже в пределах 1 месяца. **Выводы.** Данное клинико-лабораторное исследование показало тесную патогенетическую взаимосвязь офтальмогерпеса переднего отдела и сопутствующей воспалительной патологии придаточных пазух носа и ротоглотки. Активная этиотропная терапия синуситов и тонзиллитов способствует краткосрочной редукции офтальмологических симптомов.

Ключевые слова: герпетический кератит, синусит, гайморит, тонзиллит, герпесвирусы, ПЦР, Мирамистин, Окомистин

Для цитирования: Чернакова Г.М., Клещева Е.А., Турдалиева З.Д., Щеголева В.И. Герпетический кератит затяжного течения при хронических латентных синуситах и тонзиллитах: опыт практических решений. *Офтальмология.* 2022;19(4):875–884. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-875-884

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Prolonged Herpetic Keratitis in Chronic Sinusitis and Tonsillitis: Experience of Practical Solutions

G.M. Chernakova[1], E.A. Kleshcheva[1,2], Z.D. Turdalieva[1], V.I. Shchegoleva[1]

[1] Herpesclinic
Grimau str., 10A, page 2, Moscow, 117292, Russian Federation

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

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):875–884**

Aim: to describe the experience of practical solutions for herpetic keratitis of a protracted course with latent chronic sinusitis and tonsillitis. **Material 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 otorhinolaryngological 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 inflammation 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 has showed a close pathogenetic relationship of anterior ophthalmic herpes and concomitant inflammatory pathology of the paranasal sinuses and oropharynx. Active ethiotropic 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., Kleshcheva E.A., Turdalieva Z.D., Shchegoleva V.I. Prolonged Herpetic Keratitis in Chronic Sinusitis and Tonsillitis: Experience of Practical Solutions. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(4):875–884. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-875-884

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

There is no conflict of interests

Анатомо-физиологические взаимосвязи тканей глазного яблока и слизистых рото-носоглотки весьма тесны: лимфоотток от области орбиты и носа идет по лимфатическим сосудам к предушным и подчелюстным лимфатическим узлам; ткани лицевой области питаются кровью, поступающей по системам наружной и внутренней сонной артерии; и, наконец, лицевые структуры получают чувствительную иннервацию от ветвей тройничного нерва, а мимические мышцы иннервируются ветвями лицевого нерва. В связи с вышесказанным повреждение, возникшее в одной зоне лица, неизбежно затрагивает и соседние.

Хроническое воспаление в околоносовых пазухах (ОНП) и ротоглотке всегда в той или иной мере сопровождается лимфостазом, обусловленным хронической вирусно-бактериальной перегрузкой фациальной лимфатической сети. Основными патогенами, персистирующими в слизистых носа и глотки и выявляемыми методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), по данным разных авторов, являются герпетические вирусы и кокковая флора [1–4]. Офтальмогерпес (локальное проявление системной герпетической инфекции в тканях глаза) закономерно развивается в условиях хронических воспалительных заболеваний носо- и ротоглотки и обусловленного ими вторичного иммунодефицита. Немаловажным обстоятельством, определяющим диагностический и терапевтический результат при лечении герпетических заболеваний глаз, является понимание офтальмологом высокой вероятности наличия у пациента ***скрыто протекающих*** видов воспаления в придаточных пазухах носа (т.н. «латентного» синусита) и ротоглотке (хронического тонзиллита) [5–7]. В настоящее время «золотым стандартом» диагностики воспалительной патологии челюстно-лицевой области является компьютерная томография, обладающая целым рядом преимуществ по сравнению с рентгенографическим исследованием и позволяющая выявить синусит [8]. Не менее серьезным коморбидным состоянием для офтальмогерпеса переднего отдела глаза является и хронический тонзиллит, также во многих случаях протекающий бессимптомно. Большое значение при этом заболевании приобретают повышенные или повышающиеся антитела к фактору агрессии стрептококка — стрептолизину-О — «антистрептолизин-О» (АСЛО).

Патологическая роль воспалительной патологии рта и ОНП в развитии и поддержании воспалительной офтальмопатологии отмечена лишь единичными авторами [9, 10]. Целью настоящей публикации является восполнение дефицита информации для офтальмологов о патогенетической связи герпетического кератита и воспалительной лор-патологии, в публикации обсуждаются также практические подходы к решению клинических проблем при герпетическом кератите.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 111 пациентов с разными формами герпетического кератита затяжного течения (средний срок наличия жалоб составил 63,0 ± 5,5 дня) и сопутствующей воспалительной лор-патологией, из них 63 женщины и 48 мужчин, средний возраст 46,0 ± 4,8 года. Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование в динамике, а также в рамках приема — тщательный опрос в отношении наличия воспалительной патологии носо- и ротоглотки. Всем пациентам было выполнено исследование биологических секретов (слеза, слюна, кровь и моча) на наличие ДНК герпетических вирусов: вируса простого герпеса 1-го и 2-го типа (ВПГ), вируса варицелла-зостер (ВВЗ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ), вирусов герпеса человека 6-го и 7-го типа (ВГЧ-6, ВГЧ-7) методом ПЦР в качественной и количественной модификации. Все исследования проводились в лаборатории ООО «МедЮтас» (заведующая лабораторией, кандидат биологических наук Коваленко Елена Витальевна) по соглашению с ООО «Герпетический центр» г. Москвы (главный врач — доктор медицинских наук, профессор Семенова Татьяна Борисовна). При выявлении в биологических секретах герпетических вирусов пациенты были консультированы иммунологом с последующим назначением системной противовирусной терапии в повышенных суточных дозировках.

Всем пациентам выполняли стандартный отоларингологический осмотр, а также компьютерную томографию околоносовых пазух (дентальный томограф "Papaya 3D", Genoray, пр-во Южная Корея) при подозрении на синусит и отсутствии свежих данных какого-либо визуализирующего исследования (магнитно-резонансной томографии, рентгенографии, компьютерной томографии), в части случаев проводили повторную КТ ОНП для контроля эффективности терапии. Дополнительное лабораторное обследование у отоларинголога включало исследование посева из носоглотки на флору с определением ее чувствительности к антибиотикам и бактериофагам, при наличии хронического тонзиллита проводили определение титров АСЛО. После проведенного отоларингологом клинико-лабораторного обследования пациентам назначали комплекс этиотропной и патогенетической терапии, включающий пероральную антибиотикотерапию препаратами широкого спектра действия, промывание носовых ходов готовыми растворами серии «Аквалор» («Нижфарм», пр-во Россия), полоскание горла (или орошение из насадки распылителя) антисептическим препаратом широкого спектра действия (грамположительные и грамотрицательные бактерии, вирусы, грибы, простейшие) «Мирамистин» (ООО «Инфамед», пр-во Россия), перемещение жидкости по Проетцу (не менее трех процедур), промывания лакун миндалин (при необходимости). Для орошения слизистых носа и горла рекомендовали использование «Мирамистина» во флаконах с насадкой-распылителем (50 и 150 мл) для обработки слизистых на максимальной площади три-четыре раза в сутки в течение 1 месяца.

Местная терапия герпетического кератита включала корнеопротекторную противовоспалительную и антибактериальную составляющую. Корнеопротекторные средства включали инстилляции слезозаместителя на основе гепарина — «Хилопарин-комод» («УрсаФармАрцнаймиттель», пр-во Германия) 6–8 раз в день и репаранта «Корнерегель» («Бауш Хелс», пр-во Германия) 2–4 раза в день. Противовоспалительная терапия могла включать (в зависимости от степени воспаления роговицы) препарат «Накван» («Сенджу», пр-во Япония) и/или «Флоас-Т», («Сентисс», пр-во Индия). Антибактериальное сопровождение включало антибиотик «Сигницеф» («Сентисс», пр-во Индия) 4 раза в день 7 дней с дальнейшим переходом на антисептический препарат капли глазные, ушные, назальные «Окомистин» (ООО «Инфамед», пр-во Россия) 3 раза в день в течение 1 месяца. Пролонгированный период инстилляций антисептического препарата «Окомистин» был обусловлен необходимостью сопровождения процедур, проводимых отоларингологом, во избежание рецидива восходящей по носослезным путям инфекции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 111 пациентов, включенных в исследование, регистрировались следующие формы герпетического кератита в сочетании с воспалительной патологией рото-носоглотки: эпителиальный — 31 пациент, 25 — стромальный с изъязвлением, 43 — стромальный без изъязвления, 12 — кератоувеит.

Когорта пациентов с воспалительной патологией придаточных пазух носа и лимфоидного кольца глотки формировалась уже в процессе сбора анамнестических данных на приеме офтальмолога. При активном опросе в отношении сопутствующей коморбидной патологии у 35 (32 %) пациентов обнаружились указания на перенесенные в прошлом эпизоды синуситов, а у 22 (20 %) пациентов была проведена септопластика или иные вмешательства (полипотомия, расширение соустий, удаление пломбировочного материла из верхнечелюстной пазухи, тонзиллэктомия). При первичном опросе у 43-х пациентов (39 %) имелись на руках данные о проведенных визуализирующих исследованиях ОНП, подтверждающие синусит: рентгенография — у 14, магнитно-резонансное исследование — у 13, компьютерная томография — у 16-ти. Вне зависимости от вида визуализации состояния ОНП у всех 43 пациентов имелись в заключениях указания на локальное или распространенное утолщение слизистых синусов. У 64 пациентов после проведения компьютерной томографии ОНП в Герпетическом центре и осмотра отоларинголога был подтвержден катаральный синусит, у 4-х — напротив, исключен. Примечательно, что из 64 обследованных у 7, помимо характерного утолщения слизистых, был определен

горизонтальный уровень жидкости в какой-либо околоносовой пазухе при отсутствии выраженных жалоб со стороны носового дыхания. Изолированное поражение пазух носа (например, только верхне-челюстные пазухи, только решетчатый лабиринт, прочее) встречалось в 59 % случаев (65 пациентов), в 38 % случаев (42 пациента) наблюдались варианты сочетания воспаления пазух (гаймороэтмоидит, сфеноэтмоидит, пансинусит). У 24 % включенных в исследование (n = 27) при осмотре, помимо наличия или отсутствия синусита, был определен хронический тонзиллит (простая форма — 21 пациент, токсико-аллергическая форма (АСЛО свыше 150 МЕ/мл) — у 6 человек).

В 104 случаях из 111 были получены положительные результаты ПЦР на продукцию герпетических вирусов, причем в 30 % случаев (чаще, чем в прочих средах) герпетические вирусы выявлялись именно в слюне, что согласуется с данными о биологической тропности герпетических вирусов к клеткам эпителия рото- и носоглотки [11]. Выявление ДНК герпетических вирусов в слюне, вопреки распространенному стереотипу, не является вариантом лабораторной нормы при наличии затяжного воспалительного процесса в тканях глаза. При проведении ПЦР в качественной и количественной модификации необходимо учитывать порог чувствительности данного диагностического исследования — в технологическом цикле все пробы с количеством ДНК менее 500 копий/мл квалифицируются как «отрицательные результаты исследования», а данное количество копий ДНК (менее 500 копий/мл) и является среднестатистическим пределом значений для здоровых. В нашем исследовании диапазоны количественных значений ДНК герпесвирусов значительно (многократно) превышали данный предел и составили: для ВПГ — от 0 до 26 000 копий/мл, для ВЭБ — от 0 до 3 600 000 копий/мл, для ЦМВ от 0 до 15 000 коп/мл и для ВГЧ-6 от 0 до 64 000 копий/мл, отражая, таким образом, высокую вирусную нагрузку в полости рта при офтальмогерпесе и сочетанных



Рис. 1. Спектр микрофлоры при посеве материала из носоглотки у пациентов с герпетическими кератитами (n = 111)

Fig. 1. Microbiological spectrum from the nasopharynx in patients with herpetic keratitis (n = 111)

с ним синуситах и тонзиллитах. В 63 случаях (57 %) были выявлены 2 и более герпетических вирусов в биологических секретах, в 41 случае (37 %) — один герпетический вирус в одном или нескольких биологических секретах и в 7 случаях (6 %) продукция вирусов не была выявлена, что может быть связано с предшествующей противовирусной терапией аналогами нуклеозидов.

В посевах из носоглотки доминировала грамположительная флора — кокки (64 пациента, 58 %, в том числе *St. aureus, St. epidermidis, Str. agalactiae, Str. viridans*), далее по частоте следовали грамотрицательные представители рода *Enterobacter* (в том числе *E. coli*), и остальные случаи были представлены смешанной флорой (рис. 1). Как грамположительные, так и грамотрицательные бактерии определялись в носоглотке до лечения в высоком количестве 10^5–10^6 КОЕ, после лечения состав и количество флоры менялось — определялись лишь условно-патогенные микробы (*St. epidermidis*) в количестве не более 10^2 КОЕ. Результаты исследования посева флоры из носоглотки на чувствительность до лечения свидетельствуют о высокой степени полирезистентности (n = 31, 28 %) или умеренной чувствительности (n = 72, 65 %) к спектру широко используемых антибиотиков (кларитромицину, норфлоксацину, ципрофлоксацину, доксициклину, амоксициллину, гентамицину, азитромицину), что дает основание к широкому включению «Мирамистина» в комплексную терапию пациентов с синуситами и тонзиллитами. Кроме того, применение препарата «Мирамистин» обосновано тем фактом, что выявленные в ходе нашего исследования вирусно-бактериальные ассоциации, реплицируясь на слизистых придаточных пазух, провоцируют повышенное образование слизи. Данный процесс может иметь место в течение многих месяцев и даже лет, в значительной степени препятствуя нормальному мукоцилиарному пассажу, формируя латентные формы катаральных синуситов, которые, в свою очередь, создают патологический фон для реактивации герпесвирусов в тканях глаза. Терапия «Мирамистином» усиливает движение слизи по естественным путям оттока в полость носа, повышая мукоцилиарный клиренс и способствует, таким образом, освобождению придаточных пазух носа от излишнего количества слизистого детрита по принципу «сообщающихся сосудов». Важным преимуществом для самостоятельного использования препарата пациентами является тот факт, что препарат не требует разведения.

В процессе динамического наблюдения, выполнения пациентами назначенной местной и системной терапии, а также при активном лечении выявленного хронического синусита и тонзиллита мы наблюдали выраженную редукцию офтальмологической симптоматики уже в пределах 1 месяца, при том что в данной группе жалобы и симптомы до обращения в Герпетический центр имели длительные сроки существования (от месяца до одного года) (рис. 2).

В качестве иллюстрации всего вышесказанного выступают нижеприведенные клинические примеры, каждый из которых представляет собой вариант течения герпетического кератита в сочетании с воспалительной патологией рото-носоглотки.

Клинический пример 1. Рецидивирующий герпетический кератит на фоне ипсилатерального (по отношению к пораженному глазу) синусита

Пациент С-ов, 35 лет, третий рецидив за 1,5 месяца, обратился с низким зрением, болями, покраснением левого глаза. Начало связывает с острой кишечной инфекцией. *Herpes labialis* никогда не рецидивировал. Получал аналоги нуклеозидов (ацикловир) в дозе 1200 мг в сутки, эффект положительный, нестабильный. 5 лет назад перенес резекцию кисты верхней челюсти слева и правосторонний гайморит (направлен на компьютерную томографию придаточных пазух носа). Биомикроскопически выявлено древовидное поражение эпителия с умеренным подлежащим отеком стромы OS (рис. 3).

Результаты компьютерной томографии: правосторонний (с ипсилатеральной стороны) верхнечелюстной синусит (рис. 4), этмоидит (рис. 5) и сфеноидит (рис. 6). Консультирован лор-врачом, назначено комплексное лечение.

При ПЦР-исследовании выявлена продукция в слюне герпетического вируса человека 7-го типа, что потребовало усиления объема противовирусной терапии. Через 7 дней от начала противовирусной терапии получена значительная положительная динамика (рис. 7), в контрольных анализах через 14 дней ДНК ГВЧ-7 не обнаружена, в настоящее время наблюдается стабильная ремиссия в течении кератита.

Клинический пример 2. Стромальный герпетический кератит затяжного течения на фоне хронического полисинусита и хронического токсико-аллергического тонзиллита

Пациент Щ., 16 лет. Страдает кератоувеитом на правом глазу в течение 5 лет, постоянные инстилляции



Рис. 2. Динамика основных клинических симптомов герпетического кератита до начала лечения и через 28 дней от начала терапии (n = 111)

Fig. 2. Dynamics of the main clinical symptoms of herpetic keratitis before the start of treatment and 28 days after the start of therapy (n = 111)

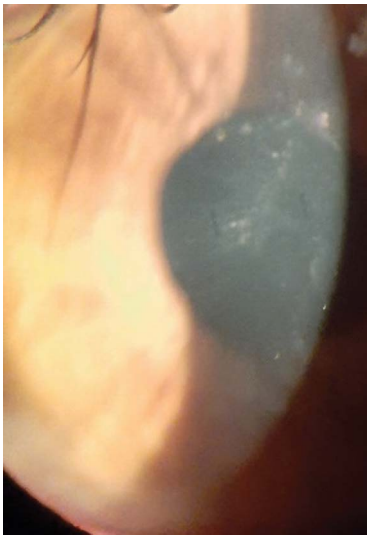


Рис. 3. Биомикроскопическая картина OS. Древовидный эпителиальный инфильтрат с умеренным подлежащим отеком стромы OS, Vis OS = 0,3 н/к

Fig. 3. Biomicroscopic picture of OS. Tree-like epithelial infiltrate with moderate stromal edema OS, Vis OS = 0.3 n/c

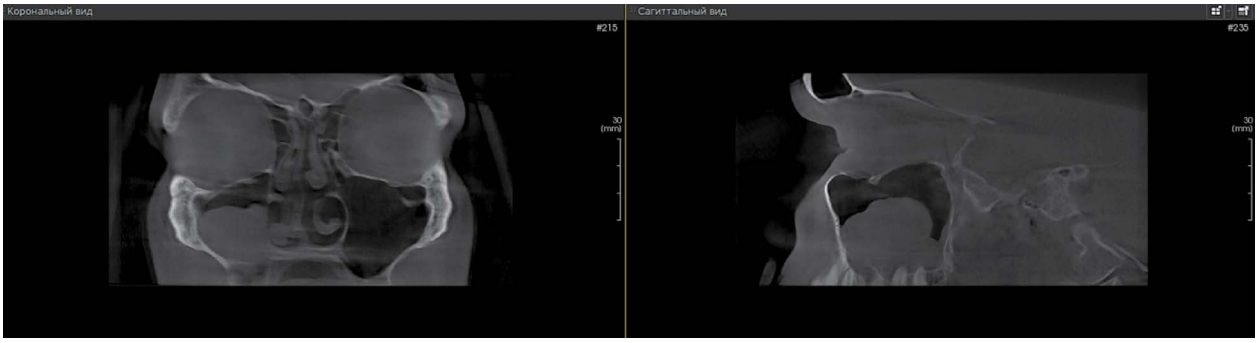


Рис. 4. КТ ОНП в корональной и сагиттальной плоскостях. Выраженное куполообразное утолщение слизистой нижней стенки правой верхнечелюстной пазухи

Fig. 4. CT scan in the coronal and sagittal planes. Pronounced dome-shaped thickening of the mucosa of the lower wall of the right maxillary sinus

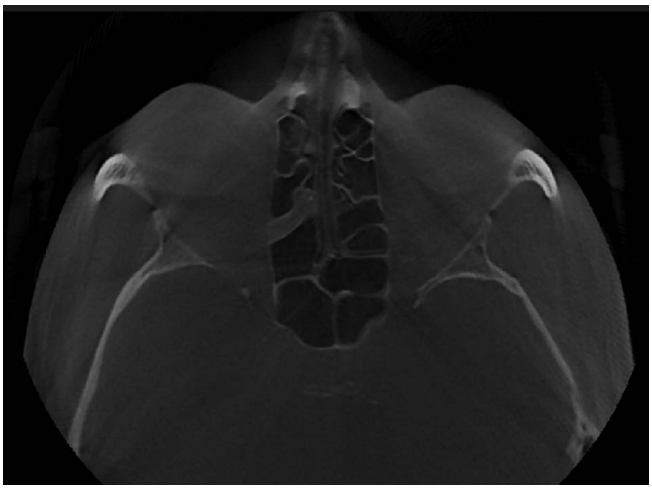


Рис. 5. КТ ОНП в аксиальной плоскости, тот же пациент. Утолщение слизистой оболочки на уровне средних ячеек решетчатого лабиринта справа (вид снизу)

Fig. 5. CT in the axial plane, the same patient. Thickening of the mucous membrane at the level of the middle cells of the ethmoid labyrinth on the right (bottom view)



Рис. 6. КТ ОНП. Скопление воспалительного детрита и слизи в правой основной пазухе

Fig. 6. CT. Accumulation of inflammatory detritus and mucus in the right main sinus

кортикостероидов. Офтальмолог по месту жительства, учитывая торпидное течение процесса, направил пациента фтизиоофтальмологам для поиска туберкулезной природы процесса, которая была подтверждена. Пациент получил полный курс системной противотуберкулезной терапии, после этого кератоувеит на OD вошел в стадию нестабильной ремиссии, сохранялся неоднородный отек стромы, глубокая васкуляризация, эпителиопатия роговицы (рис. 8).

Пациент страдал частыми рецидивами *herpes labialis,* что дало основание фтизиоофтальмологам после проведенного курса специфической терапии направить пациента на дообследование в «Герпетический центр». При осмотре пациента отоларингологом был выявлен хронический токсико-аллергический тонзиллит (АСЛО 522 МЕ/мл), а на КТ ОНП — правосторонний гаймороэтмоидит (рис. 9, 10). Посев материала

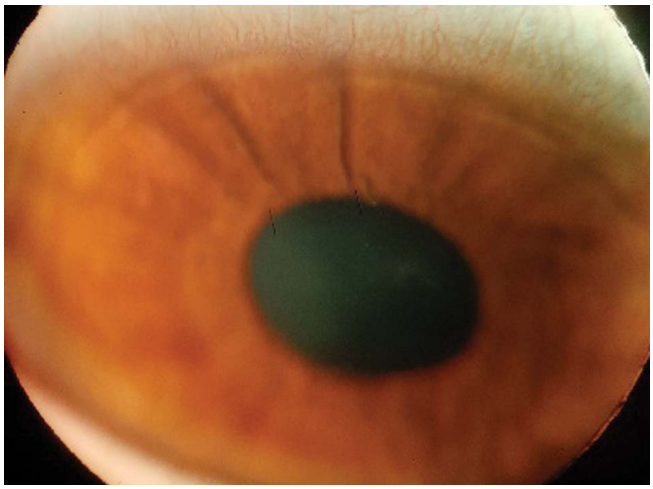


Рис. 7. Полный регресс древовидного инфильтрата, 7 дней от начала терапии, облаковидное помутнение, Vis OS = 0,8

Fig. 7. Complete regression of the dendritic infiltrate, 7 days from the start of therapy, cloudy opacity, Vis OS = 0.8

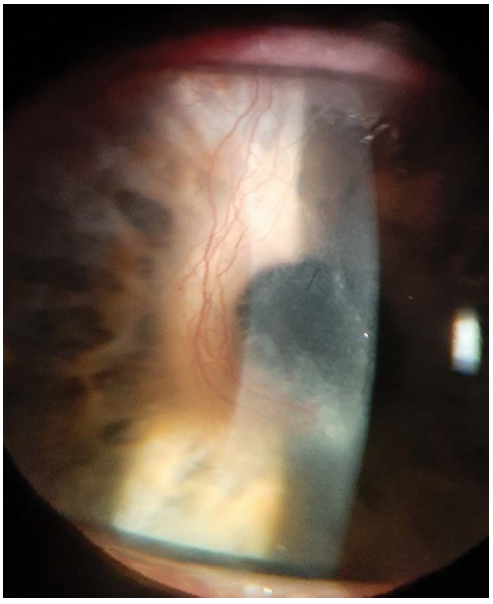


Рис. 8. Биомикроскопическая картина OD, Vis OD = 0,05

Fig. 8. Biomicroscopic picture of OD, Vis OD = 0.05

из носоглотки на флору выявил рост *St. aureus* в количестве 10^6 КОЕ. Было назначено комплексное лечение гаймороэтмоидита и токсико-аллергического тонзиллита.

При ПЦР обследовании выявлен ДНК ВЭБ в слюне и крови, в связи с этим иммунологом назначено противовирусное лечение с применением внутривенных инфузий ацикловира.

В результате активной системной противовирусной терапии и проводимых отоларингологом процедур (перемещение жидкости по Проетцу, санация лакун миндалин, внутримышечные инъекции бициллина, орошение слизистых оболочек «Мирамистином») констатирована

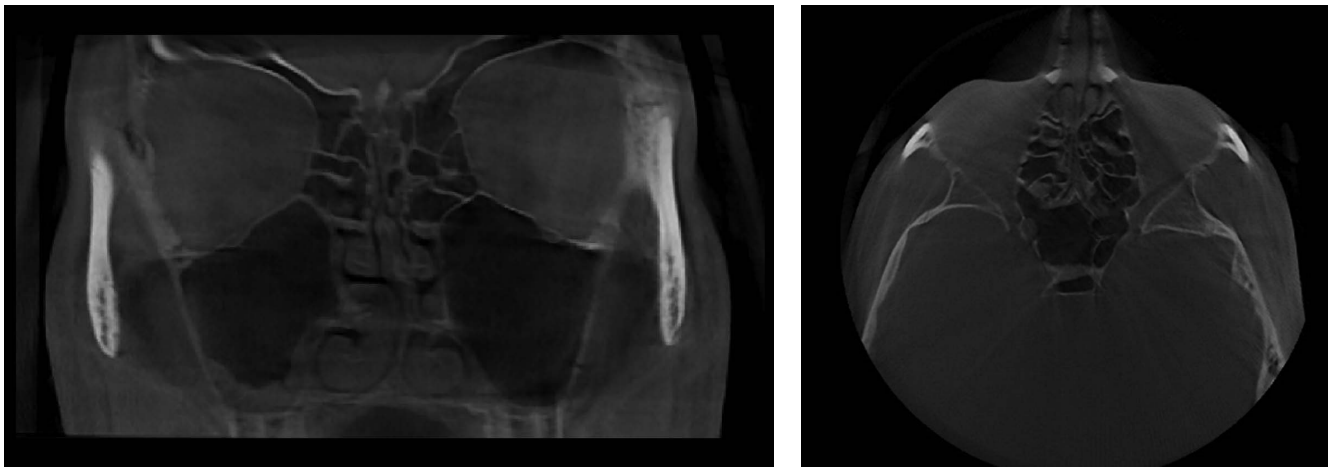


Рис. 9, 10. КТ ОНП в коронарной и аксиальной проекциях. Утолщение слизистой нижней и медиальной стенок правой гайморовой пазухи, утолщение слизистой оболочки средних ячеек решетчатого лабиринта справа

Fig. 9, 10. CT in coronal and axial projections. Thickening of the mucous membrane of the lower and medial walls of the right maxillary sinus, thickening of the mucous membrane of the middle cells of the ethmoid labyrinth on the right



Рис. 11А. Биомикроскопическая картина OS через 3 месяца. Полный регресс васкуляризации, отека стромы, формирование очагового помутнения. Vis OD = 0.5

Fig. 11A. Biomicroscopic picture of OS after 3 months. Complete regression of vascularization, stromal edema, formation of focal opacities. Vis OD = 0.5

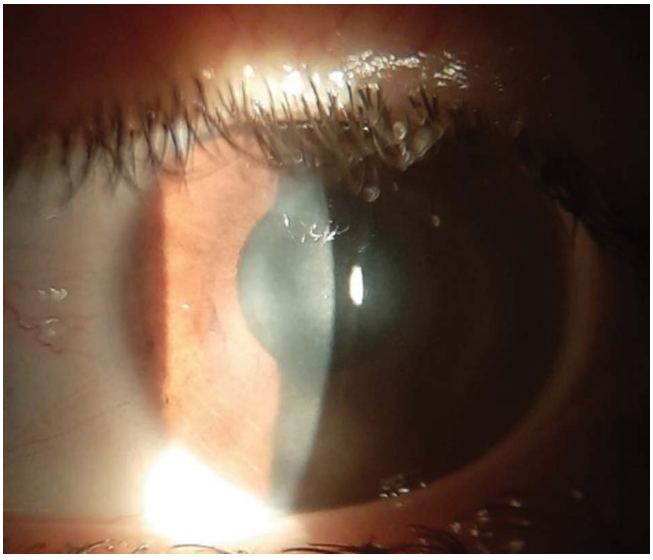


Рис. 11Б. Многофокусный отек эндотелия и задних отделов стромы на OS, Vis OS = 0,2 н/к

Fig. 11Б. Multifocal edema of the endothelium and posterior stroma on OS, Vis OS = 0.2 n/c

выраженная положительная динамика со стороны OS (рис. 11 А, 11 Б) и слизистой носа.

Клинический пример 3. Рецидивирующий стромальный герпетический кератит на фоне хронического тонзиллита

Пациентка А., 27 лет, страдает рецидивирующим стромальным герпетическим кератитом без изъявления на левом глазу в течение 5 лет, начало заболевания связывает с наращиванием ресниц. Со стороны лор-органов жалоб не предъявляет, но часто болеет простудными заболеваниями. Очередное обострение кератита проявилось чувством «рези» в левом глазу, снижением зрения. Направлена на консультацию отоларинголога с целью выявления воспалительной лор-патологии латентного течения — выявлен казеозный тонзиллит, простая форма (АСЛО 20 МЕ/мл). КТ ОНП — патологического утолщения слизистых не выявлено (рис. 12). При посеве материала на флору выявлен рост *Str. viridans* и *Str. agalactiae*, в количестве 10^6 КОЕ, отоларингологом назначено активное комплексное лечение.

При ПЦР исследовании в биологических секретах выявлена множественная продукция герпесвирусов — ВЭБ, ВГЧ-6 и ВГЧ-7 в слюне, и ВЭБ в слезе, иммунологом назначена системная противовирусная терапия.

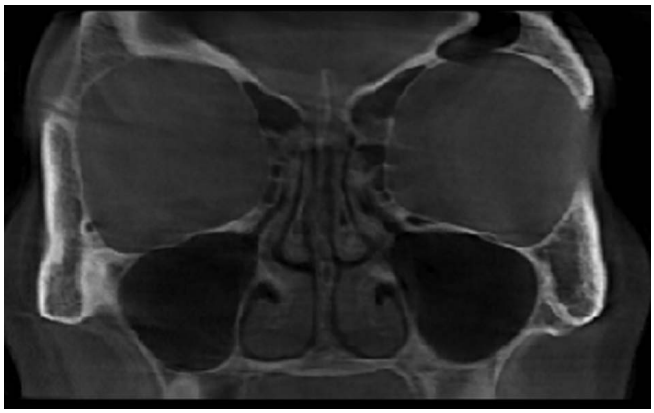


Рис. 12. КТ ОНП, полная воздушность гайморовых пазух — утолщение слизистой не визуализируется

Fig. 12. CT, full airiness of the maxillary sinuses — thickening of the mucosa is not visualized

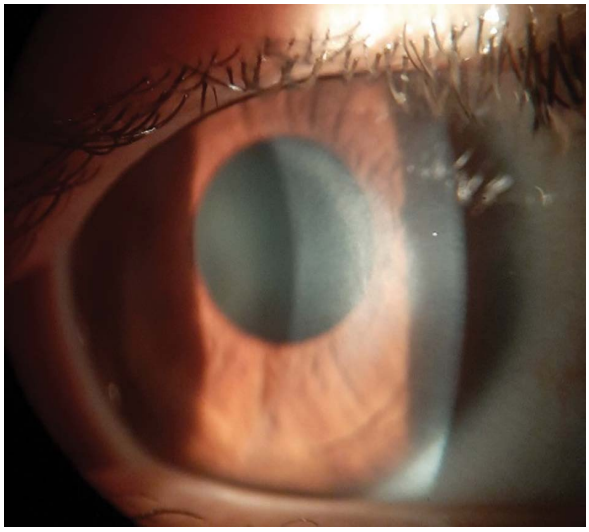


Рис. 13. Биомикроскопическая картина роговицы. Исход кератита. Облаковидное помутнение в виде «серпа», Vis OS = 0,9

Fig. 13. Biomicroscopic picture of the cornea. Outcome of keratitis. Cloud-like opacification in the form of a "sickle", Vis OS = 0.9

В результате одновременной курации пациентки офтальмологом, отоларингологом и иммунологом через один месяц от начала терапии удалось добиться стабильной ремиссии в течении кератита. При биомикроскопии визуализировалось серповидное помутнение в височной половине роговицы (рис. 13).

Клинический пример 4. Стромальный герпетический кератит с изъязвлением затяжного течения на фоне латентного острого гайморита

Пациент Т., 19 лет, на приеме с обострением герпетического кератита OD в течение 1,5 месяцев, рецидив развился на фоне простудных явлений (насморк). Направлен в «Герпетический центр» офтальмологами по месту жительства в связи с безуспешной системной терапией кератита повышенными дозами аналогов

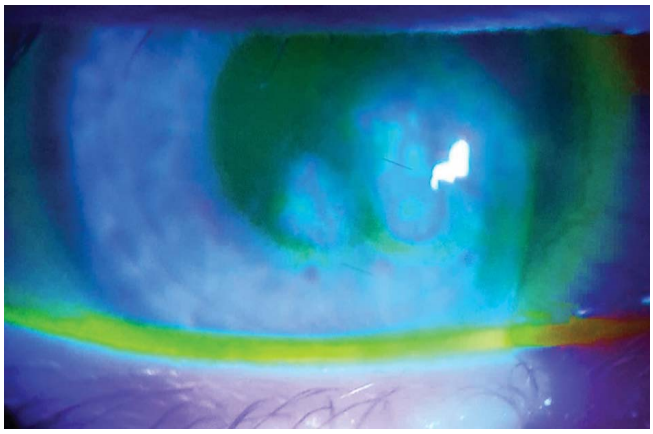


Рис. 14. Биомикроскопия OD. Овальные стромальные инфильтраты с изъязвлением поверхности, окраска флюоресцеином

Fig. 14. Biomicroscopy OD. Oval stromal infiltrates with surface ulceration stained with fluorescein

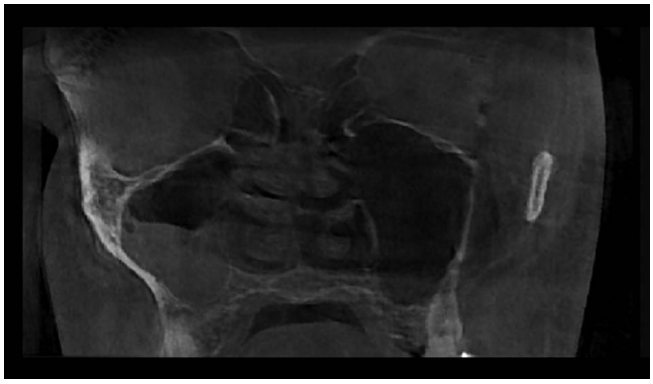


Рис. 15. КТ ОНП. В правой верхнечелюстной пазухе визуализируется затемнение с уровнем жидкости

Fig. 15. CT. In the right maxillary sinus, a blackout with a liquid level is visualized

нуклеозидов в течение 10 дней. С детства страдает рецидивирующим герпетическим кератитом и афтозным стоматитом. Предъявляет жалобы на выраженную светобоязнь в OD. Биомикроскопия OD выявила два овальных стромальных инфильтрата с изъязвлением поверхности (окраска флюоресцеином) (рис. 14). С учетом того, что очередной рецидив кератита развился на фоне явлений катарального воспаления в носу, пациент направлен на консультацию отоларинголога, который при проведении КТ ОНП выявила картину правостороннего подострого гайморита с уровнем содержимого в правой верхне-челюстной пазухе (рис. 15).

При проведении ПЦР исследования продукция вирусов в биологических секретах не была выявлена, что позволило продолжить системную противовирусную терапию в пониженных суточных дозировках (валацикловир 2 г в сутки в течение 10 дней). Отоларингологом была назначена активная комплексная терапия пероральными антибиотиками с последующими процедурами, направленными на эвакуацию воспалительного детрита

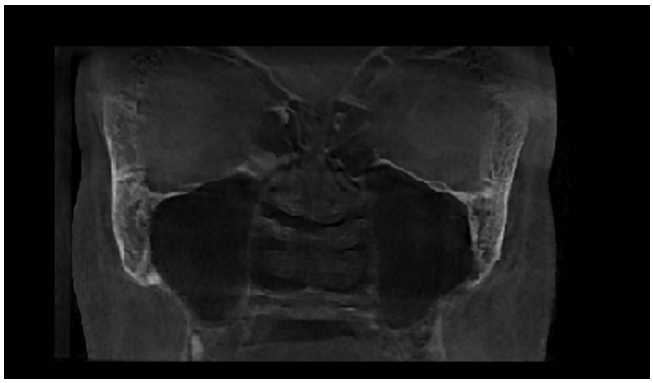


Рис. 16. КТ картина резорбции воспалительных изменений, выздоровление

Fig. 16. CT picture of resorption of inflammatory changes, recovery

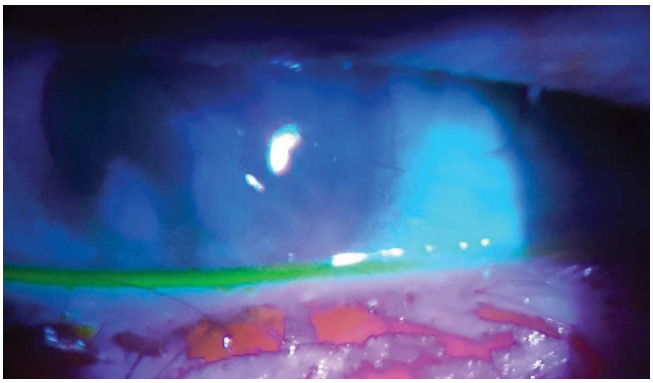


Рис. 17. Биомикроскопическая картина OD. Регресс инфильтративного поражения роговицы, флюоресцеиновая проба отрицательная

Fig. 17. Biomicroscopic picture of OD. Regression of the cornea infiltrative lesions, fluorescein test is negative

из правой гайморовой пазухи, в результате через один месяц был достигнут хороший клинический результат (рис. 16). Биомикроскопическая картина OD коррелировала с состоянием подлежащей пазухи носа и отражала регресс инфильтрации (рис. 17).

ВЫВОДЫ

Таким образом, обширный и разнообразный клинический опыт ведения пациентов с герпетическим кератитом позволяет говорить о тесной взаимосвязи воспалительной патологии придаточных пазух носа, лимфоидных образований глотки и тканей глаза. Результаты данного когортного исследования позволяют сделать ряд важных вывода:

1. Латентное (скрытое) течение синуситов и тонзиллитов, сопровождающееся скудным количеством жалоб, вводит офтальмологов и отоларингологов в заблуждение относительно их значимой роли как патологического фона для воспаления структур переднего отдела глаза. По нашим данным, затяжное течение герпетического кератита (эпителиального, стромального, кератоувеита) в 97 % случаев обусловлено латентно протекающим синуситом.

2. В 94 % случаев воспалительная патология пазух носа и ротоглотки у пациентов ассоциирована с микст-инфекцией, обусловленной герпетическими вирусами и условно-патогенной флорой (доминирующие группы патогенов — кокки и энтеробактерии). Значимую роль в активной местной терапии синуситов и тонзиллитов, проводимой пациентами самостоятельно, играет, наряду с пероральными антибиотиками, готовый антисептический раствор «Мирамистин» — высокоэффективный препарат в отношении и герпесвирусов, и бактерий. Глазные капли «Окомистин» целесообразно применять как конъюнктивальный антисептик при сопровождении отоларингологических процедур (перемещения жидкости по Проетцу и промывания лакун миндалин).

3. Активное взаимодействие отоларинголога, иммунолога и офтальмолога, определение единой лечебной стратегии способствует повышению комплаентности, что, в свою очередь, позволяет добиться стабильной (пожизненной) ремиссии в течении таких заболеваний, которые ранее считались «рецидивирующими».

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Чернакова Г. М. — идея и написание, сбор и обработка данных.
Клещева Е. А. — сбор данных, корректура.
Щеголева В. И. — сбор данных.
Турдалиева З.Д. — идея и написание, сбор данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лечебно-диагностический алгоритм при орбитальных риносинусогенных осложнениях лор-органов. ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ; 2021. [Therapeutic and diagnostic algorithm for orbital rhinosinusogenic complications of the ENT organs. GBUZ "NIKIO them. L.I. Sverzhevsky" DZM; 2021 (In Russ.)] [обновлено 2021; процитировано 21 апреля 2022]. Доступно:_http://www.example.ru https://nikio.ru/лечебно-диагностический-алгоритм/
2. Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Муртазалиева С.М., Слонимский Ю.Б., Клещева Е.А., Яцышина С.Б., Агеева М.Р. Эпидемиологические, этиологические и клинические аспекты острых инфекционных конъюнктивитов — на перекрестке офтальмологии и эпидемиологии (клинико-лабораторное исследование). *Офтальмология*. 2018;15(4):476–483. [Chernakova G.M., Maychuk D.Yu., Murtazalieva S.M., Slonimsky Yu.B., Kleshcheva E.A., Yatsyshina S.B., Ageeva M.R. Epidemiological, Etiological and Clinical Aspects of Acute Infectious Conjunctives — at the Crossroads of Ophthalmology and Epidemiology (Clinical and Laboratory Study). Ophthalmology in Russia = *Oftal'mologiya*. 2018;15(4):476–483 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-4-476-483
3. Красножен В.Н., Цыплаков Д.Э., Покровская Е.М., Халиуллина С.В., Маннанова Э.Ф. Иммуноморфологические особенности хронических аденоидитов. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;27(1):12–20. [Krasnozhon V.N., Cyplakov D.E., Pokrovskaia E.M., Khaliullina S.V., Mannanova E.F. Immunomorphological features of chronic adenoiditis. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2021;27(1):12–20 (In Russ.)]. —DOI: 10.33848/foliorl23103825-2021-27-1-12-20
4. Крюков А.И., Туровский А.Б., Колбанова И.Г., Кудрявцева Ю.С., Попова И.А. Хронические воспалительные заболевания ротоглотки, осложненные вирусными инфекциями семейств Herpesviridae и Papillomaviridae. *Consilium Medicum*. 2018;20(3):53–57. [Kryukov A.I., Turovskiy A.B., Kolbanova I.G., Kudryavtseva Yu.S., Popova I.A. Chronic inflammatory diseases of the oropharynx complicated by Herpesviruses and Papillomaviruses infections. *Consilium Medicum*. 2018;20(3):53–57 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.53-57
5. Артамонова А.В., Дергачев В.С., Вихлянов И.В., Лазарев А.Ф. Клиника латентной стадии одонтогенного верхнечелюстного синусита. *Российская ринология*. 2007;2:39. [Artamonova A.V., Dergachev B.C., Vikhlyanov I.V., Lazarev A.F. Clinic of the latent stage of odontogenic maxillary sinusitis. *Russian Rhinology = Rossijskaja rinologija*. 2007;2:39 (In Russ.)].
6. Пальчун В.Т., Гуров А.В., Аксенова А.В., Гусева О.А. Современные представления о токсико-аллергических проявлениях хронической тонзиллярной патологии, его этиологическая и патогенетическая роль в возникновении и течении общих заболеваний. *Вестник оториноларингологии*. 2012;77(2):5–12. [Pal'chun V.T., Gurov A.V., Aksenova A.V., Guseva O.A. The modern view of toxico-

allergic manifestations of chronic tonsillar pathology, its etiological and pathological role in the evolvement and development of general diseases. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2012;77(2):5–12 (In Russ.)].
7. Кривопалов А.А., Глазьев И.Е., Пискунов И.С., Шамкина П.А., Эргашев М.О. Спиральная компьютерная томография в диагностике одонтогенного верхнечелюстного синусита: предикторы неосложненных и осложненных форм. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;6:181. [Krivopalov A.A., Glaźev I.E., Piskunov I.S., Shamkina P.A., Ergashev M.O. Spiral computed tomography in the diagnosis of odontogenic maxillary sinusitis: predictors of the uncomplicated and complicated forms. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019;6:181 (In Russ.)] DOI: 10.17513/spno.29493
8. Гюрджян Т.А., Ворушило Е.А., Пинчук Н.А., Король И.М., Козловская Л.Е. Увеит, обнаруживший гайморит. *Офтальмология. Восточная Европа*. 2017;7(3):360–363. [Gyurdzhyan T.A., Vorushilo E.A., Pinchuk N.A., Korol I.M., Kozlovskaya LE. Uveitis, which detected sinusitis. *Oftal'mologiya. Vostochnaya Evropa*. 2017;7(3):360–363 (In Russ.)].
9. Каспарова Е.А., Каспаров А.А., Левицкий Ю.В., Ципурская О.И. Роль фокальных очагов инфекции в возникновении и поддержании воспалительных заболеваний глаз. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(6):124–133. [Kasparova E.A., Kasparov A.A., Levitsky Yu.V., Tsipurskaya O.I. The role of infection foci in the onset and sustenance of inflammatory diseases of the eye. *Vestnik Oftalmologii*. 2019;135(6):124–133 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2019135061124
10. 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. *PeerJ*. 2019;6:e6095. DOI: 10.7717/peerj.6095
11. 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

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

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Клещева Елена Александровна
кандидат медицинских наук, доцент
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

ООО «Герпетический центр»,
Турдалиева Зухра Джаббаровна
отоларинголог
ул. Гримау, 10а, стр. 2, Москва, 117292, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-7285-3518

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

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Kleshcheva Elena A.
PhD, Associate Professor
Barricadnaya str., 2/1, 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

Herpesclinic
Turdalieva Zurha D.
otorhinolaryngologist
Grimau str., 10A, bld. 2, Moscow, 117292, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-7285-3518

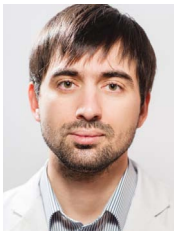
ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-885-892

поступила 02.10.2022
was received 02.10.2022

Оценка эффективности и безопасности нутрицевтической поддержки у пациентов с «сухой» формой ВМД







С.В. Янченко[1,2] А.В. Малышев[1,3] А.А. Малышев[2] Г.Ю. Карапетов[3] А.Ф. Тешев[3]

[1] ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского»
ул. Первого Мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация

[2] ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. им. Митрофана Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация

[3] ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет»
ул. Пушкина, 177, Майкоп, 385776, Республика Адыгея, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(4):885–892**

Цель: определить возможности нутрицевтической поддержки у пациентов с «сухой» формой возрастной макулярной дегенерации категории AREDS-3. **Пациенты и методы**. В исследование были включены 30 больных (30 глаз) 69,2 ± 5,7 года (12 мужчин, 18 женщин) с «сухой» формой ВМД категории AREDS-3. В качестве офтальмонутрицевтика использована биологически активная добавка, включающая витамины E, B_1, B_2, B_3, B_6, B_9, B_{12}, C, лютеин, зеаксантин, ликопин, ресвератрол, бета-каротин, коэнзим Q10 (убихинон), медь, цинк, селен (Офтолик® по 1 капсуле 2 раза в день). Срок наблюдения: 12–16 месяцев (6–8 курсов терапии). Проведено стандартное офтальмологическое обследование; фоторегистрация состояния глазного дна (Nidek); оптическая когерентная томография (ОКТ; Opto-Vue); ОКТ ангиография (Zeiss); учет возможных системных побочных эффектов воздействия. Основным критерием эффективности нутрицевтической поддержки была стабилизация проявлений ВМД, достоверность возможного увеличения числа и (или) размеров друз (в рамках категории AREDS-3). Пациентов с ВМД категории AREDS-4 оценивали при помощи критерия γ^2. Дополнительным критерием была стабилизация максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ). Проводили расчет среднего и стандартного отклонения ($M \pm s$), достоверность различий оценивали при помощи *T*-критерия Уилкоксона. **Результаты**. Ни на одном из глаз, включенных в исследование, не отмечено прогрессирования ВМД категории AREDS-3 в AREDS-4. На одном глазу (3,33 %) было зафиксировано увеличение числа друз, на 29 глазах (96,67 %) число и размеры друз остались стабильными. Указанные изменения оказались статистически недостоверными (γ^2 = 1,017; p = 0,314; p > 0,05). МКОЗ за время наблюдения оставалась стабильной при легкой, но статистически недостоверной тенденции к ее увеличению (с 0,69 ± 0,096 до 0,71 ± 0,07; Тэмп = 165, p > 0,05). У всех наблюдавшихся пациентов переносимость офтальмонутрицевтика оказалась хорошей, значимых побочных эффектов зафиксировано не было. **Заключение**. Нутрицевтическая поддержка позволила предотвратить прогрессирование ВМД категории AREDS-3 в AREDS-4 при сроках наблюдения 12–16 месяцев. У подавляющего большинства пациентов (96,67 %) проявления ВМД в рамках категории AREDS-3 остались стабильными. После 6–8 курсов терапии значимых побочных эффектов нутрицевтической поддержки зафиксировано не было.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, AREDS-3, офтальмонутрицевтика

Для цитирования: Янченко С.В., Малышев А.В., Малышев А.А., Карапетов Г.Ю., Тешев А.В. Оценка эффективности и безопасности нутрицевтической поддержки у пациентов с «сухой» формой ВМД. *Офтальмология.* 2022;19(4):885–892. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-885-892

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Efficacy and Safety of Nutraceutical Support in Age-Related Macular Degeneration Patients

S.V. Yanchenko[1,2], A.V. Malyshev[1,3], A.A. Malyshev[2], G.Yu. Karapetov[3], A.F. Teshev[3]

[1] Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1
1st May str., 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation

[2] Kuban State Medical University
Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation

[3]Maykop State Technological University
Pushkin str., 177, Maykop, Adygea Reprblic, 385776, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):885–892**

Purpose: to assess the possibilities of nutraceutical support in AREDS-3 category age-related macular degeneration (AMD) patients. **Patients and methods.** The study included 30 AREDS-3 category AMD patients (30 eyes) aged 69.2 ± 5.7 years (12 men, 18 women). As the ophthalmic nutraceutical, the biological active supplement was used, including vitamins E, B_1, B_2, B_3, B_9, B_{12}, C, lutein, zeaxantin, lycopene, resveratrol, beta-carotene, coenzyme Q10, copper, zinc, selenium (Oftolik®; 1 capsule, 2 times a day). Follow-up period: 12–16 months (6–8 courses of therapy). All those observed underwent: standard ophthalmological examination; fundus photo registration (Nidek); OCT (Opto-Vue); OCT-angiography (Zeiss); possible systemic side effects registration. The main criterion for nutraceutical support effectiveness was stabilization of AMD manifestation. The significance of a possible increase in number and (or) size of drusen (with the AREDS-3 category), as well as the appearance of patients with AMD of the AREDS-4 category, was assessed using the Pearson γ^2 test. An additional criterion was the maximum corrected visual acuity (MCVA) stabilization. The mean and its standard deviation ($M \pm s$) were calculated, the significance of differences was assessed using the Wilcoxon's T-test. **Results.** None of the eyes included in the study showed progression from the AMD AREDS-3 category to AREDS-4. In one eye (3.33 %), an increase in the number of drusen was recorded; in 29 eyes (96.67 %), the number and size of drusen remained stable. These changes were not statistically significant ($\gamma^2 = 1.017$; $p = 0.314$; $p > 0.05$). MCVA during the follow-up period remained stable with a slight but statistically insignificant trend towards its increase (from 0.69 ± 0.096 to 0.71 ± 0.07; Temp = 165, $p > 0.05$). In all observed patients, the tolerability of ophthalmonutraceutical was good, no significant side effects were recorded. **Conclusion**. Nutraceutical support prevented the progression of AMD from AREDS-3 to AREDS-4 during follow-up of 12–16 months. In the vast majority of patients (96.67 %), manifestation of AMD within the AREDS-3 category remained stable. After 6-8 courses of therapy, no significant side effects of nutraceutical support were recorded.

Keywords: age-related macular degeneration (AMD), AREDS-3, ophthalmonutraceuticals

For citation: Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Malyshev A.A., Karapetov G.Yu, Teshev A.F. Efficacy and Safety of Nutraceutical Support in Age-Related Macular Degeneration Patients. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(4):885–892. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-885-892

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 одной из причин ухудшения зрительных функций у пациентов пожилого возраста и характеризуется высокой распространенностью у данной категории лиц [1, 2]. Так, проявления ВМД в настоящее время имеют 50 миллионов человек, 14 миллионов из которых страдают от слепоты или слабовидения, а прогнозируемое число больных ВМД к 2040 году может превысить 280 миллионов человек [2].

Известно, что ВМД имеет прогрессирующее течение, что может сопровождаться увеличением числа и/или размеров друз (рис. 1), а также атрофическими изменениями пигментного эпителия сетчатки [1–4]. Однако наибольшую опасность представляет прогрессирование так называемой «сухой» формы ВМД категории AREDS-3 (по классификации AREDS Research Group) во «влажную» ВМД (категория AREDS-4 в форме хориоидальной неоваскуляризации) или «сухую» ВМД категории AREDS-4 (в форме географической атрофии, занимающей центральные отделы сетчатки), поскольку этот процесс приводит к весьма значительному ухудшению «качества жизни» пациентов вследствие утраты центрального зрения [1, 4]. В ряде случаев переход «сухой» формы ВМД во «влажную» происходит в течение достаточно короткого отрезка времени (рис. 2).

Лечебное воздействие при поздней стадии ВМД либо практически неэффективно (ВМД категории AREDS-4 в форме географической атрофии, затрагивающей центральный отдел сетчатки), либо связано со значительными расходами для системы здравоохранения (длительное многократное интравитреальное введение анти-VEGF-агентов у пациентов с ВМД категории AREDS-4 в форме хориоидальной неоваскуляризации) [5].

Учитывая это, актуальным направлением терапии ВМД является нутрицевтическая поддержка, направленная на снижение риска прогрессирования переходной стадии ВМД (категория AREDS-3) в позднюю стадию ВМД (категория AREDS-4) [3–12].

Принятые подходы к указанному лечебному воздействию основаны на итогах двух многоцентровых рандомизированных исследований: Age-Related Eye Disease Study Research Group-1–2 [3, 4]. В результате выполнения

первой серии экспериментов было установлено, что применение антиоксидантов (витаминов C, E и ß-каротина) в сочетании с микроэлементом цинком у пациентов с ранней и промежуточной стадией ВМД снижает риск развития «географической» атрофии и/или хориоидальной неоваскуляризации на 25 % [3]. Вторая серия исследований продемонстрировала, что дополнительный прием оксикаротиноидов (лютеина в суточной дозе 10 мг и зеаксантина — 2 мг) повышает эффективность лечебного воздействия еще на 10 % [4].

В течение последнего десятилетия в клинической практике были апробированы различные варианты биологически активных добавок, включающих лютеин и зеаксантин, антиоксиданты и антоцианозиды [5–12]. Вместе с тем недостаточная эффективность лечебного воздействия у части пациентов, а также тенденция к увеличению распространенности ВМД у лиц старшей возрастной группы определяет актуальность поиска новых подходов к нутрицевтической поддержке [1, 2, 9].

В связи с этим в рамках настоящего исследования мы решили оценить эффективность и безопасность нового офтальмонутрицевтика (Офтолик® капсулы; Sentiss), дополнительно включающего, помимо компонентов, входящих в формулу AREDS Research Group-2, витамины группы B (B_1, B_2, B_3, B_6, B_9, B_{12}), антиоксиданты ликопин, ресвератрол, коэнзим Q10 (убихинон) и микроэлемент селен.

Другим аспектом, определившим актуальность проведения нашего исследования, была оценка безопасности и переносимости длительной нутрицевтической поддержки (не менее 6 курсов терапии в течение 12 месяцев наблюдения) у пациентов с высоким риском перехода «сухой» формы ВМД во «влажную», а именно, у лиц, имеющих ВМД категории AREDS-3 на единственном видящем глазу с наличием ВМД категории AREDS-4 на парном глазу.

Приведенные соображения определили актуальность и цель настоящего исследования.

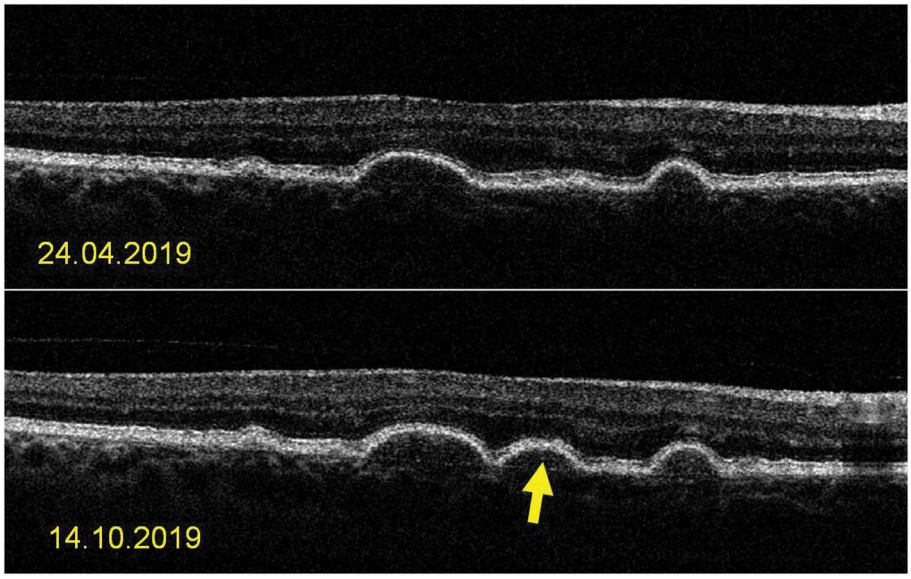


Рис. 1. Увеличение числа друз у пациентки с «сухой» формой ВМД категории AREDS-2 в течение 5,5 месяца наблюдения по данным ОКТ (Opto-Vue)

Fig. 1. An increase of drusen number in AREDS-2 category AMD patients during 5.5 months of observation according to OCT (Opto-Vue)

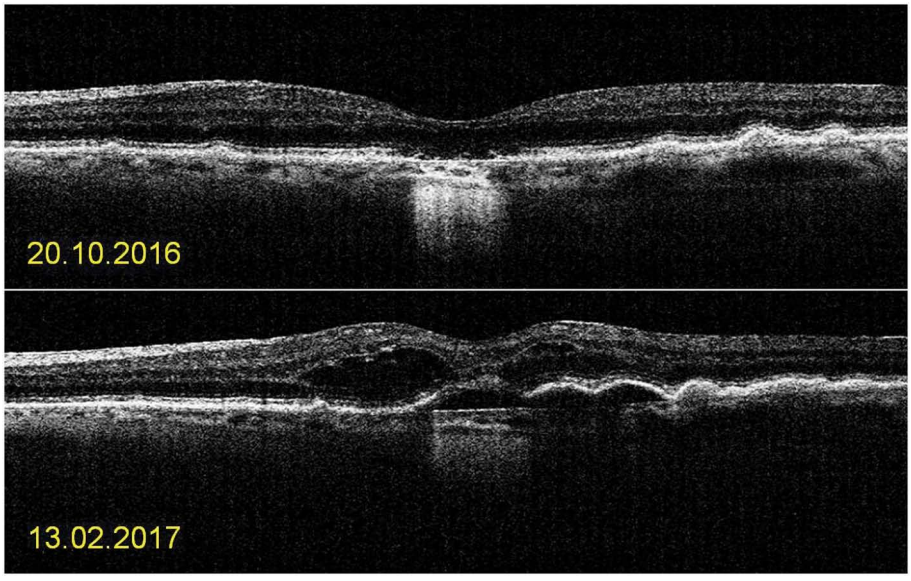


Рис. 2. Прогрессирование «сухой» формы ВМД категории AREDS-3 во «влажную» форму ВМД (категория AREDS-4, хориоидальная неоваскуляризация) в течение 4 месяцев по данным ОКТ (Opto-Vue)

Fig. 2. Progression of the AREDS-3 category AMD to AREDS-4 category AMD (choroidal neovascularization) within 4 months according to OCT (Opto-Vue)

Цель: определить возможности нутрицевтической поддержки у пациентов с «сухой» формой ВМД категории AREDS-3.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 30 больных (30 глаз) 69,2 ± 5,7 года (12 мужчин, 18 женщин) с «сухой» формой ВМД категории AREDS-3 (рис. 3).

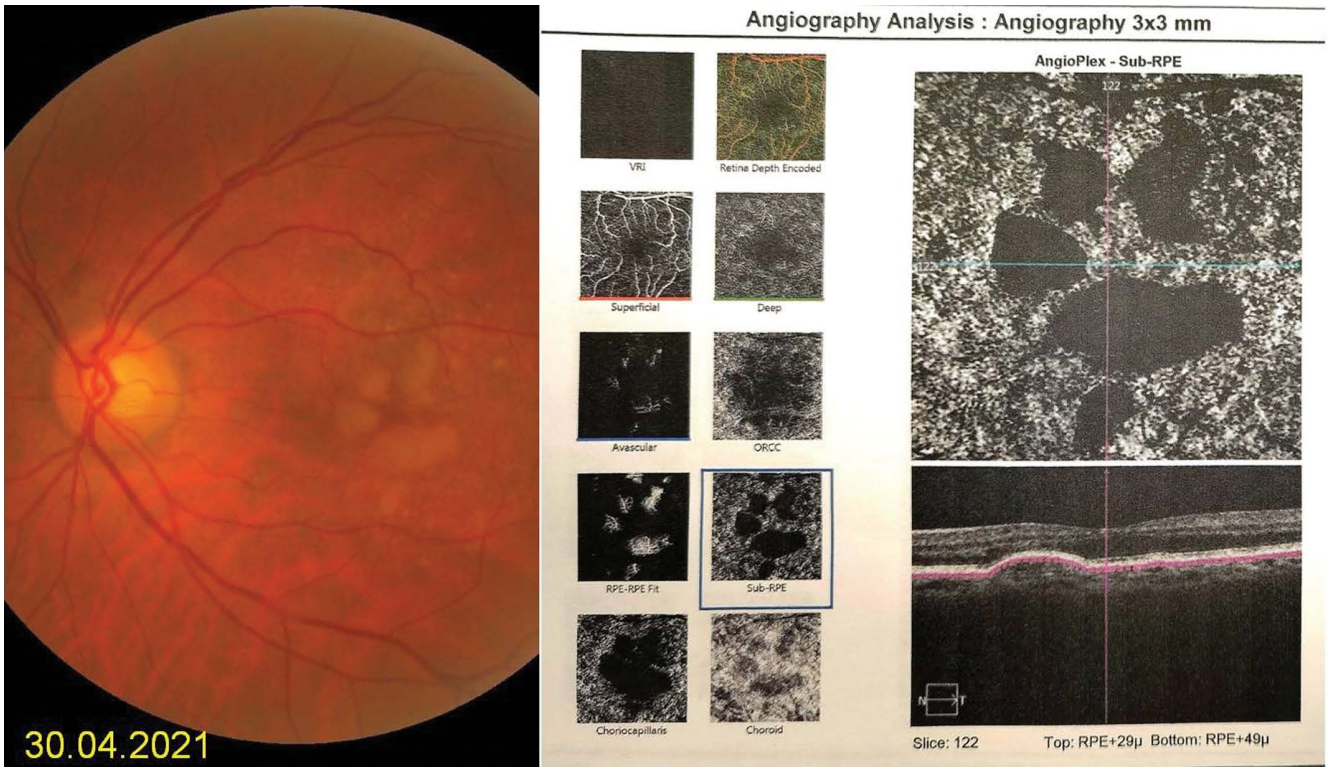


Рис. 3. Картина глазного дна (Nidek) и данные ангио-ОКТ (Zeiss) левого глаза пациентки В. с «сухой» формой ВМД категории AREDS-3 при включении в исследование

Fig. 3. Fundus photo (Nidek) and angio-OCT data (Zeiss) of the left eye of patient B. with AREDS-3 category AMD, at inclusion in the study

Дизайн: проспективное открытое нерандомизированное исследование.

Критерий включения в исследование: промежуточная стадия ВМД (категория AREDS-3) на глазу, включаемом в исследование (рис. 3), при наличии поздней стадии ВМД на парном глазу (категория AREDS-4 в форме неоваскулярной ВМД).

Промежуточную стадию ВМД в соответствии с классификацией категории AREDS Research Group (1998–2001 гг.) определяли при выявлении множественных друз среднего размера и по крайней мере одной большой «мягкой» друзы (диаметр > 125 мкм) или атрофии пигментного эпителия сетчатки, не затрагивающей центр макулярной зоны.

Критерии исключения: поздняя стадия ВМД (категории AREDS-4); промежуточная стадия ВМД категории AREDS-3 в виде «географической атрофии»; ранняя стадия ВМД (категория AREDS-2); начальная стадия ВМД (категория AREDS-1); зрелая и перезрелая катаракта; сахарный диабет с явлениями предпролиферативной или пролиферативной диабетической ретинопатии; отслойка сетчатки; неспособность выполнять условия исследования; появление значимых побочных эффектов, курение (учитывая наличие бета-каротина в составе офтальмонутрицевтика).

В качестве офтальмонутрицевтика использовали биологическую активную добавку, включающую витамины Е (30 мг), B_1 (0,74 мг), B_2 (0,94 мг), B_3/PP (10, 6 мг), B_6 (0,94 мг), B_9 (135,4 мкг); B_{12} (1,66 мкг), С (200 мг), лютеин (8,68 мг), зеаксантин (2 мг), ликопин (2 мг), ресвератрол (4,5 мг), бета-каротин (1 мг), коэнзим Q10 (4,5 мг), медь (0,66 мг), цинк (10 мг), селен (70 мкг) — Офтолик®; по 1 капсуле, 2 раза в день.

Учитывая наличие у пациентов заболевания, имеющего хронический характер (ВМД), а также высокий риск его прогрессирования (AREDS-3 на глазах, включенных в исследование; AREDS-4 на парных глазах), после 1 месяца перерыва всем наблюдавшимся рекомендовали прохождение следующего курса на постоянной основе. Таким образом, 25 пациентов получили 6 курсов терапии в течение 12 месяцев наблюдения, у трех пациентов сроки наблюдения составили 14 месяцев (7 курсов терапии), еще у двух — 16 месяцев (8 курсов терапии).

Контрольные точки: осмотр при включении в исследование, через 6 месяцев от его начала и при его завершении.

Методы исследования: стандартное офтальмологическое обследование (рефрактометрия, определение максимальной корригированной остроты зрения, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия; Nidek); фоторегистрация состояния глазного дна (Nidek); оптическая когерентная томография (ОКТ; Opto-Vue), ОКТ ангиография (Zeiss). Применение ОКТ ангиографии позволяло снять подозрение на наличие субретинальной

неоваскуляризации у пациентов с ВМД, имевших крупные сливные друзы, наличие которых приводит к обширной элевации пигментного эпителия сетчатки (рис. 3). Помимо указанного, учитывали наличие возможных системных побочных эффектов воздействия и комфортность режима приема офтальмонутрицевтика.

Основным критерием эффективности нутрицевтической поддержки была стабилизация проявлений ВМД (на основе анализа фотоизображений глазного дна и данных ОКТ и ангио-ОКТ). Достоверность возможного увеличения числа и размеров друз (в рамках категории AREDS-3), а также появления пациентов с ВМД категории AREDS-4 оценивали при помощи критерия γ^2.

Дополнительным критерием была стабилизация МКОЗ. Проводили расчет среднего и стандартного отклонения ($M \pm s$), достоверность различий оценивали при помощи *T*-критерия Уилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные результаты исследования представлены в таблицах 1, 2 и проиллюстрированы на рисунках 3–5.

В указанные сроки наблюдения (не менее 12 месяцев при условии проведения не менее 6 курсов терапии) ни на одном из глаз, включенных в исследование, не отмечалось прогрессирования категории ВМД AREDS-3 (промежуточная стадия) в AREDS-4 (поздняя стадия).

На одном глазу (3,33 %) было зафиксировано увеличение числа друз, на 29 глазах (96,67 %) число и размеры друз остались стабильными. Указанные изменения оказались статистически недостоверными ($\gamma^2 = 1{,}017$; $p = 0{,}314$; $p > 0{,}05$; табл. 1). Кроме того, несмотря на указанные изменения, состояние глазного дна данного пациента продолжало соответствовать критериям ВМД категории AREDS-3.

Таким образом, можно считать, что у подавляющего большинства наблюдавшихся проявления ВМД были стабильными. Полученные в ходе проведения данного исследования результаты, с нашей точки зрения, вполне соотносятся с данными AREDS Research Group-1, в соответствии с которым прием биологических активных добавок, содержащих витамины с антиоксидантными свойствами, а также цинк, снижает риски прогрессирования ВМД (2001) [3]. По нашему мнению, результаты настоящего исследования также соотносятся и с данными AREDS Research Group-2, касающимися снижения риска развития поздней стадии ВМД (AREDS-4) в результате использования офтальмонутрицевтиков, содержащих лютеин и зеаксантин [4].

Максимальная корригированная острота зрения за время наблюдения оставалась стабильной при легкой, но статистически недостоверной тенденции к ее увеличению (с 0,69 ± 0,096 до 0,71 ± 0,07; Тэмп = 165, $p > 0{,}05$; табл. 2), что позволило сохранить приемлемое «качество жизни» пациентов, учитывая отсутствие предметного зрения парного глаза из-за наличия ВМД категории AREDS-4.

Переносимость нутрицевтической поддержки при проведении повторных курсов терапии оказалась довольно хорошей. Только два пациента отметили дискомфорт после приема офтальмонутрицевтика натощак на начальном этапе исследования. Вместе с тем указанные нежелательные явления носили, со слов пациентов, кратковременный характер и были полностью купированы при условии приема биоактивной добавки во время или после еды.

Таким образом, можно констатировать, что исследование продемонстрировало отсутствие значимых побочных эффектов терапии и хороший профиль безопасности повторных курсов нутрицевтической поддержки.

Полученные нами результаты иллюстрирует следующий клинический пример (рисунки 3–5).

Таблица 1. Частота (доля) пациентов со стабильными проявлениями ВМД и увеличением числа друз в рамках категории AREDS-3 в заключительной контрольной точке после нутрицевтической поддержки

Table 1. Incidence (proportion) of patients with AMD stable manifestations and an increase in number of drusen within the AREDS-3 category at the final control point after nutraceutical support

Проявления ВМД по данным ОКТ / AMD manifestations According to OCT	Заключительная контрольная точка: n/N, % / Final control point: n/N, %	Достоверность увеличения числа друз после нутрицевтической поддержки — γ^2 / Statisticaly significance of drusen number increase after nutraceutical support — γ^2
Стабильные проявления / Stable manifestations	29/30 96,67 %	$\gamma^2 = 1{,}017$ $p = 0{,}314$
Увеличение числа друз / Increase in drusen number	1/30 3,33 %	

Примечание: n _ число пациентов (глаз) с определенными проявлениями ВМД; N — общее число пациентов (глаз).
Note: n — number of patients (eyes) with certain AND manifestation; N –total number of patients (eyes).

Таблица 2. Динамика максимальной корригированной остроты зрения в контрольных точках

Table 2. Maximum corrected visual acuity at control points

Оцениваемый показатель / Estimated indicator	Первая контрольная точка / 1-st control point	Заключительная контрольная точка / Final control point	Достоверность различия — *T*-критерий Уилкоксона / Statistical significances of differences — Wilcoxon´s *T*-test
Максимальная корригированная острота зрения ($M \pm s$) / Maximum corrected visual acuity ($M \pm s$)	0,69 ± 0,096	0,71 ± 0,08	Тэмп = 165 $p > 0{,}05$

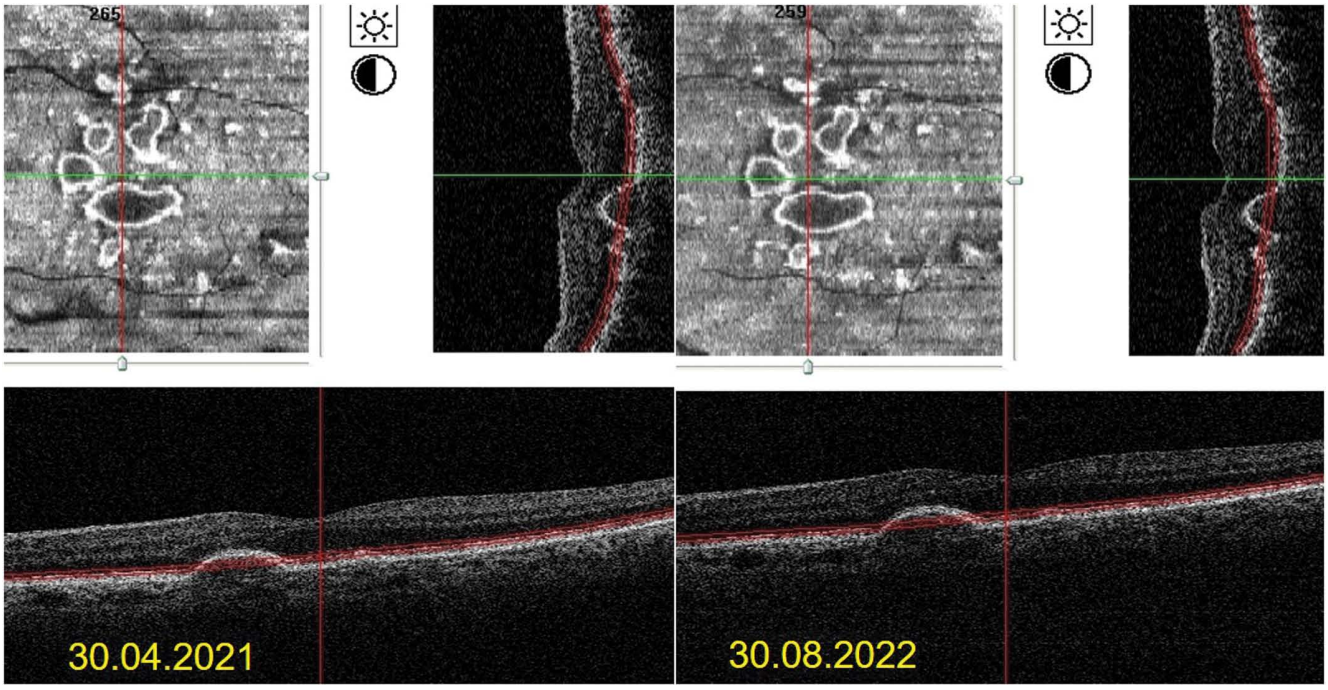


Рис. 4. ОКТ (Opto-Vue) пациентки В. с промежуточной стадией ВМД (AREDS-3) на фоне приема офтальмонутрицевтика Офтолик® (16 месяцев наблюдения; 8 курсов терапии): не отмечается увеличения числа и размеров друз в фовеолярной и парафовеолярной зоне

Fig. 4. OCT (Opto-Vue) of patient B. with AREDS-3 AMD while taking the ophthalmonutraceutical Oftolik® (16 months of observation; 8 courses of therapy): there is no increase in number and size of drusen in foveal and parafoveal zones

На рисунке 3 представлено состояние глазного дна, данные ОКТ, ангио-ОКТ левого глаза пациентки В. при включении в исследование. Необходимо отметить, что на парном правом глазу пациентки два года назад была диагностирована ВМД категории AREDS-4 в форме хориоидальной неоваскуляризации. В связи с поздним началом анти-VEGF-терапии максимальная корригированная острота зрения правого глаза на момент включения в исследование составила 0,08. Применение ОКТ ангиографии позволило исключить наличие скрыто протекающей хориоидальной неоваскуляризации на левом глазу, на котором при включении в исследование определялись крупные (≥1000 мкм) друзы со значительной элевацией пигментного эпителия сетчатки (рис. 3).

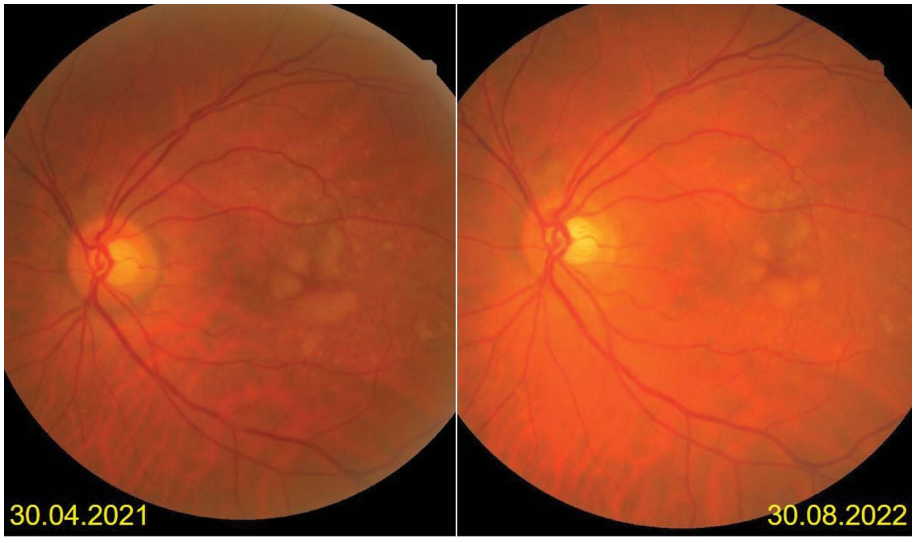


Рис. 5. Отсутствие динамики в состоянии глазного дна у пациентки В. с промежуточной стадией ВМД (категория AREDS-3) на фоне приема офтальмонутрицевтика Офтолик® (16 месяцев наблюдения, 8 курсов терапии): не отмечается увеличения числа и размеров друз

Fig. 5. Absence of dynamics in the state of the fundus in patient B. with AREDS-3 AMD while taking the ophthalmonutraceutical Oftolik® (16 months of observation; 8 courses of therapy): there is no increase in number and size of drusen in foveal and parafoveal zones

В течение 16 месяцев наблюдения у данной пациентки с переходной стадией ВМД (категория AREDS-3) на фоне приема офтальмонутрицевтика Офтолик® (8 курсов терапии) не было отмечено увеличения числа и размеров друз как в фовеолярной, так и в парафовеолярной зоне по данным ОКТ (рис. 4), а также появления хориоидальной неоваскуляризации по данным ангио-ОКТ. Отсутствие прогрессирования ВМД иллюстрируют и фотоизображения глазного дна левого глаза пациентки (рис. 5).

Острота зрения левого глаза пациентки В. на всем протяжении наблюдения оставалась стабильно

высокой и составила 0,7 с коррекцией sph+1,0D = 0,9, что позволило сохранить достаточно высокое «качество жизни», учитывая отсутствие предметного зрения парного правого глаза.

Режим приема нутрицевтика характеризовался пациенткой как комфортный, побочных эффектов при получении повторных курсов лечебного воздействия зафиксировано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нутрицевтическая поддержка на основе проведения повторных курсов приема биологической активной добавки Офтолик® у больных с переходной стадией ВМД продемонстрировала хорошую эффективность (отсутствие перехода ВМД из категории AREDS-3 в категорию AREDS-4, стабилизация проявлений ВМД в рамках категории AREDS-3 у большинства наблюдавшихся), а также хороший профиль безопасности, что, в свою очередь, позволило стабилизировать «качество жизни» пациентов.

ВЫВОДЫ:

1. Применение офтальмонутрицевтика Офтолик® при сроках наблюдения 12–16 месяцев (6–8 курсов терапии) позволило предотвратить прогрессирование ВМД категории AREDS-3 в AREDS-4.

2. У подавляющего большинства пациентов (96,67 %) проявления ВМД в рамках категории AREDS-3 остались стабильными (не отмечалось увеличения числа и размеров друз).

3. У всех наблюдавшихся максимальная корригированная острота зрения в указанные сроки наблюдения оставалась стабильной, что дало возможность сохранить приемлемое «качество жизни».

4. Пациенты характеризовали режим приема офтальмонутрицевтика как комфортный.

5. Значимых системных побочных эффектов нутрицевтической поддержки при проведении повторных курсов приема биологической активной добавки Офтолик® отмечено не было, что свидетельствует о хорошем профиле безопасности лечебного воздействия.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Янченко С.В. — концепция исследования, участие в сборе материала, статистическая обработка материала, написание и редактирование текста статьи.
Малышев А.В. — концепция исследования, участие в сборе материала, редактирование текста статьи.
Малышев А.А. — сбор материала, участие в написание текста статьи.
Карапетов Г.Ю. — сбор материала, участие в написание текста статьи.
Тешев А.Ф. — сбор материала, участие в написание текста статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Joachim N., Michell P., Burlutsky G. The inciedence and progression of age-related macular degeneration over 15 years: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology.* 2015:122(12):2482–2489. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.08.002
2. Wang L.W., Xinui Su, Xiang Li. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systemic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2014:2:106–116. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
3. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss: AREDS Report No. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001:119(10):1417–1436. DOI: 10.1001/archopht.119.10.1417
4. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Lutein + Zeaxanthin and Omega-3 Fatty Acids for Age-Related Macular Degeneration: The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2013:309(19):2005–2015. DOI: 10.1001/jama.2013.4997
5. Зайцева О.В., Сарыгина О.И. Результаты долгосрочного наблюдения пациентов с возрастной макулярной дегенерацией на фоне приема лютеинсодержащего препарата. *Российский офтальмологический журнал.* 2016:2:70–76. [Zayceva O.V., Sarigina O.I. Results of long-term follow-up of patients with age-related macular degeneration while taking a lutein-containing drug. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftalmologicheskiy zurnal.* 2016:2:70–76 (In Russ.)].
6. Olson J.H., Erie J.C., Bakri S.J. Nutritional Supplementation and Age-Related Macular Degeneration. *Seminars in Ophthalmology.* 2011:26(3):131–136. DOI: 10.3109/08820538.2011.577131
7. Li L.H., Lee J., Leung H.H., Lam W.C., Fu Z., Lo A.C.Y. Lutein Supplementation for Eye Diseases. *Nutrients.* 2020:12(6):1721. DOI: 10.3390/nu12061721
8. Ковалевская М.А., Милюткина С.О. Эффективность консервативного лечения пациентов с «сухой» формой возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии.* 2015:131(2):81–88. [Kovalevskaya M.A., Milutkina S.O. The effectiveness of conservative treatment in patients with dry age-related macular degeneration. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftalmologii.* 2015:131(2):81–88 (In Russ.)].
9. Эскина Э.Н., Белогурова А.В., Степанова М.А. Клиническая эффективность применения препарата Нутроф Тотал у пациентов с сухой формой возрастной макулярной дегенерации. *Российский офтальмологический журнал.* 2016:2:90–95. [Eskina E.N., Belogurova A.V., Stepanova M.A. Clinical efficacy of Nutrof Total in patients with dry age-related macular degeneration. Russian ophthalmological journal = *Rossiyskiy oftalmologicheskiy zurnal.* 2016:2:90–95 (In Russ.)].
10. Эскина Э.Н., Белогурова А.В., Гветадзе А.А., Сморчкова А.С. Применение офтальмонутрицевтика при «сухой» форме возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии.* 2020:136(4):86–92. [Eskina E.N., Belogurova A.V., Gvetadze A.A., Smorchkova A.S. Application of ophthalmonutraceuticals for dry age-related macular degeneration. Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii. 2020:136(4):86–92 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma202013604186
11. Дорофеев Д.А. Лютеинсодержащие нутрицевтики с антиоксидантным действием при первичной открытоугольной глаукоме, сочетающейся с «сухой» формой возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмология.* 2018:15(3):338–347. [Dorofeev D.A. Lutein-containing antioxidants in patients with primary open-angle glaucoma and dry type of AMD. Ophthalmology in Russia = *Oftalmologiya.* 2018:15(3):338–347 (In Russ.)]. DOI: 10/18008/1816-5095-2018-3-338-347
12. Янченко С.В., Малышев А.В., Сахнов С.Н., Балаян А.С., Сергиенко А.А. Наш опыт нутрицевтического воздействия при «сухой» форме возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмология.* 2020:17(4):804–810. [Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Sakhnov S.N., Balayan A.S., Sergienko A.A. Our experience of nutraceutical effects in age-related macular degeneration. Ophthalmology in Russia = *Oftalmologiya.* 2020:17(4):804–810 (In Russ)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2020-4-804-810

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского»
Янченко Сергей Владимирович
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры глазных болезней, доцент кафедры глазных болезней КубГМУ; врач-офтальмолог офтальмологического отделения НИИ-ККБ № 1
ул. им. Митрофана Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация
ул. Первого Мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Kuban State Medical University
Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1
Sergey V. Yanchenko
MD, PhD, Professor, ophthalmologist
Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation
1st May str., 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского»
ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет»
Малышев Алексей Владиславович
доктор медицинских наук, доцент, заведующий офтальмологическим отделением НИИ — ККБ № 1, заведующий кафедрой офтальмологии МГТУ
ул. Первого Мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация
ул. Пушкина, 177, Майкоп, 385776, Республика Адыгея, Российская Федерация

Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1
Maykop State Technological University
Alexey V. Malyshev
MD, PhD, Professor, head of Ophthalmology department
1st May str., 167, Krasnodar, 350000, Russia
Pushkin str., 177, Maykop, Adygea Republic, 385776, Russian Federation

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Малышев Александр Алексеевич
студент 4 курса лечебного факультета КубГМУ
ул. им. Митрофана Седина, 4, Краснодар, 350063, Российская Федерация

Kuban State Medical University
Alexandr A. Malyshev
student
Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russian Federation

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского»
ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет»
Карапетов Гарри Юрьевич
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог офтальмологического отделения НИИ — ККБ № 1, доцент кафедры офтальмологии МГТУ
ул. Первого Мая, 167, Краснодар, 350000, Российская Федерация
ул. Пушкина, 177, Майкоп, 385776, Республика Адыгея, Российская Федерация

Scientific Research Institution — S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No. 1
Maykop State Technological University,
Garry Yu. Karapetov
MD, Assistant Professor, ophthalmologist
1st May str., 167, Krasnodar, 350000, Russian Federation
Pushkin str., 177, Maykop, Adygea Republic, 385776, Russian Federation

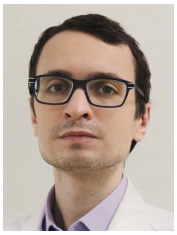
ФГБОУ ВО «Майкопский государственный технологический университет»
Тешев Адам Феликсович
старший преподаватель кафедры офтальмологии МГТУ
ул. Пушкина, 177, Майкоп, 385776, Республика Адыгея, Российская Федерация

Maykop State Technological University
Adam F. Teshev
assistant
Pushkin str., 177, Maykop, Adygea Republic, 385776, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-893-897

поступила 25.09.22
was received 25.09.22

Динамика состояния глазного дна пациента с пролиферативной диабетической ретинопатией и терминальной стадией хронической почечной недостаточности на фоне проведения гемодиализа (клинический случай)





А.С. Головин[1] Е.И. Беликова[2]

[1] ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»
проспект Луначарского, 45, корп. 2, Санкт-Петербург, 194291, Российская Федерация

[2] 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

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(4):893–897**

Цель: анализ клинического случая по исследованию динамики состояния глазного дна пациента с пролиферативной диабетической ретинопатией (ПДР) и терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) на фоне гемодиализа (ГД). **Пациент и методы.** Представлен клинический случай исследования состояния органа зрения на фоне ГД у пациентки С., 36 лет. Гемодиализ выполнялся в течение 4 месяцев с помощью аппарата Artis Surdial-55 (фирма Nipro, Япония) продолжительностью 3,5–4 часа со скоростью кровотока 250 мл/мин и скоростью потока диализирующего раствора 500 мл/мин. Выраженность ПДР оценивали с использованием стандартных методов на основе выполнения УЗИ (Opticon 2000, Италия), фоторегистрации состояния глазного дна (Carl Zeiss Visucam 500, Германия) и ОКТ макулярной области (на томографе RTVue-100, OptoVue, США). **Результаты и заключение.** Исследования до и после курса ГД свидетельствуют об отсутствии изменений на глазном дне, что подтверждается данными объективного обследования.

Ключевые слова: пролиферативная диабетическая ретинопатия, хроническая почечная недостаточность, гемодиализ

Для цитирования: Головин А.С., Беликова Е.И. Динамика состояния глазного дна пациента с пролиферативной диабетической ретинопатией и терминальной стадией хронической почечной недостаточности на фоне проведения гемодиализа (клинический случай). *Офтальмология.* 2022;19(4):893–897. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-893-897

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Dynamics of the State of the Eye Fundus of a Patient with Proliferative Diabetic Retinopathy and End-Stage Chronic Renal Failure after Hemodialysis (Clinical Case)

A.S. Golovin[1], E.I. Belikova[2]

[1] Leningrad Regional Clinical Hospital
Lunacharskogo ave., 45, bld. 2, Saint Petersburg, 194291, Russian Federation

[2]Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):893–897**

Purpose. To analyze a clinical case on the study of the dynamics of the state of the fundus of a patient with proliferative diabetic retinopathy (PDR) and end-stage chronic renal failure (CRF) on the background of hemodialysis (HD). **Patient and methods.** A clinical case of the study of the state of the organ of vision against the background of HD in patient S., 36 years old, is presented. Hemodialysis was performed for 4 months using the Artis Surdial-55 device (Nipro, Japan) for 3.5–4 hours with a blood flow rate of 250 ml/min and a dialysis solution flow rate of 500 ml/min. The severity of PDR was assessed using standard methods based on ultrasound (Opticon 2000, Italy), photographic recording of the state of the eye fundus (Carl Zeiss Visucam 500, Germany) and OCT of the macular region (on an RTVue-100 tomograph, OptoVue, USA). **Results and conclusion.** Studies before and after a course of HD indicate no changes in the fundus, which is confirmed by the data of an objective examination.

Keywords: proliferative diabetic retinopathy, vitrectomy; chronic renal failure, hemodialysis

For citation: Golovin A.S., Belikova E.I. Dynamics of the State of the Eye Fundus of a Patient with Proliferative Diabetic Retinopathy and End-Stage Chronic Renal Failure after Hemodialysis (Clinical Case). *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):893–897. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-893-897

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Пролиферативная диабетическая ретинопатия (ПДР) и хроническая почечная недостаточность (ХПН) являются следствием наиболее характерных микрососудистых осложнений сахарного диабета, определяющим инвалидизацию и увеличивающим вероятность летального исхода для пациента [1, 2]. ХПН требует проведения гемодиализа (ГД), частота которого в развитых странах составляет 0,13–0,15 % [3]. В связи с этим следует подчеркнуть, что продолжительность жизни пациентов с сахарным диабетом, находящихся на ГД, существенно увеличилась благодаря техническим усовершенствованиям технологии проведения, связанным с управлением диализными аппаратами, высокопроницаемыми и биосовместимыми мембранами, более гибким катетерам и предварительно установленным стентам с более низким профилем. В то же время пациенты с терминальной стадией ХПН имеют повышенный риск развития вторичных осложнений, таких как неконтролируемый сахарный диабет и артериальная гипертензия, которые часто приводят к усилению проявлений ПДР [4]. Проведенный анализ литературных данных указывает в целом на некоторое положительное влияние процедуры ГД на состояние зрения пациента с ПДР [5].

Цель работы: анализ клинического случая исследования динамики состояния глазного дна пациента с ПДР и терминальной стадией ХПН на фоне ГД.

ПАЦИЕНТ И МЕТОДЫ

Пациентка С., 36 лет, в анамнезе сахарный диабет 1-го типа в течение 20 лет. Инсулинотерапия с момента выявления сахарного диабета. Лазерное лечение и антиангиогенная терапия не проводились. Зрительные функции правого глаза — 0,03 н/к эксцентрично, левого глаза — правильная светопроекция (тотальный гемофтальм). Хирургическое лечение ПДР при обращении пациентки не выполнено в связи с выраженными изменениями функции почек (СКФ — 23 мл/мин, протеинурия — 4 г/сут, креатинин — 250 мкмоль/л), анемией, гипергликемией (гликированный гемоглобин — 17 %) и неконтролируемой артериальной гипертензией. С учетом вышеуказанных изменений начато проведение заместительной почечной терапии. Сеансы гемодиализа выполняли 3 раза в неделю с помощью аппарата Artis Surdial-55 (фирма Nipro, Япония) продолжительностью 3,5–4 часа со скоростью кровотока 250 мл/мин и скоростью потока диализирующего раствора 500 мл/мин.

Офтальмологический статус оценен с использованием стандартных методов на основе выполнения УЗИ (Opticon 2000, Италия), фоторегистрации состояния глазного дна (Carl Zeiss Visucam 500, Германия) и ОКТ макулярной области (томограф RTVue-100, OptoVue, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования состояния глазного дна до начала ГД и через 4 месяца на фоне проведения ГД свидетельствуют об отсутствии изменений на глазном

дне (рис. 1 и 2). Ультразвуковая картина указывает на наличие фиброваскулярной ткани с формированием грубых тракций и отслойкой сетчатки. При этом значимые различия на фоне проведения ГД отсутствуют.

Анализ данных указывает на отсутствие изменений со стороны пролиферативного процесса. Некоторое улучшение качества снимка глазного дна через 4 месяца на фоне проведения ГД, вероятно, связано с просветлением стекловидного тела (купирование гемофтальма) на фоне стабилизации соматического статуса.

Отсутствие значимых изменений в состоянии глазного дна по данным ОКТ на фоне гемодиализа в целом согласуется с проведенными ранее, хотя и немногочисленными, исследованиями, которые были, как правило, ограничены измерением толщины хориоидеи и сетчатки [6, 7]. Sung Jae Yang и соавт. изучали на 34 глазах пациентов с хронической почечной недостаточностью (9 из них с сахарным диабетом) с помощью спектральной ОКТ центральную область сетчатки, толщину хориоидеи, объем макулы, толщину перипапиллярных волокон (RNFL) до и после гемодиализа. Средняя толщина хориоидеи значительно достоверно уменьшилась, что коррелировало с потерей массы тела, достоверно понизилось среднее ВГД после гемодиализа, но объем макулы, центральная толщина сетчатки, толщина RNFL изменились незначительно [8]. В то же время в других работах при проведении ОКТ-ангиографии с формированием и расчетом цветных карт, определением плотности перфузии было показано, что вследствие гемодиализа у пациентов с терминальной стадией

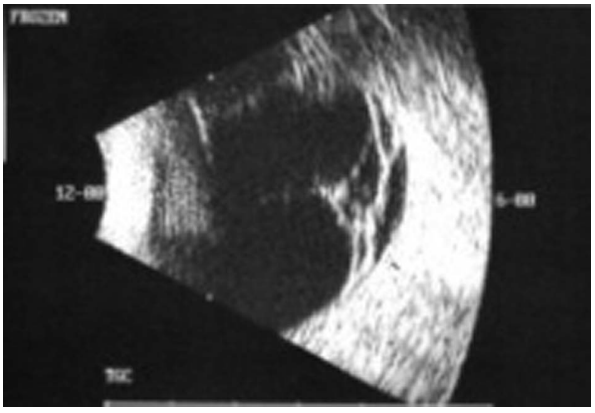


Рис. 1А. Ультразвуковое исследование правого глаза пациентки С. до начала ГД

Fig. 1A. Ultrasound examination of the right eye of patient S. before the start of HD

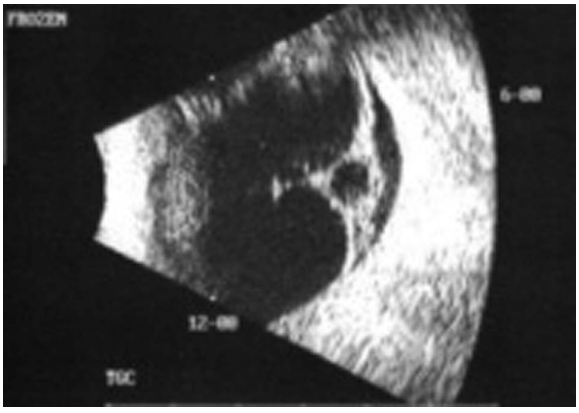


Рис. 1Б. Ультразвуковое исследование правого глаза пациентки С. через 4 мес. ГД

Fig. 1Б. Ultrasound examination of the right eye of patient S. after 4 months ГД



Рис. 2А. Состояние глазного дна (по данным фоторегистрации) до начала ГД

Fig. 2A. The state of the fundus (according to photo registration) before the start of HD



Рис. 2Б. Состояние глазного дна (по данным фоторегистрации) через 4 месяца на фоне проведения ГД

Fig. 2Б. Condition of the fundus (according to photo registration) after 4 months during HD

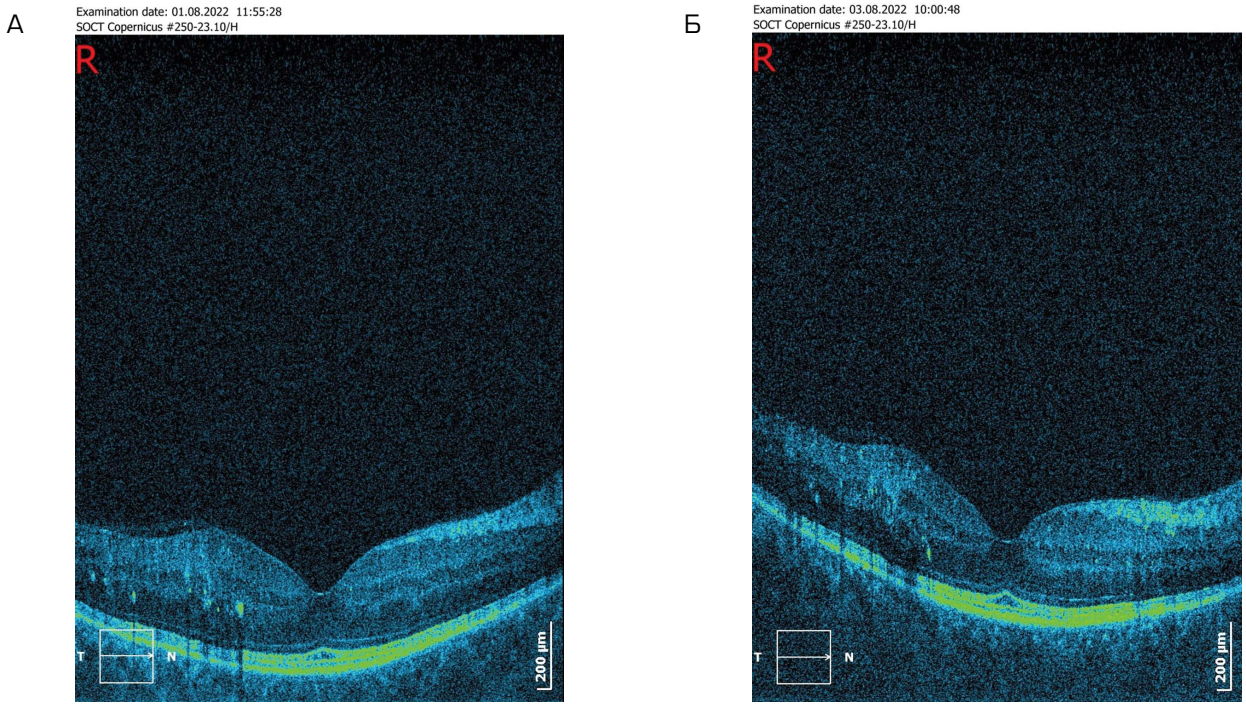


Рис. 3. Оптическая когерентная томография макулярной области до (А) и после (Б) ГД. Рельеф сетчатки без динамики

Fig. 3. Optical coherence tomography of the macular area before (A) and after (Б) HD. The relief of the retina without dynamics

хронической почечной недостаточности уменьшилась толщина сетчатки и плотность сосудов в наружной части сетчатки, но изменение толщины субфовеальной хориоидеи было недостоверным. По мнению авторов, механизм этих изменений может быть связан с уменьшением объема сосудистого русла сетчатки и недостаточностью хориоидального ауторегуляторного контроля глазного кровотока [9].

Первое исследование по оценке влияния гемодиализа на изменения кровотока с использованием SS-OCTA было отражено в работе Y.U. Shin и соавт., в котором проводили оценку влияния гемодиализа на плотность перфузируемых сосудов, толщину хориоидеи (КТ) и толщину сетчатки при терминальной стадии почечной недостаточности (ТХПН) 29 глаз 29 пациентов с терминальной почечной недостаточностью с созданием цветных карт и расчетом плотности перфузии сосудов. После гемодиализа общая плотность перфузируемых сосудов значительно уменьшилась в хориокапиллярах, а в поверхностном капиллярном сплетении (SCP) и глубоком капиллярном сплетении (DCP) существенно не изменилась. Однако общая толщина хориоидеи значительно уменьшилась, а общая толщина сетчатки существенно не изменилась. Достоверной корреляции между плотностью перфузируемых сосудов хориокапилляров и толщиной хориоидеи выявлено не было. Снижение плотности хориокапиллярных перфузируемых сосудов коррелировало со снижением систолического и среднего артериального давления. Значимых системных и глазных факторов, влияющих на изменение толщины сетчатки и плотности перфузируемых сосудов поверхностного и глубокого капиллярных сплетений, не выявлено. Авторы сделали вывод о том, что более выраженные изменения характерны для хориоидеи по сравнению с сетчаткой [10].

С нашей точки зрения, проведение более углубленного обследования состояния глазного дна после ГД у пациентов с заместительной почечной терапией на фоне отсутствия визуальных или современных инструментальных методов исследования принципиально не изменяет базовое положение, заключающееся в том, что процедура ГД, проводимая по жизненным показаниям пациенту с терминальной стадией ХПН, не может рассматриваться с позиции позитивного воздействия на ПДР у такой группы пациентов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Беликова Е.И. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование; Головин А.С. — набор и анализ материала, написание статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pan W.W., Gardner T.W., Harder J.L. Integrative Biology of Diabetic Retinal Disease: Lessons from Diabetic Kidney Disease. *J. Clin. Med.* 2021:10(6);1254. DOI: 10.3390/jcm10061254
2. Zhuang X., Cao D., Yang D. Association of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Oedema with Renal Function in Southern Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Single-Centre Observational Study. *BMJ Open.* 2019;9(9):e031194. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-031194
3. Venkatesh P., Tibrewal S., Bhowmik D. Prevalence of systemic co-morbidities in patients with various grades of diabetic retinopathy. *Indian J Med Res.* 2014;140(1):77–83.
4. Bajracharya L., Shah D.N., Raut K.B. Ocular evaluation in patients with chronic renal failure-a hospital based study. *Nepal Med Coll J.* 2008;10(4):209–214.
5. Chang I.B., Lee J.H., Kim J.S. Changes in choroidal thickness in and outside the macula after hemodialysis in patient with end-stage renal disease. *Retina.* 2017 May;37(5):896–905. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001262
6. Deva R., Alias M.A., Colville D. Vision-threatening retinal abnormalities in chronic kidney disease stages 3 to 5. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Aug;6(8):1866–1871. DOI: 10.2215/CJN.10321110
7. Chang I.B., Lee J.H., Kim J.S. Changes in choroidal thickness in and outside the macula after hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Retina.* 2017;37:896. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001262
8. Sung Jae Yang, Yang Hee Han, Gyoung Il Song. Changes of choroidal thickness, intraocular pressure and other optical coherence tomographic parameters after haemodialysis. *Clinical and Experimental Optometry* 2013;96(5):494–496 DOI: 10.1111/cxo.12056
9. Zhang Yu, Weng H., Li Q. Changes in retina and choroid after haemodialysis assessed using optical coherence tomography angiography. *Clinical and Experimental Optometry.* 2018;101(5):674–679. DOI: 10.1111/cxo.12660
10. Shin Y.U., Lee D.E., Kang M.H. Optical coherence tomography angiography analysis of changes in the retina and the choroid after haemodialysis. *Sci Rep.* 2018 Nov 21;8(1):17184. DOI: 10.1038/s41598-018-35562-6

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»
Головин Александр Сергеевич
заведующий офтальмологическим отделением
проспект Луначарского, 45, корп. 2, Санкт-Петербург, 194291, Российская Федерация

Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства»
Беликова Елена Ивановна
доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры офтальмологии
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

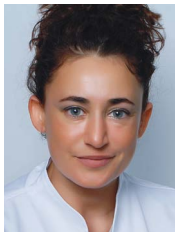
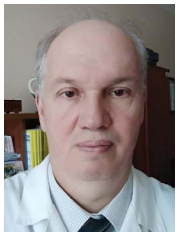
Leningrad Regional Clinical Hospital
Golovin Alexander S.
head of the Ophthalmological department
Lunacharskogo ave., 45, bld. 2, St. Petersburg, 194291, Russian Federation

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency
Belikova Elena I.
MD, Associate Professor, Professor of the Department of ophthalmology
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-898-905

поступила 21.06.22
was received 21.06.22

Острый гнойный кератит смешанной этиологии, развившийся на фоне ношения контактных линз. Клинический случай


Евг.А. Каспарова Н.Р. Марченко М.Н. Нарбут

З.В. Сурнина, Д.А. Криволапова

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

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(4):898–905**

В статье представлено описание клинического случая развитого гнойного кератита смешанной этиологии (синегнойная палочка + акантамеба), развившегося вследствие нарушения режима ношения мягкой контактной линзы. При конфокальной микроскопии роговицы обнаружены множественные округлые гиперрефлективные образования (цисты акантамебы). Комплексная противоинфекционная консервативная терапия в сочетании с модифицированным кросслинкингом позволила купировать бурно прогрессирующий гнойный кератит и повысить остроту зрения с 0,01 до 0,9.

Ключевые слова: контактные линзы, гнойный кератит, инфекционный кератит, смешанный кератит, синегнойная язва роговицы, модифицированный кросслинкинг (М-КРЛ), акантамебный кератит, сканирующая электронная микроскопия (СЭМ), конфокальная микроскопия роговицы

Для цитирования: Каспарова Евг.А., Марченко Н.Р., Нарбут М.Н., Сурнина З.В., Криволапова Д.А. Острый гнойный кератит смешанной этиологии, развившийся на фоне ношения контактных линз. Клинический случай. *Офтальмология.* 2022;19(4):898–905. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-898-905

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

Конфликт интересов отсутствует

Acute Purulent Keratitis of Mixed Etiology Developed during Contact Lens Wearing. Clinical Case

Evg.A. Kasparova, N.R. Marchenko, M.N. Narbut, Z.V. Surnina, D.A. Krivolapova

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

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):898–905**

The article presents a description of a clinical case of advanced purulent keratitis of mixed etiology (Pseudomonas aeruginosa + acanthamoeba), developed as a result of a mode violation of soft contact lens wearing. Confocal microscopy of the cornea revealed multiple rounded hyperreflective formations (acanthamoeba cysts). Complex anti-infective conservative therapy in combination with modified crosslinking stops rapidly progressing purulent keratitis and increases visual acuity from 0.01 to 0.9.

Keywords: contact lenses, purulent keratitis, infectious keratitis, mixed keratitis, *Pseudomonas aeruginosa*, modified crosslinking (M-CXL), acanthamoeba keratitis, scanning electron microscopy (SEM), corneal confocal microscopy

For citation: Kasparova Evg.A., Marchenko N.R., Narbut M.N., Surnina Z.V., Krivolapova D.A. Acute Purulent Keratitis of Mixed Etiology Developed during Contact Lens Wearing. Clinical Case. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):898–905. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-898-905

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

There is no conflict of interests

CC BY 4.0

ВВЕДЕНИЕ

Несоблюдение правил ношения контактных линз (КЛ) потенциально может привести к развитию инфекционного кератита, который чаще всего вызван *Pseudomonas aeruginosa* и *Acanthamoeba spp.*, обитающими в водопроводной воде, почве и других средах [1]. Развитие акантамебной инвазии связано с контаминацией паразитами растворов и контейнеров для хранения КЛ и биопленки, покрывающей КЛ длительного ношения; микротравмами роговицы при надевании и снятии КЛ; снижением защитного потенциала роговицы при нарушениях режима ношения линз. В 58 % случаев акантамебный кератит сочетается с бактериальной инфекцией (смешанный кератит) [2]. В последние годы увеличилась частота ассоциации *Pseudomonas spp. и Acanthamoeba spp.* при кератитах, развившихся на фоне ношения контактных линз [3, 4]. Факторы риска развития микробного кератита, связанного с КЛ, включают: молодой возраст, мужской пол, сон в контактных линзах, превышение допустимой продолжительности использования, нарушение правил хранения и обработки КЛ и контейнеров для их хранения [5, 6].

Полиморфизм клинической картины смешанных кератитов нередко затрудняет определение этиологических факторов заболевания при биомикроскопии. Так, присоединение бактериальной инфекции к акантамебному кератиту существенно меняет картину заболевания в связи с тем, что на первый план выходят проявления гнойного кератита [7].

Синегнойная палочка является наиболее часто изолируемым грамотрицательным патогеном при тяжелом течении гнойной язвы роговицы (ГЯР). К характерным особенностям этого кератита относятся обильное гнойное отделяемое, стромальный инфильтрат сероватого, желтовато-серого или желтого цвета, колликвационный некроз стромы и быстрое, иногда молниеносное, прогрессирование язвы вплоть до перфорации [8]. Развивается лизис стромы: от зоны язвы выходит на поверхность и свисает в виде подвижных тяжей лизированная ткань роговицы со слизисто-гнойным отделяемым. Лизис роговичной ткани обусловлен действием ряда токсинов и протеолитических ферментов, активно продуцируемых синегнойной палочкой [9]. Инфекция очень быстро распространяется во всех направлениях по площади и глубине роговицы и без адекватного лечения захватывает склеру [10].

ГЯР, вызванная синегнойной палочкой, представляет серьезную угрозу для зрения и требует оказания неотложной помощи больному [1, 11, 12].

К настоящему времени накоплен обширный опыт применения конфокальной микроскопии роговицы (КМР) для выявления маркеров акантамебного кератита. Обнаружение цист акантамебы (визуализируются при КМР как округлые гиперрефлективные образования, часто имеющие двойную оболочку диаметром 10–30 мкм, иногда 100 мкм) является весомым признаком наличия акантамебной инвазии [13].

Обычно используемая в клинической практике методика культивирования микрофлоры в случае инфекционных кератитов малоприменима из-за длительного (до 7 суток) времени получения результатов, недостаточной частоты успешного культивирования (в зависимости от применяемой методики забора и культивирования она составляет 44–61 %) [14]. В связи с этим представляют интерес методы экспресс-обнаружения инфекционных возбудителей.

Разработанная в ФГБНУ НИИ ГБ технология сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) с лантаноидным контрастированием мазка — отпечатка с поверхности очага — позволяет визуализировать и оценить диагностически значимые микробные клетки. Результат возможно получить в течение 2 часов [15].

В настоящее время отмечается рост распространенности резистентных к антибиотикам микроорганизмов и недостаточный эффект от медикаментозной терапии у пациентов с инфекционным кератитом [16–18]. Помимо активной противомикробной терапии, возникает необходимость в поиске дополнительных малоинвазивных хирургических методов лечения. Одним из таких методов является модифицированный кросслинкинг (М-КРЛ), при котором используется синергетический эффект УФ-излучения и форсированных инстилляций (ФИ) противоинфекционных лекарственных средств [7]. Этот метод успешно зарекомендовал себя в лечении тяжелых форм бактериальных, грибковых и смешанных кератитов [19–23].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., 29 лет, впервые обратился к офтальмологу по месту жительства 28 марта 2021 года с жалобами на ощущение инородного тела, боль, резкое снижение зрения левого глаза. Заболевание развилось после сна в МКЛ (рис. 2Б).

Позже лечащий врач предоставил фотографии глаза и данные конфокальной микроскопии (рис. 1А, Б). На снимке отмечался небольшой (2,0×2,5 мм) серо-желтый очаг гнойной инфильтрации роговицы овальной формы с четкими границами. От очага вверх распространялся тяж трапециевидной формы белесоватого цвета, расцененный нами как лизированная ткань поверхностных слоев стромы — характерный признак синегнойной инфекции (рис. 1А). При анализе изображений КМР определили наличие многочисленных гиперрефлективных округлых образований, расцененных нами как цисты акантамебы (рис. 1Б). Ранее назначенная терапия (витабакт 4 раза в день, офлоксацин 4 раза в день, окуметил 2 раза в день, корнерегель 3 раза в день, тетрациклиновая мазь на ночь) была неэффективна. В течение суток отмечалась резко отрицательная динамика.

Пациент был срочно направлен в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» на второй день заболевания с жалобами

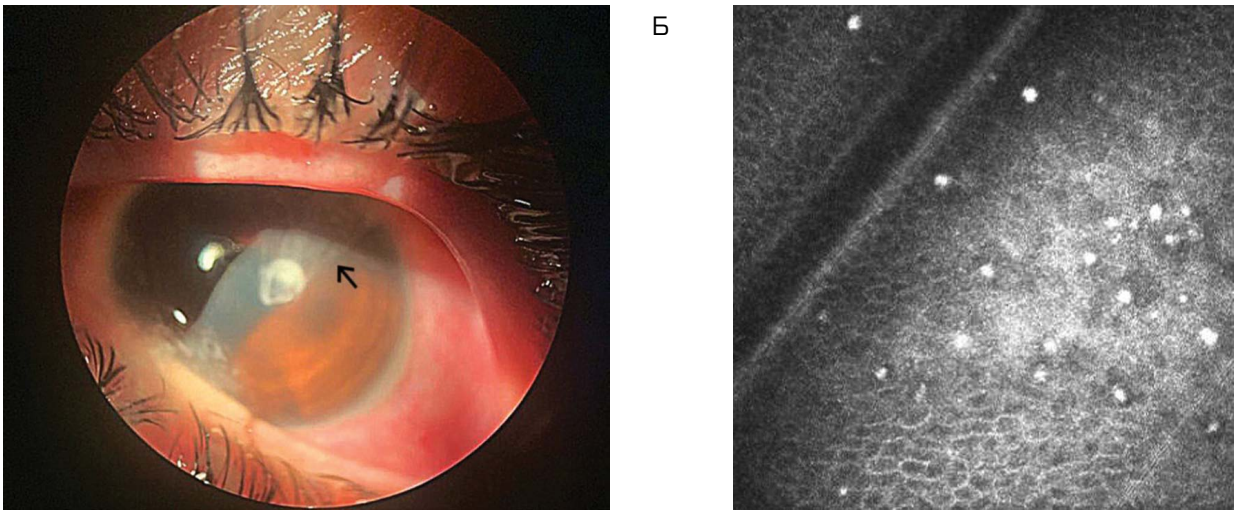


Рис. 1. Фото OS и данные конфокальной микроскопии роговицы, предоставленные лечащим врачом в 1-й день заболевания. А — тяж трапециевидной формы белесоватого цвета, распространяющийся от инфильтрата вверх — лизированная ткань поверхностных слоев стромы (указано стрелкой); Б — конфокальная микроскопия роговицы: множественные округлые гиперрефлективные образования, расположенные субэпителиально — цисты акантамебы

Fig. 1. OS picture and corneal confocal microscopy data provided by the attending physician on the 1st day of the disease. A — trapezoidal band of whitish color, spreading upwards from the infiltrate is a lysed tissue of the stromal superficial layers (indicated by the arrow); Б — confocal microscopy of the cornea: multiple rounded hyperreflective subepithelial formations are acanthamoeba's cysts



на выраженную боль и резкое снижение зрения OS (рис. 2А). При осмотре были отмечены обильное гнойное отделяемое желтого цвета, выраженный роговичный синдром, смешанная инъекция, гнойная язва роговицы размером примерно 6×7 мм с активной гнойной инфильтрацией стромы по окружности, захватывающей более 1/2 толщины стромы роговицы и шириной около 3 мм. В центре язвы имелись 3 участка истончения стромы в центре, достигающих до 2/3 толщи стромы, гипопион 2 мм (рис. 2Б, 2В).

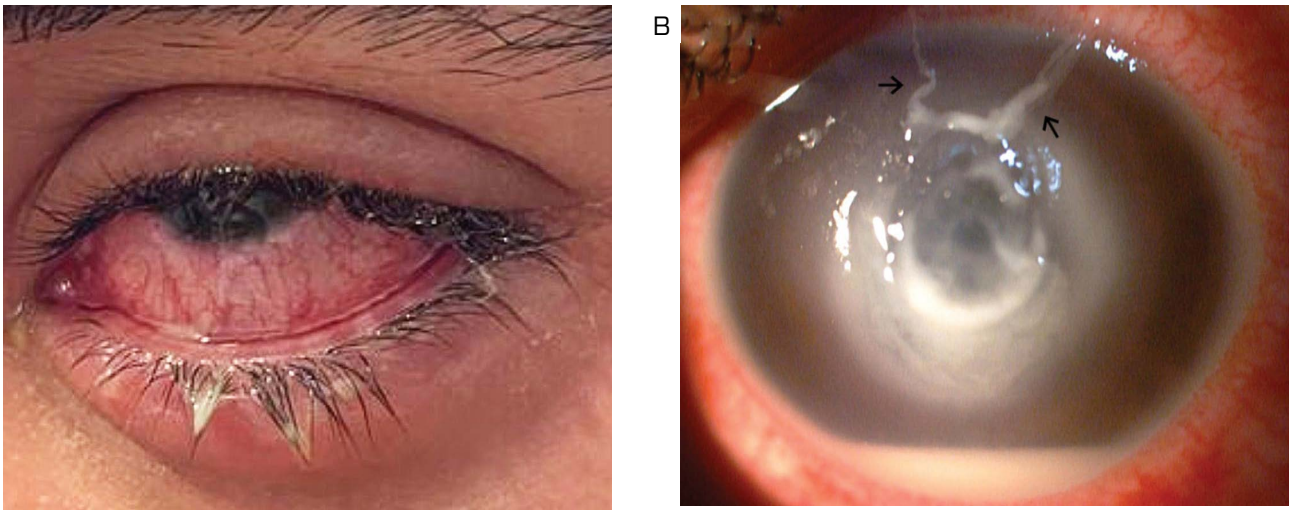


Рис. 2. Вид пациента: А — в день обращения в НИИГБ, второй день заболевания; Б — гнойное отделяемое, выраженный роговичный синдром; В — вид левого глаза в день обращения в НИИГБ (2-й день заболевания): обширная гнойная язва роговицы с углублениями в центре и лизисом стромы в виде «жгутов» (указано стрелками), гипопион. Vis OS 0,01 н/к

Fig. 2. External appearance of patient: A — on the admission day in REI, the 2nd day of the disease; Б — purulent discharge with severe corneal syndrome; B — picture of the left eye on the 1st day of treatment at the REI (2 day of the disease): an extensive purulent corneal ulcer with fossas in the center and stromal lysis in the form of "bundles" (indicated by arrows), hypopyon. Vis OS is 0.01 sc

Сканирующая электронная микроскопия с лантаноидным контрастированием мазка отпечатка с поверхности гнойной язвы (СЭМ) показала наличие многочисленных полиморфноядерных лейкоцитов, а также вакуолизированных клеток, визуально схожих с трофозоитами амебы. Результаты бактериологического посева с поверхности язвы не выявили роста микрофлоры. Исключены очаги фокальной инфекции (зубы, пазухи) [24].

Анамнез и клиническая картина соответствовали острому синегнойному кератиту: очень быстрое прогрессирование язвы в течение суток, обильное гнойное отделяемое, стромальный инфильтрат серо-желтого цвета, а также характерный признак синегнойного кератита — колликвационный некроз (лизис) стромы: от зоны язвы выходила на поверхность в виде жгутов лизированная ткань роговицы со слизисто-гнойным отделяемым [12] (рис. 2В). С учетом анамнеза, клинической картины и данных КФМ был поставлен диагноз: OS — кератит смешанной этиологии (акантамебный с присоединением синегнойной инфекции). ВГД левого глаза пальпаторно оценивалось как +1. Острота зрения на OS составила 0,01 н/к; на OD — 0,8 с коррекцией sph -2,0 D = 1,0.

Пациенту была назначена активная противоинфекционная терапия (табл. 1).

На фоне активного консервативного лечения (табл. 1) в течение 2 суток отмечали частичную резорбцию гнойной инфильтрации, однако активность ее сохранялась, лизис стромы по краям язвы прогрессировал (рис. 3). Выраженный роговичный синдром и боль в глазу сохранялись.

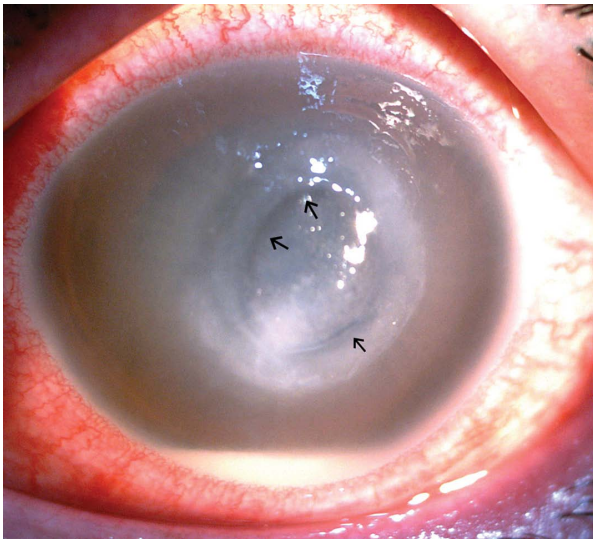


Рис. 3. Вид глаза на 3-й день заболевания. Гнойная инфильтрация и гипопион сохраняются на фоне активного консервативного лечения. Отмечается прогрессирующий лизис стромы по окружности язвы (указано стрелками)

Fig. 3. 3rd day of the disease. Purulent infiltration and hypopyon persist despite of the active conservative treatment. There is a progressive lysis of the stroma around the circumference of the ulcer (indicated by arrows)

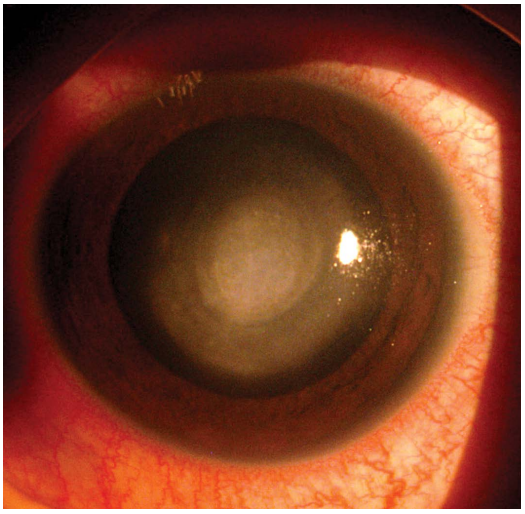
Таблица 1. Консервативная терапия, проведенная пациенту А

Table 1. Conservative therapy for patient *A*

Терапия / Therapy	Действующее вещество (торговое название) / Active substance (commercial name)	Концентрация / Concentration	Кратность применения / Frequency rate of application
Антибактериальная / Antibacterial	Левофлоксацин (Офтаквикс), глазные капли / Levofloxacin (Oftaquix), eye drops	0,5 %	Каждые час в течение 1-х суток, далее — каждые 2 часа / Every hour for 1 day, then every 2 hours
	Тобрамицин (Тобрекс), глазные капли / Tobramycin (Tobrex), eye drops	0,3 %	Каждые час в течение 1-х суток, далее — каждые 2 часа / Every hour for 1 day, then every 2 hours
	Левофлоксацин (Таваник), таблетки, *per os* / Levofloxacin (Tavanic), tablets, *per os*	500 мг. Максимальная терапевтич. доза — 1000 мг в сутки / The maximum therapeutic dose is 1000 mg per day	Внутрь: 2 р/д в течение 10 дней / 2 times a day for 10 days per os
	Раствор Гентамицина п/б / Parabulbar injection of gentamycin solution	4 %	Ежедневно (курс 6 инъекций) / Daily (course of 6 injections)
Антисептическая (в т. ч. противоамебная) / Antiseptic (including anti-amoebic)	Р-р хлоргексидина в виде капель / Solution of chlorhexidine in the form of drops	0,025 %	Каждые 2 часа / Every 2 hours
Противогрибковые / Antifungal	Раствор Флуконазола* местно в виде капель / Fluconazole solution* topically in the form of drops	2 мл/мг / 2 mg/ml	8 р/д / 8 times per day
	Итраконазол (Орунгал), таблетки, *per os* / Itraconazole (Orungal), tablets, *per os*	200 мг / 200 mg	Внутрь 1 р/д, 14 дней / 1 time per day, 14 days *per os*
Мидриатики / Cycloplegic	Атропин, капли / Atropine, eye drops	1 %	2 р/д / 2 times per day
Репаративная* (назначено после М-КРЛ) / Reparative* (assigned after M-CXL)	Аутологичная сыворотка, инстилляции / Autologous serum, instillations		6–8 р/д / 6–8 times per day
Гипотензивная / Hypotensive	Дорзоламида гидрохлорид (Трусопт) глазные капли / Dorzolamide hydrochloride (Trusopt) eye drops	20 мг/мл / 20 mg/ml	2 р/д / 2 times per day
Рассасывающая / Resorptive	Дексаметазон в разведении 1:15 в инстилляциях / Dexamethasone at a dilution of 1:15 instillations		2–3 р/д. Использовали после купирования активного гнойного процесса и наступления эпителизации / 2–3 times a day. Used after stopping the active purulent process and the presence of epithelialization

Примечание: * — флуконазол используется как противоамебный агент [25].
Note: * — fluconazole is used as an antiamebic agent [25].

А



Б

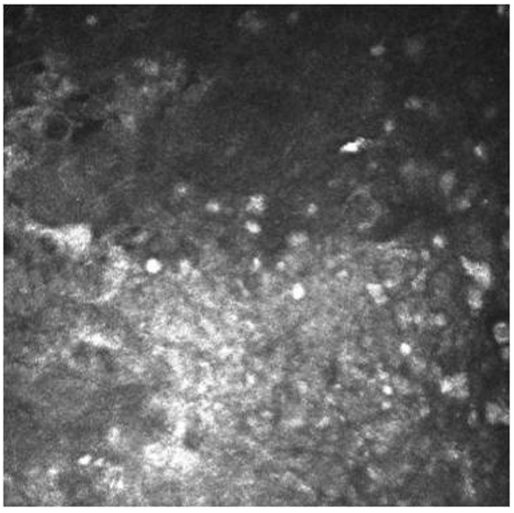


Рис. 4. Роговица: А — вид на 7-й день после М-КРЛ; Б — данные конфокальной микроскопии (цисты акантамебы) на 18-й день

Fig. 4. Cornea: A — on the 7th day after M-CXL; Б — confocal microscopy data of the cornea (Acanthameba cysts), 18th day

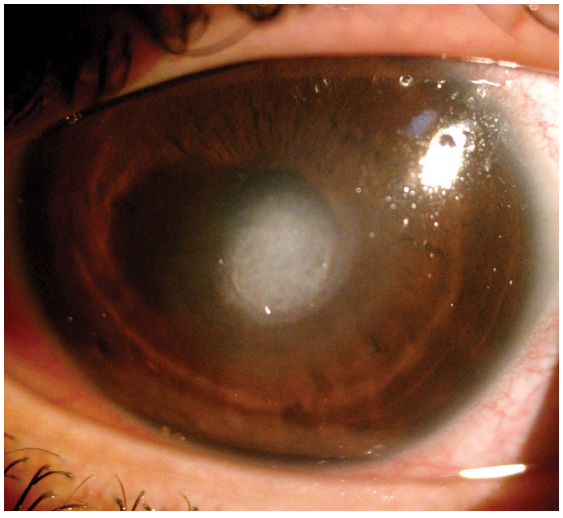


Рис. 5. Фото OS спустя 18 дней после проведения М-КРЛ

Fig. 5. OS picture on 18 days after M-CXL

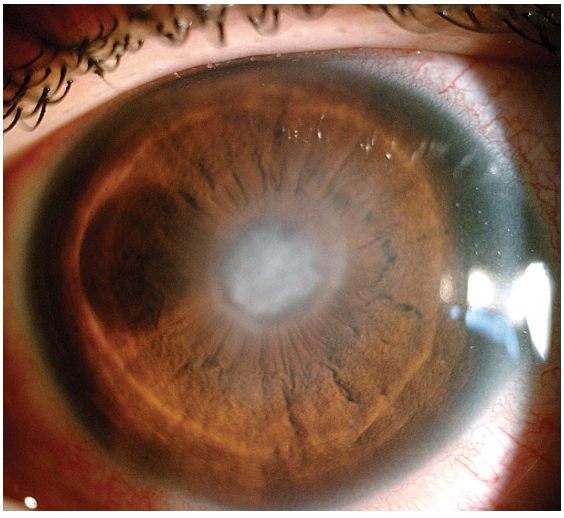


Рис. 6. Помутнение в оптическом центре роговицы OS спустя 1 месяц после М-КРЛ. Vis 0,5 с корр. sph –2,5 D = 0,7

Fig. 6. Opacification in the optical center of OS after 1 month from M-CXL. Vis OS is 0.5 cc sph –2.5 D = 0.7

В связи с такой клинической картиной с целью купирования инфекционного процесса и лизиса стромы было решено провести сеанс М-КРЛ. В условиях операционной после местной анестезии и удаления (соскоба) гнойно расплавленных поверхностных слоев стромы с поверхности язвенного дефекта проведен М-КРЛ в течение 30 мин на установке IROC UV-X™ 1000 в сочетании с форсированными инстилляциями растворов рибофлавина и противоинфекционных средств (левофлоксацин 0,5 %, тобрамицин 0,3 %, хлоргексидина водный раствор 0,025 %, раствор флуконазола 2 мг/мл). Длительность инстилляций составила 60 минут; частота закапываний — каждые 3–5 мин [7, 19]. В послеоперационном периоде активная консервативная терапия была продолжена (табл. 1).

Положительную динамику отметили уже на следующие сутки в виде прекращения болей в OS и значительного снижения выраженности роговичного синдрома. В течение последующих 3–4 суток лизис стромы был купирован. В течение 7 дней произошла резорбция гнойной инфильтрации (рис. 4А). Кратность инстилляций противоинфекционных средств была снижена до 4–6 раз в день. На 18-й день после М-КРЛ в центре роговицы сформировалось помутнение (рис. 5). При повторной КМР отмечали уменьшение количества цист акантамебы (рис. 4Б). Наблюдался длительно сохраняющийся дефект эпителия диаметром 1,5 мм в центре, в связи с этим применили лечебную МКЛ и 4 сеанса магнитофореза с аутологичной сывороткой. После наступления эпителизации роговицы пациенту была назначена длительная

(2 месяца) местная терапия, направленная на резорбцию помутнения роговицы. Острота зрения на OS составила 0,6 с коррекцией sph -2,5 D = 0,9, что соответствовало показателям до начала заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Офтальмологами давно отмечена связь ношения КЛ с развитием инфекционных кератитов, особенно при нарушении правил их применения [1]. В представленном случае обращала на себя внимание очень быстрая прогрессия заболевания от небольшого гнойного очага до обширной гнойной язвы роговицы с лизисом стромы менее чем за сутки, несмотря на первоначально назначенную врачом-офтальмологом терапию (рис. 1А). При этом первоначальные проявления заболевания отличались от обычного начала АК в связи с наслоением синегнойной инфекции, заподозрить которую позволило очень быстрое развитие гнойной язвы с характерным лизисом стромы в виде «жгутов» и обильного гнойного отделяемого (рис. 2А–В).

Из всех известных бактериальных поражений роговицы кератит, вызванный *Pseudomonas aeruginosa,* характеризуется наиболее высокой агрессивностью и быстротечностью: в течение суток возможно развитие расплавления роговицы, появление десцеметоцеле и перфорации [10, 12].

Экспресс-диагностика бактериальных инфекций (микрокультура, ПЦР) до настоящего времени широкого распространения в отечественной практике не получила. Новый перспективный метод исследования патогенных микроорганизмов (СЭМ с лантаноидным контрастированием) обычно позволяет идентифицировать микрофлору до семейства. Исследование этим методом



Рис. 7. Вид пациента через 2 месяца от начала заболевания

Fig. 7. Visual appearance of the patient after 2 months of the disease onset

мазков-отпечатков ранее уже неоднократно успешно использовали в диагностике бактериальных инфекций [15]. Однако в представленном случае микробные клетки обнаружены не были. Предположительной причиной этого является высокая ферментативная активность как самой синегнойной палочки [26, 27], так и полиморфноядерных лейкоцитов в гнойном очаге, активно разрушающих бактериальные клетки. Этим можно объяснить и отрицательный результат культивирования микрофлоры. Фактором, подтверждающим участие акантамебы в патогенезе заболевания, явились данные анамнеза (несоблюдение режима ношения МКЛ) и КМР в динамике (визуализация цист в зоне, окружающей язву).

Таким образом, в основу установленного диагноза у данного пациента были положены преимущественно клинические данные: анамнез (нарушение правил ношения КЛ), скорость развития инфекционного процесса, характерная для синегнойной инфекции, типичная биомикроскопическая картина.

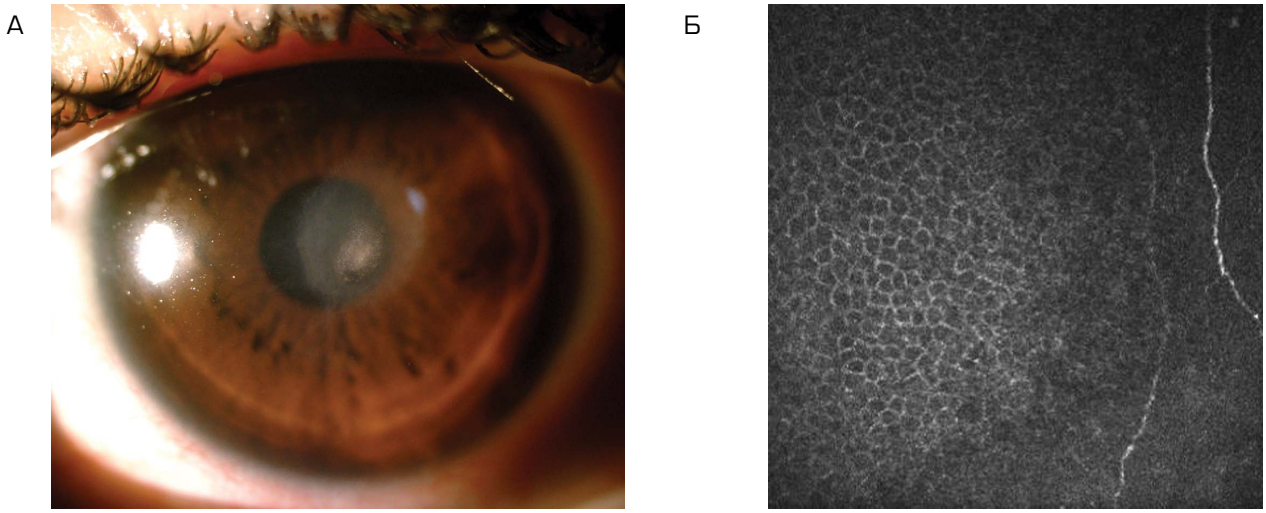


Рис. 8. Вид глаза (А) и данные конфокальной микроскопии роговицы (косой срез) (Б) спустя 6 месяцев после М-КРЛ. Vis OS = 0,6 с корр. sph –2,5 D = 0,9. При КМР цисты акантамебы отсутствали, слой переднего эпителия интактен, форма и размер клеток не изменены, нервные волокна роговицы однонаправленны

Fig. 8. Left eye (A) and corneal confocal microscopy data (oblique section) (Б) after 6 months from M-CXL. Vis OS = 0.6 cc sph –2.5 D = 0.9. Acanthamoeba cysts were absent in CCM, the anterior epithelium layer was intact, the shape and size of the cells were not changed, and the corneal nerve fibers were unidirectional

Известно, что *Pseudomonas aeruginosa* обладает устойчивостью (относительной или абсолютной) к большинству антибиотиков и антисептиков. Используемые в общехирургической практике цефтазидим, цефепим и меропенем в офтальмологии не применяются из-за отсутствия глазных лекарственных форм [28]. Усилить эффективность действия глазных капель возможно с помощью очень частых, или «форсированных», инстилляций (ФИ) [29, 30] с целью поддержания стабильно высокой терапевтической концентрации лекарственного вещества в роговице и влаге передней камеры [31–35]. Форсированные инстилляции (ФИ) лекарственных средств позволяют в значительной степени преодолеть устойчивость *Pseudomonas aeruginosa* [36, 37].

Аутологичная сыворотка является источником целого ряда биологически активных веществ (фактор роста нервов, инсулиноподобный фактор роста, вещество Р [15], фибронектин, эпидермальный ростовой фактор, трансформирующий ростовой фактор-бета, витамин А и другие соединения), стимулирующих регенерацию роговицы и ее эпителизацию [38].

При наличии синегнойной инфекции необходимо назначение активной консервативной терапии с форсированными инстилляциями противоинфекционных препаратов. В представленном случае был отмечен частичный положительный эффект активной лекарственной терапии — неполная резорбция гнойной инфильтрации, не приведший, однако, к замедлению или остановке лизиса (рис. 3). Проведение М-КРЛ позволило эффективно купировать патологический процесс и восстановить остроту зрения до исходной (рис. 6–8).

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Каспарова Е.А. — написание текста, определение плана лечения, проведение процедуры, научное редактирование.
Марченко Н.Р. — наблюдение, лечение, написание текста.
Нарбут М.Н. — сбор материала, подготовка иллюстраций.
Сурнина З.В. — обследование пациентов, написание текста.
Криволапова Д.А. — сбор и обработка материала, подготовка библиографии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Каспарова Евг.А. Гнойные язвы роговицы: этиология, патогенез, классификация. *Вестник офтальмологии.* 2015;131(5):87–97. [Kasparova Evg.A. Purulent corneal ulcers: etiology, pathogenesis, classification. *Annals of Ophthalmology* = Vestnik Oftalmologii. 2015;131(5):87–97 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2015131587-97
2. Kaufman H.E., Barron B.A., McDonald M.B. Parasitic infections. The Cornea 2-nd Edition. Butterworth-Heinemann; 1998. 333 p.
3. Hsu C.C. Dendrite-like anterior stromal keratitis coinfected with Acanthamoeba and Pseudomonas in an orthokeratology contact lens wearer. *Taiwan journal of ophthalmology.* 2019;9(2):131–133. DOI: 10.4103/tjo.tjo_114_17
4. Sharma R., Jhanji V., Satpathy G., Sharma N., Khokhar S., Agarwal T. Coinfection with Acanthamoeba and Pseudomonas in contact lens-associated keratitis. Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry. 2013 Feb;90(2):e53–55. DOI: 10.1097/OPX.0b013e31827f15b4. PMID: 23334312
5. Agi J., Rocchetti T.T., Yu M.C.Z., Farah M.L., Ramos F., Freitas D., Höfling-Lima A.L. Three Decades of Contact Lens-associated Microbial Keratitis in a Referral Hospital in São Paulo, Brazil. *Arquivos brasileiros de oftalmologia.* 2021 Jul 14;84(5):474–480. DOI: 10.5935/0004-2749.20210079
6. Ting D.S.J., Ho C.S., Deshmukh R., Said D.G., Dua H.S. Infectious keratitis: an update on epidemiology, causative microorganisms, risk factors, and antimicrobial resistance. *Eye (London, England).* 2021 Apr;35(4):1084–1101. DOI: 10.1038/s41433-020-01339-3. Epub 2021 Jan 7. Erratum in: *Eye (Lond).* 2021 Oct;35(10):2908.
7. Ян Бяо, Каспарова Е.А., Собкова О.И. Модифицированный кросслинкинг в лечении гнойных кератитов. *Современные технологии хирургического лечения роговицы.* 2020,35(4):108. [Yang Biao, Kasparova E.A., Sobkova O.I. Modified crosslinking in the treatment of purulent keratitis. *Sovremennye tekhnologii hirurgicheskogo lecheniya rogovicy* = Modern technologies of surgical treatment of the cornea. 2020,35(4):108 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/2312-4911-2020-4-86-87
8. Марченко Н.Р., Каспарова Е.А., Будникова Е.А., Макарова М.А. Поражение переднего сегмента глаза при коронавирусной инфекции (COVID-19). *Вестник офтальмологии.* 2021;137(6):142–148. [Marchenko N.R., Kasparova E.A., Budnikova E.A., Makarova M.A. Anterior eye segment damage in coronavirus infection (COVID-19). *Annals of Ophthalmology* = Vestnik Oftalmologii. 2021;137(6):142–148 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2021137061142
9. Каспарова Евг.А. Гнойные язвы роговицы: клиника, диагностика, консервативное лечение. *Вестник офтальмологии.* 2015;131(6):106–121. [Kasparova Evg.A. Purulent corneal ulcers: clinical presentation, diagnosis, and conservative treatment. *Annals of Ophthalmology* = Vestnik Oftalmologii. 2015;131(6):106–121 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma20151316106-119
10. Каспарова Евг.А., Каспаров А.А., Каспарова Е.А., Зайцев А.В. Развитой двусторонний синегнойный склерокератит у пациентки в коме (клинический случай). *Вестник офтальмологии.* 2017;133(4):68–73. [Kasparova Evg.A., Kasparov A.A., Kasparova E.A., Zaitsev A.V. Severe bilateral pseudomonas sclerokeratitis in comatose patient (clinical case). Annals of Ophthalmology = *Vestnik Oftalmologii.* 2017;133(4):68–73 (In Russ., In Engl.)]. DOI: 10.17116/oftalma2017133468-73
11. Termote K., Joe A.W., Butler A.L., McCarthy M., Blondeau J.M., Iovieno A., Holland S.P., Yeung S.N. Epidemiology of bacterial corneal ulcers at tertiary centres in Vancouver, B.C. Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie. 2018 Aug;53(4):330–336. DOI: 10.1016/j.jcjo.2017.11.001
12. Каспаров А.А., Садыхов А.К., Маложен С.А. Лечение гнойных язв роговицы. *Вестник офтальмологии.* 1987;103(6):67–71. [Kasparov A.A., Sadyhov A.K., Malozhen S.A. Treatment of purulent corneal ulcers. Annals of Ophthalmology = *Vestnik oftal'mologii.* 1987;103(6):67–71 (In Russ.)].
13. Каспарова Е.А., Марченко Н.Р., Сурнина З.В., Митичкина Т.С. Возможности конфокальной микроскопии в диагностике акантамебного кератита. *Вестник офтальмологии.* 2021;137(5-2):201–208. [Kasparova E.A., Marchenko N.R., Surnina Z.V., Mitichkina T.S. Confocal microscopy in the diagnosis of acanthamoeba keratitis. Annals of Ophthalmology = *Vestnik Oftalmologii.* 2021;137(5-2):201–208 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2021137052201
14. Ung L., Bispo P.J.M., Shanbhag S.S., Gilmore M.S., Chodosh J. The persistent dilemma of microbial keratitis: Global burden, diagnosis, and antimicrobial resistance. *Survey of ophthalmology.* 2019 May-Jun;64(3):255–271. DOI: 10.1016/j.survophthal.2018.12.003
15. Yugay N.M., Novikov I.A., Subbot A.M., Khalatyan K.S. Fast and easy visualization method of impression cytology probe with microbiota detection on the ocular surface. 26th International Student Congress Of (bio)Medical Sciences, Groningen (Netherlands). 2019. 412 p.
16. Khan M., Stapleton F., Summers S., Rice S.A., Willcox M.D.P. Antibiotic Resistance Characteristics of Pseudomonas aeruginosa Isolated from Keratitis in Australia and India. Antibiotics (Basel, Switzerland). 2020;9(9):600. Published 2020 Sep 14. DOI: 10.3390/antibiotics9090600
17. Schulte A.J., Agan B.K., Wang H.C., McGann P.T., Davies B.W., Legault G.L., Justin G.A. Multidrug-Resistant Organisms from Ophthalmic Cultures: Antibiotic Resistance and Visual Acuity. Military medicine. 2020 Aug 14;185(7–8):e1002–e1007. DOI: 10.1093/milmed/usaa111. PMID: 32588895
18. Jhanji V., Sharma N., Satpathy G., Titiyal J. Fourth-generation fluoroquinolone-resistant bacterial keratitis. Journal of cataract and refractive surgery. 2007 Aug;33(8):1488–1489. DOI: 10.1016/j.jcrs.2007.04.015
19. Каспарова Евг.А., Ян Бяо, Собкова О.И. Модифицированный кросслинкинг в лечении гнойной язвы роговицы. Клинический случай. *Офтальмология.* 2017;14(3):274–277. [Kasparova E.A., Byao I., Sobkova O.I. Modified cross-linking in the treatment of advanced purulent corneal ulcer. Clinical case. Ophthalmology in Russia= *Oftal'mologiya.* 2017;14(3):274–277 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-274-277
20. Makdoumi K., Bäckman A., Mortensen J., Crafoord S. Evaluation of antibacterial efficacy of photo-activated riboflavin using ultraviolet light (UVA). *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology.* 2010;248:207–212. DOI: 10.1007/s00417-009-1231-2
21. Kymionis G.D., Kouroupaki A.I., Liakopoulos D.A., Arandjelovic I.R., Tsoulnaras K.I. Multiorganism, drug-resistant keratitis treated by corneal crosslinking. *European journal of ophthalmology.* 2016 Jul 1;26(4):e67–e70. DOI: 10.5301/ejo.5000755
22. Richoz O., Moore J., Hafezi F., Moore T. Corneal cross-linking as an adjuvant therapy in the management of recalcitrant deep stromal fungal keratitis: a randomized trial. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(3):616–617. DOI: 10.1016/j.ajo.2015.06.014
23. Said D.G., Elalfy M.S., Gatzioufas Z., El-Zakzouk E.S., Hassan M.A., Saif M.Y., Zaki A.A., Dua H.S., Hafezi F. Collagen cross-linking with photoactivated riboflavin (PACK-CXL) for the treatment of advanced infectious keratitis with corneal melting. *Ophthalmology.* 2014 Jul;121(7):1377–1382. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.01.011
24. Каспарова Е.А., Каспаров А.А., Левицкий Ю.В., Ципурская О.И. Взаимосвязь фокальных одонтогенных очагов инфекции и воспалительных заболеваний

глаза. *Стоматология.* 2019;98(6):124–130. [Kasparova E.A., Kasparov A.A., Levitsky Yu.V., Tsipurskaya O.I. The role of infection foci in the onset and sustenance of inflammatory diseases of the eye. Dentistry = Stomatologiya 2019;135(6):124–133 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma201913506112412
25. Марченко Н.Р., Каспарова Евг.А. Лечение акантамебного кератита. *Вестник офтальмологии.* 2016;132(5):110–116. [Marchenko N.R., Kasparova Evg.A. Treatment of Acanthamoeba keratitis. Annals of Ophthalmology = *Vestnik Oftalmologii.* 2016;132(5):110–116 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma20161325110-116
26. Marquart M.E, O'Callaghan R.J. Infectious keratitis: secreted bacterial proteins that mediate corneal damage. Journal of ophthalmology. 2013;2013:369094. DOI: 10.1155/2013/369094
27. Xu S., Liu X., Liu X., Shi Y., Jin X., Zhang N., Li X., Zhang H. Wedelolactone ameliorates Pseudomonas aeruginosa-induced inflammation and corneal injury by suppressing caspase-4/5/11/GSDMD-mediated non-canonical pyroptosis. Experimental eye research. 2021 Oct;211:108750. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108750. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34481822
28. Руднов В.А. Антибиотикотерапия госпитальных инфекций вызванных P. Aeruginosa. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология*, 2005;13(7):485–490. [Rudnov V.A. Antibiotic therapy of hospital infections caused by *P.aeruginosa*. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = *Rossiyskiy medicinskiy zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2005;13(7):485–490 (In Russ.)].
29. Ковалевская М.А. Майчук Д.Ю. Бржеский В.В. Майчук Ю.Ф. Околов И.Н. Синдром «красного глаза». Практическое руководство для врачей-офтальмологов. Под ред. Майчука Д.Ю. М., 2010. [Kovalevskaia M.A., Machuk D.Yu., Brjeski V.V., Machuk Yu.F., Okolov I.N. Red eye syndrome. A practical guide for ophthalmologists. Ed. Maichuk D.Yu. M., 2010. (In Russ.)].
30. McLeod S.D., LaBree L.D., Tayyanipour R., Flowers C.W., Lee P.P., McDonnell P.J. The importance of initial management in the treatment of severe infectious corneal ulcers. Ophthalmology. 1995;102(12):1943–1948 DOI: 10.1016/s0161-6420(95)30771-3
31. Al-Mujaini A., Al-Kharusi, Wali U.K. Bacterial Keratitis: Perspective on Epidemiology, Clinico-Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Sultan Qaboos University medical journal.* 2009;9(2):184–195. Epub 2009 Jun 30.
32. Baum J., Barra M. Topical V.S. Subconjunctival treatment of bacterial corneal ulcers. *Ophthalmology.* 1983;90(2):162–168. DOI: 10.1016/s0161-6420(83)34583-8
33. Baum J. Treatment of bacterial ulcers of the cornea in the rabbit: a comparison of administration by eyedrops and subconjunctival injections. *Transactions of the American Ophthalmological Society.* 1982;80:369–390.
34. Assil K.K., Frucht-Perry J., Ziegler E., Schanzlin D.J., Schneiderman T., Weinreb R.N. Tobramycin Liposomes, Single Subconjuncrival Therapy of Pseudomonal Keratins. *Investigative ophthalmology & visual science.* 1991;32(13):3216–3220.
35. Bharathi M.J., Ramakrishnan R., Meenakshi R., Shivakumar C., Lional R.L. Analysis of the risk factors predisposing to fungal, bacterial & Acanthamoeba keratitis in South India. *Indian Journal of Medical Research.* 2009;130(6):749–757.
36. Каспарова Е.А., Федоров А.А., Собкова О.И. Влияние форсированных инстилляций растворов противоинфекционных средств на ткани глаза (экспериментальное исследование). *Вестник офтальмологии.* 2019;135(5):160–170. [Kasparova E.A., Fedorov A.A., Sobkova O.I. Influence of frequent instillations of anti-infective solutions on eye tissues (an experimental study). Annals of Ophthalmology = *Vestnik Oftalmologii.* 2019;135(5):160–170 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/oftalma2019135052160
37. Darusman K.R., Sitompul R., Susiyanti M., Sudarmono P., Estuningtyas A. Efficacy of Topical Levofloxacin 0.5% in Treating Levofloxacin-Resistant Pseudomonas aeruginosa-Induced Keratitis. *Asia-Pacific journal of ophthalmology (Philadelphia, Pa.).* 2012;1(2):120–125. DOI: 10.1097/APO.0b013e31824a6589
38. Tsubota K. New approaches in dry eye management. Supplying missing tear components to the ocular surface epithelium. In: Kinoshita S, Ohashi Y, eds. Current Opinions in the Kyoto Cornea Club. Vol. 1. Amsterdam: Kugler Publications; 1997. P. 27–32.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Каспарова Евгения Аркадьевна
кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-8594-2395

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Марченко Николай Ростиславович
кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-6945-237X

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Нарбут Мария Николаевна
младший научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-2931-0796

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Сурнина Зоя Васильевна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-5692-1800

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Криволапова Диана Алексеевна
врач-ординатор
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-6974-7872

ABOUT THE AUTHORS

M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases
Kasparova Evgeniya A.
PhD, leading research officer of the Optical media of the eye pathology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-8594-2395

M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases
Marchenko Nikolay R.
PhD, research officer of the Optical media of the eye pathology department
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-6945-237X

M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases
Narbut Mariya N.
junior researcher
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-2931-0796

M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases
Surnina Zoya V.
PhD, senior researcher of the Department of pathology of the optical media of the eye
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-5692-1800

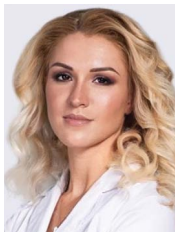
M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases
Krivolapova Diana A.
ophthalmology resident
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-6974-7872

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-906-916

поступила 01.10.22
was received 01.10.22

Клинический опыт хирургического и терапевтического лечения начальной стадии глаукомы при наблюдении пациента в течение 22 лет





Н.В. Макашова[1] А.Е. Васильева[2]

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

[2] ООО Медицинский центр «Столица»
Ленинский проспект, 90, Москва, 119021, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(4):906–916**

Представлен клинический случай 22-летнего наблюдения за пациентом с начальной стадией глаукомы, у которого в течение первых 12 лет после хирургического вмешательства на фоне полной компенсации внутриглазного давления наблюдалась стабилизация зрительных функций, а в течение последующих 10 лет из-за низкой комплаентности, недостаточного соблюдения медикаментозного режима заболевание постепенно прогрессировало в развитую стадию. В итоге в 2021 г. появились выраженные изменения в поле зрения левого глаза, основной причиной которых, вероятно, стала сосудистая катастрофа на фоне низкого перфузионного давления и некомпенсированного ВГД. После тщательного анализа и подбора препаратов ВГД было компенсировано с помощью лазерного метода лечения и препарата «Дортимол Антиглау ЭКО», который показал лучшие результаты переносимости и достижения толерантного давления. В статье представлены данные клинико-инструментальных исследований, проанализированы факторы, отражающие важность оценки уровня комплаентности для снижения вероятности прогрессирования глаукомы и возникновения острых сосудистых нарушений из-за низкого перфузионного давления.

Ключевые слова: глаукома, комплаентность, трабекулэктомия, начальная глаукома, несоблюдение медикаментозного режима

Для цитирования: Макашова Н.В., Васильева А.Е. Клинический опыт хирургического и терапевтического лечения начальной стадии глаукомы при наблюдении пациента в течение 22 лет. Клинический случай. *Офтальмология.* 2022;19(4):906–916. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-906-916

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

Конфликт интересов отсутствует

The Clinical Experience of 22 Years Analysis of Therapeutic and Surgical Treatment of the Early Glaucoma

N.V. Makashova[1], A.E. Vasilyeva[2]

[1] M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

[2] Medical Center “Stolitsa”
Leninsky ave., 90, Moscow, 119021, Russian Federation

CC BY 4.0

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):906–916

The article presents the clinical case of a 22-year follow-up of a patient with early glaucoma whose visual functions were stabilized during the first 12 years after trabeculectomy and during the next 10 years of therapeutic treatment due to poor compliance the disease progressed to advanced glaucoma. As a result, in 2021 there were pronounced changes in the visual field of the left eye, the main cause, probably, was a vascular accident against the background of low perfusion pressure and uncompensated IOP. After a thorough analysis and scrupulous selection of eyedrops, IOP was compensated with laser and instillation of Dortimol Antiglau, which showed the best results of tolerability and achievement of tolerant pressure. This article presents data from clinical and instrumental studies and analyzes factors reflecting the importance of assessing the level of compliance in reducing the glaucoma progression.

Keywords: glaucoma, compliance, trabeculectomy, early glaucoma, poor medication adherence

For citation: Makashova N.V., Vasilyeva A.E. The Clinical Experience of 22 Years Analysis of Therapeutic and Surgical Treatment of the Early Glaucoma. A Case Report. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):906–916. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-906-916

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

There is no conflict of interests

В настоящее время при наличии большого количества современных методов исследований, разнообразного набора эффективных способов лечения глаукома, тем не менее, все еще недостаточно рано диагностируется и лечится. Вероятность слепоты, обусловленной глаукомой, по крайней мере на одном глазу в течение 20 лет после постановки диагноза, составляет 13,5 % [1], к моменту смерти среди пациентов с глаукомой слепых на один глаз — 42 %, а на оба глаза — 16 % [2]. И что важно, какого бы значимого успеха ни добивались офтальмологи в эффективности методов лечения, эти результаты не достигают цели, если пациент по каким-либо причинам отказывается от лечения или не соблюдает режим медикаментозной терапии. Таким образом, все достижения науки и техники, успехи ученых и врачей в лечении глаукомы стоят на хрупком фундаменте соблюдения назначенного лечения, то есть на комплаентности пациентов. Систематические обзоры показывают, что распространенность несоблюдения режима гипотензивной терапии колеблется от 23 до 60 % в течение 12 месяцев [3], а иногда достигает 80 % [4]. Так как же правильно лечить эти 80 % пациентов? Существуют ли способы их выявлять, чтобы не ждать наступления необратимых изменений и раньше, быстрее переходить к более активному хирургическому лечению?

Современная парадигма лечения глаукомы, а также последние рекомендации Европейского общества глаукомы [5] по лечению этого инвалидизирующего заболевания рекомендуют на его ранних стадиях медикаментозную гипотензивную терапию, а хирургическое вмешательство обычно используется только как «крайнее средство», которое предлагают как инвазивный вариант лечения в качестве первой линии только на этапах развитой или далекозашедшей стадии глаукомы [6]. То есть научное сообщество, оценивая возможные риски несоблюдения режима лечения, но при этом не выделяя среди множества пациентов разные психотипы по вероятности достижения цели назначенного лечения, все еще допускает довольно высокий риск превращения ранней стадии глаукомы в более тяжелое поражение органа зрения. Особенно важен этот аспект выбора лечения для групп пациентов молодого и среднего возраста, у которых предполагается высокая ожидаемая продолжительность жизни.

Таким образом, встают вопросы: нужно ли пересматривать место операции в лечении глаукомы и, помимо определения прогностической скорости прогрессирования заболевания, разрабатывать и внедрять в практику методы выделения тех пациентов, кому психологически будет труднее соблюдать капельный режим? Настало ли время изменить парадигму лечения глаукомы и перейти от традиционного поэтапного терапевтического подхода к новому, более агрессивному подходу, который направлен на достижение более низкого уровня ВГД раньше у определенной группы больных? Тем более что токсические эффекты антиглаукомных капель, вызывая морфологические изменения конъюнктивы, теноновой капсулы, серьезно нивелируют успех операции [7, 8], выполненной на более поздних стадиях после многолетнего применения инстилляционного лечения.

Цель данной работы — показать на конкретном клиническом примере анализ результатов офтальмологических исследований пациента с глаукомой в течение 22 лет:

1) как раннее хирургическое лечение на начальной стадии глаукомы в 1999 году привело к полной стабилизации зрительных функций в течение первых 12 лет;

2) как последующее доверие обещаниям пациента соблюдать капельный режим и неназначение более активного лечения при повышении внутриглазного давления в течение следующих 10 лет привело к постепенному снижению зрительных функций, а затем за один год к резкому повышению уровня ВГД и значительному снижению зрительных функций на фоне возможной сосудистой катастрофы и низкой перфузии головки зрительного нерва.

Пациент Ч., 1948 года рождения, по профессии летчик, в декабре 1998 г. обратился в Научно-исследовательский институт глазных болезней с жалобами на боли в надбровной и височной области слева. Ранее обращался в Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза имени академика С.Н. Фёдорова», в котором был выставлен диагноз глаукомы левого глаза

и назначено лечение: Тимолол 0,5 % и Пилокарпин 1 %. После беседы с пациентом было выявлено, что он капал нерегулярно, часто пропускал назначенное лечение.

При осмотре в декабре 1998 года острота зрения обоих глаз составила 1,0; внутриглазное давление (ВГД) правого глаза методом Гольдмана 18 мм рт. ст. (без медикаментозного режима), левого — 45 мм рт. ст. (на медикаментозном режиме тимолол 0,5 %, пилокарпин 1 %). При проведении гониоскопии на правом глазу угол передней камеры открыт, среднеширокого профиля, патологических изменений нет, на левом глазу — угол передней камеры открыт, среднеширокого профиля, обнаружена смешанная пигментация зоны шлеммова канала. При осмотре правого глаза патологии переднего отрезка глаза не выявлено. При осмотре переднего отрезка левого глаза была определена легкая инъекция глазного яблока, субатрофичная радужка, гранулы пигмента в зрачковой зоне, частично выщелоченная пигментная кайма зрачкового края, мелкие псевдоэксфолиации по зрачковому краю радужки, начальное уплотнение задней капсулы хрусталика. При осмотре глазного дна правого глаза была выявлена центральная экскавация, соотношение экскавация/диск — 0,2. При осмотре левого глаза — темпоральная экскавация, соотношение экскавация/диск — 0,3. Другой патологии не выявлено. Пациенту поставлен диагноз на левом глазу: открытоугольная глаукома с псевдоэксфолиативным синдромом I «с» стадии. К медикаментозному режиму в левый глаз добавлен дорзоламид 2 %, пилокарпин отменен. Проведены исследования полей зрения — изоптопериметрия, перитест. Патологических изменений выявлено не было.

В феврале 1999 года при обследовании вновь было установлено высокое внутриглазное давление левого глаза, измеренное методом Гольдмана, — 43 мм рт. ст. Пациент утверждал, что соблюдает назначенный капельный режим. В 1999 году современных высокоточных приборов, с помощью которых на ранних стадиях можно было бы оценить начальные патологические изменения полей зрения и структурные изменения зрительного нерва, еще не существовало. В соответствии с этим, учитывая высокое ВГД на левом глазу на максимальном медикаментозном режиме, асимметрию ВГД по сравнению с правым глазом, наличие псевдоэксфолиативного синдрома, незначительную асимметрию в состоянии диска зрительного нерва, было принято решение о хирургическом лечении глаукомы левого глаза.

В марте 1999 г. проведена операция на левом глазу — синустрабекулэктомия с базальной иридэктомией. Операция и послеоперационный период прошли без осложнений. Через один месяц после хирургического лечения внутриглазное давление левого глаза, измеренное методом Гольдмана, составило 13 мм рт. ст., острота зрения с коррекцией — 1,0. В течение 11 лет после операции внутриглазное давление обоих глаз было компенсировано без медикаментозного режима и колебалось от 13 до 18 мм рт. ст. по Гольдману (рис. 1). Пациент наблюдался регулярно 1–2 раза в год, кроме 2007 и 2010 годов из-за травм, которые потребовали длительного лечения.

С 2006 года статическая периметрия проводилась на анализаторе поля зрения Humphrey Field Analyzer II 750i (Zeiss, Германия), в марте 2006 года были впервые выявлены относительные скотомы в носовом квадранте (рис. 2).

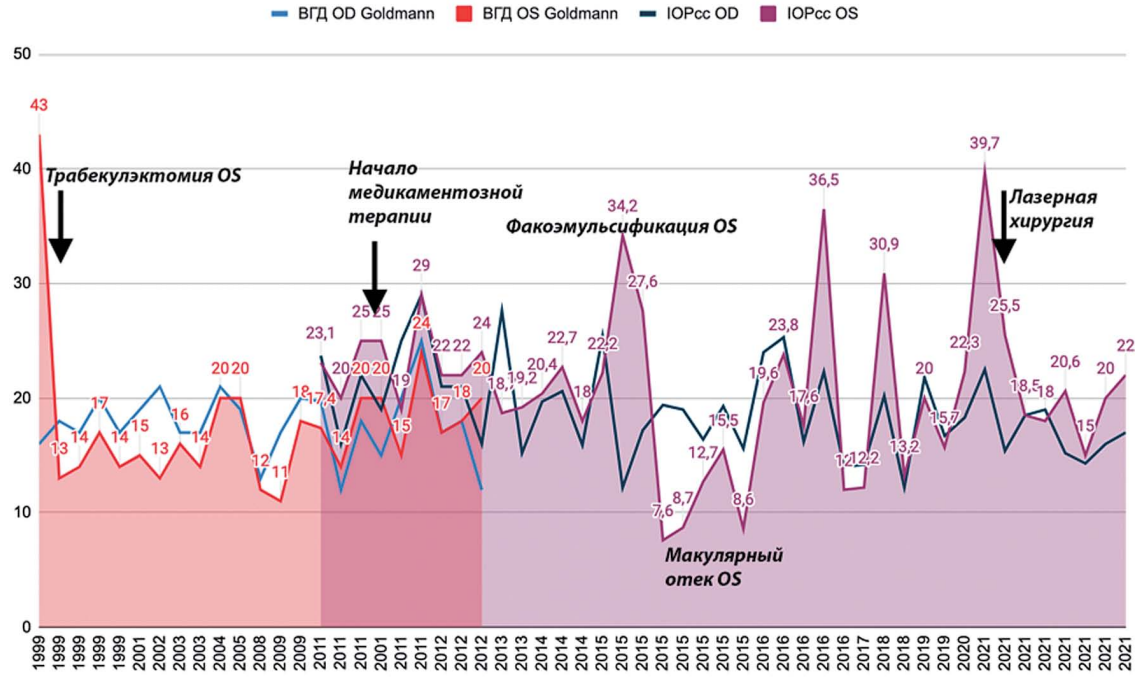


Рис. 1. График колебаний внутриглазного давления в течение 22 лет наблюдения за пациентом

Fig. 1. Fluctuations in intraocular pressure during 22 years of patient follow-up

В 2006 году было сделано фото диска зрительного нерва (ДЗН) (рис. 3). Правый глаз: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, соотношение экскавации к диску — 0,2; Левый глаз: ДЗН бледновато-розовый, границы четкие, миопический конус, соотношение экскавации к диску — 0,4, экскавация глубокая, просвечивает Lamina cribrosa.

В 2004 году впервые пациент стал жаловаться на повышенное артериальное давление, после консультации у терапевта поставлен диагноз гипертонической болезни, назначены гипотензивные терапевтические препараты.

Впервые повышение внутриглазного давления до 25 мм рт. ст. по Гольдману выявлено на левом глазу в феврале 2011 года — через 12 лет после операции. В этот же год аналогичное повышение внутриглазного давления было установлено и на правом глазу. Острота зрения продолжала сохраняться равной 1,0 с коррекцией на обоих глазах. В переднем отрезке правого глаза впервые был также выявлен псевдоэксфолиативный синдром. При осмотре глазного дна соотношение экскавации к диску увеличилось в правом глазу до 0,3–0,4, в левом — до 0,5. При оценке светочувствительности сетчатки на анализаторе поля зрения Humphrey Field Analyzer II 750i отрицательной динамики не было установлено: параметры светочувствительности в поле зрения (программа 60.2) в пределах нормы (рис. 2).

В 2011 году была произведена оценка морфометрических параметров ДЗН с помощью конфокальной лазерной сканирующей офтальмоскопии (Heidelberg Retina Tomoghaph) HRTII. Результаты на правом глазу были в пределах нормы, на левом выявлены пограничные изменения (рис. 4). Электрофизиологические показатели также были в пределах нормы (рис. 5).

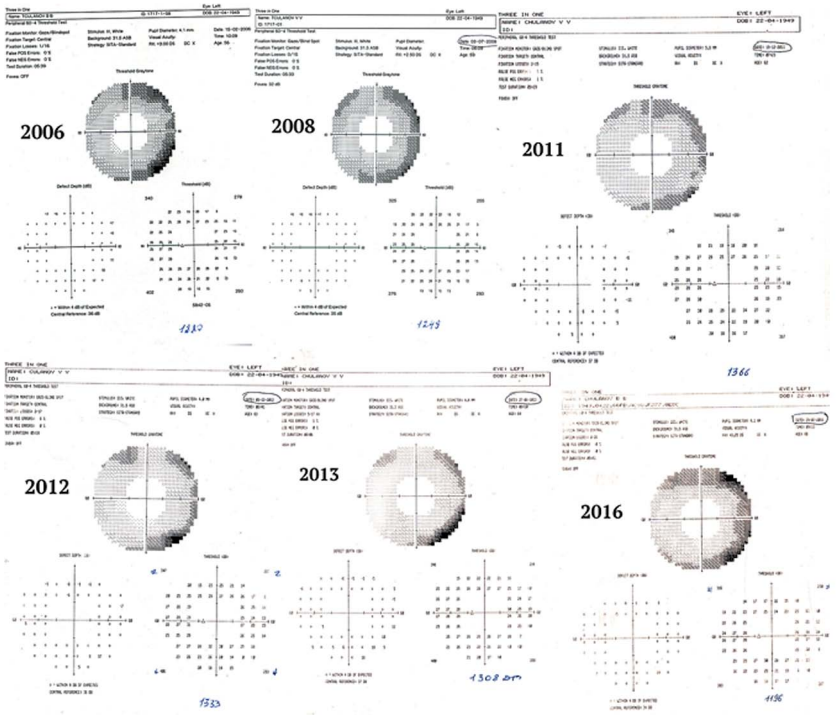


Рис. 2. Статическая периметрия Humphrey Field Analyzer II 750i (Zeiss, Германия) в периоды с 2006 по 2016 год, программа 60.4

Fig. 2. The results of Humphrey Field Analyzer II 750i (Zeiss, Germany) 2006 to 2016, program 60.4

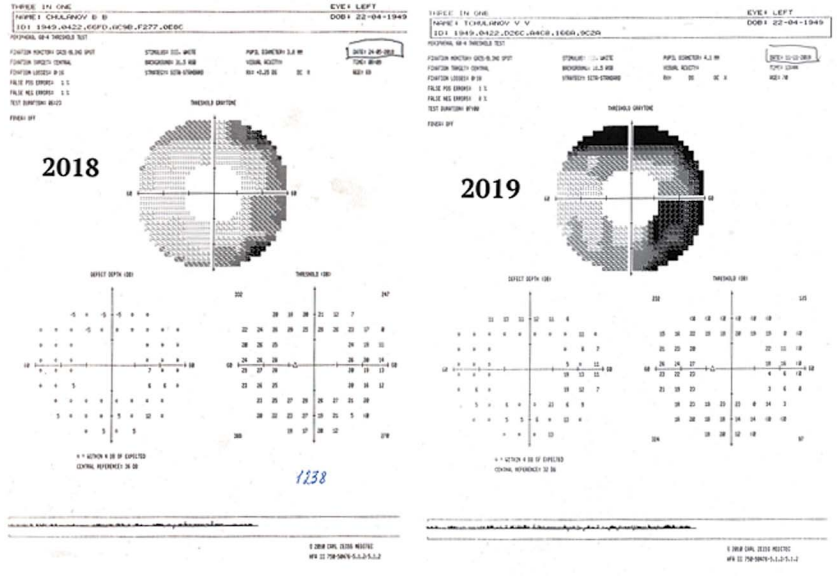


Рис. 2а. Статическая периметрия Humphrey Field Analyzer II 750i (Zeiss, Германия) в периоды с 2018 по 2019 год, программа 60.4

Fig. 2a. The results of Humphrey Field Analyzer II 750i (Zeiss, Germany) 2018 to 2019, program 60.4

Тогда же впервые ВГД было исследовано на приборе Ocular Response Analyzer (ORA) (Reichert, США), с помощью которого стало возможным определение роговично-компенсированного ВГД, не зависящего от биомеханических свойств роговицы (IOPcc). С помощью данного прибора было установлено, что роговично-компенсированное ВГД у пациента повышено. P_{0cc} правого глаза составило 23,7 мм рт. ст., левого глаза — 23,1 мм рт. ст., тогда как ВГД по Гольдману было на правом глазу 19,7 мм рт. ст., а на левом — 17,4 мм рт. ст. После полного обследования впервые поставлен диагноз на правом глазу: первичная открытоугольная глаукома с псевдоэксфолиативным синдромом I «а». Учитывая данные показатели повышенного

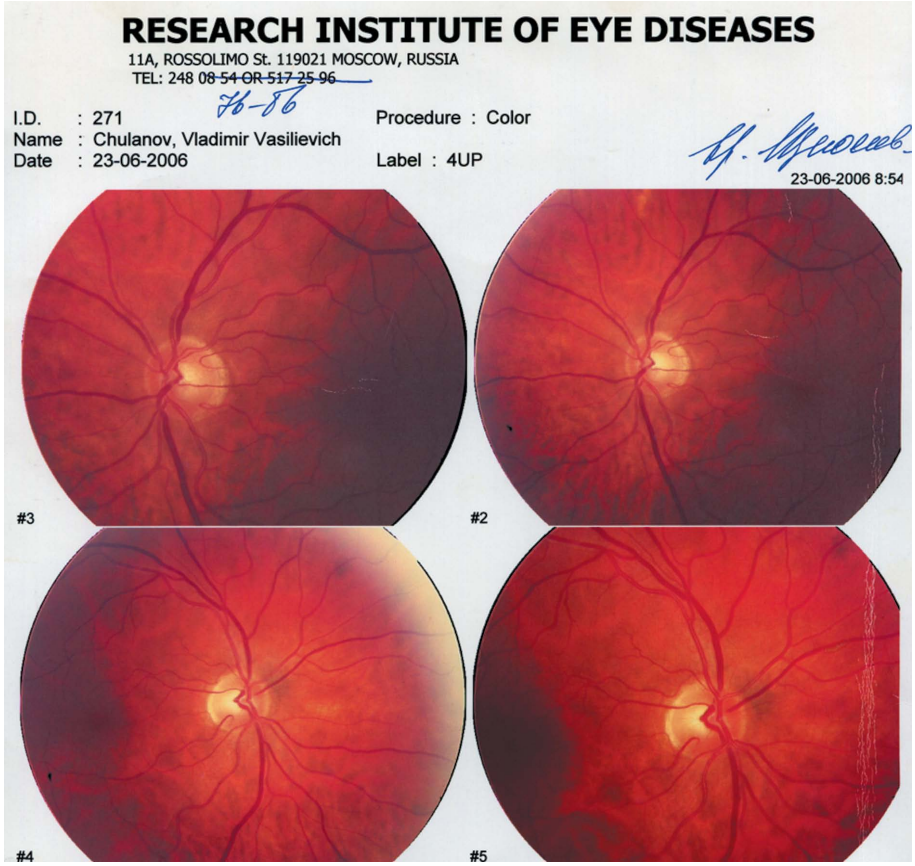


Рис. 3. Фото сетчатки и диска зрительного нерва. #3, #2 — левый глаз; #4, #5 — правый глаз

Fig. 3. Photo of the retina and optic disc. #3, #2 — left eye; #4, #5 — right eye

роговично-компенсированного внутриглазного давления, было принято решение о назначении медикаментозного гипотензивного режима для обоих глаз аналога простагландина F2α.

Внутриглазное давление на этом режиме нормализовалось: P_{0cc} на правом глазу составило 16 мм рт. ст., на левом — 20 мм рт. ст. Пациент утверждал, что соблюдает режим назначенной терапии. Однако на контрольном измерении пациент заявил, что ничего не капал, а роговично-компенсированное ВГД составило на правом и левом глазу 20 и 25 мм рт. ст. соответственно. Учитывая субкомпенсацию ВГД, медикаментозный режим был усилен для левого глаза комбинированным препаратом: аналог простагландина F2α + тимолол 0,5 %, рекомендовано строгое соблюдение медикаментозного режима.

В июле 2011 года на контрольном измерении ВГД опять были выявлены повышенные цифры офтальмотонуса левого глаза (P_{0cc}) — 25 мм рт. ст. Пациент утверждал, что соблюдает капельный режим: аналог простагландина F2α + тимолол 0,5 %. Учитывая такие показатели, для левого глаза был добавлен третий препарат — дорзоламид 2 %. После данного лечения в левом глазу наступила компенсация ВГД, при контрольном измерении роговично-компенсированное ВГД составило 16 мм рт. ст.

В декабре 2011 года при исследовании полей зрения (статическая периметрия Humphrey) отрицательной динамики выявлено не было (рис. 2). Острота зрения обоих глаз сохранялась высокая — 1,0 с коррекцией. С пациентом была проведена строгая беседа о важности соблюдения медикаментозного режима.

В течение последующих 4 лет пациент приходил на осмотры регулярно, цифры ВГД обоих глаз колебались от 13 до 25 мм рт. ст. (рис. 1). Однако капельный режим строго им не соблюдался, пациент периодически говорил, что «забывает» капать. Назначались различные комбинации препаратов в поиске более удобной схемы для больного, проводились беседы о важности строгого соблюдения режима или необходимости повторного оперативного лечения. Пациент давал обещания проводить лечение регулярно, однако в карте все чаще стали появляться записи при осмотре «пациент не капал то один препарат, то другой, медикаментозный режим полностью не соблюдал».

В 2013 году выявлена отрицательная динамика в данных периметрии (рис. 2), в состоянии диска зрительного нерва согласно данным конфокальной лазерной сканирующей офтальмоскопии (Heidelberg Retina Tomoghaph HRT II) также была определена тенденция к ухудшению морфометрических параметров, в правом глазу — на границе с нормой, в левом глазу — вне нормы (рис. 6). Острота зрения сохранялась высокая — 1,0 с коррекцией для обоих глаз.

Учитывая прогрессирующее помутнение хрусталика и ложную миопизацию на левом глазу, в 2015 году была выполнена операция факоэмульсификации катаракты, после которой в течение одной недели наблюдались высокие цифры ВГД (34 мм рт. ст. (P_{0cc})), пациент опять не соблюдал капельный режим. После строгой беседы и назначения новой схемы лечения (комбинированный препарат Бримонидин и Тимолол 0,5 %) цифры ВГД снизились и составили на правом глазу 19,4, на левом — 7,6 мм рт. ст. (ORA). Однако в то же время пациент начал жаловаться на значительное снижение остроты зрения в левом глазу, и после обследования был установлен диагноз макулярного отека левого глаза (рис. 7а), синдром Ирвина — Гасса. Через один месяц на фоне лечения острота зрения нормализовалась, отек макулярной

области нивелирован (рис. 7б). Рекомендовано продолжить гипотензивный режим комбинированным препаратом Бримонидина и Тимолола 0,5 %.

В течение последующих трех лет (как видно на графике — рис. 1) ситуация повторялась — пациент периодически не соблюдал медикаментозный режим, из-за этого цифры офтальмотонуса (P_{0cc}) прыгали от нормальных значений до повышенных, в карте чередуются записи «капли не капает» и «проведена беседа, рекомендовано строгое соблюдение медикаментозного режима». Однако при этом острота зрения сохранялась высокой — 1,0 для обоих глаз, светочувствительность сетчатки по данным статической периметрии имела тенденцию к снижению (рис. 2а), больше выраженную на периферии, в центральном поле зрения по программе 30.2 сформировалась скотома в нижнем назальном сегменте (рис. 8), однако пациент не чувствовал никакого ухудшения. По данным конфокальной лазерной томографии за эти годы также наблюдалась отрицательная динамика (рис. 9). Исходя из результатов морфофункционального обследования, диагноз глаукомы левого глаза оставался прежним: начальная стадия глаукомы с псевдоэксфолиативным синдромом, компенсированная (1 А).

При последнем осмотре в феврале 2020 года перед началом пандемии цифры офтальмотонуса составили 18,3 и 22,3 мм рт. ст. (P_{0cc}) на правом и левом глазу соответственно. Сделана отметка о том, что пациент утром не закапал назначенные препараты. Капал ли он регулярно до дня приема, остается только догадываться. Далее до февраля 2021 года пациент не наблюдался в течение года из-за пандемии новой коронавирусной инфекции. 20 февраля 2021 года он обратился с жалобами на густой туман перед левым глазом в течение нескольких месяцев. Выявлено высокое ВГД на левом глазу (P_{0cc}) — 39,7 мм рт. ст., на правом — 22,5 мм рт. ст., пациент не соблюдал назначенный медикаментозный режим, ссылаясь на плохую переносимость инстилляционной терапии. Острота зрения левого глаза с коррекцией составила 0,5, правого глаза — 1,0. По данным компьютерной периметрии левого глаза — резкое снижение светочувствительности в нижних квадрантах (рис. 10), показатели соответствуют далекозашедшей стадии глаукомы (MD -18,4 Db, PSD 15.15 dB).

По данным спектральной оптической когерентной томографии (рис. 11) в левом глазу наблюдалось резкое увеличение индекса глобальной потери объема комплекса ганглиозных клеток сетчатки (GLV) OS — 14,8 %, выявлено резкое снижение толщины перипапиллярных нервных волокон в верхне- и нижне-височном секторе, височном секторе.

После проведения гониоскопии пациент направлен на консультацию

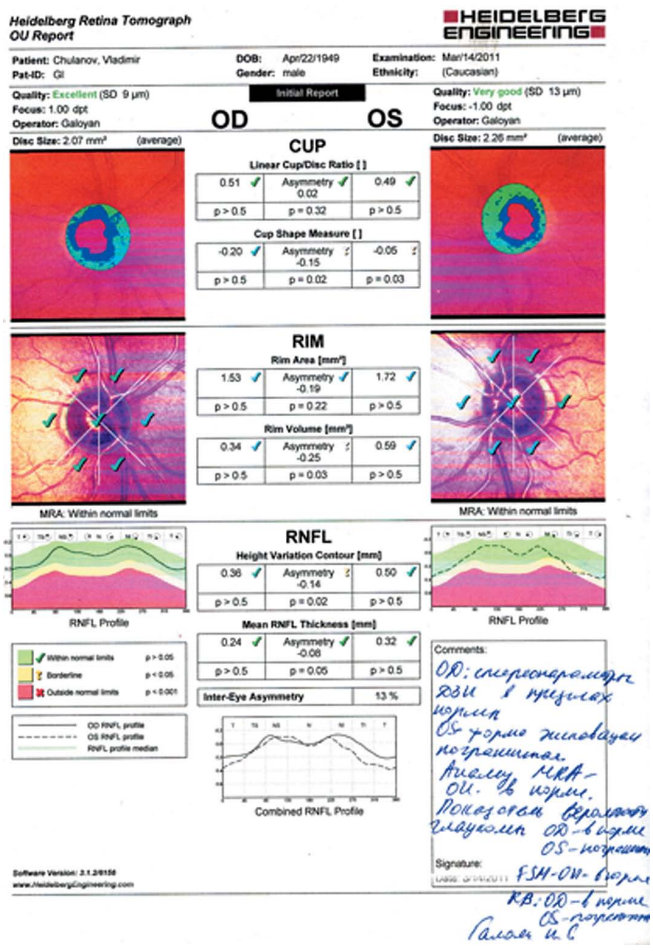


Рис. 4. Результаты конфокальной лазерной сканирующей офтальмоскопии (Heidelberg Retina Tomoghaph) HRTII, 2011 г.

Fig. 4. Results of confocal laser scanning ophthalmoscopy (Heidelberg Retina Tomoghaph) HRTII, 2011



Рис. 5. Результаты электрофизиологического исследования зрительного нерва слева, 2011 г.

Fig. 5. Results of an electrophysiological study of the left optic nerve, 2011

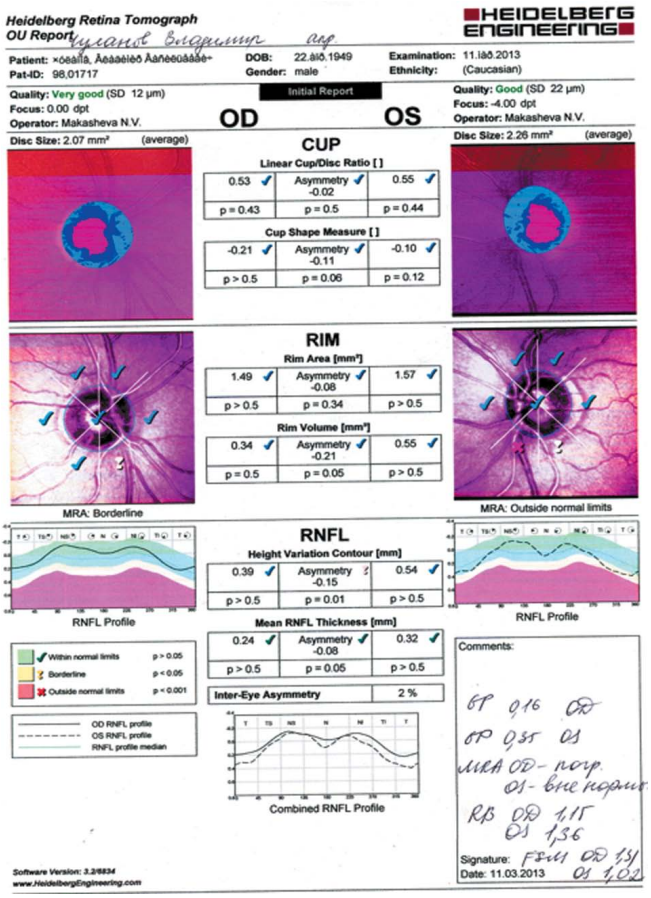


Рис. 6. Результаты конфокальной лазерной сканирующей офтальмоскопии (Heidelberg Retina Tomoghaph) HRTII, 2013 г.

Fig. 6. Results of confocal laser scanning ophthalmoscopy (Heidelberg Retina Tomoghaph) HRTII, 2013

к лазерному хирургу, который выполнил селективную лазерную трабекулопластику и транссклеральную лазерную циклокоагуляцию (рис. 12, 13). После процедуры ВГД составило 18,4 мм рт. ст. (контактный тонометр Icare PRO (TA03)).

После получения результатов статической периметрии, которые указывали на возможный сосудистый генез изменений и нарушение перфузии головки зрительного нерва на фоне повышенного офтальмотонуса, пациенту проведены исследования кровотока сосудов орбиты, шеи, головы, МРТ головного мозга. Выявлен дефицит артериального кровотока левого глаза в глазной артерии, в центральной артерии сетчатки, задних коротких и длинных цилиарных артериях (рис. 14). Установлен S-образный изгиб общих и внутренних сонных артерий с локальным изменением кровотока (рис. 14а), более выраженный слева, а также по данным МРТ головного мозга очаговые изменения вещества головного мозга дисциркуляторного характера (рис. 15).

После проведения лазерного хирургического вмешательства в течение полугода был проведен тщательный анализ медикаментозных назначений и причин несоблюдения капельного режима. Было выявлено, что снижение комплаентности пациента основано на плохой переносимости капель, содержащих консерванты. После использования ряда бесконсервантных форм препаратов наилучшие результаты переносимости и достижения компенсации ВГД показал препарат «Дортимол Антиглау ЭКО». В итоге достигнута субкомпенсация ВГД до 17–18 мм рт. ст. с единичными подъемами до 23 мм рт. ст. на максимальном медикаментозном режиме (аналог простагландина F2α и препарат «Дортимол Антиглау ЭКО»).

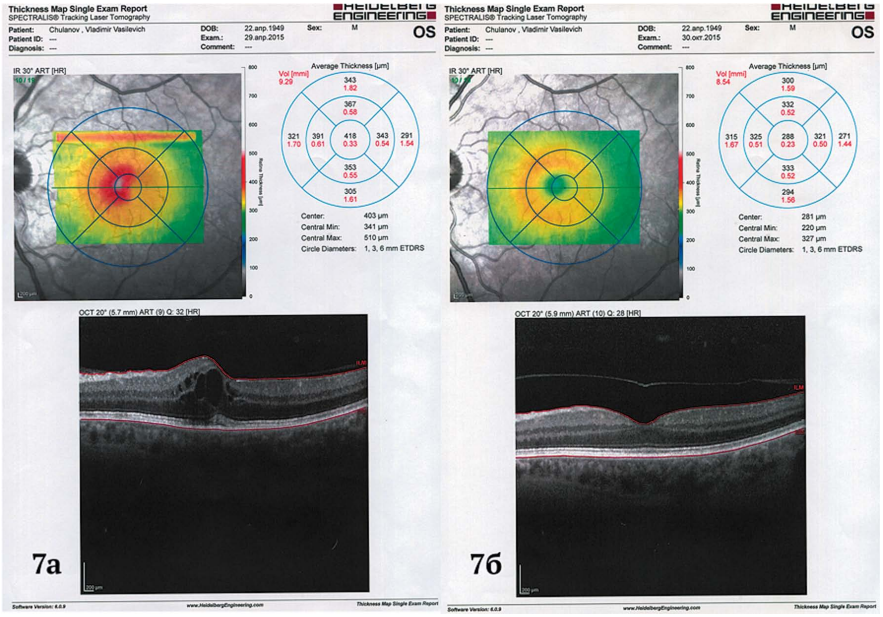


Рис. 7. Результаты спектральной оптической когерентной томографии сетчатки, макулярный отек в апреле 2015 г. (7а), результаты после лечения — октябрь 2015 г. (7б)

Fig. 7. Results of spectral optical coherence tomography of the retina, macular edema in April 2015 (7a), results after treatment — October 2015 (7б)

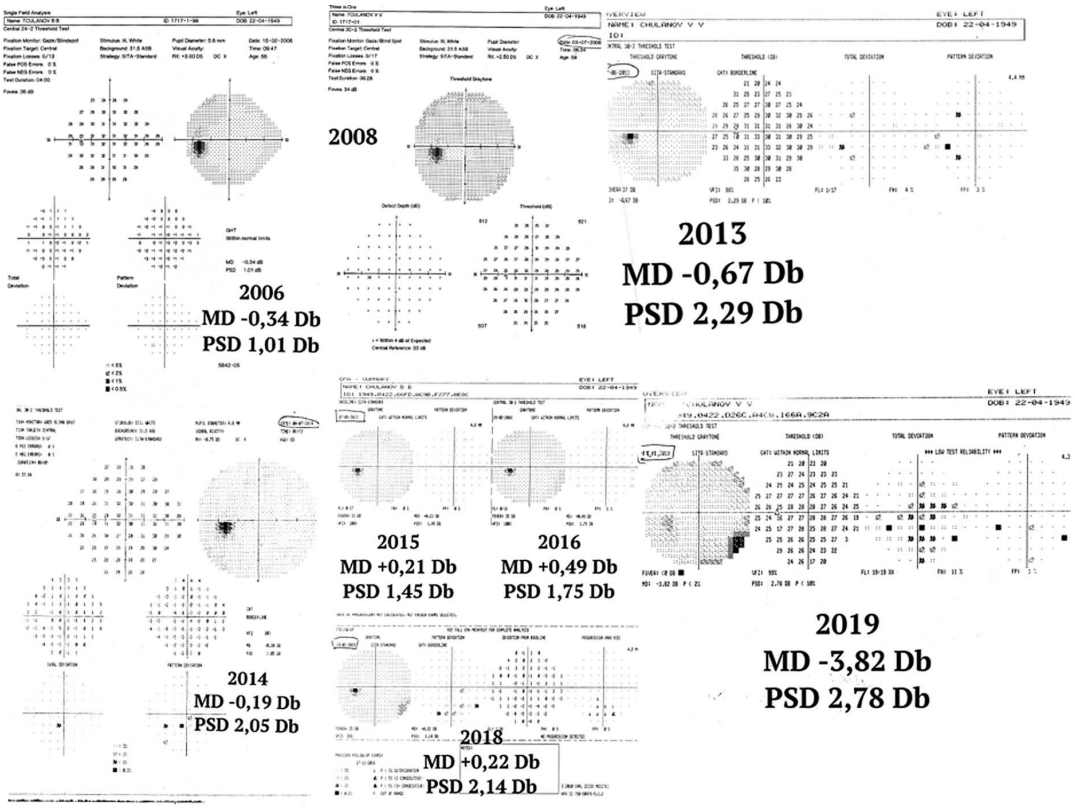


Рис. 8. Статическая периметрия Humphrey Field Analyzer II 750i (Zeiss, Германия) в период с 2006 по 2019 год, программа 30.2

Fig. 8. The results of Humphrey Field Analyzer II 750i (Zeiss, Germany) 2006 to 2019, program 30.2

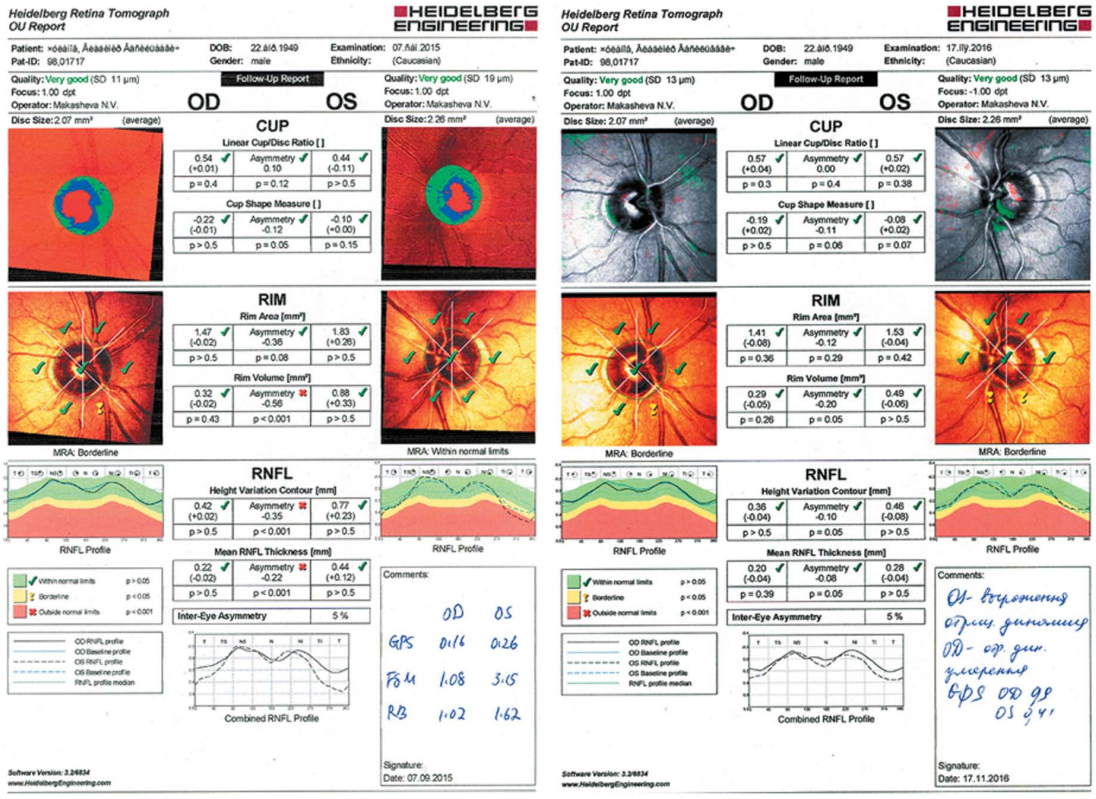


Рис. 9. Результаты конфокальной лазерной сканирующей офтальмоскопии (Heidelberg Retina Tomoghaph) HRTII, 2015–2016 гг.

Fig. 9. Results of confocal laser scanning ophthalmoscopy (Heidelberg Retina Tomoghaph) HRTII, 2015–2016

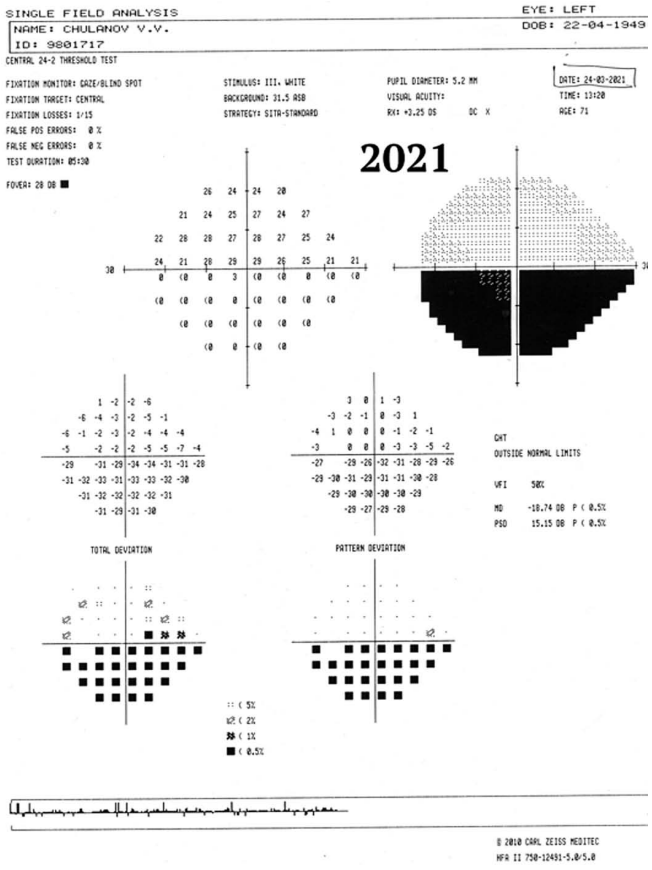


Рис. 10. Статическая периметрия Humphrey Field Analyzer II 750i (Zeiss, Германия) март 2021 года, программа 30.2

Fig. 10. The results of Humphrey Field Analyzer II 750i (Zeiss, Germany). March 2021, program 30.2

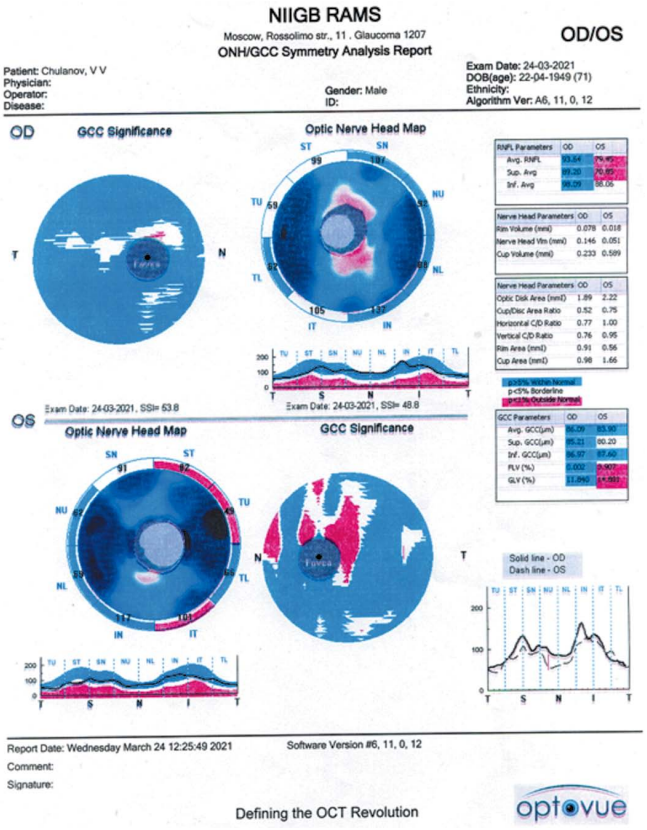


Рис. 11. Результаты спектральной оптической когерентной томографии зрительного нерва, март 2021 г.

Fig. 11. Results of spectral optical coherence tomography of the optic nerve, March 2021

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В конце 1990-х годов еще не существовало современного многообразия местных гипотензивных средств, современных диагностических приборов для оценки степени функциональных и структурных повреждений ДЗН, поэтому после отсутствия компенсации на фоне применения двух препаратов пациенту с начальной стадией глаукомы было выполнено успешное хирургическое вмешательство, которое привело к компенсации

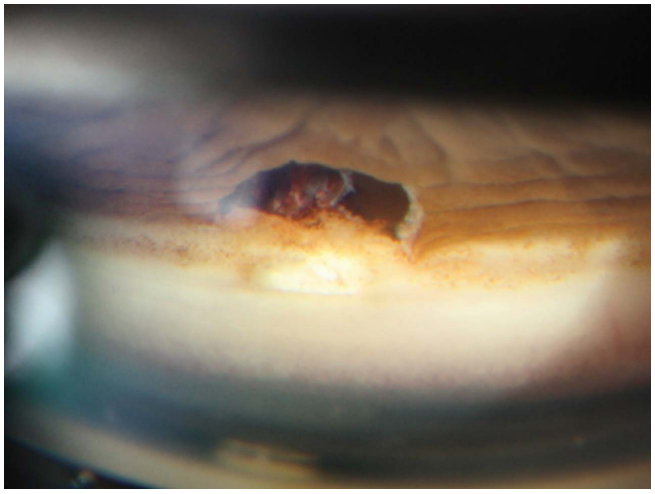


Рис. 12. Состояние области иридэктомии до проведения лазерной трабекулопластики

Fig. 12. The area of iridectomy before laser trabeculoplasty

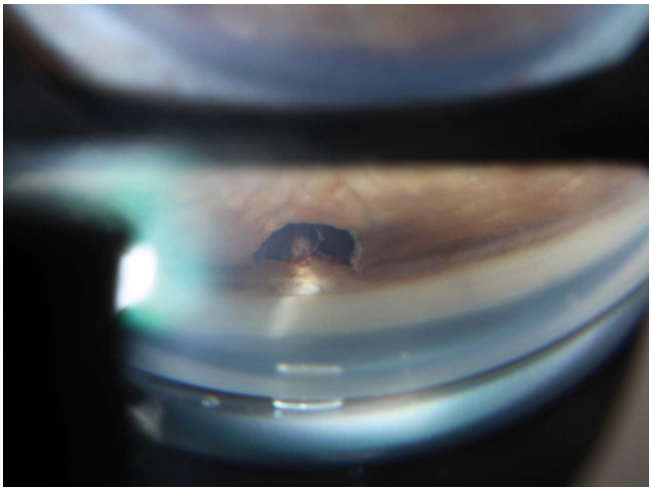


Рис. 13. Состояние области иридэктомии после проведения лазерной трабекулопластики

Fig. 13. The area of iridectomy after laser trabeculoplasty



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ»
119021, г. Москва, ул. Россолимо 11-А Тел: (095)248-08-92; каб.1118 E-mail: info@ eyeacademy.ru

Дуплексное сканирование сосудов глазного яблока и орбиты

Ф.И.О___ Возраст 72

Сахарный диабет: ДА/НЕТ Арт.гипертензия: ДА/НЕТ Гиперлипидемия: ДА/НЕТ

OD PSV (см/с)	OD EDV (см/с)	OD RI	Показатели кровотока	OS PSV (см/с)	OS EDV (см/с)	OS RI	Норма PSV (см/с)	Норма RI
50,09	11,17	0,78	A. ophthalmica	39,87	10,87	0,73	30.0-45.0	0.70-0.80
12,97	3,11	0,76	A. centralis retinae	9,13	1,08	0,82	10.5-13.5	0.65-0.75
5,71			V. centralis retinae	3,92			4.5-7.0	-
10,23	3,96	0,61	A. ciliaris post. brevis lat.	9,57	2,67	0,72	12.0-16.0	0.55-0.65
9,08	3,51	0,61	A. ciliaris post. brevis med.	8,69	1,63	0,81	12.0-16.0	0.55-0.65

OD Заключение	OS
Линейная скорость кровотока в глазной артерии (№, снижена, повышена)	Линейная скорость кровотока в глазной артерии (№, снижена, повышена)
Линейная скорость кровотока в ЦАС (№, снижена, повышена)	Линейная скорость кровотока в ЦАС (№, снижена, повышена)
Линейная скорость кровотока в ЗКЦА (№, снижена, повышена)	Линейная скорость кровотока в ЗКЦА (№, снижена, повышена)
Диастолическая составляющая спектра кровотока (№, снижена, повышена)	Диастолическая составляющая спектра кровотока (№, снижена, повышена)
Индекс периферического сопротивления (RI) (№, снижен, повышен)	Индекс периферического сопротивления (RI) (№, снижен, повышен) в ЦАС и ЗКЦА
Кровоток в ЦВС (не изменен, повышен, снижен)	Кровоток в ЦВС (не изменен, повышен, снижен)

Комментарии: Снижение систолической скорости кровотока в ЗКЦА ОД, снижение систолической и диастолической скорости кровотока в ЦАС и ЗКЦА ОБ, повышение сопротивления периферического в ЦАС и ЗКЦА ОС

Дата: «22» 03 2022 Врач: к.м.н. Сакалова Е.Д.

Рис. 14. Ультразвуковая допплерография сосудов орбиты

Fig.14. Doppler ultrasound of the vessels of the orbit

глаукомного процесса в течение 12 лет. Данное обстоятельство позволило ему проработать летчиком в течение всего этого периода. Следующий подъем внутриглазного давления до 25 мм рт. ст. произошел в 2011 году, ВГД было компенсировано с помощью инстилляций аналога простагландинов. Поскольку контрольные измерения после первых назначений данного препарата показали хороший эффект — снижение цифр офтальмотонуса до уровня компенсации, более активное хирургическое лечение не было назначено. Далее в течение 8 лет при последующих периодических выявлениях повышенного ВГД, вероятно, маскирующих несоблюдение назначенного капельного режима, добавляли новые препараты, меняли различные комбинации, которые уже появились в большом количестве. Как видно на графике, в итоге ВГД скачкообразно менялось, поскольку пациент то выполнял назначенное лечение, то выполнял его частично, так как периодически плохо переносил данную терапию. Итогом стали выраженные изменения в поле зрения левого глаза, основной причиной которых, вероятно, явилась сосудистая катастрофа на фоне некомпенсированного ВГД. Насколько ведущую роль сыграло именно высокое ВГД, многолетнее повреждение структур зрительного нерва и низкий уровень комплаентности

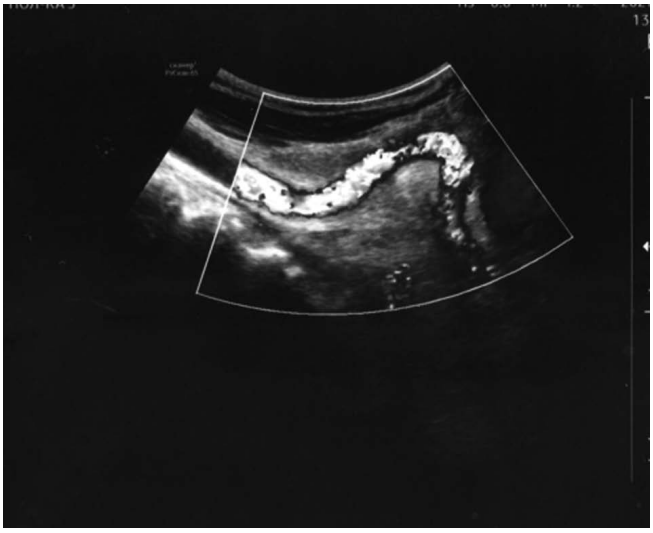


Рис. 14а. Ультразвуковая допплерография сосудов шеи: S-образный изгиб внутренней сонной артерии слева

Fig. 14a. Ultrasound dopplerography of the neck vessels: S-shaped bend of the left internal carotid artery



Медицинский Центр МираМедик Плюс
Магнитно-Резонансная Томография

Фамилия, Имя, Отчество:	
Дата рождения:	22.04.1949
Область исследования:	Головной мозг
Номер исследования:	21633

На серии МР томограмм, взвешенных по T2, T1 и Flair в трёх плоскостях, визуализированы суб- и супратенториальные структуры.

Мозговое вещество: в белом веществе лобных и теменных долей, субкортикально и перивентрикулярно, определяются немногочисленные очаги дистрофического характера, размерами от 0,3 до 0,9x0,5 см, без признаков перифокальной реакции (Fazekas – grade 1).

Ликворосодержащие пространства: боковые желудочки мозга обычных размеров и конфигурации, слабо ассиметричны (D<S), с умеренно выраженной зоной глиоза по периферии. III и IV желудочки, базальные цистерны не изменены.

Субарахноидальные конвекситальные пространства и борозды неравномерно расширены, преимущественно в области лобных, теменных долей и Сильвиевых щелей, на фоне умеренных атрофических изменений вещества мозга (GCA 2).

Периваскулярные пространства Вирхова-Робина локально расширены.

Срединные структуры не смещены.

Основание мозга: хиазмально-селлярная область и основание черепа без особенностей. Ткань гипофиза (без прицельных томограмм) не изменена.

Миндалины мозжечка расположены обычно.

Дополнительных образований в области ММУ не определяется. Ствол мозга не изменен.

Костные структуры: кости свода черепа без особенностей.

Структуры орбит без явных патологических изменений.

Околоносовые пазухи и сосцевидные отростки – не изменены, воздушны.

Заключение: МР картина наружной заместительной гидроцефалии (GCA 2). Очаговые изменения вещества головного мозга дисциркуляторного характера (Fazekas 2).
Рекомендуется консультация невролога; МР контроль в динамике.

25.12.2021 Врач-рентгенолог: Дубровин В.А.

ООО «Медицинский Центр - Томография Плюс»
Заключение не является диагнозом и требует клинической интерпретации лечащего врача.

Московская область, г. Егорьевск, ул. Энгельса, д. 26
Тел: +7(49640) 66-766
+7(916) 933-29-11

Рис. 15. Результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга

Fig.15. Results of magnetic resonance imaging of the brain

пациента в этой ситуации, сказать сложно, однако данные метаанализа и систематического обзора [9] показывают, что высокое ВГД может быть причиной низкого перфузионного давления и может повысить уязвимость волокон зрительного нерва.

Так или иначе, мы можем лишь предположить, что низкий уровень комплаентности, подъемы ВГД на фоне старения и сопутствующей сосудистой патологии привели к выраженным изменениям в поле зрения, к снижению остроты зрения и, соответственно, к снижению качества жизни пациента. Фактически за один год — год начала пандемии, когда пациент мало двигался, не наблюдался или, возможно, не всегда соблюдал медикаментозный капельный режим из-за плохой переносимости терапии, — наступила резкая гибель ганглиозных клеток сетчатки на фоне отсутствия компенсации ВГД и, скорее всего, на фоне сосудистой катастрофы. Очевидно, что важной составляющей успешного лечения данного пациента является тщательный подбор инстилляционной терапии и использование бесконсервантных форм препаратов для достижения максимально хорошей переносимости и увеличения комплаентности. Соответственно, был произведен анализ используемой ранее инстилляционной терапии, осуществлены пробы с различными формами глазных капель, не содержащих консерванты. В итоге совокупности лазерного метода лечения и тщательного подбора терапии наиболее высокие результаты в лечении были достигнуты с помощью препарата «Дортимол Антиглау ЭКО» в комбинации с однократным применением аналога бесконсервантной формы простагландина F2α.

Данный клинический случай может служить предметом научного интереса для последующей оценки важности тщательного подбора терапии для увеличения эффекта лечения и комплаентности пациентов, а также разработки алгоритма своевременного применения различных методов снижения ВГД и коррекции артериального давления для нормализации перфузионного давления в структурах зрительного нерва.

В большинстве научных исследований, обусловливающих выбор тактики лечения при глаукоме, период наблюдений за пациентами при сравнении хирургических вмешательств и терапевтического лечения составляет менее 5 лет, и данные работы в основном не учитывают фактора соблюдения/несоблюдения медикаментозного режима и оценки уровня переносимости глазных капель. Однако при более длительных периодах, как наглядно показывает представленный клинический случай — наблюдение в течение 22 лет, низкий уровень комплаентности больного, вероятно, может быть еще одним критерием необходимости:

1) оценки переносимости инстилляционной терапии и тщательного подбора бесконсервантных форм препаратов;

2) выбора иного метода снижения ВГД (хирургического или лазерного) для нормализации перфузионного давления даже на начальных стадиях глаукомы.

Поиск решений для определения и внедрения в практику таких критериев, вероятно, может быть основой для будущих научных разработок, которые позволят достичь более эффективного снижения ВГД и предотвратить прогрессирование глаукомы и нарушение перфузионного давления структур зрительного нерва у таких пациентов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Макашова Н.В. — научное редактирование, написание текста.
Васильева А.Е. — написание текста, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Malihi M., Moura Filho E.R., Hodge D.O., et al. Long-term trends in glaucoma-related blindness in Olmsted County, Minnesota. *Ophthalmology.* 2014;121:134–141. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.09.003
2. Peters D., Bengtsson B., Heijl A. Lifetime risk of blindness in open-angle glaucoma. Am J Ophthalmol. 2013;156:724–730. DOI: 10.1016/j.ajo.2013.05.027
3. Lu V.H., Goldberg I., Lu C.Y. Use of glaucoma medications: state of the science and directions for observational research. *Am J Ophthalmol.* 2010;150:569–574. DOI: 10.1016/j.ajo.2010.05.005
4. Olthoff C.M., Schouten J.S., van de Borne B.W., Webers C.A. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review. *Ophthalmology.* 2005 Jun;112(6):953–961. DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.12.035. PMID: 15885795
5. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th EditionBritish. *Journal of Ophthalmology.* 2021;105:1–169. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines
6. Musch D.C., Gillespie B.W., Lichter P.R., Niziol L.M., Janz N.K.; CIGTS Study Investigators. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology.* 2009 Feb;116(2):200–207. DOI: 10.1016/j.ophtha.2008.08.051. Epub 2008 Nov 18. PMID: 19019444; PMCID: PMC3316491
7. Pisella P.J., Pouliquen P., Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol.* 2002 Apr;86(4):418–423. DOI: 10.1136/bjo.86.4.418
8. Jaenen N., Baudouin C., Pouliquen P., Manni G., Figueiredo A., Zeyen T. Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur J Ophthalmol.* 2007 May-Jun;17(3):341–349. DOI: 10.1177/112067210701700311
9. Kim, K.E., Oh, S., Baek, S.U., et al. Ocular Perfusion Pressure and the Risk of Open-Angle Glaucoma: Systematic Review and Meta-analysis. Sci Rep. 2020;10:10056. DOI: 10.1038/s41598-020-66914-w

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»
Макашова Надежда Васильевна
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

Медицинский центр «Столица»
Васильева Анастасия Евгеньевна
кандидат медицинских наук, руководитель отделения офтальмологии
Ленинский проспект, 90, Москва, 119021, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases
Makashova Nadezhda V.
MD, senior research officer
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Medical Center “Capital”
Vasilyeva Anastasia E.
PhD, head of the Department of ophthalmology
Leninsky ave., 90, Moscow, 119021, Russian Federation

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-917-922

поступила 22.09.22
was received 22.09.22

Состояние сетчатки и зрительных функций до и после сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки при пролиферативной стадии диабетической ретинопатии (клинический случай)





Е.В. Булава[1] И.В. Воробьева[1,2] А.В. Пинчук[3,4,5]

[1] ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 123242, Российская Федерация

[2] ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация

[3] ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»
Большая Сухаревская пл., 3, Москва, 129090, Российская Федерация

[4] ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация

[5] ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»
ул. Большая Татарская, 30, Москва, 115184, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(4):917–922**

В сообщении приведен клинический случай течения пролиферативной стадии диабетической ретинопатии у больной, страдающей сахарным диабетом (СД) 1-го типа и терминальной стадией диабетической нефропатии (ДН) до и после сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки. В результате успешного хирургического лечения СД и ДН была достигнута физиологическая нормогликемия (изменение гликемии натощак с 11 до 5,1 ммоль/л, уровня гликированного гемоглобина с 9,2 до 5,7 %) и купировался уремический синдром (изменение уровня сывороточного креатинина с 632 до 77,5 мкмоль/л, мочевины с 13 до 6 ммоль/л, скорости клубочковой фильтрации с 7,1 до 83,5 мл/мин/1,73 м^2). К концу первого года посттрансплантационного периода по данным офтальмоскопии на глазном дне не был зафиксирован регресс исходных и присоединение новых диабетических изменений, а по данным специальных инструментальных методов исследования было определено частичное улучшение гемоперфузии в поверхностном (увеличение среднего показателя плотности гемоперфузии: OD — с 24 до 35 %; OS — с 23 до 33 %) и глубоком (увеличение среднего показателя плотности гемоперфузии: OD — с 5 до 13 %; OS — с 4 до 6 %) капиллярном сплетении, снижение центральной толщины сетчатки (OD — с 269 до 257 мкм; OS — с 271 до 253 мкм) с резорбцией интраретинальной жидкости на правом глазу, улучшение максимально корригируемой остроты зрения (OD — с 0,5 до 0,7; OS — 0,6 до 0,7) и световой чувствительности обоих глаз (порог светочувствительности макулы: OD — с 16,5 до 21,8 дБ; OS — с 22,1 до 25,4 дБ).

Ключевые слова: сахарный диабет первого типа, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки, оптическая когерентная томография ангиография, микропериметрия

Для цитирования: Булава Е.В., Воробьева И.В., Пинчук А.В. Состояние сетчатки и зрительных функций до и после трансплантации поджелудочной железы (клинический случай). *Офтальмология.* 2022;19(4):917–922. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-917-922

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

State of the Retina and Visual Functions before and after Pancreatic Transplantation (Clinical Case)

E.V. Bulava[1], I.V. Vorobyeva[1,2], A.V. Pinchuk[3,4,5]

[1] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Barrikadnaya str., 2/1, bld. 1, Moscow, 123242, Russian Federation

[2] RUDN University
Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation

[3] N.V. Sklifosovskiy Research Institute for Emergency Medical Aid
Bolshaya Sukharevskaya sq., 3, Moscow, 129090, Russian Federation

[4] A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine & Dentistry
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation

[5] Research Institute of Public Health Organization and Medical Management
Bolshaya Tatarskaya str., 30, Moscow, 115184, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):917–922**

In this report, we reflected a clinical case of the course of the proliferative stage of diabetic retinopathy in a patient suffering from type 1 diabetes mellitus (DM) and end-stage diabetic nephropathy (DN) before and after simultaneous pancreas and kidney transplantation. As a result of successful surgical treatment of DM and DN was achieved physiological normoglycemia (change in fasting blood glucose from 11 to 5.1 mmol/l, glycated hemoglobin level from 9.2 to 5.7 %) and relief of uremic syndrome (change in serum creatinine from 632 to 77,5 μmol/l, urea from 13 to 6 mmol/l, glomerular filtration rate from 7.1 to 83.5 ml/min/1.73 m^2). By the end of the first year of the post-transplantation period according to ophthalmoscopy data on the fundus no regression of the initial and addition of new diabetic changes was recorded and according to special instrumental methods of research was recorded a partial improvement hemoperfusion in superficial (an increase in the whole perfusion density: OD — from 24 to 35 %; OS — from 23 to 33 %) and deep (increase in the whole perfusion density: OD — from 5 to 13 %; OS — from 4 to 6 %) capillary plexus, a decrease in the central thickness of the retina (OD — from 269 to 257 μm; OS — from 271 to 253 μm) with resorption of intraretinal fluid in the right eye, improvement of the visual acuity (OD — from 0.5 to 0.7; OS — 0.6 to 0.7) and light sensitivity (macula light sensitivity threshold: OD — from 16.5 to 21.8 dB; OS — from 22.1 to 25.4 dB) of both eyes.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, simultaneous pancreas and kidney transplantation, optical coherence tomography angiography, microperimetry

For citation: Bulava E.V., Vorobyeva I.V., Pinchuk A.V. State of the Retina and Visual Functions before and after Pancreatic Transplantation (Clinical Case). *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):917–922. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-917-922

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

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Сочетанная трансплантация поджелудочной железы и почки (СТПЖиП) является хирургическим способом лечения больных сахарным диабетом (СД) 1-го типа и терминальной стадии диабетической нефропатии (ДН) [1]. Состояние сетчатки у больных СД 1-го типа после достижения физиологической нормогликемии на фоне успешно перенесенной пересадки поджелудочной железы мало изучено. Исследования, имеющиеся на данный момент, противоречивы, некоторые авторы сообщили о регрессе или стабилизации диабетических изменений глазного дна у реципиентов после трансплантации [2–4], в то время как другие не выявили каких-либо изменений или даже зафиксировали прогрессирование диабетической ретинопатии (ДР) [5–7].

В данном сообщении мы отразили клинический случай течения пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) у больной, страдающей СД 1-го типа и терминальной стадией ДН, до и после СТПЖиП.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

У пациентки Ж. (1990 года рождения) с 13 лет диагностирован СД 1-го типа, в связи с этим больная получала базис-болюсную инсулинотерапию. В мае 2018 г. выявлены признаки ДН терминальной стадии (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 11 мл/мин/1,73 м^2), назначена заместительная терапия в виде курсов программного гемодиализа. С этого же года пациентка находилась в листе потенциальных реципиентов, ожидающих трансплантацию поджелудочной железы и почки в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

В 2017 г. у больной был диагностирован частичный гемофтальм левого глаза, в связи с этим была проведена консервативная рассасывающая терапия на левом глазу с последующей панретинальной лазерной коагуляцией сетчатки (ПРЛКС) на обоих глазах.

В сентября 2021 г. перед плановой госпитализацией в отделение трансплантации почки и поджелудочной железы НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ (заведующий научным отделением, д.м.н., хирург-трансплантолог А.В. Пинчук) для получения хирургического лечения в виде СТПЖиП больной был проведен офтальмологический осмотр на кафедре офтальмологии РМАНПО в МГОЦ ГКБ им. С.П. Боткина. Наряду с традиционными методами обследования пациентке была произведена: фундус-фоторегистрация при помощи

ретинальной камеры TRC-NW7SF (Topcon, Япония), оптическая когерентная томография ангиография (ОКТА) (томограф RS-3000 Advance2 Nidek, Япония), офтальмоэхография (AVISO Quantel Medical, Франция) и фундус-микропериметрия (MAIA CenterVue Spa, Италия).

На момент осмотра гликемия натощак — 11 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) — 9,2 %, сывороточный креатинин — 632 мкмоль/л, мочевина — 13 ммоль/л, СКФ — 7,1 мл/мин/1,73 м^2. Максимально корригируемая острота зрения (МКОЗ): OD = 0,5; OS = 0,6. По данным офтальмоскопии обоих глаз: диск зрительного нерва бледно-розовый, с четкими границами, экскавация физиологическая; артериолы сужены; венулы неравномерного калибра, ход извитой; паравазально и в макулярной области имеются микроаневризмы, твердые экссудаты, по периферии — пигментированные следы панретинальной лазеркоагуляции сетчатки (ПРЛКС) (рис. 1).

По результатам офтальмоэхографии обнаружены мелкодисперсные плавающие помутнения в стекловидном теле. На ОКТ-сканах макулярной области обоих глаз визуализируются участки помутнения стекловидного тела, сглаженность контуров центральной ямки, снижение рефлективности слоев сетчатки, твердые экссудаты в виде точечных гиперрефлективных включений в толще нейроэпителия, на правом глазу имеются признаки интраретинальной жидкости в виде кистозных полостей на уровне внутреннего плексиформного слоя. Толщина сетчатки увеличена в фовеа и нижнем/назальном секторе парафовеа правого глаза, в фовеа и нижнем секторе перифовеа левого глаза (рис. 2А).

На ОКТА-сканах наблюдается обеднение сосудистого рисунка как в поверхностном (ПКСС), так и глубоком (ГКСС) капиллярном сплетении сетчатки (рис. 3А.1, А.2), патологическая извитость, неравномерный калибр сосудов, участки локального расширения сосудистой стенки, зоны выпадения капиллярной перфузии, низкий показатель плотности гемоперфузии (ПКСС: OD = 24 %, OS = 23 %; ГКСС: OD = 5 %, OS = 4 %).

По данным микропериметрии порог светочувствительности макулы составил: OD — 16,5 дБ, OS — 22,1 дБ (рис. 4А).

В октябре 2021 г. пациентка перенесла СТПЖиП. В результате успешного хирургического лечения была достигнута физиологическая нормогликемия (гликемия натощак — 5,1 ммоль/л, HbA_{1c} — 5,7 %) и купировался уремический синдром (сывороточный креатинин — 77,5 мкмоль/л, мочевина — 6 ммоль/л, СКФ — 83,5 мл/мин/1,73 м^2). К концу первого года посттрансплантационного периода по данным офтальмоскопии на глазном дне не был зафиксирован регресс исходных и присоединение новых диабетических изменений, а по данным специальных инструментальных методов исследования было определено частичное улучшение гемоперфузии (рис. 3В.1, В.2), снижение толщины сетчатки макулярной области с резорбцией интраретинальной жидкости на правом глазу (рис. 2В), улучшение МКОЗ (OU до 0,7) и световой чувствительности обоих глаз (рис. 4В).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее уже сообщалось о благоприятном действии функционирующего поджелудочного трансплантата на состояние сетчатки и зрительные функции реципиентов. В работе T.R. Friberg и соавт. описан клинический случай разрешения диабетического макулярного отека (ДМО) с улучшением остроты зрения у больного после пересадки поджелудочной железы без специфического офтальмологического лечения [8]. В исследовании

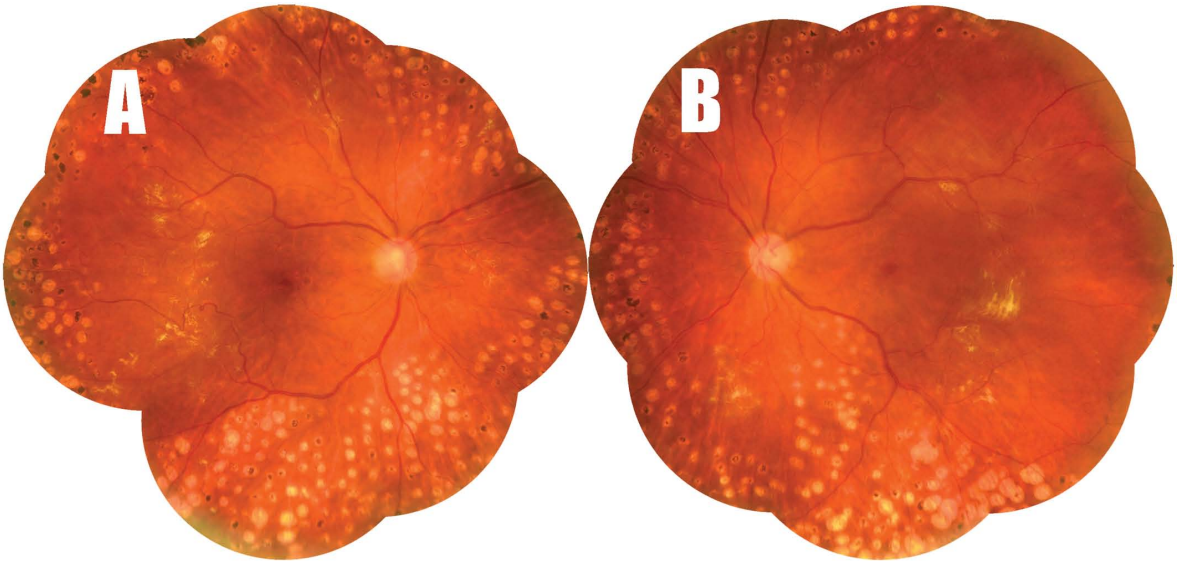


Рис. 1. Фотография глазного дна: А — правый глаз, В — левый глаз

Fig. 1. Photograph of the fundus: A — right eye, B — left eye

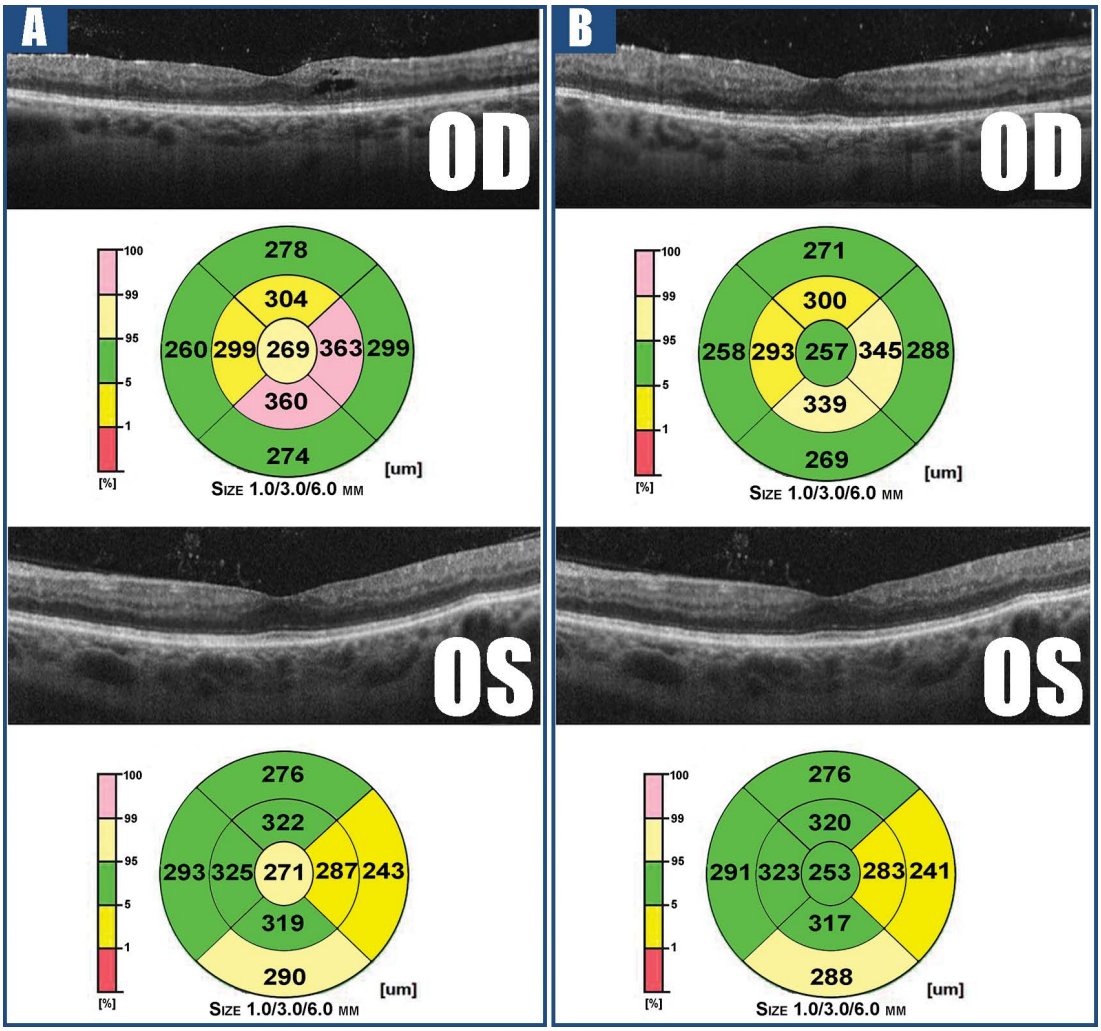


Рис. 2. ОКТ-скан макулярной области до (A) и после (B) сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки

Fig. 2. OCT-scan of the macular area before (A) and after (B) simultaneous pancreas and kidney transplantation

R. Giannarelli и соавт. в течение 6 месяцев посттрансплантационного течения у 3 из 9 реципиентов поджелудочной железы зафиксировано улучшение офтальмоскопической картины, проявляющееся уменьшением числа экссудатов и геморрагий, у 2 пациентов отмечалось повышение остроты зрения на 2 строчки таблицы Снеллена [2]. Позже R. Giannarelli и соавт. сравнили состояние сетчатки больных СД 1-го типа, которым была пересажена поджелудочная железа (n = 33), с изменениями глазного дна аналогичных пациентов, получающих инсулинотерапию (n = 35). В ходе наблюдения за больными процент пациентов с улучшением или стабилизацией ДР был значительно выше у пациентов после пересадки поджелудочной железы (p < 0,01) [3].

Однако имеются исследования, зафиксировавшие ухудшение течения ДР после хирургического лечения СД. В исследовании F. Tsai и соавт. перед пересадкой поджелудочной железы у части пациентов отсутствовали диабетические изменения на глазном дне (на 6 глазах 6 пациентов), у других наблюдалась НПДР (на 5 глазах 6 пациентов) [9]. После операции у всех больных развился ДМО и появились перипапиллярные мягкие экссудаты. Прогрессирование ДР с более легкими стадиями заболевания отмечалось в течение 2 лет посттрансплантационного периода в соответствии с исследованием R.C. Ramsay и соавт. [10]. Однако когда авторы продлили период наблюдения до 3 лет, оказалось, что у реципиентов с успешной пересадкой поджелудочной железы частота эпизодов ухудшения картины глазного дна была намного меньше, чем у контрольной группы, состоящей из реципиентов, у которых произошло отторжение трансплантата.

В описанном нами клиническом примере своевременно оказанное лечение проявлений ПДР, направленное на купирование гемофтальма и его дальнейшее предупреждение в виде ПРЛКС, помогло сохранить зрительные функции, а достижение физиологической регуляции углеводного обмена и купирование уремии после СТПЖиП послужило благоприятным фоном для частичной нормализации состояния сетчатки

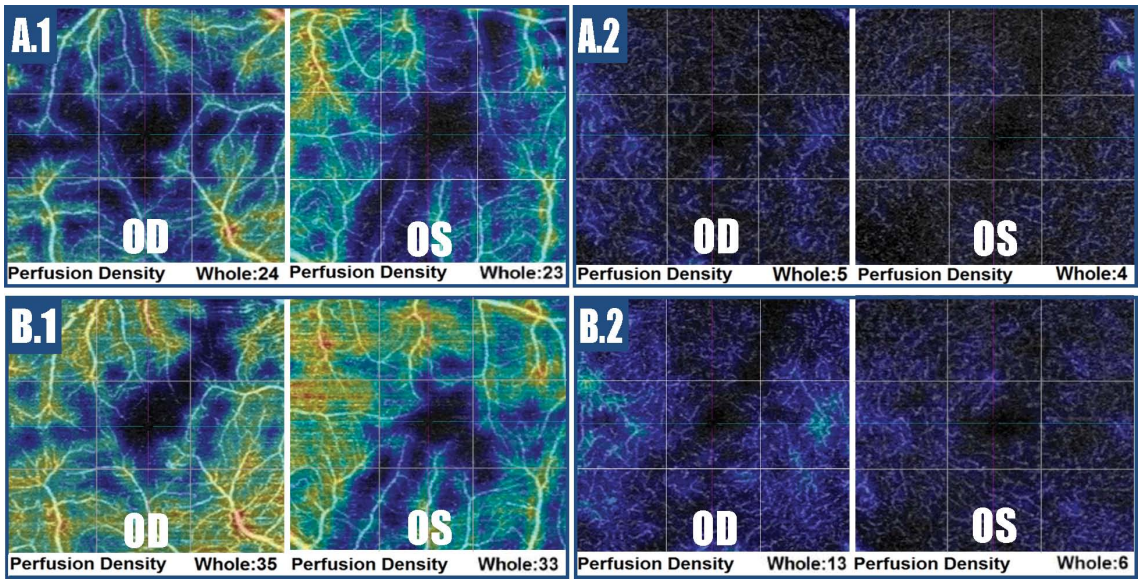


Рис. 3. ОКТА-скан макулярной области до (A) и после (B) сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки. En-face изображение в цветовой шкале плотности гемоперфузии поверхностного (1) и глубокого (2) капиллярного сплетения сетчатки, средний показатель плотности перфузии (%)

Fig. 3. OCTA-scan of the macular area before (A) and after (B) simultaneous pancreas and kidney transplantation: En-face image in color scale of hemoperfusion density of superficial (1) and deep (2) retinal capillary plexus, whole perfusion density (%)

(снижение центральной толщины сетчатки: OD — с 269 до 257 мкм, OS — с 271 до 253 мкм), улучшения ее кровотока (увеличение среднего показателя гемоперфузии в ПКСС: OD — с 24 до 35 %, OS — с 23 до 33 % и в ГКСС: OD — с 5 до 13 %, OS — с 4 до 6 %) и повышения зрительных функций (МКОЗ: OD — с 0,5 до 0,7; OS — с 0,6 до 0,7; порог световой чувствительности: OD — с 16,5 до 21,8 дБ, OS с 22,1 до 25,4 дБ).

ВЫВОДЫ

Течение ДР после трансплантации поджелудочной железы нуждается в дальнейшем изучении с применением современного диагностического оборудования на репрезентативной выборке больных. Важно выявление факторов как улучшения и стабилизации, так и ухудшения ДР в раннем и отдаленном посттрансплантационном периоде для прогнозирования течения заболевания. Результаты позволят разработать более рациональные схемы офтальмологического ведения пациентов до и после СТПЖиП и предупредить значительную утрату зрительных функций.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Булава Е.В. — написание текста, сбор данных, анализ полученных данных.
Воробьева И.В. — научное редактирование, организация исследования, анализ полученных данных.
Пинчук А.В. — научное редактирование, организация исследования.

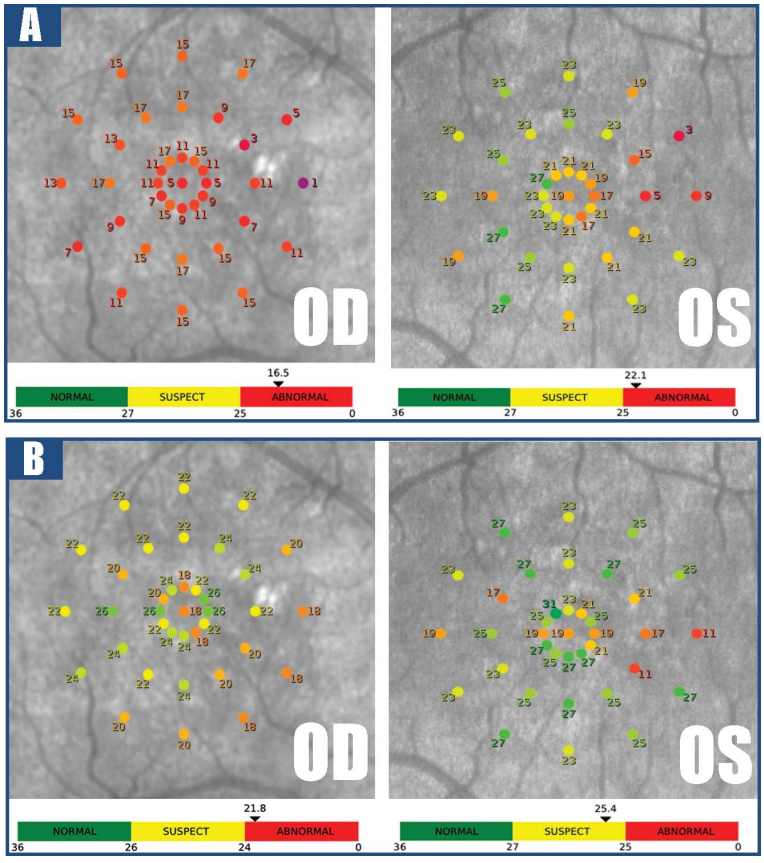


Рис. 4. Результаты фундус-микропериметрии до (A) и после (B) сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки: порог светочувствительности макулы и световая чувствительность сетчатки в 37 точках измерения

Fig. 4. Results of fundus-micoperimetry before (A) and after (B) simultaneous pancreas and kidney transplantation: macula light sensitivity threshold and retinal light sensitivity at 37 measurement points

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Chan C.M., Chim T.M., Leung K.C., Tong C.H., Wong T.F., Leung G.K. Simultaneous pancreas and kidney transplantation as the standard surgical treatment for diabetes mellitus patients with end-stage renal disease. *Hong Kong Med J*. 2016;22(1):62–69. DOI: 10.12809/hkmj154613
2. Giannarelli R., Coppelli A., Sartini M.S., Aragona M., Boggi U., Mosca F., Nardi M., Del Prato S., Marchetti P. Early improvement of unstable diabetic retinopathy after solitary pancreas transplantation. *Diabetes Care*. 2002;25(12):2358–2359. DOI: 10.2337/diacare.25.12.2358
3. Giannarelli R., Coppelli A., Sartini M.S., Del Chiaro M., Vistoli F., Rizzo G., Barsotti M., Del Prato S., Mosca F., Boggi U., Marchetti P. Pancreas transplant alone has beneficial effects on retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia*. 2006;49(12):2977–2982. DOI: 10.1007/s00125-006-0463-5
4. Königsrainer A., Miller K., Steurer W., Kieselbach G., Aichberger C., Ofner D., Margreiter R. Does pancreas transplantation influence the course of diabetic retinopathy? *Diabetologia*. 1991;34(1):86–88. DOI: 10.1007/BF00587627
5. Schmidt D., Kirste G., Schrader W. Progressive proliferative diabetic retinopathy after transplantation of the pancreas. A case and a review of the topic. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1994;72(6):743–751. DOI: 10.1111/j.1755-3768.1994.tb04693.x
6. Bandello F., Vigano C., Secchi A., Martinenghi S., Caldara R., Di Carlo V., Pozza G., Brancato R. Effect of pancreas transplantation on diabetic retinopathy: a 20-case report. *Diabetologia*. 1991;34(1):92–94. DOI: 10.1007/BF00587629
7. Scheider A., Meyer-Schwickerath E., Nusser J., Land W., Landgraf R. Diabetic retinopathy and pancreas transplantation: a 3-year follow-up. *Diabetologia*. 1991;34(1):95–96. DOI: 10.1007/BF00587630
8. Friberg T.R., Tzakis A.G., Carroll P.B., Starzl T.E. Visual improvement after long-term success of pancreatic transplantation. *Am J Ophthalmol*. 1990;110(5):564–565. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)77882-1
9. Tsai F.Y., Lau L.I., Li A.F., Chen S.J., Wang S.E., Lee F.L, Liu C.J, Shyr Y.M. Acute macular edema and peripapillary soft exudate after pancreas transplantation with accelerated progression of diabetic retinopathy. *J Chin Med Assoc*. 2017;80(5):319–325. DOI: 10.1016/j.jcma.2017.01.004
10. Ramsay R.C., Goetz F.C., Sutherland D.E., Mauer S.M., Robison L.L., Cantrill H.L., Knobloch W.H., Najarian J.S. Progression of diabetic retinopathy after pancreas transplantation for insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1988;318(4):208–214. DOI: 10.1056/NEJM198801283180403

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Булава Евгений Валерьевич
аспирант кафедры офтальмологии
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-7201-3885

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Воробьева Ирина Витальевна
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 123995, Российская Федерация
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-2707-8417

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»
Пинчук Алексей Валерьевич
доктор медицинских наук, доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов, заведующий научным отделением трансплантации почки и поджелудочной железы
Большая Сухаревская пл., 3, Москва, 129090, Российская Федерация
ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация
ул. Большая Татарская, 30, Москва, 115184, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-9019-9567

ABOUT THE AUTHORS

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Bulava Evgeniy V.
postgraduate student of the Ophthalmology department
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-7201-3885

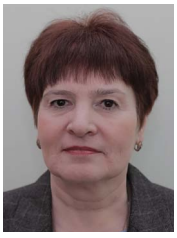
Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
RUDN University
Vorobyeva Irina V.
MD, Associate Professor of the Ophthalmology department
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation
Miklukho-Maklaya str., 6, Moscow, 117198, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-2707-8417

N.V. Sklifosovskiy Research Institute for Emergency Medical Aid
A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine & Dentistry
Research Institute of Public Health Organization and Medical Management
Pinchuk Aleksey V.
MD, Associate Professor of the Transplantology and artificial organs department, head of the Scientific department of kidney and pancreas transplantation
Bolshaya Sukharevskaya sq., 3, Moscow, 129090, Russian Federation
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation
Bolshaya Tatarskaya str., 30, Moscow, 115184, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-9019-9567

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-923-930

поступила 05.09.22
was received 05.09.22

Эпидемиологические исследования патологии глаз за длительный период наблюдения у населения, подвергшегося хроническому радиационному воздействию на Южном Урале



Л.Д. Микрюкова

ФГБУН «Уральский научно-практический Центр радиационной медицины»
Федерального медико-биологического агентства
ул. Воровского, 68а, Челябинск, 454141, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(4):923–930**

Цель исследования — анализ показателей заболеваемости катарактой с 1955 по 2019 г. в когорте населения, облученного на Южном Урале, а также анализ радиационного риска заболеваемости катарактой. **Материалы и методы.** Впервые заболеваемость катарактой была оценена за длительный период наблюдения с 1955 по 2019 г. у лиц, подвергшихся хроническому радиационному воздействию в диапазоне малых и средних доз, на основе созданного в ФГБУН УНПЦ РМ регистра глазных болезней. Анализ показателей заболеваемости проведен с учетом индивидуализированных показателей дозы облучения в отношении хрусталика глаза. Показатели заболеваемости рассчитывали методами медицинской статистики на 1000 человек. Была также выполнена оценка избыточного относительного риска (ОШ) развития катаракты методом «случай-контроль». **Результаты.** Общая изучаемая группа состояла из 14 751 человека (1955–2019 гг.), обследованных в стационаре УНПЦ РМ. По состоянию на декабрь 2020 г. зарегистрировано 4658 пациентов с заболеванием катаракты. По результатам исследования установлено, что заболеваемость катарактой увеличивается с возрастом и, соответственно, старением когорты, улучшением качества диагностики и обследования больных. Число случаев катаракты больше у женщин, чем у мужчин (3169 и 1489 соответственно). Стандартизованный коэффициент заболеваемости катарактой за все годы наблюдения составил 172,94 (95 % ДИ: 168.10–177.78). При исследовании зависимости заболеваемости катарактой от дозы воздействия на хрусталик выявлена тенденция увеличения заболеваемости катарактой с увеличением дозы облучения. Риск развития катаракты (ОШ) в зависимости от дозы облучения на хрусталик в результате исследования с применением метода «случай-контроль» составил 1,10 (95 % ДИ: 1,00–1,21). **Заключение.** По периодам наблюдения заболеваемость катарактой в данной когорте увеличивалась. Число случаев катаракты у женщин было больше, повозрастные характеристики примерно одинаковы у мужчин и женщин. По результатам проведенного анализа установлена тенденция повышенного влияния дозы облучения на увеличение риска появления катаракты.

Ключевые слова: хроническое радиационное воздействие, показатели заболеваемости, катаракта, случай-контроль

Для цитирования: Микрюкова Л.Д. Эпидемиологические исследования патологии глаз за длительный период наблюдения у населения, подвергшегося хроническому радиационному воздействию на Южном Урале. *Офтальмология.* 2022;19(4):923–930. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-923-930

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Epidemiological Studies of the Eye Pathology over a Long-Term Follow-Up Period in the Population Affected by Chronic Radiation Exposure in the Southern Urals

L.D. Mikryukova

Urals Research Center for Radiation Medicine
Vorovsky str., 68A, Chelyabinsk, 454141, Russian Federation

ABSTRACT **Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):923–930**

Objective of the study: to analyze cataract incidence rates over the period from 1955 through 2019 in the cohort of the population exposed in the Southern Urals and to analyze radiation risk of cataract incidence. **Methods.** For the first time cataract incidence was assessed over a long- term period from 1955 through 2019 in people who were chronically exposed in a low-to-moderate dose range. The registry of eye pathologies created in the URCRM was used as the basis for the study. Analysis of incidence rates was conducted with account of the individualized doses to the lens. The incidence rates were calculated using the methods of medical statistics per 1,000 people. The odds ration (OR) of cataract development was also evaluated using the case-control study. **Results.** In total the studied group consisted of 14,751 people (1955–2019) who underwent examinations in the outpatient department of the URCRM. As of December 2020 4,658 patients with cataract were registered. According to the findings of the study (1955–2019) it has been stated that cataract incidence increases with age and thus with the aging of the cohort, improvement of the quality of the diagnosing procedures and examination of the patients. The number of cataracts in women significantly exceeds that in men (3,169 and 1,489, respectively). Standardized incidence rate of cataract over all the years of the follow-up is 172.94 (95 % CI: 168.10–177.78). In the course of the study of the cataract incidence dependence on the dose to the lens, it has been revealed that cataract incidence tends to increase with the increasing dose. Risk value of cataract development (OR) depending on the dose to the lens obtained as a result of the case-control study made up 1.10 (95 % CI: 1.00–1.21). **Conclusion.** The incidence of cataract in the studied cohort increases with the follow-up periods. The number of cataracts in women is greater than that in men, the age characteristics are approximately the same. A trend of increased effect of the dose on the increase in the risk of cataracts was established based on the results of the performed analysis.

Keywords: chronic radiation exposure, incidence rates, cataract, case-control

For citation: Mikryukova L.D. Epidemiological Studies of the Eye Pathology over a Long-Term Follow-Up Period in the Population Affected by Chronic Radiation Exposure in the Southern Urals. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):923–930. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-923-930

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Жители населенных пунктов на Южном Урале подверглись хроническому воздействию внешнего и внутреннего облучения в диапазоне «малых» и «средних» доз в результате двух радиационных аварий [1, 2]. В период 1949–1956 гг. в результате деятельности ПО «Маяк» радиоактивные материалы сбрасывались в реку Теча, вследствие этого 30 тыс. жителей прибрежных сел подверглись длительному хроническому комбинированному (внешнему и внутреннему) радиационному воздействию. Лица, родившиеся до 1950 года, которые проживали на реке Тече в период 1950–1960 гг., были включены в когорту реки Течи. В результате взрыва в хранилище жидких радиоактивных отходов ПО «Маяк» на Южном Урале сформировался восточно-уральский радиоактивный след (ВУРС) и также произошло облучение населения. В сформированную когорту ВУРС численностью около 22,5 тысячи человек были включены лица, родившиеся до аварии. В Уральском научно-практическом Центре радиационной медицины осуществляется медицинское наблюдение и лечение людей, подвергшихся низкоинтенсивному радиационному воздействию, а также проводятся научные исследования для обеспечения радиационной безопасности населения. Регистр облученного населения УНПЦ РМ содержит персонифицированную информацию о лицах, облученных на Южном Урале, и их потомках. При изучении глазной патологии у населения, подвергшегося хроническому радиационному воздействию, по данным эпидемиологических исследований, особое внимание уделяется катаракте, т.к. хрусталик глаза является одним из наиболее чувствительных органов человека в отношении воздействия ионизирующей радиации. Учитывая его длительный характер за счет внешнего γ-облучения и внутреннего облучения, а также состав популяции (облучению подвергались как взрослые люди, так и дети в различном возрасте), представлялось важным ретроспективно описать случаи глазных заболеваний.

Цель исследования: анализ показателей заболеваемости катарактой с 1955 по 2019 г. в когорте населения, облученного на Южном Урале, а также анализ радиационного риска заболеваемости катарактой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение многолетнего медицинского наблюдения врачами-офтальмологами клинического отделения УНПЦ РМ за населением, пострадавшим в результате двух радиационных аварий на Южном Урале, было

диагностировано большое количество случаев патологии глаз. Учитывая длительный характер воздействия ионизирующей радиации за счет внешнего γ-облучения и внутреннего облучения, а также состав популяции (облучению подвергались как взрослые люди, так и дети в различном возрасте), представлялось важным ретроспективно описать случаи глазных заболеваний.

СТРУКТУРА РЕГИСТРА ГЛАЗНОЙ ПАТОЛОГИИ У ПАЦИЕНТОВ КЛИНИКИ УНПЦ РМ

В Уральском научно-практическом Центре радиационной медицины на регулярной основе проводится работа по систематизации и пополнению базы данных относительно офтальмопатологии путем поиска информации за предыдущие годы наблюдения за когортами облученных на Южном Урале, а также осуществляется углубленное обследование пациентов и их потомков. Регистр глазных болезней облученного на Южном Урале населения по данным на декабрь 2020 г. содержит информацию о 29 998 случаях заболеваний глаз у 7823 человек, из них 2774 мужчины и 5049 женщин. Содержимое регистра постоянно обновляется путем пополнения данными результатов проводимых в настоящее время углубленных осмотров офтальмолога и изучения доступных архивных материалов.

Учитывая применяемую в общей Базе диагнозов ФГБУН «УНПЦ РМ» ФМБА России кодировку по МКБ-9, связанную прежде всего с длительным периодом наблюдения (с 50-х годов прошлого века), в современный регистр глазных болезней вводятся основные диагнозы заболеваний глаз по результатам осмотра офтальмолога, закодированные также с использованием МКБ-9 и системного номера пациента из общей Базы данных ФГБУН «УНПЦ РМ» ФМБА России. Кодирование диагноза по МКБ-9 включает класс, рубрику и подрубрику заболевания [3].

Структура регистра отражает все основные демографические характеристики пациента: дату рождения, пол, национальность. При кодировании диагноза учтены все источники информации, которые легко можно отнести к какому-либо виду по месту нахождения: стационар, поликлиника, экспедиция. При вводе диагнозов глазных болезней в регистр по возможности были учтены все, даже редко встречающиеся рубрики и подрубрики, относящиеся к глазным заболеваниям, включая непосредственно VI класс — болезни глаза и его придатков, учтены также инфекционные заболевания, новообразования, врожденная патология и другие заболевания, относящиеся к офтальмологии, включая изменения глазного яблока при различных соматических заболеваниях.

Изучение изменений хрусталика при исследовании глазных болезней проводится на протяжении всего периода диспансерного наблюдения облученного населения. Контроль полноты и качества данных по заболеваемости катарактой среди лиц, подвергшихся длительному хроническому облучению в малых дозах, за длительный период наблюдения (1955–2019 гг.) представлял собой верификацию диагноза катаракты на каждом глазу с экспертной оценкой офтальмолога, с сопоставлением данных по каждому человеку из всех возможных бумажных архивных источников (все доступные медицинские документы), а также сведений из электронной базы данных ФГБУН «УНПЦ РМ» ФМБА России. Подготовка такого регистра была важна для единообразия трактовки изменений хрусталика в наблюдаемый когорте, учитывая длительный период наблюдения (более 60 лет), изменение методов наблюдения и обследования когорты облученных. Впервые была проделана работа по экспертной оценке, анализу и добавлению в базу данных глазных болезней дифференцированных сведений по каждому глазу, в первую очередь по послойным изменениям хрусталика. Таким образом, был создан регистр глазных болезней, содержащий информацию по основным диагнозам и установленным послойным изменениям хрусталика на каждом глазу, если такие когда-либо были зафиксированы.

ДОЗЫ НА ХРУСТАЛИК

Для расчета индивидуальных доз у людей, проживавших на территориях, загрязненных радионуклидами в средине прошлого века в результате деятельности ПО «Маяк», применялась дозиметрическая система TRDS [4–7]. В рамках проводимого исследования впервые в когорте облученных на Южном Урале были использованы индивидуальные дозы облучения хрусталика, рассчитанные по усовершенствованной версии дозиметрической системы TRDS-2016.

Облучение населения в Уральском регионе было пролонгированным и зависело от времени и места проживания на загрязненной территории. Для конкретного жителя реки Течи уровни внешнего и внутреннего облучения зависели от множества факторов, таких как расстояние пункта проживания от места сбросов радиоактивных отходов, удаленность дома от береговой полосы, источники питьевой воды (река и/или колодец), потребление продуктов с загрязненной поймы. При расчетах доз учитывалась вся история проживания человека на загрязненной радионуклидами территории, а также его возраст и пол, которые влияли на режимы поведения, уровни потребления воды и пищевых продуктов, распределение радионуклидов по органам и тканям.

Было показано, что радиационное воздействие на большинство мягких тканей для жителей реки Течи главным образом определялось внешним излучением от загрязненных пойменных земель и излучением цезия-137, поступавшего в организм с речной водой и молоком [4]. Повышенным уровням облучения подвергались костный мозг и клетки на костных поверхностях за счет бета-излучения остеотропных изотопов стронция, инкорпорированных в минеральном объеме скелета. Распределение поглощенной дозы по внескелетным тканям было близко к равномерному, поэтому

для расчета доз на хрусталик использовались значения дозовых коэффициентов, принятые для головного мозга.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

В разделе «Результаты» применен описательный метод анализа материала, являющийся базой для проведения научного исследования. Показатели заболеваемости рассчитывались методами медицинской статистики на 1000 человек [8]. В основе статистических методов исследования использовался метод «случай-контроль», в котором две исследуемые группы, различающиеся по полученному результату, сравниваются на основе предполагаемого влияющего фактора [8].

В качестве «случая» в проводимом исследовании анализировали пациента с диагнозом «катаракта». Диагноз «катаракта» был поставлен офтальмологом при обследовании в 1955–2019 гг., закодирован с использованием МКБ-9.

В качестве «контроля» рассматривался пациент без диагноза «катаракта» из числа пациентов клинического отделения УНПЦ РМ. Группы контроля подбирали в соответствии с полом, возрастом и этнической принадлежностью. К каждому случаю контроль был выбран случайным образом среди обследованных пациентов клиники УНПЦ РМ.

Отбор проходил по стандартной двухэтапной процедуре: 1) идентификация всех возможных видов контроля для каждого случая; 2) случайный отбор элементов из этого подмножества.

Были применены следующие критерии соответствия:

· соответствие пола для случая и контроля (2 группы: мужчины; женщины);

· соответствие национальности для случая и контроля (2 группы; татары и башкиры; славяне);

· соответствие возраста на дату постановки диагноза (возрастные группы: младше 40, от 40 до 50, от 50 до 60, от 60 до 70, от 70 до 80, старше 80 лет).

В качестве влияющего фактора в данном исследовании мы рассматривали дозу облучения хрусталика.

Показатель *Отношение шансов* (ОШ) [8] вычислялся по формуле:

$$ОШ = \frac{[A/(A+C)/C/(A+C)]}{[B/(B+D)/D(B+D)]} = \frac{D}{C},$$

где A — количество человек в основной группе при воздействии фактора,
B — количество человек в контрольной группе при воздействии фактора,
C — количество человек в основной группе без воздействия фактора,
D — количество человек в контрольной группе без воздействия фактора.

Доверительный интервал возможного изменения риска развития изменений в хрусталике рассчитывался с 95 % вероятностью [8].

Таблица 1. Характеристики субкогорты лиц с диагнозом «катаракта»

Table 1. Characteristics of patients diagnosed with cataract

Параметры / Parameters	Пациенты с диагнозом «катаракта» / Patients diagnosed with cataract	
	n	%
Возраст на момент осмотра / Age at the time of examination		
≤40	51	1
40–49	160	3
50–59	909	20
60–69	2253	48
70–79	1140	24
≥80	145	3
Всего / Total	4658	100
Пол / Sex		
Мужчин / Males	1489	32
Женщин / Females	3169	68
Этническая принадлежность / Ethnicity		
Татары и башкиры / Tatars and Bashkirs	2391	51
Славяне / Slavs	2267	49
Доза облучения на хрусталик (мГр) / Doses to lens (mGy)		
0–5	1448	31
5–20	1096	24
20–50	653	14
50–100	734	16
≥ 100	727	16
Область проживания / Area of residence		
Челябинская / Chelyabinsk	3650	78
Курганская / Kurgan	618	13
Свердловская / Sverdlovsk	247	5
Мигранты вне 3 регионов / Migrants outside 3 regions	143	3

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая изучаемая группа состояла из 14 751 человека, когда-либо обследованного в стационаре УНПЦ РМ и, соответственно, осмотренного офтальмологом. Всего за период с 1955 по 2019 г. было выявлено офтальмологами 4658 человек с диагнозом «катаракта» хотя бы на одном глазу из числа облученных из разных когорт, входящих в Базу данных Уральского научно-практического Центра радиационной медицины. В анализ были взяты результаты обследования при первой госпитализации с выявленным диагнозом «катаракта» хотя бы на одном глазу (случаи травматической, вторичной катаракты исключены).

В таблице 1 представлено распределение пациентов по возрасту, полу, этнической принадлежности, дозе облучения на хрусталик и области проживания.

Самую большую по возрасту группу составляют пациенты в возрастной категории от 60 до 69 лет (2253 человека, или 48 % от всех обследованных). Младше 50 лет катаракта установлена у 211 человек (4 % в сумме, две

самые младшие возрастные группы), в возрасте от 70 до 79 лет — 1140 человек (24 %). Самая старшая возрастная группа (≥80 лет) состояла из 145 человек (3 % от всей выборки).

В составе лиц с диагнозом катаракта за наблюдаемый период преобладают женщины — 3169 (68 %), мужчин 1489 (32 %).

По этнической принадлежности славянское население в исследуемой группе составляет 49 %, татары и башкиры — 51 %.

Максимальная доза на хрусталик глаза у пациентов исследуемой группы составила 831 мГр, минимальная — 0 мГр. Самую большую группу представляют пациенты, имеющие дозу облучения от 0 до 5 мГр, — 31 % от всех обследованных (1448 человек). Группа с дозой свыше 100 мГр состояла из 727 человек (16 %).

Среди лиц с диагнозом катаракта 78 % — жители Челябинской области, 13 % — из Курганской области, 247 — из Свердловской области (5 %). Группа дальних мигрантов состояла из 727 человек (3 % от изучаемой группы).

В таблице 2 показаны повозрастные характеристики пациентов с диагнозом «катаракта» на дату впервые выявленной катаракты хотя бы на одном глазу.

При распределении случаев заболевания катарактой по полу и по этнической принадлежности самое большое количество заболевших установлено в возрастной категории от 60 до 69 лет как среди мужчин, так и среди женщин (48 и 49 % соответственно). В остальных возрастных категориях распределение по полу отличается незначительно. Но в целом количество женщин среди больных катарактой в каждой возрастной группе, кроме самой первой, значительно превышает количество мужчин. В изучаемой группе больных катарактой в возрастных группах после 40 лет (60–69, 70–79 и 80 лет и старше) число женщин больше чем 2 раза превышает число мужчин, что соответствует показателям у необлученного населения [9].

По этнической принадлежности преобладают пациенты из группы татары/башкиры в возрастной категории от 50 до 59 лет — 529 человек (22 %) против 380 человек (17 %) из группы славян. В возрастной группе от 70 до 79 лет больше было славян — 616 человек (27 % от всей выборки против 22 % в группе тюркитов).

В таблице 3 показана заболеваемость катарактой по периодам времени за все время наблюдения с 1955 по 2019 г.

Из представленной таблицы видно, что по периодам времени заболеваемость катарактой увеличивается с возрастом и, соответственно, старением когорты, улучшением качества диагностики и обследования больных. Коэффициенты заболеваемости в каждом периоде наблюдения выше стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости катарактой (табл. 4). По данным

Таблица 2. Повозрастные характеристики субкогорты лиц с диагнозом «катаракта» по полу и этнической принадлежности

Table 2. Age characteristics of patients diagnosed with cataract by gender and ethnicity

Возраст на дату первого диагноза / Age at the date of the first diagnosis	Мужчины / Males, (*n*, %)	Женщины / Females, (*n*, %)	Татары/башкиры / Tatars and Bashkirs, (*n*, %)	Славяне / Slavs, (*n*, %)
≤40	25 (2)	26 (1)	33 (1)	18 (1)
40–49	58 (4)	102 (3)	100 (4)	60 (3)
50–59	297 (20)	612 (19)	529 (22)	380 (17)
60–69	714 (48)	1539 (49)	1144 (48)	1109 (49)
70–79	353 (24)	787 (25)	524 (22)	616 (27)
≥80	42 (3)	103 (3)	61 (3)	84 (4)
Всего / Total	1489 (100)	3169 (100)	2391 (100)	2267 (100)

Таблица 3. Показатели заболеваемость катарактой по периодам времени (1955–2019 гг.)

Table 3. Cataract incidence rates by time period (1955–2019)

Годы / Years	С установленным диагнозом «катаракта» / Diagnosed with cataract	Число обследованных в этот период / Number of examined during this period	Коэффициент заболеваемости* / Incidence rate*	Стандартизованный коэффициент заболеваемости* / Standardized incidence rate*
1955–1965	66	2519	26,20 (20.23–33.38)	15,83 (12.22–20.17)
1966–1975	123	1663	73,96 (61.31–88.46)	32,22 (26.71–38.54)
1976–1985	155	2435	63,65 (53.85–74.74)	47,95 (40.57–56.29)
1986–1995	412	2149	191,72 (173.31–211.47)	124,67 (112.70–137.51)
1996–2005	1027	1616	635,52 (596.75–676.19)	279,89 (262.82–297.80)
2006–2019	2875	3920	733,42 (707.02–759.82)	229,13 (220.88–237.38)
1955–2019	4658	14751	325,69 (316.57–334.81)	172,94 (168.10–177.78)

Примечание: * — 95 %-ный доверительный интервал указан в скобках.
Note: * — 95 % confidence interval is given in parentheses.

литературы, с увеличением возраста заболеваемость катарактой прогрессивно возрастает. Многие исследователи полагают, что после 80 лет катарактой болеют практически все [10]. Распространенность катаракты в Российской Федерации по критерию обращаемости составляет 1201,5 на 100 тысяч населения, или в абсолютных цифрах — 1 742 250 человек. В общей структуре глазных болезней на долю катаракты приходится 6,8 % [11].

В таблице 4 показана зависимость заболеваемости катарактой от дозы на хрусталик (TRDS-2016).

Из представленной таблицы можно сделать вывод, что имеется тенденция увеличения заболеваемости катарактой с увеличением дозы облучения, наблюдаемая в первых трех дозовых группах. Более значительный подъем коэффициентов заболеваемости зарегистрирован во второй и третьей дозовых группах. В то же время значение показателя заболеваемости катарактой ниже всех в последней дозовой группе (100 мГр и больше), но значительно выше стандартизованного значения в этой группе (так же, как и в других группах). По данным литературы, среди лиц, подвергшихся радиационному воздействию при испытании первого ядерного устройства на Семипалатинском полигоне 29.08.1949, было установлено повышение распространенности катаракты с увеличением эффективной дозы, причем наиболее высокий уровень в группе с максимальной дозой для мужчин составлял 184,8 на 103 (95 % ДИ: 153,8–221,9), для женщин — 311,2 на 103 (95 % ДИ: 278,5–347,2). Относительный риск по сравнению с группой адекватного контроля равнялся соответственно для мужчин 2,01 (95 % ДИ: 1,67–2,41), для женщин — 2,35 (95 % ДИ: 2,11–2,63). Распространенность катаракты среди пациентов, возраст которых на момент воздействия был более 15 лет, так же как и в нашем исследовании, была выше у женщин по сравнению с мужчинами: 497,6 (95 % ДИ: 442,7–558,8) и 325,5 (95 % ДИ: 303,7–454,4) [12].

АНАЛИЗ ДОЗОВОЙ ЗАВИСИМОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ КАТАРАКТОЙ МЕТОДОМ «СЛУЧАЙ-КОНТРОЛЬ»

Общая изучаемая группа состояла из 14 751 человека, когда-либо обследованного в стационаре УНПЦ РМ и соответственно осмотренного офтальмологом. Из них у 4658 человек была обнаружена катаракта. В качестве влияющего фактора в данном исследовании мы рассматривали дозу облучения хрусталика. В качестве «случая» в проводимом исследовании рассматривался пациент с диагнозом «катаракта». В качестве «контроля» служил пациент без диагноза «катаракта» из числа пациентов клинического отделения УНПЦ РМ, обследованных в рамках этой же программы. Группы контроля подбирали в соответствии с полом, возрастом и этнической принадлежностью. К каждому случаю контроль был выбран случайным образом среди обследованных пациентов клиники УНПЦ РМ. Из этой общей группы были выбраны случаи и контроль по приведенным выше правилам в соотношении 1:3. Всего в группу «случай-контроль» из общей выборки были включены 8607 человек.

Для подсчета вероятности риска развития катаракты в зависимости от дозы облучения хрусталика выборка была разбита на 2 подгруппы: 1) с дозой на хрусталик ниже 5 мГр (n = 6247); 2) с дозой на хрусталик выше 5 мГр (n = 2360). В каждой группе было подсчитано количество человек, имеющих катаракту и без нее (табл. 5).

В результате проведенного исследования установлено, что отношение шансов при развитии катаракты в зависимости от дозы облучения хрусталика составляет 1,10 (95 % ДИ: 1,00–1,21), что свидетельствует о пограничных

Таблица 4. Зависимость заболеваемости катарактой от дозы на хрусталик (TRDS-2016)

Table 4. Dependence of cataract incidence on lens dose (TRDS-2016)

Доза, мГр / Dose, mg	Средняя доза, мГр / Average dose, mGr	Число случаев катаракты / Number of cataract cases	Число обследованных / Number of examined	Коэфициент заболеваемости* / Incidence rate*	Стандартизованный коэффициент заболеваемости* / Standardized incidence rate*
0–24,99	0,007	2699	8899	303,29 (291,16–315,42)	110,94 (106,50–115,38)
25,00–49,99	0,037	498	1387	359,05 (328,17–391,72)	115,94 (105,97–126,49)
50,00–99,99	0,0761	734	1788	410,51 (380,54–442,12)	112,22 (104,03–120,86)
100 и больше / 100 and more	0,2751	727	2677	271,57 (251,75–292,48)	109,59 (101,59–118,03)
Всего / Total	0,0488	4658	14751	315,77 (306,93–324,61)	111,50 (108,38–114,62)

Примечание: * — 95 %-ный доверительный интервал указан в скобках.
Note: * — 95 % confidence interval is given in parentheses.

Таблица 5. Риск развития катаракты в зависимости от дозы облучения (1955–2019 гг.)

Table 5. Risk of cataract development depending on the radiation dose (1955–2019)

Параметры / Parameters	Доза ≥5 мГр / Dose ≥5 mg	Доза < 5 мГр / Dose < 5 mg	Всего / Total
Основная группа / Main group	1316	3342	4658
Контрольная группа / Control group	1044	2905	3949
Всего / Total	2360	6247	8607
ОШ (95 % ДИ) / OR (95 % CI)	1,10 (1,00–1,21)		

Л.Д. Микрюкова
Контактная информация: Микрюкова Людмила Дмитриевна mikludm@mail.ru

значениях статистической значимости связи между фактором и исходом ($P < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие катаракты связывают с самыми разными факторами, к числу которых, в частности, относятся расовая принадлежность, характер питания, загрязнение окружающей среды, состав питьевой воды, курение, патологические изменения микроэлементного состава хрусталика, применение лекарственных препаратов и преждевременное старение организма [12–15]. По данным литературы, вопросы изучения механизмов развития радиационной катаракты, особенно в диапазоне малых и средних доз, представляют несомненный интерес в связи с расширением контактов человека с ионизирующим излучением в различных сферах деятельности, включая планирование межпланетных космических полетов [16–20].

Целью проведенного исследования явился анализ показателей заболеваемости катарактой с 1955 по 2019 г. в когорте населения, облученного на Южном Урале, а также анализ радиационного риска заболеваемости катарактой. Общая изучаемая группа состояла из 14 751 человека, обследованного в стационаре УНПЦ РМ. По состоянию на декабрь 2020 г. было зарегистрировано 4658 пациентов с заболеванием катарактой. По итогам проделанной работы случаи катаракты у пациентов УНПЦ РМ были собраны из разных источников, основными из которых были архивные материалы и база диагнозов по заболеваемости. Архивные материалы включали истории болезни, амбулаторные карты, журналы регистрации диагнозов осмотра офтальмолога. Был проведен экспертный анализ записей офтальмолога во всех возможных источниках с 1955 по 2019 г. Благодаря этой работе удалось увеличить количество случаев катаракты для анализа в изучаемой группе населения из районов, подвергшихся хроническому радиационному воздействию.

По результатам проведенного анализа заболеваемости катарактой за 1955–2019 гг. в отдаленном периоде у населения, облученного в результате радиационных аварий на Южном Урале, было установлено, что заболеваемость катарактой увеличивается с возрастом и соответственно старением когорты, улучшением качества диагностики и обследования больных. Стандартизованный коэффициент заболеваемости катарактой за все годы наблюдения составил 172,94 (95 % ДИ: 168,10–177,78).

По публикациям Отдела народонаселения ООН, к 2025 году около 50 миллионов людей в возрасте 60 лет будут иметь помутнения хрусталика различной степени интенсивности [21]. Среди больных катарактой превалируют лица пенсионного возраста (76–80 %), однако отмечается достаточно четкая тенденция увеличения частоты возникновения катаракты среди лиц трудоспособного возраста. В нашем исследовании коэффициенты заболеваемости в каждом периоде наблюдения нарастают с течением времени и выше стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости катарактой. Число случаев катаракты в наблюдаемой когорте у женщин больше, чем у мужчин, что сопоставимо с показателями у необлученного населения. Одним из факторов большей заболеваемости катарактой среди женщин может быть бóльшая обращаемость к специалистам и более длительная продолжительность жизни.

Несмотря на имеющееся подробное описание развития радиационно-индуцированной катаракты, все еще сохраняются значительные неопределенности, связанные с дозовой зависимостью развития радиационной катаракты [12–16]. Концепция пороговой дозы имеет критическое значение не только для оценки риска, но также для теории, рассматривающей патологические механизмы радиационной катаракты. В последние годы более низкие пороговые значения были предложены в ряде новых исследований [1, 3, 12, 13] с учетом выживших после атомных бомбардировок [14, 15], а также рабочих — ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС [19] и в когортном исследовании технологов-радиологов [20]. В публикации ICRP 118 проанализированы эти исследования и сделан вывод, что исследования с длительным периодом наблюдения показали пороговую дозу ~ 0,5 Гр с 90 или 95 % доверительным интервалом.

В результате проведенного исследования в популяции облученных лиц, подвергшихся многолетнему воздействию ионизирующей радиации в малых дозах, была установлена тенденция повышенного влияния дозы облучения на увеличение риска появления катаракты: отношение шансов при развитии катаракты в зависимости от дозы облучения хрусталика составляет 1,10 (95 % ДИ: 1,00–1,21), что свидетельствует о пограничных значениях статистической значимости ($P < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По периодам наблюдения заболеваемость катарактой значительно увеличивается в последние годы по мере старения когорты, а также с улучшением методов наблюдения и лечения. Число случаев катаракты у женщин больше, повозрастное распределение случаев примерно одинаковое у мужчин и женщин. По результатам проведенного анализа установлена тенденция повышенного влияния дозы облучения на увеличение риска появления катаракты.

Теоретическое и практическое значение проведенной работы заключается в том, что полученные результаты позволят правильно оценить актуальность и практическую значимость изучения факторов риска, влияющих на развитие катаракты у населения, проживающего на радиационно загрязненных территориях, что является важным с позиций изучения возможных последствий облучения, особенно в аварийных ситуациях. Независимо от основных причин, усилия общественного здравоохранения должны быть направлены на эти группы высокого риска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Экологические и медицинские последствия радиационной аварии 1957 года на ПО «Маяк» / Под ред. А.В. Аклеева, М.Ф. Киселёва. М.: ФУ «Медбиоэкстрем» при Минздраве РФ», 2001. 290 с. [Ecological and health effects of the radiation accident of 1957 at the Mayak PA. Eds.: A.V. Akleyev, M.F. Kiselev. Moscow: "Medbioextrem" Rus. Min. of Health, 2001. 290 p. (In Russ.)].
2. Akleyev A.V. Chronic radiation syndrome. Berlin Heidelberg: Springer, 2014. 410 p.
3. Руководство по международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти. Девятый пересмотр (МКБ-IX). Т. 1. М.: «Медицина», 1980. 755 с. [International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM). V.1. Moscow: "Medicina", 1980. 755 p. (In Russ.)].
4. Degteva M.O., Vorobiova M.I., Tolstykh E.I. et al. Development of an improved dose reconstruction system for the Techa River population affected by the operation of the Mayak Production Association. *Radiat. Res.* 2006;166:255–270.
5. Degteva M.O. Calculations of individual dose from environmental exposures on the Techa River and EURT using TRDS-2016 for members of the TRC. Urals Research Center for Radiation Medicine and Pacific Northwest National Laboratory. Final Report for Milestone 13, Part 1. 2017.
6. Напье Б.А., Дегтева М.О., Шагина Н.Б. Анализ неопределенностей в дозиметрической системе реки Теча. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2013;58(1):5–28. [Napier B.A., Degteva M.O., Shagina NB. Uncertainty analysis for the Techa river dosimetry system. Medical Radiology and Radiation Safety = *Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost.* 2013;58(1):5–28 (In Russ.)].
7. Дегтева М.О., Шишкина Е.А., Толстых Е.И., Возилова А.В., Шагина Н.Б., Волчкова А.Ю., Иванов Д.В., Заляпин В.И., Аклеев А.В. Использование методов ЭПР и FISH для реконструкции доз у людей, облучившихся на реке Теча. *Радиационная биология. Радиоэкология.* 2017;57(1):30–41. [Degteva M.O., Shishkina E.A., Tolstykh E.I., Vozilova A.V., Shagina N.B., Volchkova A.Y., Ivanov D.V., Zalyapin V.I., Akleyev A.V. Application of the EPR and FISH Methods to Dose Reconstruction for People Exposed in the Techa River Area. Radiats Biol Radioecology = *Radiacionnaja biologija. Radiojekologija.* 2017;57(1):30–41 (In Russ.)].
8. Clinical Epidemiology: The Essentials by Fletcher S.W., Fletcher R.H., Fletcher G.S. 2012, Trade Paperback, Revised edition.
9. Москалев Ю.И. Отдаленные последствия ионизирующих излучений. М.: Медицина, 1991. 464 с. [Moskalev Yu.I. Long-term effects of ionizing radiation. Moscow: Medicina, 1991. 464 p. (In Russ.)].
10. Южаков А.М. Основные направления в ликвидации устранимой слепоты в Российской Федерации. Ликвидация устранимой слепоты: Всемирная инициатива ВОЗ. Материалы Российского межрегионального симпозиума. М., 2003. С. 27–31. [Yuzhakov A.M. The main directions in the elimination of avoidable blindness in the Russian Federation. Elimination of avoidable blindness: WHO World Initiative. Moscow, 2003. P. 27–31 (In Russ.)].
11. Venkataswamy G., Lepkowski J.M., Ravilla T., Brilliant G.E., Shanmugham C.A., Vaidyanathan K., Tilden R.L. Rapid epidemiologic assessment of cataract blindness. The Aravind Rapid Epidemiologic Assessment Staff. *Int J Epidemiol.* 1989;18(4 Suppl 2):60–67. DOI: 10.1093/ije/18.supplement_2.s60
12. International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 118. Oxford: Pergamon Press, 2012. 322 p.
13. Ainsbury E.A., Dalke C., Hamada N., Benadjaoud M.A., Chumak V., Ginjaume M., Kok J.L., Mancuso M., Sabatier L., Struelens L., Thariat J., Jourdain J.R. Radiation-induced lens opacities: Epidemiological, clinical and experimental evidence, methodological issues, research gaps and strategy. *Environ Int.* 2021;146:106213. DOI: 10.1016/j.envint.2020.106213
14. Микрюкова Л.Д., Шалагинов С.А. Исследование офтальмопатологии у лиц, пострадавших в результате радиационных инцидентов на Южном Урале. *Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра)*. 2020;29(4):84–96. [Mikryukova L.D., Shalaginov S.A. Study of ophthalmopathology in persons affected by radiation incidents in the Southern Urals. Radiation and Risk (Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Register) = *Radiaziya i risk (Byulleten' Nacional'nogo radiacionno-epidemiologicheskogo registra)*. 2020;29(4):84–96 (In Russ.)]. DOI: 10.21870/0131-3878-2020-29-4-84-96
15. Azizova T.V., Hamada N., Grigoryeva E.S., Bragin E.V. Risk of various types of cataracts in a cohort of Mayak workers following chronic occupational exposure to ionizing radiation. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(12):1193–1204. DOI: 10.1007/s10654-018-0450-4
16. Mikryukova L.D., Akleyev A.V. Cataract in the chronically exposed residents of the Techa riverside villages. *Radiat Environ Biophys.* 2017;56(4):329–335. DOI: 10.1007/s00411-017-0702-9
17. Nakashima E., Neriishi K., Minamoto A. A reanalysis of atomic-bomb cataract data, 2000–2002: a threshold analysis. *Health Phys.* 2006;90(2):154–160. DOI: 10.1097/01.hp.0000175442.03596.63
18. Minamoto A., Taniguchi H., Yoshitani N., Mukai S., Yokoyama T., Kumagami T., Tsuda Y., Mishima H.K., Amemiya T., Nakashima E., Neriishi K., Hida A., Fujiwara S., Suzuki G., Akahoshi M. Cataract in atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol.* 2004;80(5):339–345. DOI: 10.1080/09553000410001680332
19. Worgul B.V., Kundiyev Y.I., Sergiyenko N.M., Chumak V.V., Vitte P.M., Medvedovsky C., Bakhanova E.V., Junk A.K., Kyrychenko O.Y., Musijachenko N.V., Shylo S.A., Vitte O.P., Xu S., Xue X., Shore R.E. Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures. *Radiat Res.* 2007;167(2):233–243. DOI: 10.1667/rr0298.1
20. Little M.P., Cahoon E.K., Kitahara C.M., Simon S.L., Hamada N., Linet M.S. Occupational radiation exposure and excess additive risk of cataract incidence in a cohort of US radiologic technologists. *Occup Environ Med.* 2020;77(1):1–8. DOI: 10.1136/oemed-2019-105902
21. Report of the sixth meeting of the WHO programmer advisory group on the prevention of blindness. PBL 85.10.WHO, 1985.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

ФГБУН «Уральский научно-практический Центр радиационной медицины» Федерального медико-биологического агентства
Микрюкова Людмила Дмитриевна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
ул. Воровского, 68а, Челябинск, 454141, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-6269-5114

ABOUT THE AUTHOR

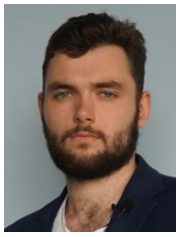
Urals Research Center for Radiation Medicine
Mikryukova Ludmila D.
PhD, senior research officer
Vorovskogo str., 68A, Chelyabinsk, 454141, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-6269-5114

ISSN 1816-5095 (print); ISSN 2500-0845 (online)
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-931-938

поступила 07.09.22
was received 07.09.22

Ретроспективный анализ результатов и причин сквозной кератопластики нативным донорским материалом в условиях многопрофильной больницы (на примере МГОЦ ГБУЗ «ГКБ им. Боткина» ДЗМ)






Г.Ш. Аржиматова Э.А. Салихов М.Ю. Шемякин А.И. Ибраимов

Московский городской офтальмологический центр (МГОЦ) ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы
2-й Боткинский пр-д, 5, Москва, 125284, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ **Офтальмология. 2022;19(4):931–938**

Сквозная кератопластика (СКП) — операция выбора при ургентных и плановых патологических состояниях роговицы. МГОЦ ГКБ им. С.П. Боткина (совместно с Московским координационным центром органного донорства (МКЦОД)) в течение последних пяти лет (2018–2022 гг.) осуществляет пересадку роговицы с использованием нативного донорского материала. В доступных литературных источниках нам не удалось найти публикации, посвященные проведению СКП нативным донорским материалом в условиях многопрофильной больницы. В настоящей публикации проведен анализ собственного опыта проведения сквозной пересадки роговицы нативным донорским материалом за период с 2018 по 2022 г.

Ключевые слова: сквозная кератопластика, трансплантация роговицы, болезнь трансплантата, нативная донорская роговица, многопрофильная больница

Для цитирования: Аржиматова Г.Ш., Салихов Э.А., Шемякин М.Ю., Ибраимов А.И. Ретроспективный анализ результатов и причин сквозной кератопластики нативным донорским материалом в условиях многопрофильной больницы (на примере МГОЦ ГБУЗ «ГКБ им. Боткина» ДЗМ). *Офтальмология.* 2022;19(4):931–938. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-931-938

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

Конфликт интересов отсутствует

CC BY 4.0

Retrospective Analysis of the Results and Causes of Penetrating Keratoplasty with Native Donor Material in a Multidisciplinary Hospital (Along the Example of MCOC Botkin Hospital)

G.Sh. Arzhimatova, E.A. Salikhov, M.Y. Shemyakin, A.I. Ibraimov

Moscow City Ophthalmological Center (MCOC) "Botkin Hospital"
2nd Botkin travel, 5, Moscow, 125284, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):931–938

Penetrating keratoplasty (PC) is an operation of choice for urgent and planned conditions of the pathologic cornea. Moscow City Ophthalmological Center "Botkin Hospital" together with the Moscow Coordination Center for Organ Donation) over the past five years, has been performing corneal transplants using native donor material. In the available literature sources, we could not find publications devoted to conducting PC with native donor material in a multidisciplinary hospital. This publication analyzes our own experience of end-to-end corneal transplantation with native donor material for the period from 2018 to 2022.

Keywords: penetrating keratoplasty, corneal transplantation, graft disease, native donor cornea, multidisciplinary hospital

For citation: Arzhimatova G.Sh., Salikhov E.A., Shemyakin M.Yu., Ibraimov A.I. Retrospective Analysis of the Results and Causes of Penetrating Keratoplasty with Native Donor Material in a Multidisciplinary Hospital (Along the Example of MCOC Botkin Hospital). *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(4):931–938. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-931-938

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

There is no conflict of interests

АКТУАЛЬНОСТЬ

Сквозная кератопластика (СКП) — операция выбора при ургентных и плановых патологических состояниях роговицы, сопровождающихся либо потерей ее целостности (перфорация при язвах и травмах), либо полной или частичной потерей прозрачности ее слоев (бельмо, исход кератоконуса, дистрофии, дегенерации) [1–3]. Результатом СКП может быть либо прозрачное приживление донорской роговицы, либо болезнь трансплантата (БТ), сопровождающаяся потерей его прозрачности или целостности. Многие авторы используют в своих публикациях термин кератопластика «высокого риска», отражающий проведение СКП у контингента пациентов с заранее прогнозируемым высоким риском БТ [1, 4–8]. Б.Э. Малюгин и соавт. указывают, что с каждой последующей рекератопластикой риски развития БТ увеличиваются [1].

МГОЦ ГКБ им. С. П. Боткина (совместно с Московским координационным центром органного донорства (МКЦОД)) в течение последних пяти лет (2018–2022 гг.) осуществляет пересадку роговицы с использованием нативного донорского материала. Несмотря на разносторонний отечественный опыт сквозной трансплантации роговицы, он в последние десять лет в основном сводится к использованию консервированной ткани роговицы [1, 4, 5, 9], тогда как нативная роговица используется крайне редко [10].

В доступных литературных источниках нам не удалось найти публикации, посвященные проведению СКП нативным донорским материалом в условиях многопрофильной больницы. Вышесказанное определило цель настоящей публикации — обобщение и анализ собственного опыта проведения сквозной пересадки роговицы нативным донорским материалом за период с 2018 по 2022 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективном когортном клиническом исследовании нами проанализированы данные 358 хирургических вмешательств (изолированная СКП и СКП с реконструктивным компонентом, одномоментная экстракапсулярная экстракция катаракты и имплантация мягкой интраокулярной линзы; одномоментная реконструкция передней камеры при склеральной фиксации ИОЛ, эксплантация ИОЛ и пластика радужки), проведенных у 302 пациентов на базе МГОЦ ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» ДЗМ за период с 2018 по 2022 г. Диапазон исходной максимально корригированной остроты зрения составил в данной когорте от светопроекции до 0,05. Проанализированы следующие показатели: первичный диагноз; виды операций, исходы трансплантации роговицы (прозрачное приживление или БТ). Все операции были выполнены двумя хирургами: руководителем МГОЦ кандидатом медицинских наук, доцентом Г.Ш. Аржиматовой и заведующим отделением кандидатом медицинских наук Э.А. Салиховым.

Анатомический результат трансплантации роговицы оценивали как прозрачное приживление или непрозрачное (несостоятельность трансплантата или БТ) спустя 12 месяцев после проведенной операции. Несостоятельность трансплантата (БТ) определяли (в момент ежемесячного осмотра) при потере центральной прозрачности трансплантата, истончении до десцеметовой мембраны с угрозой перфорации.

Исходно сыворотку крови доноров исследовали на наличие возбудителей сифилиса, а также вирусов иммунодефицита человека, гепатитов В и С. Для экспертизы донорской роговицы определяли показатель трансплантабельности роговицы по классификации С.А. Борзенка[1], а также плотность эндотелиальных клеток (ПЭК) с помощью эндотелиального микроскопа «Topcon SP-1P» (пр-во «Topcon», Япония). Весь донорский материал имел показатели «3-А» и «3-В», а также ПЭК не менее 2200 кл/мм^2. Срок хранения донорских роговиц в условиях гипотермии составлял от 12 до 18 часов.

В раннем и позднем послеоперационном периоде все пациенты в течение 1 месяца получали антибактериальную (левофлоксацин 0,5 % 4 раза в день), противовоспалительную (дексаметазон 0,1 % 6 раз в день со снижением кратности инстилляций в течение одного года), корнеопротективную и слезозаместительную терапию. В качестве базового корнеопротектора использовали препарат «ХИЛОПАРИН-КОМОД®» («УРСАФАРМ Арцнаймиттель ГмбХ», Германия) в течение всего срока наблюдения, пролонгированно, в частых инстилляциях — 6–8 раз в сутки). Гепарин, входящий в состав данного препарата, обладает действием, потенцирующим необходимый в послеоперационном периоде СКП антиангиогенный эффект дексаметазона [11, 12].

Статистическая обработка была выполнена с помощью лицензионного пакета IBM SPSS Statistic 26.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 285 глазах (80 %, *n* = 358) СКП проведена однократно и завершилась прозрачным приживлением, в остальных 73 случаях (20 %, *n* = 358) операция завершилась прозрачным приживлением только после рекератопластики — после второй кератопластики — в 65, после третьей кератопластики — в 7 случаях, и в одном случае для достижения оптического результата пришлось провести четвертую пересадку роговицы. Вышеуказанные данные суммированы на рисунке 1.

При анализе причин проведения СКП все операции были разделены на однократно проведенные и повторные (рекератопластика). Среди однократно прооперированных 285 глаз структура причин (исходных диагнозов) для проведения изолированной трансплантации либо трансплантации роговицы с реконструктивным компонентом была представлена следующими нозологиями (в порядке убывания частот): язва роговицы 87 глаз (30 %, *n* = 285); эпителиально-эндотелиальная дистрофия (ЭЭД) — 77 глаз (27 %, *n* = 285); бельмо



Рис. 1. Результаты трансплантаций роговицы (*n* = 358)

Fig. 1. Corneal transplantation results (*n* = 358)



Рис. 2. Диагнозы пациентов, которым была выполнена однократная кератопластика (*n* = 285)

Fig. 2. Prevalence of initial diagnoses of patients who underwent single keratoplasty (*n* = 285)

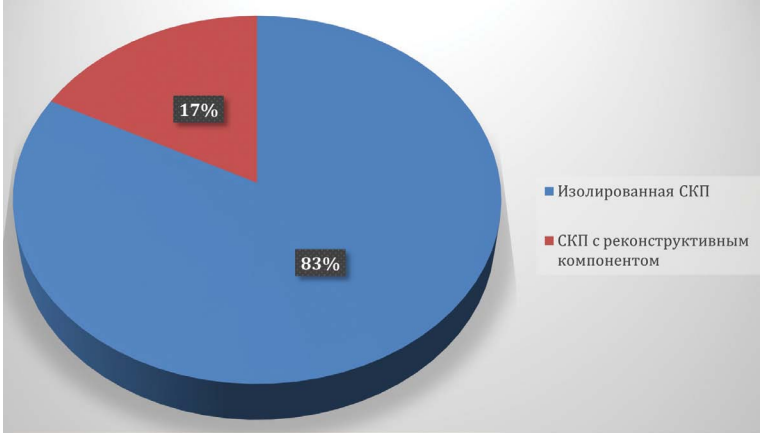


Рис. 3. Удельный вес изолированных СКП и СКП с реконструктивным компонентом (*n* = 358)

Fig. 3. Ratio of isolated PC and PC with reconstructive component (*n* = 358)

[1] Борзенок С.А. Медико-технологические и методологические основы эффективной деятельности глазных тканевых банков России в обеспечении операций по сквозной трансплантации роговицы: дис. … д-ра мед. наук, М., 2008.

Таблица 1. Диагнозы пациентов, которым была выполнена однократная кератопластика (n = 285)

Table 1. Prevalence of initial diagnoses of the patients who underwent single keratoplasty (n = 285)

Клинические диагнозы / Clinical diagnoses	Количество случаев / Number of cases	Доля, % / Part, %
Язва роговицы / Corneal ulcer	87	30
ЭЭД / EED	77	27
Бельмо роговицы / Corneal scar	62	22
Кератоконус / Keratoconus	40	14
Наследственные дистрофии роговицы / Hereditary corneal distrophies	19	7
Всего / Total	285	100

роговицы — 62 глаза (22 %, n = 285); кератоконус — 40 глаз (14 %, n = 285) и, наконец, наследственные дистрофии роговицы 19 глаз (7 %, n = 285). В отношении клинических диагнозов язвы роговицы, ЭЭД, бельма роговицы и кератоконуса необходимо отметить особую тяжесть течения указанных патологий. Диагноз «язва роговицы» был представлен обширными инфекционными и аутоиммунными язвами с угрозой перфорации (67 пациентов) или развившейся перфорацией (20 случаев), гипопионом в передней камере (наблюдался и при угрозе перфорации, и без таковой, 42 случая), в 9 случаях язвенный дефект достигал зоны лимба, что привносило дополнительные сложности, касающиеся интраоперационной тактики. Примеры язвы роговицы с перфорацией или ее угрозой представлены на рисунках 4–8. СКП проводили пациентам с ЭЭД IV–V стадий (по классификации В.В. Волкова и М.М. Дронова[2]), примеры биомикроскопической картины оперируемой нами ЭЭД представлены на рисунках 10–13. Контингент пациентов с бельмами роговицы включал постинфекционные, посттравматические и постожоговые васкуляризованные бельма роговицы

[2] Дронов М.М. Глубокая дистрофия роговой оболочки и методы ее лечения: автореф. дис. … канд. мед. наук. Л., 1978.



Рис. 4. Язва роговицы, гипопион

Fig. 4. Corneal ulcer, hypopion

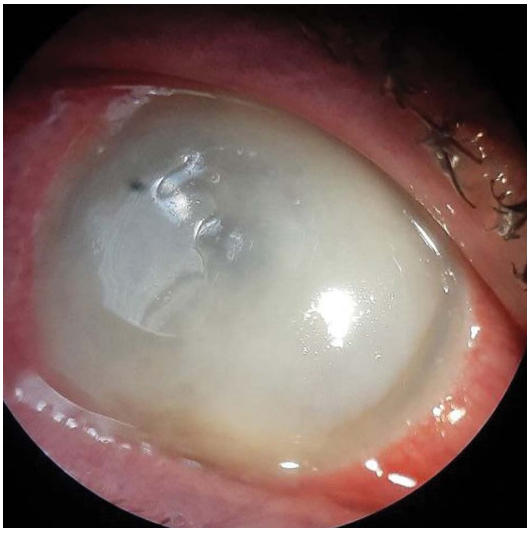


Рис. 5. Язва роговицы, гипопион

Fig. 5. Corneal ulcer, hypopion

Таблица 2. Распределение однократных и повторных СКП в зависимости от причины (исходного диагноза) (n = 358)

Table 2. Distribution of single and repeated PC depending on the cause (initial diagnosis) (n = 358)

Клинический диагноз / Clinical diagnosis	Однократная СКП, (% прозрачного приживления) / Single PC, % of transparent grafting	Повторные СКП / Repeated PC			Повторные СКП, итого (% прозрачного приживления) / Repeted PC, total, % of treansparent grafting	Итого / Total
		Вторая СКП / second	Третья СКП / third	Четвертая СКП / fourth		
Бельмо роговицы / Corneal graft	62 (76 %)	17	3	-	20 (24 %)	82 (100 %)
Наследственные дистрофии роговицы / Hereditary corneal distrophy	19 (79 %)	5	-	-	5 (21 %)	24 (100 %)
Кератоконус / Keratoconus	40 (98 %)	1	-	-	1 (2 %)	41 (100 %)
ЭЭД / EED	77 (89 %)	9	1	-	10 (11 %)	87 (100 %)
Язва роговицы / Corneal ulcer	87 (70 %)	33	3	1	37 (30 %)	124 (100 %)
Итого / Total	285 (80 %)	65	7	1	73 (20 %)	358 (100 %)

Примечание: зеленым цветом в таблице выделены ячейки, содержащие статистические данные в отношении повторных трансплантаций роговицы, причиной которой был уже не первичный диагноз, а БТ.
Note: Cells highlighted in green in the table contain statistical data on repeated corneal transplants, the cause of which was no longer the primary diagnosis, but BT.

(рис. 14, 15). И, наконец, пациенты с кератоконусом представляли собой группу кератоконуса крайних степеней — III–IV, в анализ вошли также три случая проведения СКП после исхода острого гидропса роговицы (пример на рисунках 16а и б). Вышеуказанные данные суммированы в таблице 1 и отражены на рисунке 2.

Все повторные трансплантации роговицы (n = 73) проводили по причине БТ, при этом, безусловно, у каждого пациента учитывался исходный первичный диагноз. Все однократные и повторные операции были проанализированы в зависимости от первичного диагноза, данные суммированы в таблице 2.

Как можно отметить, наибольшие доли прозрачного приживления уже при однократной пересадке роговицы наблюдаются при кератоконусе и ЭЭД (98 и 89 % соответственно), среднее положение занимают случаи «наследственных дистрофий» роговицы (79 %), и, наконец, при язве роговицы и бельме прозрачного приживления удается достичь с первой пересадки роговицы реже всего (68 и 76 % соответственно) по сравнению с другими исходными диагнозами. Если рассматривать доли прозрачного приживления после рекератопластик, то в соответствии с вышеизложенным лидерами по числу повторных пластик являются пациенты с диагнозами «бельмо роговицы» и «язва роговицы», то есть те ситуации, когда факторы формирования болезни трансплантата сохраняют свою активность и после замены роговицы реципиента (примеры болезни трансплантата при первичном диагнозе «язва роговицы» приведены на рисунках 8, 9). К таким факторам

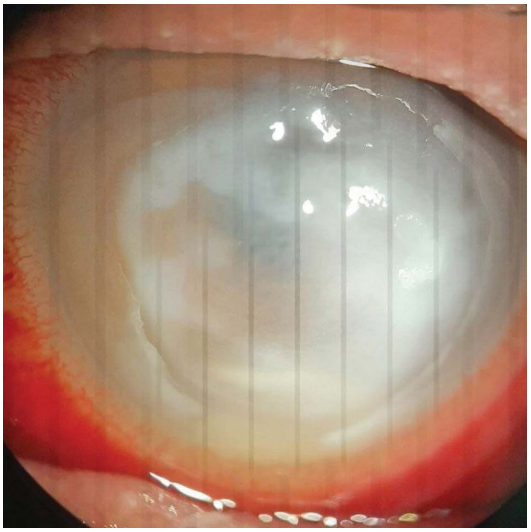


Рис. 6. Язва роговицы, гипопион

Fig. 6. Corneal ulcer, hypopion

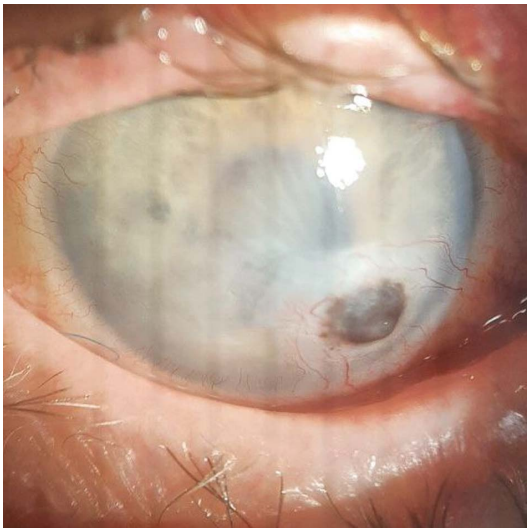


Рис. 7. Язва роговицы с перфорацией, тампонада дефекта радужкой

Fig. 7. Corneal ulcer with perforation, tamponade of the defect by the iris

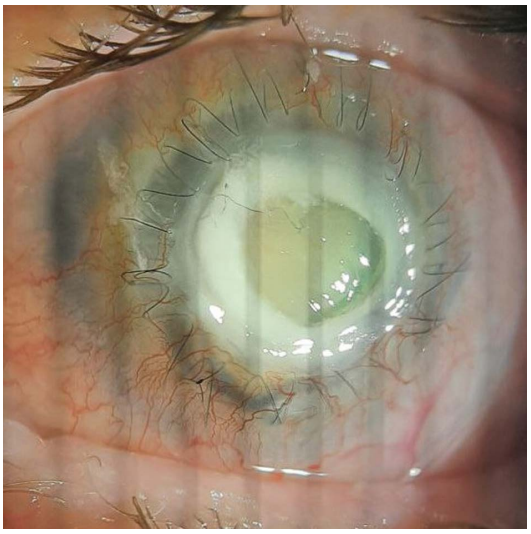


Рис. 8. Болезнь трансплантата, язва трансплантата, фрагменты хрусталика в язвенном дефекте

Fig. 8. Corneal transplant rejection, transplant ulcer, fragments of the lens in the ulcer

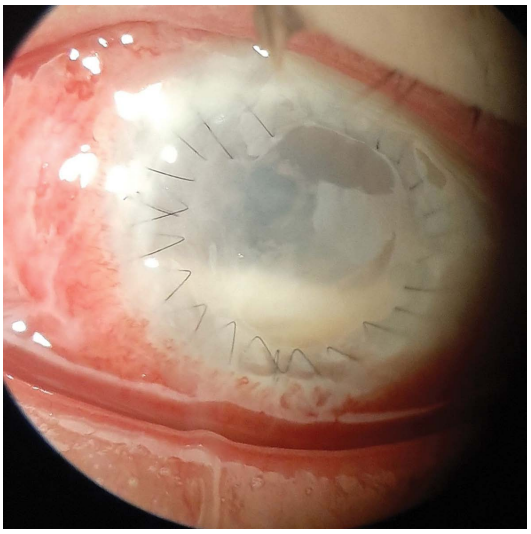


Рис. 9. Болезнь трансплантата, гипопион. Состояние после СКП, проведенной по причине гнойной язвы роговицы с гипопионом

Fig. 9. Corneal transplant rejection, hypopyon. Condition after PKP performed due to purulent corneal ulcer with hypopyon

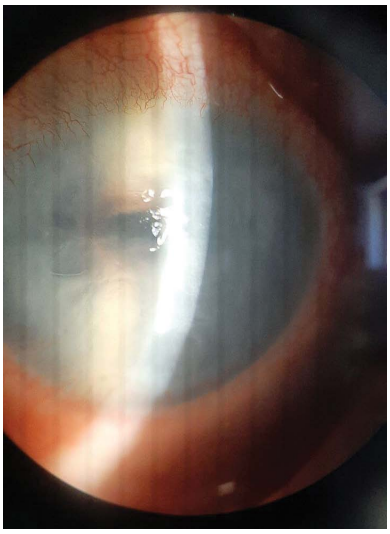


Рис. 10. Эпителиально-эндотелиальная дистрофия роговицы, 5-я стадия (по классификации В.В. Волкова и М.М. Дронова)

Fig. 10. Epithelial-endothelial dystrophy of the cornea, stage 5 (according to the classification of V.V. Volkov and M.M. Dronov)



Рис. 11. Эпителиально-эндотелиальная дистрофия роговицы, 4-я стадия (по классификации В.В. Волкова и М.М. Дронова)

Fig. 11. Epithelial-endothelial dystrophy of the cornea, stage 4 (according to the classification of V.V. Volkov and M.M. Dronov)

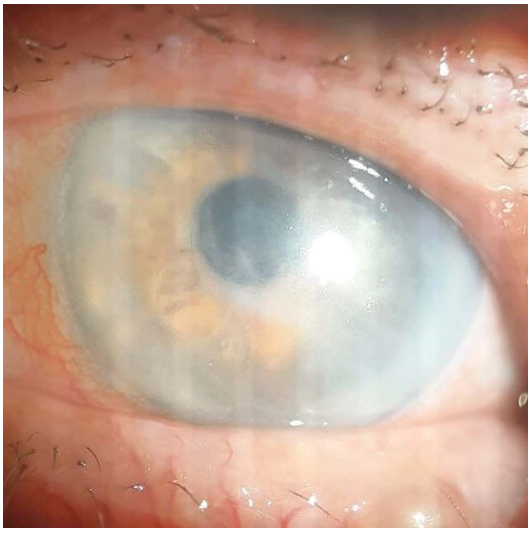


Рис. 12. Эпителиально-эндотелиальная дистрофия роговицы, 4-я стадия (по классификации В.В. Волкова и М.М. Дронова)

Fig. 12. Epithelial-endothelial dystrophy of the cornea, stage 4 (according to the classification of V.V. Volkov and M.M. Dronov)

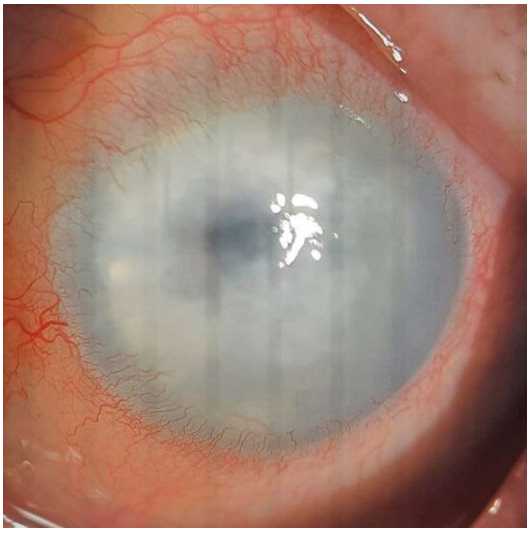


Рис. 13. Эпителиально-эндотелиальная дистрофия роговицы, 5-я стадия (по классификации В.В. Волкова и М.М. Дронова)

Fig. 13. Epithelial-endothelial dystrophy of the cornea, stage 5 (according to the classification of V.V. Volkov and M.M. Dronov)

можно отнести аутоиммунные реакции, злокачественную васкуляризацию трансплантата, латентно протекающие коморбидные заболевания лор-органов, полости рта (кариес) и др. Столь существенная разница в долях успешного прозрачного приживления между случаями с разными исходными офтальмологическими диагнозами заставляет задуматься над разработкой отдельных подходов (лечебно-диагностических алгоритмов) для разных категорий пациентов, направляемых на трансплантацию роговицы с конечной целью сведения к минимуму повторных операций. Для достижения этой цели и выявления скрыто протекающих коморбидных заболеваний у пациентов с заболеваниями роговицы с учетом возможностей многопрофильного стационара и консультативных отделений ГБУЗ «ГКБ им С.П. Боткина» ДЗМ представляется целесообразным привлечение смежных специалистов и диагностических ресурсов: отоларингологов, инфекционистов, рентгенологов, врачей-лаборантов.

Среди 358 операций 297 (83 %, n = 358) включали процедуру только сквозной замены роговицы, на долю комбинированных операций (СКП с реконструктивным компонентом) пришлось 62 (17 %, n = 358) хирургических вмешательства (рис. 3). Таким образом, примерно

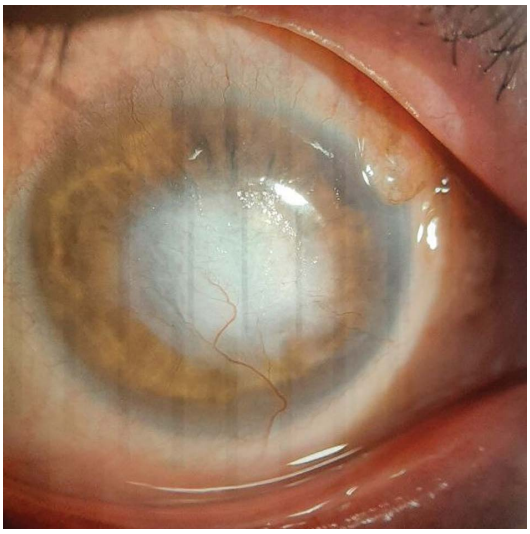


Рис. 14. Бельмо роговицы с васкуляризацией

Fig. 14. Corneal opacity with vascularization

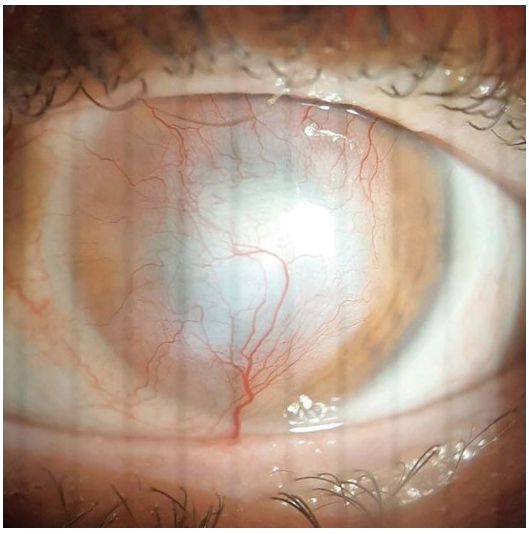


Рис. 15. Бельмо роговицы с васкуляризацией

Fig. 15. Corneal opacity with vascularization

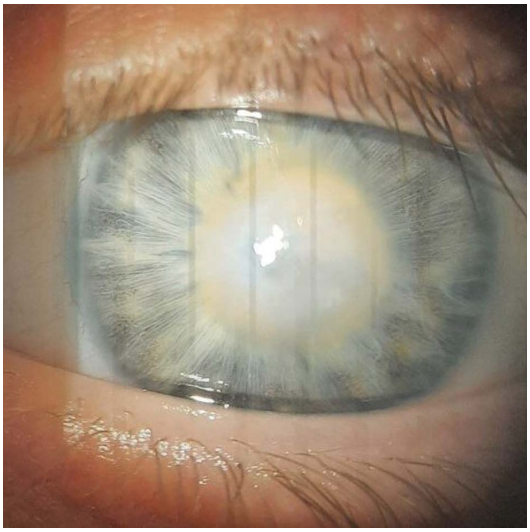


Рис. 16. а) Исход острого кератоконуса, десцеметоцеле (угроза перфорации)

Fig. 16. a) Outcome of acute keratoconus, descemetocele (threat of perforation)



Рис. 16. б) Увеличение предыдущего снимка: исход острого кератоконуса, десцеметоцеле (угроза перфорации)

Fig. 16. b) Enlargement of the previous image: the outcome of acute keratoconus, descemetocele (threat of perforation)

у каждого пятого пациента, помимо замены роговицы/непрозрачного трансплантата, проводились оптико-реконструктивные манипуляции в переднем отделе глаза, требующие от офтальмохирурга навыков реконструктивной оптической хирургии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный ретроспективный анализ 358 случаев сквозной кератопластики позволил сделать следующие выводы.

1. Совокупная доля прозрачного приживления трансплантата в рассматриваемой когорте составила 80 %, 285 случаев (n = 358), остальные случаи пересадки роговицы приходятся на повторные операции (73 случая, 20 %, n = 358). Столь значимый процент повторных пластик можно объяснить тяжестью исходных состояний, которые явились непосредственными причинами потери прозрачности/целостности роговицы и привели в итоге к проведению СКП.

2. Непосредственной причиной повторных трансплантаций роговицы является болезнь трансплантата, при этом наиболее частыми исходными диагнозами в случаях повторных пластик являются бельмо роговицы и язва роговицы. Наличие длительно действующих патологических факторов, которые сохраняют свое влияние даже после первичной кератопластики, диктует необходимость разработки отдельных алгоритмов ведения таких пациентов на до-, интра- и постгоспитальном этапе.

3. Высокий процент СКП с реконструктивным компонентом в рассматриваемой когорте — 62 случая (17 %, *n* = 358) отражает долю исходно тяжелых для интраоперационной тактики случаев. Не исключено, что именно комбинированная оптико-реконструктивная хирургия повышает долю повторных пластик в силу тяжести состояния в переднем сегменте глаза. Планируемый дальнейший детальный анализ проведенных хирургических вмешательств поможет прояснить данное предположение.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Аржиматова Г.Ш. — научное редактирование.
Салихов Э.А. — научное редактирование.
Шемякин М.Ю. — сбор литературы, обработка материала, написание текста, обработка иллюстраций.
Ибраимов А.И. — сбор литературы, обработка материала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Малюгин Б.Э., Сахнов С.Н., Мясникова В.В. Анализ результатов сквозной трансплантации роговицы в ретроспективном когортном исследовании. *Офтальмохирургия.* 2021;4:12–20. [Malyugin B.E., Sakhnov S.N., Myasnikova V.V. Analysis of the results of end-to-end corneal transplantation in a retrospective cohort study. Офтальмохирургия = *Oftal'mokhirurgiya.* 2021;4:12–20 (In Russ.)]. DOI: 10.25276/0235-4160-2021-4-12-20
2. 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;11(1):11-14. [A. Yu. Slonimsky, Yu. B. Slonimsky, S. S. Long End-to-end corneal transplantation in purulent processes of the anterior segment of the eyeball. *Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology = Rossijskij medicinskij zhurnal. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2010;11(1):11-14. (in Russ.)]
3. Слонимский Ю.Б., Слонимский А.Ю. Hydrops corneae. Дифференциальная диагностика и лечение. *Вестник Оренбургского государственного университета.* 2014;12(173):276–281. [Slonimsky Yu.B., Slonimsky A.Yu. Hydrops corneae. Differential diagnosis and treatment. Annals of Orenburg State University = *Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2014;12(173):276–281 (In Russ.)].
4. Нероев В.В., Балацкая Н.В., Ченцова Е.В. Особенности локальной и системной продукции провоспалительных, хемоаттрактантных медиаторов и сосудистых факторов роста при пересадках роговицы высокого риска. *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2021;1:20–28. [Neroev V.V., Balatskaya N.V., Chentsova E.V. Features of local and systemic production of proinflammatory, chemoattractant mediators and vascular growth factors in high-risk corneal transplants. Immunopathology, allergology, infectology = *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2021;1:20–28 (In Russ.)]. DOI: 10.14427/jipai.2021.1.20
5. Миронкова Е.А., Демкин В.В., Слепова О.С. Диагностика и роль ВГЧ-6 инфекции при кератопластике высокого риска. *Российский офтальмологический журнал.* 2012;5(3):30–33. [Mironkova E.A., Demkin V.V., Slepova O.S. Diagnosis and role of HCV-6 infection in high-risk keratoplasty. Russian Ophthalmological Journal = *Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2012;5(3):30–33 (In Russ.)].
6. Борзенок С.А., Тонаева Х.Д., Онищенко Н.А., Комах Ю.А. Индукция локальной иммунной толерантности с помощью лимбальной сотрансплантации при кератопластике высокого риска (обзор литературы). *Офтальмохирургия.* 2011;2:85–88. [Borzenok S.A., Tonaeva H.D., Onishchenko N.A, Komakh Yu.A. Induction of local immune tolerance by limbal transplantation in high-risk keratoplasty (literature review). Ophthalmosurgery = *Oftal'mokhirurgiya.* 2012;5(3):30–33 (In Russ.)].
7. Zazzo A.D., Kheirkhah A., Abud T.B., Goyal S., Dana R. Management of Highrisk Corneal Transplantation. *Surv Ophthalmol.* 2017;62(6):816–827. DOI: 10.1016/j.survophthal.2016.12.010
8. Armitage W.J., Goodchild C., Griffin M.D., Gunn D.J., Hjortdal J., Lohan P., Murphy C., Pleyer U., Ritter T., Tole D.M., Vabres B High-risk Corneal transplantation: recent developments and future possibilities. *Transplantation.* 2019;103(12):2468–2478. DOI: 10.1097/TP.0000000000002938
9. Борзенок С.А., Комах Ю.А., Мороз З.И. Роль тканевого глазного банка в трансплантации роговицы. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2007;8:20–25. [Borzenko S.A., Komakh Yu.A., Moroz Z.I. The role of the tissue eye bank in corneal transplantation. Annals of the Russian academy of medical sciences = *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk.* 2007;8:20–25 (In Russ.)].
10. Куликов А.Н., Чурашов С.В., Березин Р.Д. Первый опыт кератопластики с фемтосопровождением и использованием нативного донорского материала. *Современные технологии в офтальмологии.* 2017;6:230–232. [Kulikov A.N., Churashov S.V., Berezin R.D. The first experience of keratoplasty with femtosupportment and use of native donor material. Modern technologies in ophthalmology = *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii.* 2017;6:230–232 (In Russ.)].
11. Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Слонимский Ю.Б., Слонимский А.Ю., Е.А. Клещева, 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., Slonimsky A.Yu., E.A. Kleshcheva, Mezentseva M.V. New properties of a tear substitute containing heparin in vitro (potential antiviral and anti-inflammatory effect). Ophthalmology = *Oftal'mologiya.* 2018;15(2):182–188 (In Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2018-2-182-188
12. Folkman J., Shing Y. Control of angiogenesis by heparin and other sulfated polysaccharides. Adv *Exp Med Biol.* 1992;313:355–364. DOI: 10.1007/978-1-4899-2444-5_34

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Московский городской офтальмологический центр (МГОЦ) ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы
Аржиматова Гульжиян Шевктовна
кандидат медицинских наук, доцент, руководитель МГОЦ
2-й Боткинский пр-д, 5, Москва, 125284, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0001-9080-3170

Московский городской офтальмологический центр (МГОЦ) ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы
Салихов Эльдар Амирович
кандидат медицинских наук, заведующий офтальмологическим отделением № 60 МГОЦ
2-й Боткинский пр-д, 5, Москва, 125284, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-7101-5782

Московский городской офтальмологический центр (МГОЦ) ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы
Шемякин Матвей Юрьевич
врач-офтальмолог офтальмологического отделения № 64 МГОЦ
2-й Боткинский пр-д, 5, Москва, 125284, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0003-1537-1405

Московский городской офтальмологический центр (МГОЦ) ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы
Ибраимов Алим Ислямович
врач-офтальмолог офтальмологического отделения № 60 МГОЦ
2-й Боткинский пр-д, 5, Москва, 125284, Российская Федерация
https://orcid.org/0000-0002-9671-0837

ABOUT THE AUTHORS

Moscow City Ophthalmological Center (MCOC) "Botkin Hospital"
Arzhimatova Gulzhiyan Sh.
PhD, Associate Professor, head of the Moscow State Medical Center
2nd Botkin travel, 5, Moscow, 125284, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0001-9080-3170

Moscow City Ophthalmological Center (MCOC) "Botkin Hospital"
Salikhov Eldar A.
PhD, head of Ophthalmology department No. 60
2nd Botkin travel, 5, Moscow, 125284, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-7101-5782

Moscow City Ophthalmological Center (MCOC) "Botkin Hospital"
Shemyakin Matvey Yu.
ophthalmologist of the Ophthalmological department No. 64
2nd Botkin travel, 5, Moscow, 125284, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0003-1537-1405

Moscow City Ophthalmological Center (MCOC) "Botkin Hospital"
Ibraimov Alim I.
ophthalmologist of the Ophthalmological department No. 60
2nd Botkin travel, 5, Moscow, 125284, Russian Federation
https://orcid.org/0000-0002-9671-0837

БЕРЕЖНО ЗАЩИТИМ ТО,
ЧТО ДАЛА ПРИРОДА







Информация для медицинских и фармацевтических работников

АО «АКРИХИН», 142450, Московская область, Ногинский район, Старая Купавна, улица Кирова, дом 29
Тел.: +7 (495) 702-95-06, факс: +7 (495) 702-95-03, e-mail: info@akrikhin.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ЕКАТЕРИНБУРГСКИЙ ЦЕНТР
МНТК «МИКРОХИРУРГИЯ ГЛАЗА»
СОЗВЕЗДИЕ ПРОФЕССИОНАЛОВ



WETLAB

6–17 марта, 3–14 апреля 2023

КУРСЫ «СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ХИРУРГИИ КАТАРАКТЫ. ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИЯ», 72 ч
в 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.

Заявку направляйте через сайт Центра:
https://www.eyeclinic.ru/specialist/obuchenie/zayavka-na-obuchenie/
Екатеринбургский центр МНТК «Микрохирургия глаза»
620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. Академика Бардина, 4а.
2310167@mail.ru **www.eyeclinic.ru**

Лицензия на образовательную деятельность 90ЛО1 0009411 (рег. № 2348) от 19.08.2016
ФГБУ ВО «УГМУ» МЗ РФ.

SENJU

Японская фармацевтическая компания
представляет в России свои
офтальмологические препараты



Японское качество.
Для уверенного взгляда в будущее.

НАКВАН®
Капли глазные 0,09%

НПВС, действующее вещество - Бромфенак (капли глазные)

КАТАЛИН®
ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ РАСТВОР

Антикатарактный препарат, действующее вещество - Пиреноксин (офтальмологический раствор)



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

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)

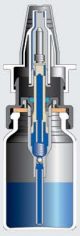
BAUSCH + Health



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

BAUSCH+ Health



БАД НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Поддержка сетчатки с добавлением троксерутина для укрепления сосудов глаз



Визлея –

европейский БАД с удачным сочетанием троксерутина, витаминов группы В и Омега-3 жирных кислот для здоровья глаз

Помимо каротиноидов — лютеина и зеаксантина, витаминов-антиоксидантов Е и С, селена, цинка и меди, в состав БАД к пище Визлея входят троксерутин, а также витамины группы В*:

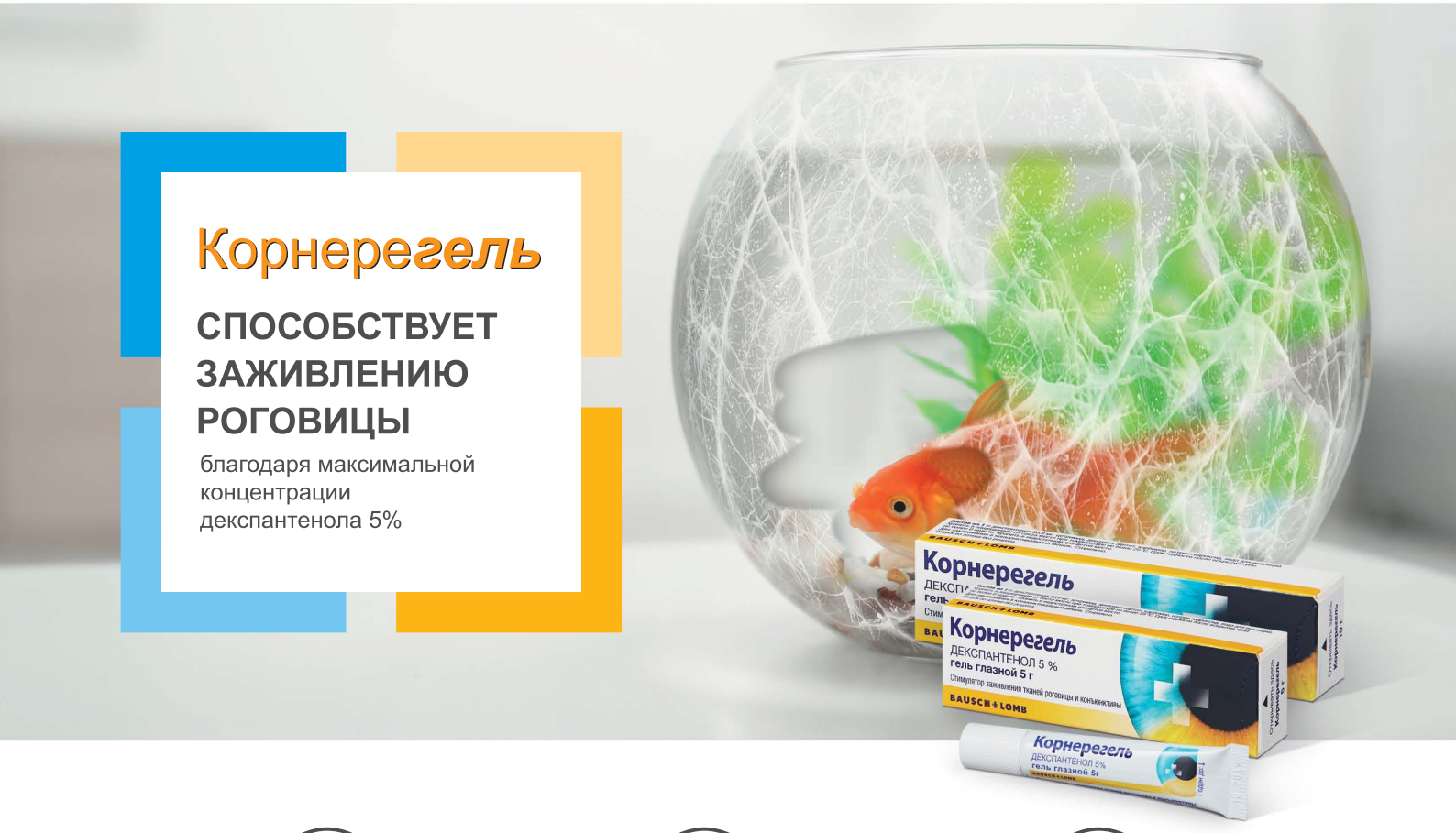
- Витамины группы В необходимы для протекания нормальных метаболических процессов в тканях и клетках глаза[1]
- Троксерутин позволяет укрепить сосудистую стенку и снизить ее проницаемость[1]

ДС №МГ RU.001.П4686 от 11.03.2022, СГР №RU.77.99.88.003.R.001828.05.21 от 27.05.2021.

* Витамины группы В в составе БАД к пище Визлея: В1, В2, ниацин, В6, фолиевая кислота, В12 (листок-вкладыш).
[1] Листок-вкладыш (инструкция) к БАД к пище Визлея.

RUS-OPH-OCU-VIZ-12-2021-3303

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 (Бржеский В. В., Егорова Г. Б., Егоров Е. А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности. Клиника, диагностика, лечение. ГЭОТАР-Медиа. 2016. С. 360, 368). [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

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

ОФТОЛИК®

ПОМОГАЕТ ВКЛЮЧИТЬ ЗРЕНИЕ на МАКСИМУМ





Увлажняющие глазные капли[1]

- Устраняет сухость и раздражение, увлажняет поверхность глаза[1]
- Оказывает защитное действие на роговицу[1]
- Повышает стабильность слезной пленки[1]

Витамины для глаз и мозга[2]

- Питательная поддержка всей зрительной системы, включая мозг[2]
- Насыщенный специализированный комплекс из **17 активных** компонентов[2]

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

ВИТАМИНЫ ДЛЯ ГЛАЗ И МОЗГА. БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПРЕПАРАТОМ

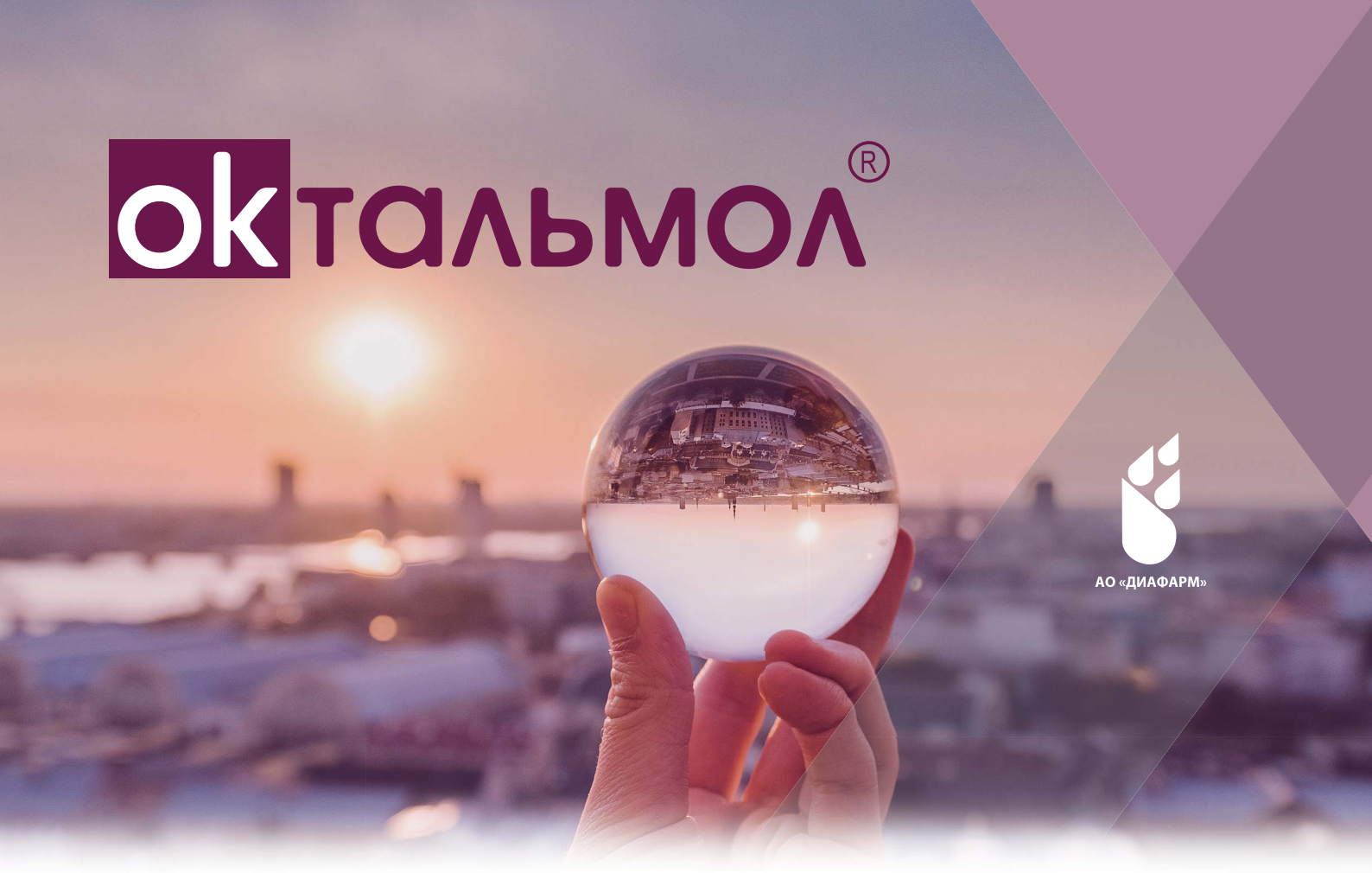
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

1. Инструкции по медицинскому применению препаратов Офтолик/Офтолик БК. Государственный реестр лекарственных средств https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx от 05.12.2022 г.

2. Лист-вкладыш БАД Витамины для глаз Офтолик® СОГР № RU.77.99.11.003.R.000330.02.20 от 10.02.2020 г.

SENTISS

октальмол®



АО «ДИАФАРМ»



ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОНЪЮНКТИВИТОВ

ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ ПРОТИВОВИРУСНЫЙ ИММУНОМОДУЛЯТОР

- **ШИРОКИЙ СПЕКТР ДЕЙСТВИЯ:**
  ЭФФЕКТИВЕН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОНЪЮНКТИВИТОВ. ВСЕХ ФОРМ ОФТАЛЬМОГЕРПЕСА И КЕРАТИТОВ
- **УСИЛИВАЕТ ДЕЙСТВИЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ И АНТИБИОТИКОВ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ**
- **УСКОРЯЕТ РЕГЕНЕРАЦИЮ РОГОВИЦЫ**
- **НЕ СОДЕРЖИТ КОНСЕРВАНТОВ**

ХРАНИТЬ ПРИ КОМНАТНОЙ ТЕМПЕРАТУРЕ

ПО ВОПРОСАМ ЗАКУПКИ ОБРАЩАЙТЕСЬ
НА E-MAIL: INFO@DIAPHARM.PRO

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.

ФЛОАС МОНО

ОПТИМАЛЬНЫЙ БАЛАНС СИЛЫ И ДЕЛИКАТНОСТИ

ФЛОАС МОНО – уникальный для России[1] стероид **с оптимальным профилем эффективности и безопасности:** обладает выраженным противовоспалительным действием[2] с меньшим риском офтальмогипертензии[3]* и улучшает состояние глазной поверхности[4].



РУ: ЛП-008403

- Уникальная для России[1] молекула фторметолона с противовоспалительной эффективностью[2], доказанной многолетней международной клинической практикой[5]
- Применение фторметолона сопряжено со значимо меньшим риском офтальмогипертензии[3]*
- Способствует улучшению состояния глазной поверхности при лечении и профилактике синдрома "сухого глаза"[4]

*В сравнении с молекулой дексаметазона.

1. https://grls.rosminzdrav.ru/ от 24.10.22. 2. Kim J, Choi DC, Bae S, Choi DG, Lee JY. A Randomized Clinical Trial of Topical Diclofenac, Fluorometholone, and Dexamethasone for Control of Inflammation After Strabismus Surgery. J Ocul Pharmacol Ther. 2018;34(7):550-554. doi: 10.1089/jop.2018.0003. 3. Akingbehin A.O. Comparative study of the intraocular pressure effects of fluorometholone 0.1% versus dexamethasone 0.1%. Br J Ophthalmol. 1983;67(10):661-663. doi: 10.1136/bjo.67.10.661. 4. Yang CQ, Sun W, Gu YS. A clinical study of the efficacy of topical corticosteroids on dry eye. J Zhejiang Univ Sci B. 2006;7(8):675-678. doi: 10.1631/jzus.2006.B0675. 5. Инструкция по медицинскому применению препарата Флоас Моно®.

115432, МОСКВА, ПРОЕКТИРУЕМЫЙ 4062-Й ПРОЕЗД, Д. 6, СТР. 16, ЭТАЖ 4, КОМ. 12 WWW.SENTISS.RU ТЕЛ.: +7 (495) 229-7663 E-MAIL: SENTISS@SENTISS.RU

SENTISS

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Современная **ОФТАЛЬМОЛОГИЯ**

Северная ЗВЕЗДА
фармацевтическая компания

ПРОТИВОГЛАУКОМНЫЕ ПРЕПАРАТЫ



НПВП

МИДРИАТИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ

СОСУДОСУЖИВАЮЩЕЕ ПРОТИВООТЕЧНОЕ СРЕДСТВО

