

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY **IN RUSSIA**

Volume 21, Number 1 (March), 2024

Том 21, номер 1 (март), 2024 год



*Маска с инфракрасными видеокамерами для определения и записи движения
глазных яблок КАП ВИЗИОН (ООО «Криптомед»)*

*A mask with infrared video cameras to detect and record of the eyeballs
movement HSC VISION (Kriptomed LTD) (p. 141)*



**Собственные разработки
и продукты для
импортозамещения**

**Масштабное
биотехнологическое
производство**

**Партнерство с ведущими
научными центрами**

**Представительства
в России и за рубежом**

10 000+ **22**
единиц продукции года на рынке

5 000+ **11**
высококвалифицированных производственных
сотрудников площадок

**Группа компаний «Р-Фарм» –
один из лидеров инновационных
технологий здоровья**

«Р-Фарм» предлагает комплексные решения для системы здравоохранения и специализируется на исследованиях, разработке, производстве и коммерциализации лекарственных средств, лабораторного оборудования, медицинской техники, а также товаров для красоты и здоровья.

r-pharm.com

РЕКЛАМА



Р-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья



ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

Том 21, номер 1, 2024

Volume 21, Number 1, 2024

© 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, издателя:

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-rt.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.ophtalmojournal.com>,

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

Отпечатано в ООО «Издательство "Триада"»:

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

Российская Федерация.

Выход в свет: 27.03.2024.

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 Наталья 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, член-корреспондент РАН, 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

Том 21, номер 1, 2024

Volume 21, Number 1, 2024

© "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, Publisher:

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

Printed by Publishing House Triada, Ltd.
Address: 9, office 514, Tchaikovsky ave., Tver, 170034, Russian Federation.
Publication date: March 27, 2024.

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

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

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

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

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

IN RUSSIA

Том 21, номер 1, 2024

Volume 21, Number 1, 2024

ОБЗОРЫ

Ю.Н. Юсеф, Г.А. Осипян, Х. Храйстин, С.И. Анисимов, М. Журieh Клинические аспекты различных модификаций кросслинкинга роговичного коллагена	5
Л. Алхарки, А.Г. Матющенко Роль биохимических маркеров в катарактогенезе. Обзор литературы	16
В.Г. Лихванцева, С.Г. Капкова, С.И. Рычкова, В.И. Наумова Факторы риска прогрессирования неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации после хирургии катаракты	23
Ж.Г. Оганезова, В.В. Кадышев, Е.А. Егоров Генетическая эпидемиология первичной врожденной глаукомы в мире. Часть II	35
Р.Р. Файзрахманов, Э.Д. Босов, В.А. Богданова, Е.Е. Ваганова, О.Л. Сехина Морфофункциональные особенности пигментного эпителия сетчатки в норме и при возрастной макулярной дегенерации. Обзор литературы	44
Д.А. Хван, Г.А. Федяшев Аберрации высшего порядка — выбор оптимальной интраокулярной коррекции при хирургическом лечении катаракты. Обзор литературы	51
Р.Р. Файзрахманов, М.М. Шишкин, Е.А. Ларина, Е.Е. Ваганова, О.Л. Сехина Сроки применения перфторорганических соединений для тампонады витреальной полости после витрэктомии по поводу ретинальной отслойки сетчатки	58

ОФТАЛЬМОХИРУРГИЯ

А.Н. Куликов, С.В. Чурашов, Е.В. Даниленко, П.С. Воронков, Э.С. Головнева Особенности и исходы сквозной кератопластики при комбинированной оптико-реконструктивной хирургии боевой травмы глаза и ее осложнений	66
С.А. Абакаров, И.А. Лоскутов Клинические особенности при проникающих ранениях глаза с инородным телом, осложненных развитием эндофтальмита	74
А.В. Малышев, А.Ф. Тешев, А.С. Головин Новые подходы к хирургическому лечению пациентов с далекозашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии	82
И.А. Филатова, С.А. Шеметов, И.М. Мохаммад, Ю.П. Кондратьева Многoletний опыт применения орбитальных имплантатов из политетрафторэтилена	91

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.В. Нероев, А.А. Брагин, О.В. Зайцева, Е.В. Яни Разработка модели сегментации капилляров глазной поверхности по снимкам с офтальмологической щелевой лампы с использованием инструментов искусственного интеллекта	100
А.А. Воложев, А.Н. Куликов, А.Н. Бельских, Д.С. Мальцев, С.Е. Беднова, Е.Н. Николаенко Динамика структурно-функциональных параметров у пациентов с сухой формой ВМД после каскадной плазмолитической терапии	107
В.Г. Лихванцева, А.С. Геворкян, С.Г. Капкова, С.И. Рычкова, Т.Е. Борисенко Системная артериальная гипертензия и офтальмогипертензия как независимые факторы риска плохого ответа на антиангиогенную терапию препаратами 1-й линии при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации	117
В.Г. Лихванцева, А.С. Геворкян, С.Г. Капкова, С.И. Рычкова, Т.Е. Борисенко Ожирение как фактор риска неэффективности антиангиогенного лечения неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации	128
З.И. Мамедов, И.А. Лоскутов, Е.П. Поручикова Сравнительный анализ оптограмм таблиц Сивцева — Головина и инфракрасной видеонистагмографии	138
Д.Ю. Плотников, С.Т. Аглиуллина, Д.Д. Красильникова Факторы, ассоциированные со степенью миопии у студентов	145
С.И. Рычкова, В.Г. Лихванцева, Р.И. Сандимиров Результаты количественной и качественной оценки цветового зрения у пациентов с врожденной частичной атрофией зрительного нерва	152

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

И.Ю. Разумова, А.С. Стоюхина, Л. Алхарки, Е.Н. Коробов, Е.Д. Хачатурова Хирургическое лечение катаракты при синдроме Фогта — Коянаги — Харада (клиническое наблюдение)	162
А.С. Головин, И.Г. Овечкин, А.Ф. Тешев Классификационные признаки тяжелых стадий пролиферативной диабетической ретинопатии (клинические случаи)	167
Е.Ю. Маркова, А.Е. Никитина, Д.Я. Наврузалиева, А.В. Головин, Д.Ю. Майчук, М.Р. Таеверев Современные подходы в диагностике и лечении поражений роговицы у детей. Клинический случай	172
А.В. Новикова, Е.И. Шмидт, Н.А. Бакунина, А.Д. Богданова, А.А. Кошелева Потеря зрения у пожилых: фокус на гигантоклеточный артериит (клиническое наблюдение)	178

ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

А.М. Разумовская, Ю.А. Коровянский, Е.С. Разумовский Возможности консервативного лечения и профилактики развития катаракты с помощью противокатарактального препарата	186
--	-----

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.В. Нероева, Н.В. Балацкая, А.Г. Бриллиантова, Л.А. Катаргина, А.Е. Харитонов, М.А. Лагарькова, А.Н. Богомазова Клинико-иммунологический анализ трансплантации ретинального пигментного эпителия, полученного из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, в условиях фармакологической иммуносупрессии у крыс Wistar	193
Ю.П. Новикова, Э.Н. Григорян Оценка возраст-зависимых гистопатологических изменений, происходящих в слезной железе стареющих крыс Wistar	205
И.Б. Алексеев, В.Е. Белкин, О.И. Абрамова Сравнительное изучение методов удаления стекловидного тела при экспериментальных витреоретинальных операциях	214

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ OPHTHALMOLOGY

IN RUSSIA

Том 21, номер 1, 2024

Volume 21, Number 1, 2024

OVERVIEW

Y.N. Yusef, G.A. Osipyan, Kh. Khraystin, S.I. Anisimov, M. Jourieh Clinical Aspects of Corneal Collagen Crosslinking Various Modifications	6
L. Alkharki, A.G. Matyushenko The Role of Biochemical Markers in Cataractogenesis. Literature Review	17
V.G. Likhvantseva, S.G. Kapkova, S.I. Rychkova, V.I. Naumova Risk Factor of Neovascular Age-related Macular Degeneration Progression after Cataract Surgery	24
Zh.G. Oganezova, V.V. Kadyshchev, E.A. Egorov Genetic Epidemiology of Primary Congenital Glaucoma in the World. Part II	36
R.R. Fayzrakhmanov, E.D. Bosov, V.A. Bogdanova, E.E. Vaganova, O.L. Sekhina Morphofunctional Distinction of Retinal Pigment Epithelium in Normal and Age-related Macular Degeneration. Review of the Literature	45
D.A. Khvan, G.A. Fedyashev Higher-order Aberrations — the Choice of Optimal Intraocular Correction in the Surgical Treatment of Cataracts. Review of the Literature	52
R.R. Fayzrakhmanov, M.M. Shishkin, E.A. Larina, E.E. Vaganova, O.L. Sekhina Terms of Use of Perfluoroorganic Compounds for Intraocular Tamponade after Vitrectomy for Rhegmatogenous Retinal Detachment	59

OPHTHALMOSURGERY

A.N. Kulikov, S.V. Churashov, E.V. Danilenko, P.S. Voronkov, E.S. Golovneva Features and Outcomes of Penetrating Keratoplasty in Combined Opto-reconstructive Surgery for Combat Eye Injury and its Complication	67
S.A. Abakarov, I.A. Loskutov Clinical Features of Patients with Penetrating Eye Injury and Foreign Body Complicated by Endophthalmitis	75
A.V. Malyshev, A.F. Teshev, A.S. Golovin New Approaches to Surgical Treatment of Patients with Advanced Stage of Proliferative Diabetic Retinopathy	83
I.A. Filatova, S.A. Shemetov, I.M. Mohammad, U.P. Kondrateva Long-term Experience of Using of Polytetrafluoroethylene Orbital Implants	92

CLINICAL STUDIES

V.V. Neroev, A.A. Bragin, O.V. Zaytseva, E.V. Yani Development of a Model of Segmentation of the Capillaries of the Ocular Surface Based on Images from an Ophthalmological Slit Lamp Using Artificial Intelligence Tools	101
A.A. Volozhev, A.N. Kulikov, A.N. Belskih, D.S. Maltsev, S.E. Bednova, E.N. Nikolaenko Dynamics of Structural and Functional Changes of Patients with Dry Form Age-related Macular Degeneration after Double Filtration Plasmapheresis	108
V.G. Likhvantseva, A.S. Gevorgyan, S.G. Kapkova, S.I. Rychkova, T.E. Borisenko Systemic Arterial Hypertension and Ophthalmohypertension as Independent Risk Factors for Poor Response to Antiangiogenic Therapy with Line 1 Drugs in Neovascular Age-related Macular Degeneration	118
V.G. Likhvantseva, A.S. Gevorgyan, S.G. Kapkova, S.I. Rychkova, T.E. Borisenko Obesity as a Risk Factor for the Ineffectiveness of Antiangiogenic Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration	129
Z.I. Mamedov, I.A. Loskutov, E.P. Poruchikova Comparative analysis of optotypes of Sivtsev, Golovin tables and infrared videonystagmography	139
D.Yu. Plotnikov, S. T. Agliullina, D.D. Krasilnikova Factors Associated with the Myopia Degree in Students	146
S.I. Rychkova, V.G. Likhvantseva, R.I. Sandimirov Results of Quantitative and Qualitative Assessment of Color Vision in Patients with Congenital Partial Atrophy of the Optic Nerve	153

CLINICAL CASE

I.Y. Razumova, A.S. Stoyukhina, L. Alkharki, E.N. Korobov, E.D. Khachaturova Cataract Surgery in Vogt — Koyanagi — Harada Syndrome (Clinical Case)	162
A.S. Golovin, I.G. Ovechkin, A.F. Teshev Classification Features of Severe Stages of Proliferative Diabetic Retinopathy (Clinical Cases)	168
E.Yu. Markova, A.E. Nikitina, D.Ya. Navruzalieva, D.Yu. Maychuk, A.V. Golovin, M.R. Taevere Modern Approaches in the Diagnosis and Treatment of Corneal Lesions in Children. Clinical Case	173
A.V. Novikova, E.I. Schmidt, N.A. Bakunina, A.D. Bogdanova, A.A. Kosheleva Vision Loss in the Elderly: Focus on Giant Cell Arteritis (Clinical Observation)	179

TIPS FOR OPHTHALMOLOGIST

A.M. Razumovskaya, Yu.A. Korovyansky, E.S. Razumovsky Possibilities of Conservative Treatment and Prevention of Cataract Development Using an Anti-cataract Drug	187
---	-----

EXPERIMENTAL STUDIES

N.V. Neroeva, N.V. Balatskaya, A.G. Brilliantova, L.A. Katargina, A.E. Kharitonov, M.A. Lagarkova, A.N. Bogomazova Clinical and Immunological Analysis of Retinal Pigment Epithelium Transplantation Derived from Induced Pluripotent Stem Cells under Pharmacological Immunosuppression in Rabbits	194
Yu.P. Novikova, E.N. Grigoryan Assessment of Age-related Histopathological Changes Occurring in the Lacrimal Gland of Aging Wistar Rats	206
L.B. Alekseev, V.E. Belkin, O.I. Abramova Investigation of Differences in the Techniques of Experimental Vitreo-retinal Operations on Laboratory Animals	214

Клинические аспекты различных модификаций кросслинкинга роговичного коллагена

Ю.Н. Юсеф¹Х. Храйстин^{1,3}Г.А. Осипян^{1,3}С.И. Анисимов²М. Журieh⁴

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

² ФГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический институт
им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Делегатская, 20/1, Москва, 127473, Российская Федерация

³ Центр восстановления зрения
ул. Лобачевского, 108, Москва, 119361, Российская Федерация

⁴ ФГАОВ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
(Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4, Москва, 119435, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):5–15

В обзоре представлены сведения о методах кросслинкинга роговичного коллагена (КРК) начиная с момента экспериментальных исследований и первых клинических наблюдений и до настоящего времени. Приведены данные о методиках и результатах различных модификаций КРК, а также о возможных перспективных направлениях в поиске путей совершенствования методики для улучшения функциональных результатов и снижения возможных осложнений. В настоящее время продолжают не только исследования по совершенствованию уже апробированных подходов при проведении КРК, но и поиск новых комбинаций и устройств.

Ключевые слова: роговица, кросслиндинг коллагена роговицы, кератоконус, кератэктазия, ускоренный локальный кросслиндинг

Для цитирования: Юсеф Ю.Н., Храйстин Х., Осипян Г.А., Анисимов С.И., Журieh М. Клинические аспекты различных модификаций кросслинкинга роговичного коллагена. *Офтальмология*. 2024;21(1):5–15. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-5-15>

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

Конфликт интересов отсутствует.



Clinical Aspects of Corneal Collagen Crosslinking Various Modifications

Yu.N. Yusef¹, Hh. Khaystyn^{1,3}, G.A. Osipyan^{1,3}, S.I. Anisimov², M. Jourieh⁴

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

² V.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental Institute
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation

³ Vision Restoration Centre
Lobachevskogo str., 108, Moscow 119361, Russian Federation

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Bolshaya Pirogovskaya str., 2, bld. 4, Moscow, 119435, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):5–15

The review provides information on methods for cross-linking corneal collagen (KPK), from the time of experimental studies and the first clinical observations to the present. Data are presented on the methods and results of CXL various modifications, as well as on possible promising directions for finding ways to improve the technique to improve functional results and reduce possible complications. Research is currently ongoing not only to improve already proven approaches for CXL, but also to search for new combinations and devices.

Keywords: cornea, corneal collagen cross-linking, keratoconus, keratectasia, accelerated local cross-linking

For citation: Yusef Yu.N., Khaystyn Hh., Osipyan G.A., Anisimov S.I., Jourieh M. Clinical Aspects of Corneal Collagen Crosslinking Various Modifications. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):5–15. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-5-15>

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

There is no conflict of interests.

Кросслинкинг роговичного коллагена (КРК) — метод, используемый для укрепления ткани роговицы. При КРК используют рибофлавин (витамин B₂) в качестве фотосенсибилизатора и ультрафиолетовый свет А (УФА) для замедления или предотвращения прогрессирования заболевания у пациентов с кератоконусом путем создания прочных ковалентных связей внутри стромы роговицы с увеличением жесткости, что препятствует прогрессированию кератоконуса [1]. Эффективность метода доказана многочисленными исследованиями [2]. Процесс сшивания коллагена включает в себя формирование связей, которые соединяют полимерные цепи. Эти связи между белками или другими крупными молекулами делают строму более устойчивой к процессу дегенерации [3]. Сшивание молекул коллагена и эластина впервые было предложено в 1970-х гг., затем в 1997 г. E. Spoerl и соавт. применили этот принцип в лабораторных условиях на свиных глазах с помощью нескольких различных протоколов с использованием комбинации UVA, синего света, солнечного света и рибофлавина [4]. Рибофлавин термостабилен и светочувствителен, действует как первичный преобразователь в реакциях сшивки [5]. Алкилизалоксазиновая структура рибофлавина позволяет осуществлять поглощение света в широком спектре с пиком на 300 и 370 нм в УФ-спектре и 430 нм в синем спектре видимого света [4]. Процесс КРК происходит между рибофлавином и УФА

путем фотоокисления. Хотя точный механизм сшивания неизвестен, экспериментальные данные доказали, что имеются два основных механизма в виде как аэробных, так и анаэробных фотохимических реакций [5]. Сначала в аэробной фазе возбужденная молекула рибофлавина в триплетном состоянии реагирует непосредственно с кислородом в основном состоянии, производя реактивный кислород. Как только кислород поглощается, что имеет место в первые 15 секунд инициации УФ-А, происходит анаэробная реакция «типа 1», при которой рибофлавин в триплетном состоянии непосредственно реагирует со стромальными белками, производит активные формы кислорода. Быстрое восполнение кислорода возникает вновь, как только облучение УФ-А прекращается [5]. Активные формы кислорода образуются как побочные продукты, через них опосредуется образование поперечных связей путем дальнейшего взаимодействия со стромальными и коллагеновыми белками с повышением жесткости роговицы [6, 7].

Типичные послеоперационные изменения, связанные с КРК — стромальный хейз и изменение клеточной морфологии. Помутнение передней стромы роговицы обычно возникает в первый месяц после КРК и исчезает в течение 20 недель. КРК также приводит к изменению стромальной рефракции из-за увеличения диаметра коллагеновых волокон и расстояния между ними, а клинически это проявляется в виде демаркационной линии

Ю.Н. Юсеф, Х. Храйстин, Г.А. Осипян, С.И. Анисимов, М. Журieh

Контактная информация: Храйстин Хусам khrestin89@mail.ru

Клинические аспекты различных модификаций кросслинкинга роговичного коллагена

в строме, отражающей границу ткани, подвергшейся кросслинкингу [6]. Конфокальная микроскопия, выполненная сразу после КРК, показывает наличие признаков отека стромы, снижение плотности суббазального нервного сплетения и плотности кератоцитов. Эти изменения исчезают медленно в течение 12 месяцев, при этом толщина роговицы и плотность суббазальных нервов и стромальных кератоцитов возвращается к базовому уровню [8].

Впервые метод был реализован у пациентов в 2003 году [9] и был сформулирован в виде стандартного протокола, в соответствии с которым удаляют эпителий в центральной 7 мм зоне роговицы, наносят рибофлавин 0,1 % в 20 % декстрате в течение 30 минут, а роговицу облучают УФА (370 нм, 3 мВт/см²) на расстоянии 1 см в течение 30 минут, плотность энергии на поверхности роговицы при этом составляет 5,4 Дж/см² [9]. Десятилетнее наблюдение за 34 глазами, пролеченными по Дрезденскому протоколу, продемонстрировало хорошую долгосрочную стабильность и безопасность со средним максимальным значением кератометрии (Kmax), уменьшением на 3,64 диоптрии (D) и увеличением на 0,14 logMAR корригированной остроты зрения вдаль (CDVA).

В настоящее время выполнено 9 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых сообщается о клинических результатах обычного стандартного КРК в лечении кератоконуса, эффективность при этом составляла от 73,3 до 100 %, а все исследования демонстрируют улучшение Kmax в пределах от 0,22 до 2,0 D. Значительное улучшение средней CDVA наблюдали в 66 % исследований после CXL. Хотя существует тенденция к повышению некорригированной остроты зрения (UCVA) и сферического эквивалента (SE), всего 3 исследования сообщили о значительном увеличении UCVA, и ни в одном из них не сообщалось о статистически значимых изменениях SE. В целом осложнений было мало. Три исследования указывали на стойкое помутнение роговицы, длящееся до 60 месяцев [10–12]. Рубцы роговицы были отмечены в 3 исследованиях [11, 13], а в 2 — медленное восстановление эпителия [14, 15], при этом наихудший результат длился 9 месяцев. Два воспалительных ответа с инфильтратами лечили как микробный кератит, в результате был получен положительный эффект, а в одном исследовании наблюдались постоянные рубцы, возникшие вследствие микробного кератита.

Метаанализы Н. Kobashi и соавт., J. Li и соавт. также представили убедительные доказательства того, что КРК эффективно останавливает прогрессирование кератоконуса, в среднем уменьшая Kmax на 0,84 и 2,05 дптр с улучшением ЦОЗ между –0,09 и –0,1 logMAR [16, 17]. Важно отметить, что в этих исследованиях были лишь небольшие различия в отношении протоколов КРК, что повышает достоверность результатов. Однако оба обзора объединяют ретроспективные исследования, в которых используются

неоднородные данные. Не так давно при проведении КРК стали отходить от Дрезденского протокола, появились новые модификации.

УСКОРЕННЫЙ КРК

Ускоренный КРК (УКРК) позволяет сокращать длительность лечения на основании использования закона фотохимической реципрокности Бунзена — Роско, в соответствии с которым тот же фотохимический эффект может быть достигнут при уменьшении времени облучения при условии, что суммарная энергия поддерживается постоянной за счет соответствующего увеличения интенсивности облучения [6]. В протоколах ускоренного КРК указывают плотность мощности до 43 мВт/см², что сокращает время облучения до 2 минут. Общая доза поэтому не увеличивается, что позволяет свести к минимуму риск осложнений, которые, как предполагалось, появляются при плотности энергии более 5,4 Дж/см² [3].

В метаанализе, объединившем 6 исследований с участием 379 глаз, проведено сравнение стандартного и ускоренного протоколов [18]. Был сделан вывод, что УКРК и стандартный КРК дают сопоставимые результаты и профили безопасности в отношении остановки прогрессирования кератоконуса в течение 12-месячного наблюдения. В группе со стандартным протоколом КРК значительное улучшение касалось CDVA по сравнению с УКРК группой; однако изменение UCVA было незначительным в обеих группах. При УКРК отмечено большее уменьшение цилиндра, но не было различий относительно изменений Kmax, центральной толщины роговицы (CCT), UCVA, SE, биомеханических свойств роговицы или плотности эндотелиальных клеток роговицы при двух протоколах. Обе методики были безопасными, без постоянных осложнений. Хотя стандартный КРК показал преимущества над УКРК в отношении CDVA, при наблюдении в течение 12 месяцев разница в остроте зрения составила менее 1 строки.

Важно отметить существенную неоднородность между исследованиями из-за различий в исходных характеристиках пациентов, таких как средняя базовая Kmax и толщина роговицы, что снижает качество исследований. В то время как этот метаанализ не выявил никакой разницы в отношении прогрессирования кератоконуса и визуальных исходов в первый год, в исследовании М. Iqbal и соавт. ни у одного ребенка со стандартным протоколом КРК не было прогрессирования в течение второго года лечения, в то время как у 5,4 % пациентов с УКРК были признаки прогрессирования. Недостатки УКРК могут быть связаны со множеством факторов. Во-первых, есть свидетельства того, что демаркационная линия при УКРК расположена более поверхностно, чем при стандартном КРК, возможно, из-за меньшей экспозиции. Известно, что биомеханическая стабильность роговицы связана с глубиной расположения демаркационной линии, а уменьшение глубины ее расположения

может привести к снижению биомеханических характеристик роговицы [19]. Кроме того, более мощное облучение может способствовать увеличению потребления кислорода, что влияет на результат КРК [20].

Однако потенциальные преимущества стандартного КРК необходимо сравнивать с общей потребностью в проведении КРК у населения и в контексте экономики здравоохранения. При условии, что стандартная процедура занимает в 2–3 раза больше времени, чем ускоренный протокол, логично предположить, что ускоренные протоколы будут более рентабельным способом оказания медицинской помощи.

ПУЛЬСИРУЮЩИЙ РЕЖИМ КРК

Импульсный свет УФ-А во время проведения кроссликинга теоретически перезапускает фотодинамическую реакцию типа 2 с увеличением содержания кислорода в строме, что позволяет увеличить количество синглетного кислорода с повышением сшивания молекул коллагена. Теоретически импульсное УФ-излучение может привести к меньшему количеству побочных эффектов при более интенсивных уровнях облучения, повышая эффективность сшивания. М. Ziaei и соавт. исследовали результаты различных протоколов кроссликинга наблюдением на 80 глазах в течение 24 месяцев. Непрерывный УКРК (с-УКРК) по сравнению с импульсным А УКРК (р-УКРК) дает лучшие рефракционные и топографические, но не визуальные результаты [21]. М. Kang и соавт. высказали мнение, что р-УКРК приводит к более выраженному улучшению кератометрических параметров и более глубокому расположению демаркационной линии [22].

В последние годы применимость закона Бунзена — Роско в отношении КРК была оспорена доказательствами того, что наблюдается снижение эффективности КРК при более высоком уровне плотности мощности УФА излучения (в протоколах интенсивного лечения указано около 45 мВт/см^2). Кроме того, необходимо пересмотреть продолжительность р-УКРК, поскольку истощение кислорода происходит через 15 секунд после начала УФА, но восполнение кислорода происходит только через 3 минуты после прекращения УФА [21]. Таким образом, эффективность применения импульсов с короткой продолжительностью сомнительна, и протокол должен быть дополнительно оптимизирован. Наконец, удвоение времени, необходимого для проведения полного р-УКРК по сравнению с с-УКРК при отсутствии данных, касающихся клинической эффективности, должно быть тщательно изучено в странах с высокой распространенностью кератоконуса в свете относительно значительного бремени ухода.

ТРАНСЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ КРК

Удаление эпителия является основной причиной послеоперационных осложнений, таких как инфекционный кератит и аномальное заживление раневой

поверхности [23]. Это привело к идее проведения эпителиального или трансэпителиального КРК. Основная проблема, связанная с этой техникой, ограничена фактом снижения проникновения молекулы рибофлавина через липофильный слой роговицы и плотные межэпителиальные соединения. Диффузии рибофлавина можно добиться несколькими способами, в том числе за счет изменений проницаемости эпителия роговицы, физико-химических свойств молекулы рибофлавина и прямой доставки молекулы рибофлавина в строму роговицы путем формирования эпителиального лоскута или кармана [24]. В 15 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) сообщается о клинических исходах эпителиального КРК по сравнению с трансэпителиальным КРК в лечении кератоконуса [25, 26]. В систематическом обзоре, проведенном S.M. Ng и соавт. в 2021 году, проанализированы 13 РКИ с участием 661 глаза [25]. Исследования трансэпителиального КРК имели значительную гетерогенность в отношении характеристики участников, топографических/томографических устройств и хирургических методик. Имели место некоторые свидетельства того, что КРК с удалением эпителия (epithelium-off КРК) может давать более стабильный эффект по сравнению с трансэпителиальным КРК. Тем не менее большая степень неоднородности между исследованиями снижает достоверность доказательств. Различия в CDVA не были значимыми между группами, неблагоприятные эффекты были зарегистрированы только в нескольких исследованиях, которые показали умеренные признаки увеличения помутнения роговицы и рубцевания у субъектов, подвергшихся epithelium-off КРК (14 против 0). Напротив, другой метаанализ и систематический обзор из 12 РКИ (966 глаз), в которых сравнивали трансэпителиальный и стандартный КРК [26], содержит сведения о меньшей эффективности трансэпителиального КРК — отмечалось ускорение прогрессирования заболевания через 12 месяцев наблюдения. Однако трансэпителиальный КРК характеризуется значительно меньшим количеством осложнений, чем стандартный КРК с удалением эпителия (2 % против 4 % соответственно). Несмотря на то что эти обзоры являются наиболее полными и точными метаанализами на сегодняшний день, проанализированные данные по результатам трансэпителиальных методов значительно различаются.

ТРАНСЭПИТЕЛИАЛЬНЫЙ КРОССЛИККИНГ С ИОНОФОРЕЗОМ

Ионофорез используется для доставки рибофлавина в строму роговицы без удаления эпителия. Для проведения КРК с ионофорезом (и-КРК) требуется специальный раствор рибофлавина, состоящий из 0,1 % рибофлавина без декстрана или хлорида натрия, но с возможными различными усилителями (такими как бензалконий хлорид, хлорид натрия высокой концентрации или этилендиаминтетраацетат натрия) для усиления проницаемости

роговичного эпителия [27]. Роговичный кольцевой электрод помещают на роговицу с нанесенным раствором рибофлавина (0,5 мл), а затем подключают к генератору постоянного тока, с помощью которого транспортируется рибофлавин через эпителий в течение 5 мин. Наконец роговицу облучают УФ-А по протоколу АКРК. Метаанализ 586 глаз, включая 3 РКИ и 7 сравнительных исследований, продемонстрировал эффективность, эквивалентную обычной КРК, с аналогичными изменениями, касающимися некорригированной/корригированной остроты зрения, Kmean, Kmax, центральной толщины роговицы, аберраций высшего порядка, сферической аберрации, комы, плотности стромальных кератоцитов и глубины демаркационной линии [28]. Тем не менее при и-КРК в 3 раза снизились такие осложнения, как отек и помутнение роговицы, по сравнению с обычным КРК. Долгосрочная эффективность и-КРК все еще остается спорной [27].

Модифицированный метод, названный импульсным пульсирующим ионофорезом (ИП и-КРК), был изучен для выявления его преимуществ по отношению к стандартному и-КРК. ИП и-КРК имеет 2 модификации стандартной процедуры: доза УФ-А увеличивается до 7 Дж/см² для компенсации эпителиального фотозатухания, или облучение УФ производится импульсами для улучшения пополнения запасов кислорода. Пилотное исследование показало многообещающие результаты через 1 и 3 года с улучшением ЦОЗ, апикальным уплощением и отсутствием осложнений, таких как помутнение или повреждение эндотелия [29]. В конечном счете, общую эффективность и-КРК следует интерпретировать с осторожностью, поскольку существует значительная клиническая и методологическая неоднородность между сравнительными исследованиями. Более того, РКИ включали различные препараты рибофлавина, а в одном РКИ использовалось другое напряжение ионофореза и экспозиция. Эти расхождения, помимо небольших размеров выборки, требуют тщательной оценки данных до того, как говорить о широком внедрении этой методики. РКИ с большим размером выборки, стандартизированная плотность потока УФ-А и препарата рибофлавина, а также более длительные периоды наблюдения требуются для определения долгосрочной эффективности и-КРК.

КРОССЛИНКИНГ В КОМБИНАЦИИ С КОНТАКТНЫМИ ЛИНЗАМИ И ЛЕНТИКУЛОЙ

В 2014 году ограничения для проведения кросслинкинга при тонкой роговице были преодолены с помощью КРК в сочетании с использованием контактных линз (CACL), при котором искусственно «утолщается» роговица примерно на 100 мкм за счет использования мягких контактных линз, пропускающих ультрафиолетовое излучение. S. Srivatsa и соавт. подчеркнули профиль безопасности в 4 исследованиях с участием 69 глаз в течение 1 года наблюдения, при этом не было отличий

в глубине демаркационной линии и плотности эндотелиальных клеток по сравнению с другими протоколами КРК [30, 31]. Кроме того, при разработке КРК в сочетании со SMILE также была предпринята попытка увеличить толщину роговицы путем размещения донорской лентикеры в роговице перед облучением. Как правило, самая толстая часть лентикеры размещается над самым тонким участком роговицы. Исследование на 10 глазах показало, что CDVA и значения кератометрии оставались стабильными в течение 12 месяцев [32].

Имеются ограничения этой методики, такие как непредсказуемость толщины донорского материала и его абсорбционной способности для рибофлавина, необходимость проведения серологического анализа и решения вопросов, связанных с хранением донорского материала. Эти методы требуют дальнейшей оценки с более длительным наблюдением и большей когортой. Имеется предположение, что даже тонкие роговицы, которые традиционно считаются непригодными для КРК, могут подвергаться лечению по современным протоколам.

КРК С ПОМОЩЬЮ ЩЕЛЕВОЙ ЛАМПЫ

Одним из препятствий для КРК является необходимость выполнения процедуры в хирургическом или процедурном кабинете. Учитывая, что продолжительность процедуры небольшая, было бы предпочтительнее выполнять эту процедуру в асептических условиях амбулаторно под щелевой лампой. Y.W. Goh и соавт. показали, что в 39,6 % поражений глаз при кератоконусе имело место прогрессирование заболевания в ожидании КРК, при этом в среднем время ожидания составляло 153 дня, а выполнение КРК в процедурном кабинете рассматривается как потенциальное препятствие для раннего лечения [33]. F. Hafezi и соавт. недавно описали технику, в которой устройство УФ-А совмещено с щелевой лампой (C-Eye; EMAGine AG, Швейцария) и используется для проведения УКРК при плотности мощности 9 мВт/см² [33]. Самые большие теоретические проблемы выполнения КРК на щелевой лампе связаны с гравитационными эффектами, касающимися распределения рибофлавина по поверхности роговицы в процессе выполнения КРК, переносимостью испытуемыми вертикального положения во время процедуры, а также вопросом риска кератита при выполнении КРК вне стерильной операционной.

Исследование, проведенное B. Salmon и соавт. на роговице свиней, показало, что гравитационное влияние в отношении распределения рибофлавина проявлялось только через 60 минут нахождения в вертикальном положении [34]. Более того, при проведении КРК образуется атомарный кислород, который препятствует репликации инфекционных возбудителей путем окисления ДНК в процессе фотоактивации [35]. В итоге, по существу, происходит асептическая обработка; таким образом, выполнение процедуры на щелевой лампе теоретически не должно приводить к значительному увеличению

частоты инфекционного кератита. Наконец, необходимо создание соответствующего протокола проведения КРК, что будет способствовать более широкому внедрению КРК с помощью смежных специалистов здравоохранения, снижению времени ожидания лечения и связанных с этим процедурных расходов.

КРК В КОМБИНАЦИИ С ЛАЗЕРНЫМИ МЕТОДАМИ КОРРЕКЦИИ

Хотя было показано, что КРК эффективен в отношении остановки прогрессирования кератоконуса, визуальные результаты являются не такими предсказуемыми. Хотя многие исследования продемонстрировали умеренное улучшение остроты зрения и топографических параметров, большинству субъектов требуется постоянное использование контактных линз или очков для оптической коррекции [6]. Концепция «КРК Plus» или комбинированное лечение была выдвинута для одновременного решения проблемы прогрессирования заболевания и снижения остроты зрения.

АФИНСКИЙ ПРОТОКОЛ

А.А. Канеллопулос и соавт. впервые сообщили об Афинском протоколе, который включает ручную санацию эпителия, частичную коррекцию аномалий рефракции с целью исправления ~70 % цилиндра и сферы с максимальной глубиной абляции 50 мкм с использованием ФРК с последующим применением 0,02 % митомидина С и стандартным КРК. Сообщается о значительном улучшении UCVA и CDVA, кератометрии как в группе ФРК-КРК, так и в группе стандартного КРК, но уплощение роговицы было более заметным в группе ФРК-КРК [36]. Афинский протокол дал многообещающие результаты, тем не менее исследования проведены на небольшой выборке и выполнены в одном центре, поэтому требуются дальнейшие проспективные многоцентровые исследования для подтверждения заявленных результатов.

КРИТСКИЙ ПРОТОКОЛ

Критский протокол был разработан G.D. Kymionis и соавт. и представляет собой методику, альтернативную механическому удалению эпителия [37]. Эпителий удаляют с помощью трансэпителиальной фототерапевтической кератэктомии (t-РТК) с абляцией на предполагаемой глубине 50 мкм в 7,0 мм зоне. Затем деэпителизованный участок увеличивают механической обработкой до достижения целевого диаметра 8,0 мм. В исследовании на 38 глазах с t-РТК наблюдалось значительное улучшение остроты зрения и кератометрических результатов по сравнению со стандартным КРК. В этой группе пациентов также показана безопасность и эффективность при 12-месячном наблюдении. Другие исследования позже продемонстрировали, что Критский протокол превосходит визуальные и кератометрические результаты стандартного КРК, наблюдаемые в течение 4 лет [38].

КРИТСКИЙ ПРОТОКОЛ ПЛЮС

Критский протокол плюс является расширенным вариантом Критского протокола и включает проведение дополнительной ФРК для дополнительной рефракционной коррекции с максимальной глубиной абляции 50 мкм и максимальной оптической зоной 5,5 мм с последующей стандартной КРК [39]. В исследовании на 55 глазах было отмечено значительное улучшение UDVA, CDVA, кератометрии, астигматизма и SE.

ЭКСИМЕРЛАЗЕРНАЯ ФОТОРЕФРАКЦИОННАЯ КЕРАТЭКТОМИЯ И КРОССЛИНКИНГ РОГОВИЧНОГО КОЛЛАГЕНА (ЕРК-СХЛ)

Данный протокол представляет собой модификацию Критского протокола и включает эксимерлазерное удаление эпителия с последующей коррекцией 50 % рефракции, астигматизма (по той же оси) с возможностью добавления сферической составляющей с максимальной общей глубиной абляции 50 мкм и последующим АСХЛ [40]. Результаты подтвердили, что еФРК-КРК привел к большему улучшению UCVA, CDVA и SE по сравнению со стандартным КРК.

Таким образом, комбинированные методы лечения представляют большой потенциал для пациентов с кератоконусом, которые хотят стабилизации своего состояния и улучшения UCVA. Однако методы ограничены потребностью в дорогих и сложных лазерных системах. Наличие тонкой роговицы у многих пациентов препятствует безопасному лечению, и есть возможность развития послеоперационных осложнений, таких как помутнение роговицы. Различные комбинированные методы по сравнению с традиционным лечением требуют изучения их экономической эффективности, при этом комбинированное лечение может стать основным.

СЕЛЕКТИВНАЯ ТРАНСЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ АБЛЯЦИЯ ДЛЯ РЕСТРУКТУЛИЗАЦИИ РОГОВИЦЫ ПРИ ЭКТАЗИИ С ОДНОВРЕМЕННЫМ КРОССЛИНКИНГОМ

Первый этап: одноэтапная топографо-ориентированная эксимерлазерная трансэпителиальная PRK с начальной запланированной оптической зоной 7 мм и переходной зоной 0,6 мм при центральном конусе и 6,5 мм с переходной зоной 0,5 мм при периферическом конусе. Основные параметры протокола STARE-X для первого этапа: удаление эпителия 55 мкм в центре и 65 мкм на периферии выбранной зоны абляции, стромальная глубина абляции ограничена 50 мкм. Программное обеспечение работы эксимерного лазера должно обеспечивать сохранность тканей, максимальную коррекцию аберрации типа кома, ограничение сферической и цилиндрической коррекции, чтобы она не превышала предел глубины стромальной абляции.

Второй этап: индивидуализированный импульсный ускоренный р-АСХЛ. Импульсное УФ-А облучение проводят в течение 16 минут мощностью 15 мВт/см²,

используют рибофлавин (без декстрана) 0,1 % с гидроксипропилметил целлюлозой в течение 10 минут.

Была подтверждена эффективность и безопасность нового Протокола STARE-X для повышения остроты зрения, улучшения рефракции и aberromетрических результатов у пациентов с кератоконусом через 2 года после лечения [3–5, 9]. Хотя преимущества одновременной или последовательной ФРК и КРК до сих пор вызывают споры, основное преимущество комбинированных процедур заключается в быстром эффекте реконструирования роговицы, которая может еще больше уплощаться в последующие месяцы после лечения. Безопасность процедуры зависит от толщины остаточной стромальной ткани. В данном протоколе максимальная глубина стромальной абляции составляет от 50 до 80 мкм, а толщина роговицы от 300 до 450 мкм [41]. Для уменьшения истончения стромы под конусом проводится индивидуализированная абляция эпителия с учетом толщины в зоне конуса и на периферии. М. Rechichi и соавт. в своем исследовании подтвердили безопасность протокола STARE-X и его эффективность в отношении стабилизации прогрессирования при центральном и парацентральном кератоконусе. Впервые проведен анализ результатов транспонирования эпителия для реструктуризации роговицы при кератоконусе с одновременным ускоренным КРК при центральном и парацентральном кератоконусе [42].

Еще одним из видов комбинированного лечения кератоконуса является имплантация интрастромальных роговичных сегментов в сочетании с кросслинкингом роговичного коллагена [43], коррекция кератоконуса методом передней кератотомии, сочетание кросслинкинга роговичного коллагена с точечной дозированной эксимерлазерной дэпителизацией [44]. Однако эти методы относятся в большей степени к хирургическим методам коррекции при тяжелых степенях кератоконуса.

ФЕМТОКРОССЛИНКИНГ

Удаление эпителия при стандартной процедуре кросслинкинга при кератоконусе сопровождается соответствующими очевидными осложнениями вплоть до кератита, рубцов роговицы. В связи с этим представляет интерес метод роговичного кросслинкинга без удаления эпителия с формированием топографически ориентированного интрастромального тоннеля для введения 0,1 % раствора рибофлавина — Локальный фемтокросслиндинг, при этом разрез роговицы осуществляют с помощью фемтосекундного лазера, а УФО проводят на вершине конуса. Метод является более безопасным и эффективным в лечении прогрессирующего кератоконуса, улучшающим функциональные показатели наравне со стандартной методикой КРК [45].

КРК В ПРОФИЛАКТИКЕ ЯТРОГЕННЫХ КЕРАТЭКТАЗИЙ

КРК используется для лечения эктазии и регрессии, возникших после рефракционной хирургии у пациентов,

перенесших такие лазерные рефракционные операции, как лазерный кератомилез *in situ* (LASIK), экстракция лентикулы через малый разрез (SMILE) и ФРК. Комбинированные процедуры называются LASIK экстра, SMILE экстра и PRK экстра соответственно. Были проанализированы 11 исследований в общей сложности на 917 глазах, которые подверглись процедурам LASIK экстра, SMILE экстра и PRK экстра. Авторы пришли к выводу, что комбинированные операции не показали дополнительные преимущества относительно состояния рефракции. При этом исследования характеризовались высокой гетерогенностью из-за различий в протоколах и исходных характеристиках пациентов, малых размеров выборки и коротких периодов наблюдения [46].

Еще один обзор, посвященный анализу 10 исследований в общей сложности 1189 глаз, показал, что одновременная процедура ACXL и рефракционной хирургии эффективна для лечения миопии, однако неясно, уменьшает ли КРК частоту ятрогенных эктазий [47].

КЕРАТОПЛАСТИКА И КРК

А. Mukherjee и соавт. предложили метод уменьшения посткератопластической эктазии путем КРК донорской ткани роговицы перед трансплантацией [48]. В рандомизированном исследовании *in vitro* использование донорской ткани свиньи, подвергнутой КРК, значительно снизило послеоперационную абберацию волнового фронта и средний кератометрический астигматизм в среднем на 1,26 мкм и 4,76 дптр соответственно. Т. Хуанг и соавт. провели испытания, в которых 116 пациентов были случайным образом распределены по группам, которым трансплантировали как необработанную, так и подвергнутую КРК донорскую роговицу. Через 3 года Kmax был значительно меньше в группе КРК в среднем на 2,52 дптр, а кератометрический астигматизм был достоверно меньше в среднем на 1,45 дптр, при этом достигнуто значительное улучшение UCVA и CDVA, 39,7 % глаз получили зрение более 6/7,5 по сравнению с 20,7 % в нелеченой группе [49]. Учитывая биомеханические изменения, которые обеспечивает КРК, М. Ziaei и соавт. предположили, что с помощью КРК на периферии роговицы за 3 месяца до трансплантации роговицы также можно снизить частоту рецидивирующих эктазий.

О.Г. Оганесян и соавт. предложили проводить трансплантацию боуменова слоя после его кросслинкинга при прогрессирующем кератоконусе (ТБС) [50]. Исследование показало, что в имеющиеся сроки наблюдения (от 6 до 36 мес.) у прооперированных пациентов показатели TPmin, Kmax остались стабильными, что свидетельствует о купировании прогрессирования кератоконуса после ТБС с кросслинкингом и без него. Сохранение величин ПЭК, МКОЗ, отсутствие послеоперационных осложнений свидетельствует о безопасности обеих методик. Впервые экспериментально был доказан факт кросслинкинга в изолированном боуменовом слое. Таким образом, в более отдаленном периоде ТБС после

его кросслинкинга должна обладать еще большим стабилизирующим эффектом. Однако в имеющиеся сроки наблюдения нет данных для утверждения, что ТБС после кросслинкинга является более эффективным методом лечения. Несмотря на это, применение обоих методов является оптимальным и эффективным способом остановки далекозашедшего кератоконуса у пациентов с удовлетворительной остротой зрения в ЖСКЛ.

ПЕРСПЕКТИВЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ КРК

Неинвазивный кросслинлинг

Одна из самых больших проблем КРК связана с удалением эпителия [51]. К. Schaeffer и соавт. предложили полностью неинвазивный метод, при котором высокие дозы рибофлавина перорально от 800 мг до 2 г в день принимают за 15 мин. до воздействия УФ-излучением от естественного источника солнечного света в течение 6 мес. В этой серии из 3 случаев описаны многообещающие результаты со средним снижением Кмакс на 1,075 дптр с субъективным и объективным улучшением CDVA и отсутствием побочных эффектов. Ведутся дальнейшие испытания, которые могут привести к новому и недорогому варианту лечения.

ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ КРК НА ОСНОВЕ ТОПОГРАФИИ

Индивидуальные схемы лечения с локализацией в парацентральных и периферических зонах роговицы были предложены для повышения эффективности КРК. Один такой метод представляет собой индивидуальное лечение под топографическим контролем, состоящее в модификации облучения по 3 концентрическим зонам с центром в точке максимального выпячивания. Было показано, что этот метод значительно улучшает реструктуризацию роговицы по сравнению со стандартным КРК [1].

С.И. Анисимовым и соавт. была разработана технология локального кросслинкинга роговичного коллагена (Л-КЛР), учитывающая топографическое распределение зон пониженной ригидности роговицы [51]. В основе метода лежит возможность локального воздействия на роговицу, что позволяет создавать в ней зоны увеличенной ригидности по индивидуальному паттерну. При этом основные параметры Л-КЛР соответствуют как стандартному протоколу, так и протоколу с увеличением плотности мощности до 6 мВт/см² при снижении экспозиции до 15 мин. с исключением облучения центральной зоны роговицы, что является главной профилактикой развития хейза или стойкого помутнения этой зоны в послеоперационном периоде без снижения эффективности процедуры [52]. Технология Л-КЛР обладает возможностью индивидуализации алгоритма в зависимости от параметров роговой оболочки каждого пациента

ПРОТОКОЛ SUB400

Протокол Sub400 — это метод, разработанный F. Hafezi и соавт., который позволяет использовать обычное обо-

рудование КРК для пациентов с толщиной роговицы менее 400 мкм. Этот протокол включает в себя настройку источника света UVA и излучение для достижения более безопасной глубины сшивания при использовании тех же материалов и оборудования, что и в стандартном КРК. В пилотном исследовании на 39 глазах сообщалось о значительном улучшении Кмах и стабильности результатов в течение 12 месяцев без побочных реакций и стабильным количеством эндотелиальных клеток [53].

КРК И КИСЛОРОД

Доказано, что насыщение роговицы кислородом улучшает результаты КРК за счет возможности увеличения силы и глубины КРК [20]. Это достигается за счет использования маски Boost (Avedro, MA), что создает гипероксическую периокулярную среду. Сообщалось о значительном снижении Кмах и более глубокой демаркационной линии по сравнению с контрольными данными при стандартном лечении [54].

КРК И УФ-ИЗЛУЧАЮЩИЕ УСТРОЙСТВА

Устройства КРК являются громоздкими и дорогими, требуется, чтобы пациент находился в неподвижном положении во время проведения процедуры. KeraVio — новое портативное устройство для лечения с помощью КРК, в котором используются очки, излучающие УФ-А, наряду с самостоятельным местным трансэпителиальным введением рибофлавина 3 часа в день в течение 6 месяцев. Пилотное исследование 40 глаз показало многообещающие результаты со значительным снижением Кмах и хорошим профилем безопасности [55]. Еще одно новое устройство — контактная линза с КРК (TECLens LLC, Stamford, CT) с оптоволоконным источником УФ в склеральной линзе, которое использовали в пилотном исследовании с участием 9 пациентов с тяжелым кератоконусом с аппликацией рибофлавина, достигаемой через линзу склерального резервуара, при этом сообщалось о значительном снижении Кмах [56]. Эти новые устройства позволяют проводить процедуру кросслинкинга вне клинических условий без удаления эпителия. Кроме того, процедуры могут выполняться одновременно с двух сторон. Несмотря на перспективность, эти устройства коммерчески пока недоступны, и ожидаются клинические исследования, сравнивающие их полезность для определения соответствующих протоколов КРК.

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ

X. Chen и соавт. [57] рассматривают возможность использования метода нейронных сетей для создания метода искусственного интеллекта (ИИ) для скрининга кератоконуса. Это многоцентровое исследование с использованием цветных карт осевой, передней и задней элевации и пахиметрией позволили создать модель нейронных сетей, которая может обнаруживать кератоконус, в отличие от здоровых глаз, с точностью 0,9785. Эта

модель может также устанавливать стадию кератоконуса по Амслеру — Крумейху с точностью 0,8537 и 0,9032.

R. Shetty и соавт. также провели разработку ИИ, который обнаруживает прогрессирование кератоконуса по значениям Kmax. Метод эффективен в отношении диагноза прогрессирования, тем не менее наличие прогрессирования было подтверждено только в 61,2 % случаев [58].

Эти исследования являются многообещающими, с их дальнейшим развитием чувствительность и специфичность может быть повышена, что позволит улучшить диагностику и прогноз прогрессирования заболевания. Эти возможные методы скрининга существенно улучшат текущее лечение кератоконуса благодаря более ранней диагностике и, соответственно, более своевременному лечению с помощью КРК.

Таким образом, за два десятилетия метод КРК в лечении кератоконуса прошел путь от эксперимента до обоснования стандартного протокола, затем поиска путей совершенствования методики для улучшения функциональных результатов и снижения возможных осложнений. В настоящее время продолжают не только исследования по совершенствованию уже апробированных подходов при проведении КРК, но и поиск новых комбинаций и устройств.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Юсеп Ю.Н. — редактирование;
Храйстин Х. — концепция и дизайн исследования, написание статьи, редактирование;
Осипян Г.А. — редактирование;
Анисимов С.И. — дизайн исследования, редактирование;
Журиех М. — сбор и обработка материала, написание статьи, редактирование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Chan C. Corneal Cross-Linking for Keratoconus: Current Knowledge and Practice and Future Trends. *Asia Pac J Ophthalmol* (Phila). 2020 Dec;9(6):557–564. doi: 10.1097/APO.0000000000000335.
- Pagano L, Gadhvi KA, Borroni D, Iselin KC, Vinciguerra R, Tzamalidis A, Kaye SB, Romano V. Bilateral Keratoconus Progression: Immediate Versus Delayed Sequential Bilateral Corneal Cross-linking. *J Refract Surg*. 2020 Aug 1;36(8):552–556. doi: 10.3928/1081597X-20200629-01.
- Wollensak G. Corneal collagen cross-linking: new horizons. *Expert Rev Ophthalmol*. 2010; 5:201–215. DOI: 10.1586/eop.10.7
- Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res*. 1998 Jan;66(1):97–103. doi: 10.1006/exer.1997.0410.
- Santhiago MR, Randleman JB. The biology of corneal cross-linking derived from ultraviolet light and riboflavin. *Exp Eye Res*. 2021 Jan;202:108355. doi: 10.1016/j.exer.2020.108355.
- Ziaei M, Barsam A, Shamie N, Vroman D, Kim T, Donnenfeld ED, Holland EJ, Kanellopoulos J, Mah FS, Randleman JB, Daya S, Güell J; ASCRS Cornea Clinical Committee. Reshaping procedures for the surgical management of corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg*. 2015 Apr;41(4):842–872. doi: 10.1016/j.jcrs.2015.03.010.
- Ziaei M, Yoon JJ, Vellara HR, Gokul A, Meyer JJ, Thakur SS, McGhee CN, Patel DV. Prospective one year study of corneal biomechanical changes following high intensity, accelerated cornea cross-linking in patients with keratoconus using a non-contact tonometer. *Eur J Ophthalmol*. 2021 Dec 29;11206721211069740. doi: 10.1177/11206721211069740.
- Jordan C, Patel DV, Abeysekera N, McGhee CN. In vivo confocal microscopy analyses of corneal microstructural changes in a prospective study of collagen cross-linking in keratoconus. *Ophthalmology*. 2014 Feb;121(2):469–474. doi: 10.1016/j.optha.2013.09.014.
- Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003 May;135(5):620–627. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1.
- Lang SJ, Messmer EM, Geerling G, Mackert MJ, Brunner T, Dollak S, Kutchoukov B, Böhringer D, Reinhard T, Maier P. Prospective, randomized, double-blind trial to investigate the efficacy and safety of corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus. *BMC Ophthalmol*. 2015 Jul 21;15:78. doi: 10.1186/s12886-015-0070-7.
- Hersh PS, Stulting RD, Muller D, Durrie DS, Rajpal RK; United States Crosslinking Study Group. United States Multicenter Clinical Trial of Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus Treatment. *Ophthalmology*. 2017 Sep;124(9):1259–1270. doi: 10.1016/j.optha.2017.03.052.
- Meyer JJ, Jordan CA, Patel DV, Gokul A, Dean SJ, Ahmed S, Subbiah S, McGhee CNJ. Five-year results of a prospective, randomised, contralateral eye trial of corneal crosslinking for keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Aug;49(6):542–549. doi: 10.1111/ceo.13959.
- Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology*. 2014 Apr;121(4):812–821. doi: 10.1016/j.optha.2013.10.028.
- O'Brart DP, Chan E, Samaras K, Patel P, Shah SP. A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2011 Nov;95(11):1519–1524. doi: 10.1136/bjo.2010.196493.
- Seyedian MA, Aliakbari S, Mirafteb M, Hashemi H, Asgari S, Khabazkhoob M. Corneal Collagen Cross-Linking in the Treatment of Progressive Keratoconus: A Randomized Controlled Contralateral Eye Study. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2015 Jul-Sep;22(3):340–345. doi: 10.4103/0974-9233.159755.
- Kobashi H, Rong SS. Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus: Systematic Review. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8145651. doi: 10.1155/2017/8145651.
- Li J, Ji P, Lin X. Efficacy of corneal collagen cross-linking for treatment of keratoconus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2015 May 18;10(5):e0127079. doi: 10.1371/journal.pone.0127079.
- Kobashi H, Tsubota K. Accelerated Versus Standard Corneal Cross-Linking for Progressive Keratoconus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cornea*. 2020 Feb;39(2):172–180. doi: 10.1097/ICO.0000000000002092.
- Iqbal M, Elmassry A, Saad H, Am Gad A, Ibrahim O, Hamed N, Saeed A, S Khalil A, Tawfik M, Said A, Amer I, Nooreldin A, Said O, Reffat M, Anwar S, Badawi A. Standard cross-linking protocol versus accelerated and transepithelial cross-linking protocols for treatment of paediatric keratoconus: a 2-year comparative study. *Acta Ophthalmol*. 2020 May;98(3):e352–e362. doi: 10.1111/aos.14275.
- Seiler TG, Komninou MA, Nambiar MH, Schuerch K, Frueh BE, Büchler P. Oxygen Kinetics During Corneal Cross-linking With and Without Supplementary Oxygen. *Am J Ophthalmol*. 2021 Mar;223:368–376. doi: 10.1016/j.ajo.2020.11.001.
- Ziaei M, Gokul A, Vellara H, Meyer J, Patel D, McGhee CNJ. Prospective two-year study of clinical outcomes following epithelium-off pulsed versus continuous accelerated corneal crosslinking for keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Nov;47(8):980–986. doi: 10.1111/ceo.13567.
- Kang MJ, Hwang J, Chung SH. Comparison of pulsed and continuous accelerated corneal crosslinking for keratoconus: 1-year results at a single center. *J Cataract Refract Surg*. 2021 May 1;47(5):641–648. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000488.
- Khoo P, Cabrera-Aguas M, Watson SL. Microbial Keratitis After Corneal Collagen Cross-Linking for Corneal Ectasia. *Asia Pac J Ophthalmol* (Phila). 2021 Jan 29;10(4):355–359. doi: 10.1097/APO.0000000000000379.
- Borroni D, Bonzano C, Hristova R, Sánchez González JM, Pennisi F, Rocha-Bogas A, Rocha de Lossada C. A New Surgical Technique to Deliver Riboflavin Beneath Corneal Epithelium: The Corneal Cross-Linking Epi-Pocket. *Asia Pac J Ophthalmol* (Phila). 2021 Sep 14;10(5):495–498. doi: 10.1097/APO.0000000000000420.
- Ng SM, Hawkins BS, Kuo IC. Transepithelial Versus Epithelium-Off Corneal Crosslinking for Progressive Keratoconus: Findings From a Cochrane Systematic Review. *Am J Ophthalmol*. 2021 Sep;229:274–287. doi: 10.1016/j.ajo.2021.05.009.
- Nath S, Shen C, Koziarz A, Banfield L, Nowrouzi-Kia B, Fava MA, Hodge WG. Transepithelial versus Epithelium-off Corneal Collagen Cross-linking for Corneal Ectasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 Aug;128(8):1150–1160. doi: 10.1016/j.optha.2020.12.023.
- Vinciguerra P, Montericchio A, Catania F, Fossati G, Raimondi R, Legrottaglie EF, Vinciguerra R. New perspectives in keratoconus treatment: an update on iontophoresis-assisted corneal collagen crosslinking. *Int Ophthalmol*. 2021 May;41(5):1909–1916. doi: 10.1007/s10792-021-01713-4.
- Althomali TA, Al-Qurashi IM, Al-Thagafi SM, Mohammed A, Almalki M. Prevalence of keratoconus among patients seeking laser vision correction in Taif area of Saudi Arabia. *Saudi J Ophthalmol*. 2018 Apr-Jun;32(2):114–118. doi: 10.1016/j.sjopt.2017.11.003.
- Mazzotta C, Bagaglia SA, Sgheri A, Di Maggio A, Fruschelli M, Romani A, Vinciguerra R, Vinciguerra P, Tosi GM. Iontophoresis Corneal Cross-linking With Enhanced Fluency and Pulsed UV-A Light: 3-Year Clinical Results. *J Refract Surg*. 2020 May 1;36(5):286–292. doi: 10.3928/1081597X-20200406-02.
- Srivatsa S, Jacob S, Agarwal A. Contact lens assisted corneal cross linking in thin ectatic corneas — A review. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Dec;68(12):2773–2778. doi: 10.4103/ijo.IJO_2138_20.
- Malhotra C, Gupta B, Jain AK, Dhar S, Gupta A, Balyan M. Comparison of contact lens-assisted and transepithelial corneal crosslinking with standard epithelium-off crosslinking for progressive keratoconus: 24-month clinical results. *J Cataract Refract Surg*. 2022 Feb 1;48(2):199–207. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000732.
- Cagini C, Riccitelli F, Messina M, Piccinelli F, Torroni G, Said D, Al Maazmi A, Dua HS. Epi-off-lenticule-on corneal collagen cross-linking in thin keratoconic corneas. *Int Ophthalmol*. 2020 Dec;40(12):3403–3412. doi: 10.1007/s10792-020-01526-x.

33. Hafezi F, Richoz O, Torres-Netto EA, Hillen M, Hafezi NL. Corneal Cross-linking at the Slit Lamp. *J Refract Surg.* 2021 Feb 1;37(2):78–82. doi: 10.3928/1081597X-20201123-02.
34. Salmon B, Richoz O, Tabibian D, Kling S, Wuarin R, Hafezi F. CXL at the Slit Lamp: No Clinically Relevant Changes in Corneal Riboflavin Distribution During Upright UV Irradiation. *J Refract Surg.* 2017 Apr 1;33(4):281. doi: 10.3928/1081597X-20161219-03.
35. Davis SA, Boveille R, Han G, Kwagyan J. Corneal collagen cross-linking for bacterial infectious keratitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jun 17;6(6):CD013001. doi: 10.1002/14651858.CD013001.pub2.
36. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg.* 2009 Sep;25(9):S812–818. doi: 10.3928/1081597X-20090813-10.
37. Kymionis GD, Grentzelos MA, Kounis GA, Diakonis VF, Limnopolou AN, Panagoulou SI. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Ophthalmology.* 2012 Sep;119(9):1777–1784. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.03.038.
38. Grentzelos MA, Liakopoulos DA, Siganos CS, Tsilimbaris MK, Pallikaris IG, Kymionis GD. Long-term Comparison of Combined t-PTK and CXL (Cretan Protocol) Versus CXL With Mechanical Epithelial Debridement for Keratoconus. *J Refract Surg.* 2019 Oct 1;35(10):650–655. doi: 10.3928/1081597X-20190917-01.
39. Grentzelos MA, Kounis GA, Diakonis VF, Siganos CS, Tsilimbaris MK, Pallikaris IG, Kymionis GD. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and conventional photorefractive keratectomy followed simultaneously by corneal crosslinking for keratoconus: Cretan protocol plus. *J Cataract Refract Surg.* 2017 Oct;43(10):1257–1262. doi: 10.1016/j.jcrs.2017.06.047.
40. Kaiserman I, Mimouni M, Rabina G. Epithelial Photorefractive Keratectomy and Corneal Cross-linking for Keratoconus: The Tel-Aviv Protocol. *J Refract Surg.* 2019 Jun 1;35(6):377–382. doi: 10.3928/1081597X-20190514-01.
41. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. *J Cataract Refract Surg.* 2015 Jan;41(1):41–46. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.09.033.
42. Rechichi M, Mazzotta C, Oliverio GW, Romano V, Borroni D, Ferrise M, Bagaglia S, Jacob S, Meduri A. Selective transepithelial ablation with simultaneous accelerated corneal crosslinking for corneal regularization of keratoconus: STARE-X protocol. *J Cataract Refract Surg.* 2021 Nov 1;47(11):1403–1410. doi: 10.1097/jcrs.0000000000000640.
43. Пенкина АВ, Нероев ВВ, Ханджян АТ и др. Фемтолазерная имплантация интрастромальных роговичных сегментов в сочетании с кросслинкингом роговичного коллагена в лечении кератоконуса. *Практическая медицина.* 2012;4(59):111–114.
Penkina AV, Neroev VV, Khandzhyan AT, et al. Femtolasar implantation of intrastromal corneal segments in combination with cross-linking of corneal collagen in the treatment of keratoconus. *Practical Medicine.* 2012;4(59):111–114 (In Russ.).
44. Сорокин ЕЛ, Дутчин ИВ, Шишкин СА. Анализ безопасности и клинической эффективности методики ФРК при коррекции миопии у пациентов с субклиническим кератоконусом. *Соврем. технологии. в офтальмологии.* 2015;2. <https://eyepress.ru/literatura.aspx?18025>
Sorokin EL, Dutchin IV, Shishkin SA. Analysis of the safety and clinical effectiveness of the PRK technique for the correction of myopia in patients with subclinical keratoconus. *Modern technologie in ophthalmology.* 2015;2 (In Russ.). <https://eyepress.ru/literatura.aspx?18025>
45. Паштаев НП, Зотов ВВ. Сравнительный анализ отдаленных результатов стандартного и локального фемпокросслинкинга у больных с прогрессирующим кератоконусом. *Вестник ОГУ.* 2014;12(173):248–251 (In Russ.).
Pashtae NP, Zotov VV. Comparative analysis of long-term results of standard and local fempocross-linking in patients with progressive keratoconus. *Vestnik OGU.* 2014;12(173):248–251.
46. Kankariya VP, Dube AB, Grentzelos MA, Kontadakis GA, Diakonis VF, Petrelli M, Kymionis GD. Corneal cross-linking (CXL) combined with refractive surgery for the comprehensive management of keratoconus: CXL plus. *Indian J Ophthalmol.* 2020 Dec;68(12):2757–2772. doi: 10.4103/ijo.IJO_1841_20.
47. Sánchez-González JM, Rocha-de-Lossada C, Borroni D, De-Hita-Cantalejo C, Alonso-Aliste F. Prophylactic corneal crosslinking in myopic small-incision lenticule extraction — Long-term visual and refractive outcomes. *Indian J Ophthalmol.* 2022 Jan;70(1):73–78. doi: 10.4103/ijo.IJO_810_21.
48. Mukherjee A, Hayes S, Aslanides I, Lanchares E, Meek KM. Donor cross-linking for keratoplasty: a laboratory evaluation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015 Dec;253(12):2223–2228. doi: 10.1007/s00417-015-3160-6.
49. Huang T, Ye R, Ouyang C, Hou C, Hu Y, Wu Q. Use of Donors Predisposed by Corneal Collagen Cross-linking in Penetrating Keratoplasty for Treating Patients With Keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2017 Dec;184:115–120. doi: 10.1016/j.jajo.2017.10.003.
50. Оганесян ОГ, Гетадарян ВР, Макаров ПВ, Грдиканян АА. Трансплантация боуменова слоя при прогрессирующем кератоконусе. *Российский офтальмологический журнал.* 2019;12(4):43–50.
Oganesyan OG, Getadaryan VR, Makarov PV, Grdikanyan AA. Bowman's layer transplantation for progressive keratoconus. *Russian ophthalmological journal.* 2019;12(4):43–50 (In Russ.).
51. Анисимов СИ, Анисимова СЮ, Мистрюков АС. Персонализированный (локальный) УФ-кросслиндинг в лечении кератоконуса и эктазий роговицы. *Офтальмология.* 2017;14(3):195–199.
Anisimov SI, Anisimova SYu, Mistryukov AS. Personalized (Local) UV-crosslinking as a Treatment of Keratoconus and Corneal Ectasia. *Ophthalmology in Russia.* 2017;14(3):195–199 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2017-3-195-199.
52. Храистин Х, Осипян ГА, Анисимов СИ, Дзамикхова АК, Журieh М. Результаты ускоренного локального кросслинкинга при кератоконусе. *Офтальмология.* 2023;20(3):437–443.
Khraystin Kh, Osipyany GA, Anisimov SI, Dzamikhova AK, Jourieh M. Results of Accelerated Local Cross-Linking in Keratoconus. *Ophthalmology in Russia.* 2023;20(3):437–443 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2023-3-437-443.
53. Hafezi F, Kling S, Gilardoni F, Hafezi N, Hillen M, Abrishamchi R, Gomes JAP, Mazzotta C, Randleman JB, Torres-Netto EA. Individualized Corneal Cross-linking With Riboflavin and UV-A in Ultrathin Corneas: The Sub400 Protocol. *Am J Ophthalmol.* 2021 Apr;224:133–142. doi: 10.1016/j.jajo.2020.12.011.
54. Aydin E, Aslan MG. The efficiency and safety of oxygen-supplemented accelerated transepithelial corneal cross-linking. *Int Ophthalmol.* 2021 Sep;41(9):2993–3005. doi: 10.1007/s10792-021-01859-1.
55. Kobashi H, Torii H, Toda I, Kondo S, Itoi M, Tsubota K. Clinical outcomes of KeraVio using violet light: emitting glasses and riboflavin drops for corneal ectasia: a pilot study. *Br J Ophthalmol.* 2021 Oct;105(10):1376–1382. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316974.
56. Dackowski EK, Logroño JB, Rivera C, Taylor N, Lopath PD, Chuck RS. Transepithelial Corneal Crosslinking Using a Novel Ultraviolet Light-Emitting Contact Lens Device: A Pilot Study. *Transl Vis Sci Technol.* 2021 Apr 29;10(5):5. doi: 10.1167/tvst.10.5.5.
57. Chen X, Zhao J, Iselin KC, Borroni D, Romano D, Gokul A, McGhee CNJ, Zhao Y, Sedaghat MR, Momeni-Moghaddam H, Ziaei M, Kaye S, Romano V, Zheng Y. Keratoconus detection of changes using deep learning of colour-coded maps. *BMJ Open Ophthalmol.* 2021 Jul 13;6(1):e000824. doi: 10.1136/bmjophth-2021-000824.
58. Shetty R, Kundu G, Narasimhan R, Khamar P, Gupta K, Singh N, Nuijts RMMA, Sinha Roy A. Artificial Intelligence Efficiently Identifies Regional Differences in the Progression of Tomographic Parameters of Keratoconic Corneas. *J Refract Surg.* 2021 Apr;37(4):240–248. doi: 10.3928/1081597X-20210120-01.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»
Юсеф Наим Юсеф
доктор медицинских наук, профессор, директор,
офтальмохирург (высшая категория)
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»
Центр восстановления зрения
Храистин Хусам
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела патологии оптических сред глаза, офтальмохирург
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва, 119021, Российская Федерация
ул. Лобачевского, 1008, Москва, 119361, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-6837-8008>

ABOUT THE AUTHORS

M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases
Yusef Naim Yusef
MD, Professor, Director, ophthalmosurgeon (highest category)
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases
Center Vision Recovery
Khraistin Husam
PhD, Researcher of the optical media of the eye pathology department, ophthalmosurgeon
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
Lobachevskogo str., 108, Moscow, 119361, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6837-8008>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
глазных болезней им. М.М. Краснова»
Центр восстановления зрения
Осипян Григорий Альбертович
доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии
оптических сред глаза, офтальмохирург
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
ул. Лобачевского, 108, Москва, 119361, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-1056-4331>

ГБОУ ВО «Московский государственный медицинский
стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Анисимов Сергей Игоревич
профессор, доктор медицинских наук, офтальмохирург
ул. Делегатская, 20/1, Москва, 127473, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-1922-4939>

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный
медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)
Журиех Мохаммад
аспирант
ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4, Москва, 119435,
Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-0966-4391>

M.M. Krasnov Scientific Research Institute of Eye Diseases
Center Vision Recovery
Osipyan Grigory A.
MD, head of the optical media of the eye pathology department,
ophthalmosurgeon
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
Lobachevskogo str., 108, Moscow, 119361, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1056-4331>

Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Anisimov Sergey I.
Professor, MD, ophthalmosurgeon
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1922-4939>

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
Jourieh Mohammad
postgraduate
Bolshaya Pirogovskaya str., 2, bld. 4, Moscow, 119435, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0966-4391>

Роль биохимических маркеров в катарактогенезе. Обзор литературы



Л. Алхарки



А.Г. Матющенко

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):16–22

Прозрачность хрусталика определяется клеточным и субклеточным уровнем его организации. Нарушение размеров хрусталика, однородности формы и правильности расположения волокон приводит к рассеянию света, падающего на хрусталик, в то же время его нормальные прозрачные белки превращаются в мутную, коагулированную, нерастворимую форму, а также подвергаются денатурации. Сохранение прозрачности хрусталика возможно только при его определенном химическом составе, достигаемом строгой сбалансированностью всех звеньев метаболизма. Кроме того, изменение молекулярного состава и конституциональный дисбаланс во ВГЖ часто являются причиной развития патологических процессов в переднем отрезке глаза. Гематофтальмический барьер делает глаз иммунопривилегированным органом. Однако при многих заболеваниях, хирургических вмешательствах, травмах глаза гематофтальмический барьер может быть нарушен, вследствие этого воспалительные эффекторные клетки и молекулы индуцируют каскад реакций, в результате которого происходят необратимые фибротические изменения вещества хрусталика. В связи с этим является необходимым поиск новых достоверных способов определения уровня некоторых биохимических агентов во внутриглазных структурах, а также определение референсных значений для стратегически важных биомаркеров развития катаракты. В настоящем обзоре представлены современные взгляды на дисбаланс биохимических маркеров во влаге передней камеры и хрусталике, способствующий помутнению его вещества.

Ключевые слова: катаракта, хрусталик, биомаркеры, цитокины, внутриглазная жидкость, фаноэмульсификация

Для цитирования: Алхарки Л., Матющенко А.Г. Роль биохимических маркеров в катарактогенезе. Обзор литературы. Офтальмология. 2024;21(1):16–22. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-16-22>

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

Конфликт интересов отсутствует.



The Role of Biochemical Markers in Cataractogenesis. Literature Review

L. Alkharki, A.G. Matyushchenko

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):16–22

Lens transparency is determined by both cellular and subcellular levels of its organization. Abnormalities of its size, uniformity of shape and correct arrangement of the fibers lead to the scattering of light falling on the lens. At the same time, its normal transparent proteins turn into a cloudy, coagulated, insoluble form, and undergo denaturation. Therefore, the preservation of lens transparency is possible only with a certain chemical composition, achieved by a strict balance of all metabolism links. There are many different hypotheses about the disease etiology. It is known that intraocular fluid has a low content of proteins and an increased concentration of chloride-, lactate-, ascorbatanions in its composition, in contrast to blood plasma. It cannot be ruled out that this is due to the selective permeability of the blood-ocular barrier, which consists of non-pigmented epithelial cells of the ciliary body. In addition, the modification of molecular composition and constitutional imbalance in the intraocular fluid often causes of pathological processes development in the anterior segment of the eye. The blood-ocular barrier makes the eye an immune-privileged organ. However, many diseases, surgical interventions and eye injuries can lead to blood-ocular barrier damage. This causes to inflammatory effector cells and molecules inducing a cascade of reactions, which in turn results in irreversible fibrotic changes in the lens substance. In this regard, it becomes necessary to search for new reliable methods of determining the level of certain biochemical agents in intraocular structures, as well as establishing reference values for strategically important biomarkers of cataract development. This review presents modern views on biochemical markers imbalance in the anterior chamber aqueous humor and the lens, which contributes to its substance opacity.

Keywords: cataract, lens, biomarkers, cytokines, intraocular fluid, phacoemulsification

For citation: Alkharki L., Matyushchenko A.G. The Role of Biochemical Markers in Cataractogenesis. Literature Review. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):16–22. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-16-22>

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

There is no conflict of interests.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Хрусталик представляет собой оптически прозрачную структуру, расположенную непосредственно позади радужной оболочки и частично скрытую за ней в периферических отделах. Форма, однородность структуры, преломляющая способность хрусталика и способность изменять радиус кривизны своей поверхности за счет механизма аккомодации обеспечивают фокусировку изображения непосредственно в фовеолярной зоне сетчатки. Хрусталик происходит из эктодермальной плакоды, которая формирует хрусталиковый пузырек в результате инвагинации, также хрусталик содержит эпителиальные клетки, формирующие волокна его вещества. По причине воздействия на вещество хрусталика различных эндогенных и экзогенных факторов он теряет свою оптическую прозрачность. Такое патологическое состояние именуется катарактой [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, катаракта является ведущей причиной снижения зрения в мире. В настоящее время около 65 млн жителей планеты имеют нарушения зрительных функций, связанные с помутнением хрусталика различной степени выраженности [3]. В России распространенность данной патологии соответствует приблизительно 1200 человек на 100 тыс. населения [4].

Прозрачность хрусталика определяется клеточным и субклеточным уровнем его организации. Нарушение размеров, однородности формы и правильности расположения волокон приводит к рассеиванию света, падающего на хрусталик. Однако эффект светорассеяния усиливается и в том случае, если высокополимерные крупные молекулы, преимущественно белки, еще более укрупняются вследствие агрегации. При помутнении хрусталика его нормальные прозрачные белки превращаются в мутную, коагулированную, нерастворимую форму, а также подвергаются денатурации. В цитоплазме кортикальных волокон катарактального хрусталика, по данным проникающей и сканирующей электронной микроскопии, отмечается разжижение цитозольного матрикса, фрагментация кортикальных клеток, неупорядоченность мембран, накопление материала липофильной природы глобулярных тел. Однако процессы, приводящие к этому, могут иметь различную природу. Сохранение прозрачности хрусталика возможно только при его определенном химическом составе, достигаемом строгой сбалансированностью всех звеньев метаболизма [5].

С середины XX века учеными всего мира ведутся активные поиски причин возникновения катаракты, связанных, в том числе, с изменением биохимического состава влаги передней камеры глаза [6–9]. Существует

L. Alkharki, A.G. Matyushchenko

Contact information: Matyushchenko Anna G. ag.matyushchenko@gmail.com

The Role of Biochemical Markers in Cataractogenesis. Literature Review

множество различных гипотез об этиологии данного заболевания. Известно, что внутриглазная жидкость (ВГЖ) обладает низким содержанием белков и повышенной концентрацией хлорид-, лактат-, аскорбатанионов в своем составе, в отличие от плазмы крови [10, 11]. Нельзя исключить, что это связано с избирательной проницаемостью иридоцилиарной (гематоцилиарной) части гематоофтальмического барьера. Кроме того, изменение молекулярного состава и конституциональный дисбаланс во ВГЖ часто являются причиной развития патологических процессов в переднем отрезке глаза [12].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ПРОЦЕССЕ КАТАРАКТОГЕНЕЗА

Помутнения хрусталика, индуцированные нарушениями метаболизма, чаще всего характерны для детского возраста, поскольку в их основе лежит влияние нарушения обмена веществ на повреждение формирующегося хрусталика в пренатальном периоде. Самой частой причиной возникновения катаракты вследствие метаболических нарушений является сахарный диабет (СД) 1-го типа [13]. Недостаток инсулина вызывает избыточное накопление глюкозы не только в крови, но и во влаге передней камеры. В веществе хрусталика, в свою очередь, с участием альдозоредуктазы происходит восстановление глюкозы до сорбита. Дальнейший метаболизм сорбита протекает достаточно медленно, в конечном счете в результате его накопления происходит осмотическое набухание хрусталика [14]. Гликативный стресс способствует aberrантному откладыванию экзогенных или эндогенных конечных продуктов гликирования, что способствует накоплению гликированных белков в стенках сосудов и тканях глаза [15]. Конечные продукты гликирования представляют собой гетерогенную группу соединений, возникающих в результате неферментативной реакции, спонтанной посттрансляционной модификации, в которой карбонильная группа редуцирующих сахаров ковалентно связана с белками, липидами и нуклеиновыми кислотами [16, 17]. Известно, что повышенная концентрация фруктозы индуцирует окислительный стресс в хрусталике у больных СД, что также может являться предиктором катарактогенеза [18].

Немаловажную роль в метаболизме хрусталика имеет аскорбиновая кислота, которая транспортируется в хрусталик из влаги передней камеры. Аскорбиновая кислота, входящая в состав антиокислительной системы, необходима для некоторых энергопродуцирующих процессов, в частности, переноса водорода. Кроме того, особую значимость имеют никотиновая кислота и некоторые витамины (B_1 , B_2 , A), которые способны влиять на митотическую активность хрусталика. С возрастом уменьшается содержание динуклеотидов, глутатиона, а также аскорбиновой кислоты в веществе хрусталика, что негативно влияет на окислительно-восстановительные процессы и может способствовать развитию различных видов старческой катаракты [19].

ЗНАЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОЛИТНОГО БАЛАНСА ХРУСТАЛИКА ГЛАЗА В КАТАРАКТОГЕНЕЗЕ

Поддержание уникальной тканевой архитектуры хрусталика является необходимым аспектом для сохранения прозрачности хрусталика и для всех физиологических и биохимических процессов внутри его вещества. Поскольку хрусталик представляет собой бессосудистую структуру, пассивной диффузии вряд ли будет достаточно для поддержания поступления питательных веществ к глубоко расположенным волокнам, поэтому в хрусталике существуют селективные транспортные механизмы, позволяющие транспортировать воду, электролиты и питательные вещества в волокна хрусталика и удалять из волокон продукты анаэробного метаболизма [20].

В 1997 г. была описана уникальная система микроциркуляции, которая поддерживает гомеостаз хрусталика и, следовательно, его прозрачность. Согласно этой теории Na^+ с помощью пассивного транспорта распространяется во все отделы хрусталика через внеклеточные пространства, в итоге пересекая клеточные мембраны волокон и перемещаясь из клетки в клетку через специальные щелевые соединения, которые в значительной степени сконцентрированы в экваториальной зоне. Клетки экваториальной зоны содержат высокие концентрации Na^+ - K^+ -АТФазы, которая активно выводит Na^+ из хрусталика и поддерживает высокую внутриклеточную концентрацию K^+ . Вода, в свою очередь, вступая во взаимодействие с Na^+ , транспортирует глюкозу к глубоко расположенным волокнам, где она затем поглощается переносчиком глюкозы — GLUT3 (трансмембранный белок — переносчик глюкозы). Внутриклеточный поток воды осуществляется через основной внутренний белок цитоплазмы (Major Intrinsic Protein — MIP). Суперсемейство MIP включает три подсемейства: аквапорины, акваглицеропорины и S-аквапорины. Аквапорины (aquaporin family (AQP)) являются основными водными каналами в хрусталике [21–23]. Вода вместе с побочными продуктами анаэробного метаболизма глюкозы покидает поверхностные клетки через AQP1. Таким образом, поддержание описанных микроциркуляторных процессов в достаточной степени зависит от функциональной целостности Na^+ - K^+ -АТФ-азы. Помимо Na^+ - K^+ -АТФазы, волокна хрусталика также содержат Ca^{2+} -АТФазу, которая способствует выведению кальция из цитозоля клетки через плазматическую мембрану или субклеточные органеллы [24].

В литературе имеются также данные о влиянии дефицита магния (Mg) на катарактогенез. Дефицит Mg связан с повышенной экспрессией индуцибельного синтеза оксида азота (Inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS)), изоформы фермента NOS, что приводит к образованию избыточных количеств оксида азота (NO) [25, 26]. В 2007 г. N. Nagai и соавт. обнаружили, что эпителиальные клетки хрусталика человека, культивируемые в среде с дефицитом Mg, имеют в шесть раз более высокую экспрессию

iNOS по сравнению с клетками, культивируемыми в среде, содержащей нормальные концентрации Mg [27]. Имеются сведения, что у пациентов с катарактой наблюдается повышение уровня продуктов перекисного окисления липидов в плазме крови и снижение уровня восстановленного глутатиона. Регуляция метаболизма глутатиона в эритроцитах нуждается в магнии, дефицит которого приводит к снижению уровня глутатиона в крови [28, 29].

Старение хрусталика и начало каскада патологических процессов, приводящих в итоге к развитию катаракты, имеют одно ключевое звено: прогрессирующее разрушение систем репарации окислительного стресса. Это ведет к прооксидантному сдвигу во внутриклеточной среде, а кумулятивное повреждение, индуцированное активными формами кислорода биомолекул клеток хрусталика, обуславливает клеточную дисфункцию и патологические изменения хрусталиковой структуры [30, 31].

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕОРИИ ПОМУТНЕНИЯ ХРУСТАЛИКА

Иммунные клетки необходимы как для поддержания, так и для восстановления гомеостаза большинства тканевых структур. Однако хрусталик считается иммунопривилегированной структурой за счет наличия гематоофтальмического барьера и отсутствия собственного сосудистого сплетения. На основании того что хрусталик представляет собой аваскулярную ткань, существовало мнение, что в нем отсутствуют резидентные иммунные клетки, приводящие в конечном счете к помутнению его вещества [32, 33].

Однако в 2021 г. А. Menko и соавт. опубликовали данные, свидетельствующие, что резидентные иммунные клетки являются общей особенностью эпителия хрусталика человека, мыши и курицы. Многие из этих резидентных иммунных клеток также экспрессируют главный комплекс гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex (MHC)). MHC class II обеспечивает антигенпредставляющую способность вызывать адаптивный иммунный ответ. В ходе исследования было установлено, что иммунные клетки мигрируют по цилиарным зонам в экваториальные эпителиоциты хрусталика, локализованные в месте контакта зонул цилиарного тела с капсулой хрусталика. Эти данные свидетельствуют о том, что цилиарное тело, снабженное мощной сосудистой сетью, является источником резидентных иммунных клеток хрусталика. Гематоофтальмический барьер в данном случае представляет собой иммунологический барьер, так как его особенность состоит в избирательной проницаемости для многих микроорганизмов, антигенов и лейкоцитов. Следовательно, хрусталик является пассивно привилегированной структурой.

Авторы исследования также установили, что резидентные иммунные клетки — это предшественниками миофибробластов, которые, вероятно, появляются в ответ на интраоперационное повреждение хрусталика

во время сторонних интраокулярных вмешательств вследствие повреждения гематоофтальмического барьера. Таким образом, они являются специфическими агентами, способствующими фиброзированию вещества хрусталика [34].

Механизмы формирования привилегированности структур глаза зависят от продукции супрессорных молекул, необходимых для поддержания клеточного и молекулярного гомеостаза [35, 36]. Наибольшую значимость среди супрессорных молекул имеют цитокины (интерлейкины). Все цитокины, присутствующие во ВГЖ и хрусталике, делятся на классы по доминантному биологическому действию: провоспалительные (IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α , IFN γ , MCP-1, MIP-1 β), противовоспалительные (IL-4, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10), факторы, влияющие на рост и дифференцировку лимфоцитов (IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, IL-17), а также факторы роста (G-CSF, GM-CSF) [12, 37–40].

Известно, что уровень интерлейкинового профиля ВГЖ имеет конституциональную вариабельность даже у соматически здоровых людей, что может определять течение и исход хирургического лечения катаракты. Следует отметить, что формирование интраоперационного доступа является вариантом проникающей асептической травмы. Таким образом, можно предположить, что определение предоперационного уровня провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , TNF- α и IL-6, может помочь в прогнозе послеоперационных осложнений [41, 42].

В 2016 г. были опубликованы результаты исследования уровня цитокинов в периферической крови у пациентов, страдающих СД, и у пациентов без СД. Авторы получили данные о повышении уровня интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина-8 (IL-8) и фактора некроза опухоли- α (TNF- α) в обеих группах, однако у пациентов с СД и катарактой превышение было существенно больше, чем у пациентов, не страдающих СД [43].

По данным Е.А. Созураковой и соавт., в ходе исследования ассоциативных связей между выраженностью проявлений катаракты и частотой послеоперационных осложнений после ее хирургического лечения в зависимости от уровня интерлейкинов во ВГЖ и периферической крови установлено, что в основе нарушений иммунной регуляции преимущественно лежит повышенный синтез TNF- α , дефекты рецепции молекул семейства IL-1, а также дисбаланс в синтезе IL-4 и INF- α [44].

С. Engelbrecht и соавт. определяли уровни EGF, FGF-2, эотаксина, TGF- α , G-CSF, Flt-3L, GM-CSF, фракталина, IFN- α 2, IFN- γ , GRO, IL-10, MMP-3, IL-12p40, MDC, IL-12p70, PDGF-AA, IL-13, PDGF-AB/BB, IL-15, sCD40L, IL-17a, IL-1ra, IL-1a, IL-9, IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IP-10, MMP-1, MIP-1a, MIP-1 β , RANTES, TNF- α , TNF- β , VEGF в слезной жидкости пациентов с различной степенью катаракты и в группе контроля. Авторы не обнаружили существенных различий в количестве

тестируемых молекул в слезной жидкости между пациентами с катарактой и контрольной группой. Для обеих групп был проведен также корреляционный анализ с возрастом. Уровень MMP-1 в слезе имел прямую корреляцию с возрастом как в группе контроля, так и у пациентов с катарактой. Что касается уровня IL-6, то он показал корреляцию с возрастом только в группе больных с катарактой. Кроме того, уровень IL-1 в слезе коррелировал со степенью ядерной катаракты.

Исследователи делают вывод, что естественные процессы старения влекут за собой усиление секреции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) и хемокинов (ИЛ-8, MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-4, ГПС-4, эотаксин-3, MIP-1 α , MIP-3 α) и некоторых факторов роста. В совокупности они известны как секреторный фенотип старения (Senescence Associated Secretory Phenotype (SASP)), который приводит к усилению SASP и, как следствие, к связанному с возрастом системному провоспалительному состоянию, которое может поражать различные органы, в том числе и внутриглазные структуры [45].

Существуют данные о значении трансформирующего фактора роста β (TGF β) в индукции эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) эпителиальных клеток хрусталика, имеющего стратегически важное значение в фиброзировании задней капсулы хрусталика в первую очередь, а также способствующего развитию помутнений в передних, задних и ядерных слоях нативного хрусталика [46, 47]. Трансформирующий фактор роста β (TGF β) относится к классу наиважнейших факторов, регулирующих рост клеток, миграцию, ЭМП, а также является важным фактором для осуществления инвазии в онкогенезе. TGF- β 2 активирует путь Jagged1/Notch посредством канонической передачи сигналов TGF β /Smad2/3 [48]. В 2017 г. Chen Xiaoyun и соавт. подтвердили эту теорию, опубликовав данные эксперимента *in vitro* и *in vivo*, демонстрирующие, что микро-РНК (miR)-26a и miR-26b, члены семейства miR-26, играют ключевую роль в ЭМП и, как следствие, в развитии фиброза. Они способны ингибировать пролиферацию, миграцию, ЭМП и фиброз хрусталика. Авторы обнаружили, что механизмы анти-ЭМП системы miR-26a и -26b заключаются в непосредственном нацеливании на лигандные белки Jagged-1 и подавлении передачи сигналов Jagged-1/Notch. Кроме того, были представлены данные эксперимента *in vitro* и *in vivo*, подтверждающие, что передача сигналов Jagged-1/Notch активируется в ЭМП через непосредственное влияние TGF- β 2 [49]. Необходимо также сказать о роли микроРНК-34a (miR-34a) в регуляции ЭМП. По данным исследования Han Ruifang и соавт., при TGF- β 2-индуцированном ЭМП уровень экспрессии miR-34a был снижен одномоментно с повышением Notch1 [48].

Диапазон биологического действия цитокинов достаточно велик. Однако роль цитокинов в функции органа

зрения изучена недостаточно. Основная сложность заключается в том, что референсные значения для уровня про- и противовоспалительных цитокинов в структурах глаза не установлены [41, 44].

РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В МЕХАНИЗМЕ ПОМУТНЕНИЯ ХРУСТАЛИКА

Матриксные металлопротеиназы (matrix metalloproteinases- MMPs), или матриксины, представляют собой эукариотические энзимы семейства M10 клана метцинкинов. Результаты многочисленных исследований подтверждают, что MMPs играют ключевую роль в регуляции белков соединительной ткани, а также принимают участие во многих физиологических процессах. Помимо выполнения жизненно важных функций, протеолитические ферменты способны играть ключевую роль в процессах дифференцировки клеток, осуществляя регуляторные функции на уровне посттрансляционной модификации белков [50–54].

Как упоминалось выше, MMP-1 в слезной жидкости имеет четкую корреляционную зависимость от возраста и наличия катаракты [45]. Исследование, проведенное на хрусталиках грызунов, людей и крупного рогатого скота, показало значимость механизма протеолиза, лежащего в основе возникновения катаракты [55–57]. Позднее, в 2005 г. F. Descamps и соавт. подтвердили версию, что протеолиз хрусталика является фактором, способствующим развитию катаракты. В эксперименте *in vitro* и *in vivo* авторам удалось определить способность MMP-9 проникать в вещество хрусталика и расщеплять его кристаллины. Учитывая, что волокнистые ячейки в хрусталике упакованы достаточно плотно, а пространство между ними узкое и извилистое, транспорт желатиназы В по парацеллюлярному пути должен иметь некоторые трудности. Авторы исследования высказали предположение о способности эффекторных молекул лейкоцитов участвовать в преодолении упомянутого барьера [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Архитектоника глаза и биохимический баланс в норме обеспечивают максимальные условия для высококачественного зрения. В свою очередь, хрусталик представляет собой особую ткань, состоящую из эпителиальных клеток, которые образуют монослой по всей поверхности ткани, и волокнистых клеток, составляющих большую часть объема ткани. Волокнистые клетки образуются непрерывно путем дифференцировки эпителиальных клеток, которая включает удлинение клеток, выход из клеточного цикла и условия для синтеза кристаллических белков. Гематоофтальмический барьер делает глаз иммунопривилегированным органом. Однако при многих заболеваниях, хирургических вмешательствах, травмах глаза гематоофтальмический барьер может быть нарушен, вследствие этого воспалительные эффекторные клетки и молекулы индуцируют

каскад реакций, в результате происходят необратимые фибротические изменения вещества хрусталика. В связи с этим становится необходимым поиск новых достоверных способов определения уровня некоторых биохимических агентов во внутриглазных структурах, а также

определение референсных значений для стратегически важных биомаркеров развития катаракты.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Алхarki Л. — научное редактирование;
Матюшенко А.Г. — написание текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Johns KJ, Feder RS, Hammill BM, Miller-Meeks MJ, Rosenfeld SI, Perry PE, eds. Lens and cataract: section 11, basic and clinical science course. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2003.
- Floyd RP. History of cataract surgery. In: Albert DM, Jakobiec FA, eds. Principles and practice of ophthalmology, 2nd edn. Philadelphia: WB Saunders. 2000:1463–1476.
- Khandekar R, Sudhan A, Jain BK. Impact of cataract surgery in reducing visual impairment: a review. Middle East. Afr. J. Ophthalmol. 2015;22(1):80–85. doi: 10.4103/0974-9233.148354.
- Бранчевский СЛ, Малугин БЕ. Распространенность нарушений зрения вследствие катаракты по данным исследования РААБ в Самаре. Офтальмохирургия. 2013;3:82–85
- Branchesky S.L., Malyugin B.E. Prevalence of visual impairment due to cataracts according to the RAAB study in Samara. Ophthalmosurgery. 2013;3:82–85 (In Russ.).
- Чупров АД, Кудрявцева ЮВ. Патология хрусталика: учебное пособие для студентов медицинских ВУЗов. Киров: КГМА, 2007. 81 с.
- Chuprov AD, Kudryavtseva YuV. Pathology of the lens: A textbook for students of medical universities. Kirov: KSMa, 2007. 81 p. (In Russ.).
- Шульпина НВ, Марголис МГ. Старческая катаракта — проблема общемедицинская. Клиническая медицина 1973;51(4):19–21.
- Shul'pina NB, Margolis MG. Senile cataract — a general medical problem. Clinical medicine. 1973;51(4):19–21 (In Russ.).
- Barber GW. Free amino acids in senile cataractous lenses: possible osmotic etiology. Invest Ophthalmol. 1968;7(5):564–583.
- DE RUYTER J. De aetiologie van cataracta senilis in verband met problemen van degeneratie en dood van weefselcellen in het algemeen. II [Etiology of senile cataract in relation to problems of degeneration and death of tissue cells in general. II]. Ned Tijdschr Geneesk. 1954;98(15):1006–1010 (In Holland).
- Barber GW. Human cataractogenesis: a review. Exp Eye Res. 1973;16(2):85–94. doi:10.1016/0014-4835(73)90303-5.
- To CH, Kong CW, Chan CY. The mechanism of aqueous humour formation. Clin Exp Optom. 2002;85(6):335–349. doi: 10.1111/j.1444-0938.2002.tb02384.x
- Chowdhury UR, Madden BJ, Charlesworth MC, Fautsch MP. Proteome Analysis of Human Aqueous Humor. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(10):4921–4931. doi: 10.1167/iov.10-5531.
- Фисенко НВ, Труфанов СВ, Аветисов КС, Вторушина ВВ, Суббот АМ. Определение уровня цитокинов во внутриглазной жидкости при эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса и буллезной кератопатии. Вестник офтальмологии. 2021;137(3):13–18.
- Fisenko NV, Trufanov SV, Avetisov KS, Vtorushina VV, Subbot AM. Evaluation of aqueous cytokine levels in eyes with Fuchs endothelial corneal dystrophy and bullous keratopathy. The Russian Annals of Ophthalmology. 2021;137(3):13–18 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202113703113.
- Филиппов ВМ, Петрачков ДВ, Будзинская МВ, Сидамонидзе АЛ. Современные концепции патогенеза диабетической ретинопатии. Вестник офтальмологии. 2021;137(5-2):306–313.
- Filippov VM, Petrachkov DV, Budzinskaya MV, Sidamonidze AL. Modern concepts of the pathogenesis of diabetic retinopathy. Annales of Ophthalmology. 2021;137(5-2):306–313. doi: 10.17116/oftalma2021137052306.
- Schmitt C, Hockwin O. The mechanisms of cataract formation. J Inher Metab Dis. 1990;13(4):501–508. doi: 10.1007/BF01799507.
- Rabbani N, Thornalley PJ. Glyoxalase Centennial conference: introduction, history of research on the glyoxalase system and future prospects. Biochem Soc Trans. 2014;42(2):413–418. doi: 10.1042/BST20140014.
- Thornalley PJ, Langborg A, Minhas HS. Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose. Biochem J. 1999;344 (Pt 1):109–116.
- Rowan S, Bejarano E, Taylor A. Mechanistic targeting of advanced glycation end-products in age-related diseases. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018;1864(12):3631–3643. doi: 10.1016/j.bbdis.2018.08.036.
- Gul A, Rahman MA, Hasnain SN. Role of fructose concentration on cataractogenesis in senile diabetic and non-diabetic patients. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2009;247(6):809–814. doi: 10.1007/s00417-008-1027-9.
- Егоров ВВ, Сорокин ЕЛ, Смолякова ГП, Коленко ОВ. Катаракта. Диагностические ошибки при направлении пациентов на хирургическое лечение. Хабаровск: Редакционно-издательский центр ИПКЦЗ, 2020. С. 12–18.
- Egorov VV, Sorokin EL, Smolyakova GP, Kolenko OV. Cataract. Diagnostic errors when referring patients for surgical treatment. Khabarovsk: Editorial and Publishing Center IPKCSZ, 2020. P. 12–18. doi: 10.25276/978-5-94289-028-5.
- Agarwal R, Iezhitsa IN, Agarwal P, Spasov AA. Mechanisms of cataractogenesis in the presence of magnesium deficiency. Magnes Res. 2013;26(1):2–8. doi: 10.1684/mrh.2013.0336.
- Mathias RT, Rae JL, Baldo GJ. Physiological properties of the normal lens. Physiol Rev. 1997;77:21–50.
- Hasler L, Walz T, Tittmann P, Gross H, Kistler J, Engel A. Purified lens major intrinsic protein (MIP) forms highly ordered tetragonal two-dimensional arrays by reconstitution. J Mol Biol. 1998;279:855–864.
- Varadaraj K, Kushmerick C, Baldo GJ, Bassnett S, Shiels A, Mathias RT. The role of MIP in lens fiber cell membrane transport. J Membr Biol. 1999;170:191–203.
- Duncan G, Webb SF, Dawson AP, Bootman MD, Elliott AJ. Calcium regulation in tissue-cultured human and bovine lens epithelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1993;34:2835–2842.
- Kaliaperumal R, Venkatachalam R, Nagarajan P, Sabapathy SK. Association of Serum Magnesium with Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Cataract. Biol Trace Elem Res. 2021;199(8):2869–2873. doi: 10.1007/s12011-020-02429-9.
- Babizhayev MA, Yegorov YE. Telomere Attrition in Human Lens Epithelial Cells Associated with Oxidative Stress Provide a New Therapeutic Target for the Treatment, Dissolving and Prevention of Cataract with N-Acetylcarnosine Lubricant Eye Drops. Kinetic, Pharmacological and Activity-Dependent Separation of Therapeutic Targeting: Transcorneal Penetration and Delivery of L-Carnosine in the Aqueous Humor and Hormone-Like Hypothalamic Antagonist Effects of the Instilled Ophthalmic Drug Through a Safe Eye Medication Technique. Recent Pat Drug Deliv Formul. 2016;10(2):82–129. doi: 10.2174/1872211309666150618104657.
- Nagai N, Fukuhata T, Ito Y. Effect of magnesium deficiency on intracellular ATP levels in human lens epithelial cells. Biol Pharm Bull. 2007;30:6–10.
- Kumar BP, Shivakumar K. Depressed antioxidant defense in rat heart in experimental magnesium deficiency. Implications for the pathogenesis of myocardial lesions. Biol Trace Elem Res. 1997;60:139–144.
- Likidilid A, Patchanans N, Peerapatdit T, Sriratanasathavorn C. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in erythrocytes of type 2 diabetic patients. J Med Assoc Thai. 2010;93(6):682–693.
- Еричев ВП, Козлова ИВ, Решикова ВС, Алексеев ВН, Левко МА, Замятнин АА, Гудкова ЕЮ, Ковалева НА, Выгодина ВА, Федоркин ОН, Остапенко В, Сенин ИИ, Савченко АЮ, Попоко НА, Скулачев ВП, Скулачев МВ. Клиническое исследование эффективности и безопасности препарата Визомитин®, глазные капли, у пациентов с возрастной катарактой. Национальный журнал Глаукома. 2016;15(1):61–69.
- Erichev VP, Kozlova IV, Reshchikova VS, Alekseev VN, Levko MA, Zamyatnin AJ, Gudkova EYu, Kovaleva NA, Vygodina VA, Fedorkin ON, Ostapenko V, Senin II, Savchenko AYU, Popoko NA, Skulachev VP, Skulachev MV. Efficacy and safety of Visomitin® eye drops, in patients with age-related cataract: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. National Journal glaucoma. 2016;15(1):61–69 (In Russ.).
- Wishart TFL, Flokis M, Shu DY, Das SJ, Lovicu FJ. Hallmarks of lens aging and cataractogenesis. Exp Eye Res. 2021;210:108709. doi: 10.1016/j.exer.2021.108709.
- Walker JL, Menko AS. Immune cells in lens injury repair and fibrosis. Exp Eye Res. 2021;209:108664. doi: 10.1016/j.exer.2021.108664.
- Menko AS, Walker JL, Stepp MA. Fibrosis: Shared Lessons From the Lens and Cornea. Anat Rec (Hoboken). 2020;303(6):1689–1702. doi: 10.1002/ar.24088.
- Menko AS, DeDreu J, Logan CM, Paulson H, Levin AV, Walker JL. Resident immune cells of the avascular lens: Mediators of the injury and fibrotic response of the lens. FASEB J. 2021;35(4):e21341. doi: 10.1096/fj.202002200R.
- Kitachi N, Namba K, Taylor AW. Inducible immune regulation following autoimmune disease in the immune-privileged eye. J Leukoc Biol. 2005 Apr;77(4):496–502. doi: 10.1189/jlb.0204114.
- Avichezer D, Chan CC, Silver PB, Wiggert B, Caspi RR. Residues 1–20 of IRBP and whole IRBP elicit different uveitogenic and immunological responses in interferon gamma deficient mice. Exp Eye Res. 2000 Aug;71(2):111–118. doi: 10.1006/exer.2000.0860.
- Еричев ВП, Петров СЮ, Суббот АМ, Волжанин АВ, Германова ВН, Карлова ЕВ. Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней. Национальный журнал глаукома. 2017;16(1):87–101.
- Erichev VP, Petrov SYu, Subbot AM, Volzhanin AV, Germanova VN, Karlova EV. Role of cytokines in the pathogenesis of eye diseases. National Journal glaucoma. 2017;16(1):87–101 (In Russ.).
- Ярилин АА. Основы иммунологии. М.: Медицина; 1999.
- Jarilin AA. Fundamentals of Immunology. Moscow: Medicina; 1999 (In Russ.).
- Rossi D, Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. Annu Rev Immunol. 2000;18:217–242.
- Tayal V, Kalra B. Cytokines and anti-cytokines as therapeutics—an update. Eur J Pharmacol. 2008;579(1–3):1–12.
- Streilein JW, Cousins SW. Aqueous humor factors and their effect on the immune response in the anterior chamber. Curr Eye Res. 1990;9 Suppl:175–182. doi: 10.3109/02713689008999439.

L. Alkharki, A.G. Matyushchenko

Contact information: Matyushchenko Anna G. ag.matyushchenko@gmail.com

The Role of Biochemical Markers in Cataractogenesis. Literature Review

42. Вит ВВ. Развитие, строение и патология хрусталика. Катаракта. Киев, 2002. С. 24–54.
Vit VV. Development, structure and pathology of the lens. Cataract. Kyiv, 2002. P. 24–54.
43. Hamid S, Gul A, Hamid Q. Relationship of cytokines and AGE products in diabetic and non-diabetic patients with cataract. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2016;10(4):507–515.
44. Созуракова Е.А., Громакина Е.В., Шабалдин А.В., Шабалдина Е.В., Шахматов К.С. Особенности местной и системной иммунной регуляции при катаракте. Медицина в Кузбассе. 2018 год; 17(3): 8–13. Созуракова ЕА, Громакина ЕВ, Шабалдин АВ, Шабалдина ЕВ, Шахматов КС. Особенности локальной и системной иммунной регуляции при катаракте. Медицина в Кузбассе. 2018;17(3):8–13 (In Russ.).
Sozurakova EA, Gromakina EV, Shabaldin AV, Shabaldina EV, Shakhmatov KS. Features of local and systemic immune regulation in cataracts. *Medicine in Kuzbass*. 2018;17(3):8–13 (In Russ.).
45. Engelbrecht C, Sardinha LR, Rizzo LV. Cytokine and Chemokine Concentration in the Tear of Patients with Age-Related Cataract. *Curr Eye Res*. 2020;45(9):1101–1106. doi: 10.1080/02713683.2020.1715445.
46. Lovicu FJ, Shin EH, McAvoy JW. Fibrosis in the lens. Sprouty regulation of TGFβ-signaling prevents lens EMT leading to cataract. *Exp Eye Res*. 2016;142:92–101. doi: 10.1016/j.exer.2015.02.004.
47. Школярченко НЮ, Юсеф ЮН. Изменения капсульного мешка хрусталика после экстракции катаракты. Вестник офтальмологии. 2005;121(3):40–43.
48. Han R, Hao P, Wang L, Li J, Shui S, Wang Y, Ying M, Liu J, Tang X, Li X. MicroRNA-34a inhibits epithelial-mesenchymal transition of lens epithelial cells by targeting Notch1. *Exp Eye Res*. 2019;185:107684. doi: 10.1016/j.exer.2019.05.024.
49. Chen X, Xiao W, Chen W, Liu X., Wu M., Bo Q., Luo Y., Ye Sh., Cao Y., Liu Y. MicroRNA-26a and -26b inhibit lens fibrosis and cataract by negatively regulating Jagged-1/Notch signaling pathway [published correction appears in *Cell Death Differ*. 2017 Sep 22]. *Cell Death Differ*. 2017;24(8):1431–1442. doi: 10.1038/cdd.2016.152.
50. Клишо ЕВ, Кондакова ИВ, Чойнзонов ЕЛ. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе. Сибирский онкологический журнал. 2003;2:63–70.
- Klisho EV, Kondakova IV, Choinzonov EL. Matrix metalloproteinases in oncogenesis. *Siberian journal of oncology*. 2003;2:63–70 (In Russ.).
51. Потеряева ОН. Матриксные металлопротеиназы: строение, регуляция, роль в развитии патологических состояний. Обзор литературы. Медицина и образование в Сибири. 2010;5:7.
Poteryaeva ON. Matrix metalloproteinases: structure, regulation, role in the development of pathological conditions. Literature review. *Medicine and education in Siberia*. 2010;5:7 (In Russ.).
52. Wang H, Keiser JA. Vascular endothelial growth factor upregulates the expression of matrix metalloproteinases in vascular smooth muscle cells: role of flt-1. *Circ. Res*. 1998;83(8):832–840.
53. Рогова ЛН, Шестернина НВ, Замечник ТВ, Фастова ИА. Матриксные металлопротеиназы из роль в физиологических и патологических процессах (обзор). Вестник новых медицинских технологий. 2011;18(2):86–89.
Rogova LN, Shesternina NV, Zamechnik TV, Fastova IA. Matrix metalloproteinases and their role in physiological and pathological processes (review). *Bulletin of new medical technologies*. 2011;18(2):86–89 (In Russ.).
54. Свинаярева ДИ, Чурносоев МИ. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. Вестник офтальмологии. 2020;136(4):146–150.
Svinareva DI, Churnosov MI. The role of matrix metalloproteinases in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Annales of Ophthalmology*. 2020;136(4):146–150 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202013604146.
55. David LL, Shearer TR, Shih M. Sequence analysis of lens beta-crystallins suggests involvement of calpain in cataract formation. *J. Biol. Chem*. 1993;268:1937–1940.
56. Shih M, David LL, Lampi KJ, Ma H, Fukiage C, Azuma M, Shearer TR. Proteolysis by m-calpain enhances in vitro light scattering by crystallins from human and bovine lenses. *Curr Eye Res*. 2001 Jun;22(6):458–469. doi: 10.1076/ceyr.22.6.458.5483.
57. Shestopalov VI, Bassnett S. Development of a macromolecular diffusion pathway in the lens. *J Cell Sci*. 2003 Oct 15;116(Pt 20):4191–4199. doi: 10.1242/jcs.00738.
58. Descamps FJ, Martens E, Proost P, Starckx S, Van den Steen PE, Van Damme J, Opdenakker G. Gelatinase B/matrix metalloproteinase-9 provokes cataract by cleaving lens betaB1 crystallin. *FASEB J*. 2005 Jan;19(1):29–35. doi: 10.1096/fj.04-1837com.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
глазных болезней им. М.М. Краснова»
Алхарки Лаис
кандидат медицинских наук, научный сотрудник
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-6791-4219>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
глазных болезней им. М.М. Краснова»
Матющенко Анна Георгиевна
младший научный сотрудник
ул. Россолимо, 11а, 6, Москва 119021, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Alkharki Laïs
PhD, researcher
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6791-4219>

Krasnov Research Institute of Eye Diseases
Matyushchenko Anna G.
Research Assistant
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Факторы риска прогрессирования неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации после хирургии катаракты

В.Г. Лихванцева^{1,3}С.Г. Капкова^{1,2,3}
В.И. Наумова^{1,2}С.И. Рычкова²

¹ ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

² Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования
ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

³ Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр
специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий»
Федерального медико-биологического агентства
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):23–34

Распространенность ВМД поздних стадий, включая неоваскулярную ВМД или географическую атрофию, в сочетании с катарактой на том же глазу после 80 лет оценивается в 12 и 68 % соответственно. В настоящее время нет единого мнения относительно того, является ли операция по удалению катаракты полезной или нет для людей с сухой формой ВМД. Хотя сообщалось, что операция по удалению катаракты обеспечивает лучшие визуальные результаты на глазах с ВМД через 6 месяцев после операции по сравнению с исходными данными, но остается неясным, влияет ли время проведения операции по отношению к началу лечения ВМД на отдаленные результаты. Дискутабельным остается вопрос о факторах риска, предрасполагающих к возникновению экссудации после хирургии катаракты у лиц с нВМД.

Ключевые слова: неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация, хирургия катаракты, антиангиогенные препараты, прогностические факторы

Для цитирования: Лихванцева В.Г., Капкова С.Г., Рычкова С.И., Наумова В.И. Факторы риска прогрессирования неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации после хирургии катаракты. *Офтальмология*. 2024;21(1):23–34. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-23-34>

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

Конфликт интересов отсутствует.



Risk Factor of Neovascular Age-related Macular Degeneration Progression after Cataract Surgery

V.G. Likhvantseva^{1,3}, S.G. Kapkova^{1,2,3}, S.I. Rychkova², V.I. Naumova^{1,2}

¹ A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

² Medico-Biological University of Innovation and Continuing Education of Russian State Research Center —
Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency,
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

³ Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center
for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical Biological Agency of Russia,
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):23–34

The prevalence of late AMD, including neovascular AMD or geographic atrophy, and cataract in the same eye after age 80 years is estimated to be 12 and 68 %, respectively. There is currently no consensus on whether cataract surgery is beneficial or harmful for people with dry AMD. Although cataract surgery has been reported to provide better visual outcomes in eyes with AMD 6 months after surgery compared with previously followed eyes, it is unclear whether the timing of surgery relative to the start of AMD treatment influences long-term outcomes. The question of risk factors predisposing to the occurrence of exudation after cataract surgery in people with nAMD remains controversial.

Keywords: neovascular age-related macular degeneration, cataract surgery, antiangiogenic drugs, prognostic factors

For citation: Likhvantseva V.G., Kapkova S.G., Rychkova S.I., Naumova V.I. Risk Factors of Neovascular Age-related Macular Degeneration Progression after Cataract Surgery. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):23–34. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-23-34>

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

There is no conflict of interests.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что катаракта и возрастная макулярная дегенерация сетчатки (ВМД) часто сосуществуют у пациентов [1]. Оба заболевания сопровождаются нарушением зрительных функций [2]. Из-за всеобщего старения населения земного шара распространенность катаракты и ВМД неуклонно растет. Так, исследовательская группа экспертов Eye Diseases Prevalence Research Group сообщила о росте заболеваемости ВМД в два раза за последние 10 лет. При лечении макулярной неоваскуляризации (МНВ) используют интравитреальные инъекции антиангиогенных препаратов, при катаракте выполняют фактоэмульсификацию (ФЭК). Зрительная реабилитация больных катарактой благодаря высокотехнологичной операции обычно приводит к успешному восстановлению остроты зрения, что нельзя сказать об исходах лечения поздних стадий ВМД — макулярной неоваскуляризации [3]. Коморбидность катаракты и МНВ существенно ухудшает качество зрения пациента и качество изображений сетчатки, выявляемое при оптической когерентной томографии (ОКТ) в процессе мониторинга МНВ. Остро встает вопрос о целесообразности и сроках проведения ФЭК.

В ряде исследований показано, что в результате ФЭК у пациентов, получающих анти-VEGF терапию при МНВ,

имеет место значительное улучшение остроты зрения вдаль [4]. Вместе с тем высказано немало опасений, что операция по замене хрусталика у больных с МНВ может повышать риск ее прогрессирования за счет воспалительной реакции [5, 6], хотя имеющаяся информация является противоречивой. Одни эксперты указывали на увеличение частоты и количества кист в сетчатке, обнаруживаемых на ОКТ после хирургии катаракты при продолжающемся лечении МНВ [7], что подтверждает повышение активности МНВ. Другие исследователи продемонстрировали отсутствие изменений объема предсуществующего макулярного экссудата на ОКТ после экстракции катаракты у лиц с МНВ, получивших лечение анти-VEGF препаратами [8], что указывало на стабильную активность заболевания. В регистровом исследовании (111 глаз с МНВ) было обнаружено уменьшение толщины центральной макулы после хирургии катаракты [9].

Таким образом, из имеющейся международной базы данных невозможно сделать однозначный вывод о том, полезна или вредна операция по замене катарактального хрусталика при МНВ. Несмотря на то что операция обеспечивает краткосрочное (6 месяцев) повышение остроты зрения по сравнению с неоперированными глазами,

В.Г. Лихванцева, С.Г. Капкова, С.И. Рычкова, В.И. Наумова

Контактная информация: Капкова Светлана Георгиевна doctor_kapkov@mail.ru

Факторы риска прогрессирования неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации...

все еще неясно, как влияет операция на долгосрочные результаты развития и прогрессирования МНВ.

ЕДИНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА И ПАТОГЕННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВМД И КАТАРАКТЫ

Как коморбидные заболевания катаракта и ВМД имеют общие факторы риска, которые вне связи с хирургией хрусталика могут сами по себе привести к одновременному прогрессированию как ВМД, так и катаракты [10].

Факторами риска катаракты являются (рис. 1А): пожилой возраст, курение, неправильное питание, нарушение обмена, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, окислительный стресс, фотостресс (УФО) и генетическая предрасположенность.

Исходя из этого, вполне очевидно, что возрастная катаракта является многофакторным заболеванием, и различные факторы риска, по-видимому, играют определенную роль для разных типов катаракты. Коровая катаракта, очевидно, наиболее тесно связана с такими факторами, как воздействие ультрафиолета, наличие диабета и употребление алкоголя. Ядерная катаракта в большей степени связана с курением. Данные свидетельствуют о том, что распространенность всех типов катаракты выше среди лиц с низким уровнем образования и у лиц, страдающих алкоголизмом. Доказан защитный эффект антиоксидантов в отношении катаракты, при этом ключевой антиоксидант до сих пор не установлен (рис. 1А).

Факторами риска ВМД официально признаны (рис. 1Б): пожилой возраст, курение, неправильное питание, нарушение обмена веществ, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, окислительный стресс, фотостресс (УФО), семейный анамнез, белая раса, аметропии (дальнозоркость и близорукость высокой степени).

Как видно из представленных данных, в список факторов риска ВМД дополнительно к общим с катарактой факторам входят аметропии высокой степени, интраокулярное воспаление и белая раса. В целом они во многом совпадают (рис. 1А и Б).

В литературе есть подтверждения факту, что коморбидность катаракты и ВМД приводит к более быстрому прогрессированию и катаракты, и ВМД. Так, исследование Age-Related Eye Diseases Study (AREDS) выявило повышенный риск развития и прогрессирования катаракты у больных с большими друзами и неоваскулярной ВМД (нВМД, AREDS 2000). Сравнивая парные глаза пациентов с ВМД, J.J. Wang и соавт. подтвердили, что наличие ранней ВМД является фактором риска ее прогрессирования при катаракте [11].

Таким образом, несколько масштабных эпидемиологических исследований и объединенный метаанализ на основе ряда клинических исследований показали, что из-за общности патогенных механизмов и факторов риска ВМД может развиваться и прогрессировать вне связи с ФЭК.

Благодаря проведенным клиническим исследованиям ранняя ВМД была признана клиническим фактором

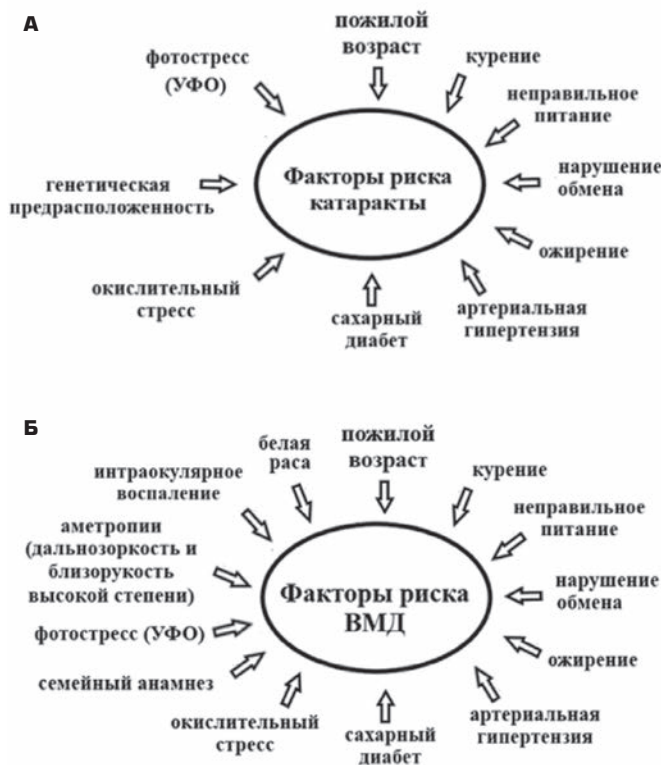


Рис. 1. Факторы риска: **А** — развития катаракты, **Б** — ВМД

Fig. 1. Risk factors: **A** — for developing cataracts, **B** — for developing AMD

риска прогрессирования ВМД при сочетании катаракты и ВМД.

Вместе с тем известно, что хирургическое вмешательство может внести свой потенциал в прогрессирование МНВ. Интраоперационные факторы риска также известны и описаны.

ФОТОТОКСИЧНОСТЬ КАК ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЙ ФАКТОР РИСКА

Фототоксичность — известный механизм повреждения сетчатки. Этот феномен впервые был выявлен и описан при солнечной ретинопатии и ретинопатии, индуцированной лазерным излучением во время лазерных шоу [12].

При ВМД макула уже изменена и, следовательно, более уязвима для фототоксического повреждения [13].

Собственный хрусталик пожилого человека эффективно поглощает УФО, защищая сетчатку от фотостресса. При пожелтении хрусталика, наблюдаемом в процессе старения и катарактогенеза, поглощение синего света не прекращается. Во время операции нативный помутневший хрусталик удаляют и заменяют искусственной интраокулярной линзой. Увеличивающийся поток света и вредоносное воздействие УФО в ходе операции и после нее может вызывать окислительный стресс и фотостресс — ключевые механизмы патогенеза ВМД.

Таблица 1. Анализ риска прогрессирования ВМД у больных катарактой при их сочетании в различных исследованиях [24]**Table 1.** Analysis of the risk of AMD progression in patients with cataracts when they are combined in different studies [24]

Исследование (отношение шансов, 95 % ДИ) / Study (odds ratio, 95 % CI)	Любая ВМД / Any AMD	Ранняя ВМД / Early AMD	Поздняя ВМД (неоваскулярная + географическая) / Late AMD (neovascular + geographic)	Неоваскулярная ВМД / Neovascular AMD	Географическая атрофия / Geographic atrophy	Количество участников исследования / Number of study participants
Исходная катаракта и риск ВМД (без хирургического вмешательства) / Initial cataract and risk of AMD (without surgery)						
Балтиморское исследование глаз / Baltimore Eye Study (Freeman, 2003)			2,1 (0,3–17,8)			7364
Копенгагенское исследование глаз / Copenhagen Eye Study (Buch, 2005)		1,9 (1,0–3,6)	1,3 (0,6–2,2)			311
Исследование France-DMLA / Study France-DMLA (Chaine et al., 1998)	1,7 (1,5–2,0)					1844
Исследование глаз латиноамериканцев в Лос-Анджелесе / Los Angeles Hispanic Eye Study (Fraser-Bell et al., 2010)			0,5 (0,2–1,1)	0,7 (0,2–1,7)	0,8 (0,2–3,5)	5875
Проект Freeman с соавт. / The project by Freeman et al., 2023			1,3 (0,5–2,9)			9477
Оценка зрения в Солсбери / Salisbury Vision Assessment (Freeman et al., 2003)			1,3 (0,6–2,8)			4627
Объединенное отношение шансов / Pooled odds ratio	1,7 (1,5–2,0)	1,9 (1,0–3,6)	1,1 (0,7–1,7)	0,7 (0,2–1,7)	0,8 (0,2–3,5)	

Связь между УФО и катарактогенезом, а также между УФО и ВМД доказана экспериментально [14] и в эпидемиологических исследованиях.

Согласно одной из популярных гипотез интенсивное острое воздействие коротковолнового излучения во время операции по поводу катаракты и сразу после нее является токсичным для сетчатки и может вызывать прогрессирование ВМД. Заметим, что световое воздействие на сетчатку увеличивается на этапе катарактальной хирургии (так называемая интраоперационная светотоксичность, связанная с излучением операционного микроскопа) [15, 16]. В начале операции оптически значимая катаракта уменьшает степень воздействия света. Световое повреждение сетчатки на операционном столе приводит к пигментации сетчатки и депигментации РПЭ, что, собственно, и является ранним клиническим признаком ВМД. Этот фактор отчасти объясняет возможную прямую связь между хирургией катаракты и прогрессированием ВМД.

Таким образом, основное время риска приходится на интраоперационный период афакии, когда хирург еще не принял дополнительные меры для снижения воздействия света на сетчатку. В соответствии с этим для снижения риска фототоксического повреждения макулы и реактивации МНВ необходимо придерживаться строгого баланса между временем светового воздействия и адекватной визуализацией операционного поля для безопасного проведения операции [16].

После установки ИОЛ УФ-излучение блокируется специальными фильтрами с целью защиты от коротковолнового излучения [17], а пациенты, которым не имплантированы линзы с защитой от синего света/ультрафиолета, имеют более высокий риск развития ВМД после операции из-за повреждения сетчатки интенсивным

световым воздействием. Однако замена естественного хрусталика на ИОЛ со светофильтрами не обеспечивает в полной мере защиту сетчатки от коротковолнового излучения. В соответствии с этим пациенту с искусственным хрусталиком рекомендуется ношение солнцезащитных очков.

ФЛУКТУАЦИИ ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИИ

Наряду с интраоперационной светотоксичностью нельзя исключить возможное влияние других факторов интраоперационного риска, таких как механические повреждения тканей глаза или флуктуации внутриглазного давления (ВГД), вызывающие травму сетчатки и/или сосудистой оболочки. Во время операции снижается офтальмотонус, нарушается гематоофтальмический и гематоводный барьер, что в совокупности приводит к увеличению проницаемости сосудов для молекул и клеток крови [18].

Из-за исходных морфоструктурных изменений мембраны Бруха особенно уязвима к такой травме глаза с ранней ВМД, поэтому даже незначительные механические воздействия или флуктуации ВГД могут разрушить измененную мембрану Бруха, облегчая путь к неоваскуляризации сетчатки. Уменьшение этого фактора риска состоит в адекватном применении вискоэластичных протекторов, позволяющих избежать флуктуаций ВГД во время операции.

ИНТРАОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КАК ТРИГГЕРЫ АКТИВАЦИИ НВМД

Для опытных хирургов разрыв задней капсулы хрусталика (РЗК) во время рутинной факоэмульсификации (ФЭК) является редким событием, возникающим

в 0,45–3,6 % случаев [19]. Это осложнение может возникнуть на любом этапе операции и повлечь за собой потерю стекловидного тела, присутствие фрагментов хрусталика в стекловидном теле с последующим развитием внутриглазного воспаления, отслойку сетчатки и эндофтальмит [19].

Большое ретроспективное исследование продемонстрировало возможности улучшения результатов по профилактике РЗК путем применения интракапсульного кольца. Были проанализированы записи катарактальных операций на 22 312 глазах. Частота зонулярного диализа составила 0,50 % (111 глаз). Интракапсульное кольцо было установлено в 46 глазах. Были использованы модели многомерной линейной регрессии. Лучшая исходная предоперационная ОЗ ($p = 0,019$), факт использования интракапсульного кольца ($p = 0,014$) и отсутствие потери стекловидного тела во время операции ($p = 0,008$) ассоциировались с улучшением остроты зрения в раннем послеоперационном периоде. Лучшая среднесрочная послеоперационная ОЗ была достоверно связана с использованием CTR (международная аббревиатура — интракапсульные стабилизирующие кольца) во время операции ($p = 0,004$). Разрыв задней капсулы (РЗК) является осложнением, которое может не только реактивировать нВМД, но и ухудшить функциональный результат [20].

Установлены факторы риска разрыва задней капсулы. Доказано, что предшествующие интравитреальные инъекции (ИВИ) антиангиогенных препаратов у больных с катарактой и нВМД увеличивают риск разрыва задней капсулы хрусталика во время рутинной факоэмульсификации [21–23]. Хотя точный механизм повреждения капсулы до сих пор не раскрыт, в качестве возможной причины упоминаются механическое повреждение капсулы из-за непреднамеренных микротравм постинъекционного характера и биохимический лизис как самой капсулы, так и хрусталикового связочного аппарата [22, 23].

Наиболее масштабное исследование по хирургии катаракты выполнено Королевским колледжем офтальмологов Англии по Национальной офтальмологической базе данных за 2010–2018 гг. Исследователями было показано, что средняя частота РЗК составляет менее 1 % [24]. Гипотеза о том, что предыдущая интравитреальная терапия является предиктором повышенного риска РЗК во время операции по удалению катаракты, была проверена на большом реестре глаз, перенесших хирургию катаракты в 20 больницах Великобритании. Проанализированы данные исходов 65 836 операций, из которых 1935 глаз ранее получали ИВИ различных препаратов (2,9 %). Из них 80 % получали анти-VEGF-препараты по поводу МНВ. Установлено, что у больных с ИВИ в анамнезе на 126 % повышен риск проведения витрэктомии с целью удаления оставшихся фрагментов хрусталика и простой передней витрэктомии [25, 26].

Таким образом, наиболее значимым, ассоциированным фактором риска для РЗК ($p < 0,05$) признан факт предшествующей анти-VEGF-терапии (ОШ: 1,77). Общая распространенность РЗК у пациентов с нВМД, получавших ИВИ антиангиогенных препаратов, достигала 7,45 % против < 1 % при неосложненной катаракте (95% ДИ: 5,9–9,32 %) [27]. Этот показатель был выше, чем в предыдущих отчетах, но совпадает с данными Lee и соавт. и Nagar и соавт. Большую роль играло количество предыдущих ИВИ. Более 10 ИВИ в анамнезе в 2,6 раза повышали вероятность разрыва задней капсулы хрусталика ($p = 0,003$). Три независимые исследования в США и Великобритании подтвердили этот факт [28, 29]. Дозозависимое увеличение относительного риска на одну инъекцию составило 8,6 % (ОШ: 1,086, 95 % ДИ: 1,04–1,135, $p < 0,01$). Более 50 % пациентов с разрывом задней капсулы получили последнюю инъекцию анти-VEGF-препарата в течение трех месяцев до ФЭК.

Была проанализирована связь с конкретным антиангиогенным препаратом. Так, после поправки на возраст (≤ 65 лет) для пациентов, получавших исключительно ИВИ бевацизумаба, отношение шансов (ОШ) составило 0,79 (95 % ДИ: 0,58–2,83; $p = 0,56$); для пациентов, получавших исключительно ИВИ ранибизумаба, ОШ составило 0,47 (95 % ДИ: 0,19–1,2; $p = 0,11$); для пациентов, получавших исключительно ИВИ афлиберцепта, ОШ составило 0,23 (95 % ДИ: 0,28–1,92; $p = 0,17$); для пациентов, получавших комбинированную/сменную терапию двумя или более препаратами, ОШ не было определено из-за недостаточного размера выборки.

Наряду с этим значимым фактором риска РЗК были признаны пожилой возраст (для пациентов старше 65 лет ОШ составлял: 2,0 (95 % ДИ: 1,02–4,17, $p = 0,04$)) и мужской пол (ОШ: 1,49; $p = 0,05$).

С помощью нескольких моделей логистической регрессии в качестве фактора риска был также проанализирован опыт катарактального хирурга (объединенное ОШ: 1,83–2,83). Для неопытных хирургов (выполнивших менее 30 операций) ОШ составило 2,94 (95 % ДИ: 2,74–2,94; $p = 0,06$), для хирургов со средним уровнем опыта (30–250 операций) ОШ = 0,99 (95 % ДИ: 0,53–1,85; $p = 0,98$) и для опытных хирургов (более 250 операций) 0,98 (95 % ДИ: 0,55–1,77; $p = 0,98$).

Таким образом, к факторам риска развития и реактивации МНВ относятся интраоперационные осложнения, в частности, разрыв задней капсулы хрусталика.

Идентифицированы собственные, независимые факторы риска разрыва задней капсулы хрусталика во время ФЭК: пожилой возраст пациента, мужской пол, неопытность катарактального хирурга (менее 30 выполненных операций) и большое количество предшествующих ИВИ антиангиогенных препаратов.

Снижение риска разрыва задней капсулы ассоциируется с применением интракапсульного кольца и с опытом катарактального хирурга.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ВОСПАЛЕНИЕ

Важный фактор риска развития и прогрессирования ВМД — послеоперационное воспаление, вызванное хирургической травмой. Еще в 1994 г. Van der Schaft и соавт. предложили гипотезу, согласно которой катарактальная хирургия повышает восприимчивость глаза к ВМД через воспалительные механизмы. Последующие данные подтвердили, что воспаление — отличительный патогенетический признак [30] и механизм прогрессирования ВМД [31].

Согласно современным представлениям, в этиопатогенезе ВМД участвуют несколько воспалительных факторов. Острое или хроническое послеоперационное воспаление реализуется через активацию системы комплемента, привлечение и активацию макрофагов, которые самостоятельно продуцируют провоспалительные цитокины, выступающие дополнительными проангиогенными стимулами.

Прогрессирование ВМД может быть связано с активацией иммунной системы через стресс и воспалительную реакцию на хирургическую травму [32]. Однако эти механизмы действуют краткосрочно. Станут ли они триггером к запуску начальной ВМД или прогрессированию уже существующего заболевания, доподлинно неизвестно.

Установлено, что чувствительность к воспалению имеет под собой этнические корни. I. Kaiserman и соавт. в статье, основанной на анализе разных этнических подгрупп, продемонстрировали, что азиаты более склонны к прогрессированию ВМД после операции по замене хрусталика, чем европейцы [33]. С.У. Cheng объяснил это генетическими различиями ВМД у азиатов и европейцев [34]. Автор полагал, что физиологические или генетические факторы, вызывающие помутнение хрусталика, могут также вызывать ВМД. На этом основании были выделены группы риска развития ВМД при катарактальной хирургии. Так, J.J. Wang и соавт. показали,

что гомозиготные носители CFH Y402H чаще встречаются среди азиатов, у которых имеется более высокий риск развития всех типов ВМД [35]. Возможно, все определяет индивидуальный набор факторов риска пациента и его генетика (рис. 2).

Все вышеперечисленные факторы риска, ассоциированные с операцией по удалению хрусталика, отчасти нашли отражение в эволюции технологий катарактальной хирургии и производства искусственных хрусталиков, что сказалось на результатах метаанализа причинно-следственной связи между катарактальной хирургией и развитием ВМД у больных с сочетанием этих двух заболеваний (рис. 3).

Главные закономерности причинно-следственных связи между ВМД и хирургией катаракты (ФЭК) были выявлены в трех последних метаанализах 2020–2022 гг., в которые вошло большое количество участников из различных регионов мира и с различной этнической принадлежностью.

Метаанализ Yuan Yuan Liu (2020) представил 12 когортных исследований (табл. 3), два из которых выполнены в Европе, два — в Азии, остальные в Америке и Океании. Благодаря присутствию разных этнических групп и 20-летнему сроку наблюдения эксперты пришли к заключению, что у азиатов более высока вероятность развития и прогрессирования ВМД после катарактальной хирургии. К аналогичному выводу пришел J.D. Но, изучавший этот вопрос в Южной Корее [36], а также V.C. Daien и соавт., показавшие, что частота нВМД у азиатов к концу пятилетнего срока наблюдения после катарактальной хирургии в 2–3 раза превышает средне-популяционные показатели неоперированных больных (ОР: 2,68; 95 % ДИ 1,55–4,66; $p < 0,01$). Азиаты и европейцы различаются по генетической структуре ВМД. Имеется достаточно много исследований, выполненных в Европе и Америке, и относительно мало — в Азии [36] и Африке. Отношение шансов (ОШ, синоним ОР) для Азии составило 2,855 (95 % ДИ 1,704–4,781), Европы — 1,271 (95 % ДИ 0,914–1,769), Океании — 1,017 (95 % ДИ 0,607–1,703) и Америки — 1,017 (95 % ДИ 0,607–1,703). S. Lazreg и соавт. [22] подтвердили, что вероятность развития ВМД среди североафриканцев, проживающих в Алжире и Италии, достоверно выше по сравнению с теми, кто перенес замену хрусталика (ОШ: 2,69; 95 % ДИ 1,96–3,70; $p < 0,0001$), и у лиц, не подвергшихся операции (ОШ: 2,69; 95 % ДИ 1,96–3,70; $p < 0,0001$).

Последние 2 системных обзора по анализируемой проблеме представлены Zhaoyan Chen и Lihong Yang [37, 38].



Рис. 2. Факторы риска ВМД, ассоциированные с хирургией катаракты

Fig. 2. Risk factors for AMD associated with cataract surgery

Таблица 2. Анализ риска ВМД после хирургии катаракты в эпидемиологических исследованиях [37]**Table 2.** Analysis of the risk of AMD after cataract surgery in epidemiological studies [37]

Исследование (отношение шансов, 95 % ДИ) / Study (odds ratio, 95 % CI)	Любая ВМД / Any AMD	Ранняя ВМД / Early AMD	Поздняя ВМД (неоваскулярная + географическая) / Late AMD (neovascular + geographic)	Неоваскулярная ВМД / Neovascular AMD	Географическая атрофия / Geographic atrophy	Количество участников исследования / Number of study participants
Исходная катаракта и течение ВМД после хирургии катаракты с оценкой риска вне связи с длительностью наблюдения / Initial cataract and course of AMD after cataract surgery with risk assessment independent of follow-up duration						
Когортное исследование Pollack (1996), Азия / Pollack cohort study (1996), Asia		4,5 (1,3–19,7)				47+47
Исследование в Балтиморе / Baltimore Study (Freeman, 2003)			2,6 (0,9–7,5)			7364
Исследование Blue Mountains Eye / Blue Mountains Eye Study (Wang, 1999)		0,7 (0,4–1,2)	1,3 (0,6–2,6)			3654
Исследование Copenhagen City Eye Study / Copenhagen City Eye Study (Buch., 2005)		1,3 (0,7–2,4)	1,6 (0,8–3,2)			311
Исследование France-DMLA / France-DMLA study (Chaine et al. 1998)	1,5 (1,1–2,1)					1844.
Исследование глаз латиноамериканцев в Лос-Анджелесе / Los Angeles Hispanic Eye Study (Fraser-Bell et al., 2010)			2,2 (1,1–4,4)	2,8 (0,8–9,6)	2,6 (0,4–14,7)	5875
Проект объединенный / Project United (Freeman, 2003)			1,9 (0,9–4,1)			9477
Оценка зрения в Солсбери / Salisbury Vision Assessment (Freeman, 2003)			1,3 (0,7–2,4)			4627
Объединенное отношение шансов (95 % ДИ) / Pooled odds ratio (95 % CI)	1,5 (1,1–2,1)	0,9 (0,5–1,7)	1,7 (1,3–2,3)	2,8 (0,8–9,6)	2,6 (0,4–14,7)	
Случаи развития ВМД ранее 5 лет после хирургии катаракты / Cases of AMD development earlier than 5 years after cataract surgery						
Исследование зрения в Балтиморе / Baltimore Vision Study (Freeman, 2003)			1,8 (0,4–7,5)			7363
Исследование Beaver Dam Eye Study / Beaver Dam Eye Study (Klein R, 2012)		0,9 (0,7–1,3)	1,8 (1,0–2,9)			4926
CSAMD (Wang, 2012)		1,1 (0,7–1,7)	0,7 (0,3–1,8)			1244
Исследование Rotterdam Eye study / Rotterdam Eye study (Ho, 2008)	1,1 (0,8–1,7)	1,2 (0,8–1,7)		1,0 (0,4–2,3)		12 002
Оценка зрения в Солсбери / Salisbury Vision Assessment (Freeman, 2003)			1,4 (0,7–2,9)			4504
Объединенное отношение шансов (95 % ДИ) / Pooled odds ratio (95 % CI)	1,1 (0,8–1,7)	1,1 (0,8–1,3)	1,4 (1,0–2,1)	1,0 (0,4–2,3)		
Случаи развития ВМД через 5 и более лет после хирургии катаракты / Cases of AMD development 5 or more years after cataract surgery						
AREDS (Chew, 2009)				0,8 (0,4–1,3)	0,6 (0,3–1,0)	2335
Исследование глаз бобровой плотины / Beaver Dam Eye Study (Klein, 2012)		1,3 (0,9–1,9)	2,2 (1,3–3,7)			3722
Оценка зрения в Солсбери / Salisbury Vision Assessment (Freeman et al., 2003)			1,9 (0,7–4,9)			4504
Исследование зрения в Балтиморе / Baltimore Vision Study (Freeman, 2003)			3,5 (0,8–15,0)			7363
Объединенное отношение шансов (95 % ДИ) / Pooled odds ratio (95 % CI)		1,3 (0,9–1,9)	2,2 (1,4–3,5)	0,8 (0,4–1,3)	0,6 (0,3–1,0)	
Случаи развития ВМД через 10 и более лет после хирургии катаракты / Cases of AMD development 10 or more years after cataract surgery						
Исследование глаз Голубых гор / Blue Mountains Eye Study (Cugati et al. 2006)		1,3 (0,7–2,3)	1,6 (0,7–3,9)	2,1 (0,8–5,8)	1,0 (0,3–3,8)	1952
Объединенное отношение шансов (95 % ДИ) / Pooled odds ratio (95 % CI)		1,3 (0,7–2,3)	1,6 (0,7–3,9)	2,1 (0,8–5,8)	1,0 (0,3–3,8)	

Lihong Yang и соавт. в 2020 г. провели метаанализ, зарегистрировав его в системе PROSPERO (CRD42017077962), в который вошли 12 когортных исследований, 1 исследование «случай-контроль» и 2 рандомизированных контролируемых испытания (РКИ) по изучению связи между операцией по удалению катаракты и ВМД. Пять исследований были взяты из двух когортных исследований (Beaver Dam Eye Study и Blue Mountains Eye Study), имевших разную продолжительность наблюдения.

Всего в обзор вошли 15 исследований, опубликованных за период с 1998 по 2017 г. Продолжительность наблюдения варьировала от 1,5 до 20 лет. Отношение шансов использовали в качестве меры оценки связи в модели случайного эффекта, дополнительно стратифицировали по факторам, влияющим на результаты. Авторы установили, что катарактальная хирургия в значительной степени связана с частотой поздней ВМД (ОШ 1,80; 95 % ДИ 1,26–2,56; $p = 0,001$), особенно географической атрофии

(ОШ 3,20; 95 % ДИ 1,90–5,39; $p \leq 0,001$), и не связана с частотой ранней ВМД. Показано, что заболеваемость ранней и поздней ВМД растет с увеличением продолжительности наблюдения за пациентами после катарактальной хирургии. После 5 лет риск прогрессирования ВМД становится очевиден: ОШ = 1,97; 95 % ДИ 1,29–3,01 ($p = 0,002$). Так, F.L. Ferris показал, что риск прогрессирования ВМД у пациентов с умеренно выраженными признаками ВМД достигал 50 % в течение 5 лет [39]. Объединенные результаты исследований Beaver Dam и Blue Mountain подтвердили достоверное увеличение 5-летней заболеваемости нВМД после операции по удалению катаракты. Схожие результаты получил Klein и соавт. и J.J. Wang, показавшие, что частота нВМД в течение 5 лет после катарактальной хирургии почти в 3 раза превышала показатели пациентов без хирургического вмешательства (ОШ = 2,68; 95 % ДИ 1,55–4,66; $p < 0,001$) [40].

В метаанализе Yuanjuan Liu [41] классифицировал ВМД на раннюю и позднюю, объединяющую влажную и сухую формы. Эту классификацию применяли ко всем включенным клиническим исследованиям, что позволило провести между ними сравнение. Автор пришел к заключению, что без анализа типа ВМД невозможно сделать однозначный вывод о том, что катарактальная хирургия может вызывать прогрессирование всех типов ВМД (ОШ: 1,271; 95 % ДИ 0,914–1,769). Включенные

в метаанализ исследования продемонстрировали явные различия в показателях.

Отношение шансов напрямую зависело от продолжительности наблюдения. R. Klein показал, что к пяти и более годам наблюдения ОШ было выше для поздней ВМД среди лиц, перенесших катарактальную операцию, по сравнению с лицами, прооперированными менее 5 лет назад. Метаанализ Lihong Yang подтвердил, что причинно-следственная связь между катарактальной хирургией, манифестацией ВМД и течением заболевания проявляется при продолжительности наблюдения более 5 лет: ОШ составляет 1,372 (95 % ДИ 1,062–1,772). При этом разные клинические подтипы ВМД имели разные риски прогрессирования. Объединенные результаты Beaver Dam и Blue Mountain продемонстрировали, что негативный потенциал катарактальной хирургии начинает коррелировать с 5-летней заболеваемостью нВМД. Результаты 10-летнего наблюдения Beaver Dam подтвердили, что катарактальная хирургия повышает риск поздней ВМД [42].

Причинно-следственные связи между катарактальной хирургией и прогрессированием ВМД усиливались со временем. Многие долгосрочные наблюдения за пациентами с ВМД продемонстрировали более высокий риск развития и прогрессирования ВМД после операции, чем без нее. Как показано в наблюдении, объединившем 3 популяционных исследования, у тех, кто сообщил

Таблица 3. Характеристика исследований, включенных в метаанализ 2020 года, по анализу рисков прогрессирования ВМД при катарактальной хирургии [29]

Table 3. Characteristics of studies included in the 2020 meta-analysis and risk for AMD progression in cataract surgery [29]

Автор / Author	Год публикации / Year of publication	Дизайн исследования / Study design	Количество случаев/ контроль / Number of cases/ controls	Место проведения КИ / Cinical trial site	Корректировка/ соответствие / Adjustment/ Compliance	Тип ВМД / AMD type	Срок наблюдения / Observation period	OR / RR / HR	95% CI	p	Возраст Age	
Lintje Ho	2008	Когортное	6032	Европа	Возраст, пол, время наблюдения и корреляция между глазами / Age, gender, observation time and correlation between eyes	ВМД / AMD	5,7 (2,8–9,7)	OR = 1,26	0,85–1,86	—	≥55	
						Ранняя ВМД / Early AMD		OR = 1,31	0,88–1,95			
						Сухая ВМД / Dry AMD		OR = 3,44	1,68–7,08			
						Влажная ВМД / Wet AMD		OR = 0,93	0,35–2,49			
Jie Jin Wang	2003	Когортное	6019	Океания и Северная Америка (BDES и BMES)	Исходный возраст, пол, статус курения (в настоящее время, в прошлом и никогда) и существовавшие ранее поражения ARM на ранней стадии на исходном уровне / Baseline age, sex, smoking status (current, past, and never), and pre-existing early-stage ARM lesions at baseline	Поздняя ВМД / Late AMD	≥5 лет / ≥5 years	OR = 5,7	2,4–13,6	—	—	
						Сухая ВМД / Dry AMD		OR= 4,5	1,4–14,7			
						Влажная ВМД / Wet AMD		OR = 4,9	1,9–12,4			
				Северная Америка (BDES)		Поздняя ВМД / Late AMD		OR = 7,3	2,6–20,4			
						Сухая ВМД / Dry AMD		OR = 4,7	1,4–16,1			
						Влажная ВМД / Wet AMD		OR = 6,8	1,9–24,3			
						Океания (BMES)		Поздняя ВМД / Late AMD	OR = 4,2			1,0–17,5
								Сухая ВМД / Dry AMD	OR = 7,6			1,1–55,0
								Влажная ВМД / Wet AMD	OR = 3,1			0,7–13,2
Sudha Cugati	2006	Когортное	1952	Океания (BMES)	Возраст, пол, курение / Age, gender, smoking	Ранняя ВМД / Early AMD	≥10 лет / ≥10 years	OR = 1,25	0,69–2,25	—	≥49	
					Возраст, пол, курение и наличие ранних признаков ВМД / Age, gender, smoking and presence of early signs of AMD	Поздняя ВМД / Late AMD		OR = 3,31	1,11–9,87			
						Сухая ВМД / Dry AMD		OR = 2,34	0,51–10,8			
						Влажная ВМД / Wet AMD			OR = 3,42			1.07–10.91

Автор / Author	Год публикации / Year of publication	Дизайн исследования / Study design	Количество случаев/ контроль / Number of cases/ controls	Место проведения КИ / Clinical trial site	Корректировка/ соответствие / Adjustment/ Compliance	Тип ВМД / AMD type	Срок наблюдения / Observation period	OR / RR / HR	95% CI	p	Возраст Age
Jau-Der Ho	2018	Когортное / Cohort	3465/10395	Азия / Asia	Географическое положение, уровень урбанизации, ежемесячный доход, диабет, гипертония, сердечно-сосудистые заболевания и гиперлипидемия / Geographical location, level of urbanization, monthly income, diabetes, hypertension, cardiovascular disease and hyperlipidemia	Влажная ВМД / Wet AMD	≥5 лет / ≥5 years	HR = 2,68	1,55–4,66	<0,01	70,2 ± 9,6
Helena Buch	2005	Когортное / Cohort	359	Европа /	Возраст, пол / Age, gender	ВМД / AMD	≥14 лет / ≥14 years	OR = 1,3	0,7–2,4	—	82,4 ± 4,63 (75–95)
						Поздняя ВМД / Late AMD		OR = 1,6	0,8–3,2		
Emily Y. Chew	2009	Когортное / Cohort	6037	Америка / America (AREDS)	Возраст, пол, раса, курение, группа лечения AREDS и степень тяжести ВМД для конкретных глаз / Age, sex, race, smoking, AREDS treatment group, and eye-specific AMD severity	Влажная ВМД / Wet AMD	5 лет / 5 years	OR = 0,76	0,44–1,30	0,31	55–80
						Сухая ВМД / Dry AMD		OR = 0,55	0,31–0,99	0,047	
Jie Jin Wang	2012	Когортное / Cohort	1178	Океания Oceania (CSAMD)	Базовая ранняя ВМД в моделях для позднего исхода ВМД (парное сравнение) / Baseline early AMD in models for late AMD outcome (paired comparison)	Поздняя ВМД / Late AMD	3 года / 3 years	OR = 0,74	0,23–2,36		≥65
						Ранняя ВМД / Early AMD		OR = 1,07	0,74–1,65		
Jie Jin Wang	2016	Когортное / Cohort	2029		Базовая ранняя ВМД в моделях для позднего исхода ВМД (парное сравнение) / Baseline early AMD in models for late AMD outcome (paired comparison)	Поздняя ВМД / Late AMD	5 лет / 5 years	OR = 0,7	0,4–1,2		
						Ранняя ВМД / Early AMD		OR = 0,7	0,5–1,1		
Ronald Klein	2002	Когортное / Cohort	2764	Северная Америка / North America (BDES)	Возраст, пол, курение, употребление алкоголя и систолическое артериальное давление, витаминотерапия / Age, gender, smoking, alcohol consumption and systolic blood pressure vitamin therapy	ВМД / AMD	10 лет / 10 years	OR = 1,97	1,29–3,02	<0,01	43–86
					Ранняя ВМД / Early AMD			RR = 1,36	0,82–2,23	0,23	
					Поздняя ВМД / Late AMD			RR = 3,81	1,89–7,69	<0,01	
					Влажная ВМД / Wet AMD			RR = 4,31	1,71–10,9	<0,01	
						Сухая ВМД / Dry AMD		RR = 3,18	1,33–7,60	<0,01	
B.E. Klein	2012	Когортное / Cohort	3275	Северная Америка / North America (BDES)	Возраст, пол, образование, курение, употребление алкоголя, сердечно-сосудистые заболевания, диабет и диастолическое АД / Age, gender, education, smoking, alcohol consumption, cardiovascular diseases, diabetes and diastolic blood pressure	Ранняя ВМД / Early AMD	20 лет / 20 years	OR = 1,06	0,81–1,38	0,7	43–86
			3585			Поздняя ВМД / Late AMD		OR = 1,96	1,28–3,02	0,002	
Ronald Klein	1998	Когортное / Cohort	3684	Северная Америка / North America (BDES)	Возраст, курение, потребление пива, алкоголя, пульсовое давление, гипертония и витаминотерапия / Age, smoking, beer, alcohol consumption, pulse pressure, hypertension and vitamin therapy	Ранняя ВМД / Early AMD	5 лет / 5 years	OR = 1,73	0,93–3,21	0,08	43–86
					Поздняя ВМД / Late AMD			OR = 2,80	1,03–7,63	0,04	≥65
					Влажная ВМД / Wet AMD			m = 1,67	0,39–7,18	0,49	≥65
					Сухая ВМД / Dry AMD			OR = 3,49	0,80–15,16	0,1	≥65
					ВМД AMD			OR = 2,57	1,61–4,11	<0,001	43–86

об операции пятью или более годами ранее, шансы развития поздней ВМД были в 2,1 раза выше (95 % ДИ 1,0–4,6), чем у тех, кто перенес операцию менее пяти лет назад (ОШ = 1,4, 95 % ДИ 0,7–2,6). В одной популяционной когорте пожилых австралийцев выявлено присутствие повышенного долгосрочного (10 лет) риска развития поздней ВМД в глазах, подвергшихся хирургическому вмешательству, по сравнению с пациентами с фактическими глазами на исходном уровне. 10-летнее исследование Blue Mountain также продемонстрировало более высокий риск развития нВМД (ОШ: 4,3; 95 % ДИ 1,7–10,9) и ГА (ОШ: 3,2; 95 % ДИ 1,3–7,6) в артефактных глазах по сравнению с фактическими глазами [42]. Заметим, что у пациентов с друзами или пигментными изменениями макулы риск развития поздней ВМД сохраняется и с хирургическим вмешательством по поводу катаракты, и без него. В целом, ОШ при продолжительности наблюдения более пяти лет составило 1,372 (95 % ДИ 1,062–1,772). F.L. Ferris и соавт. [39] обнаружили, что риск развития поздней ВМД достигает 50 % к 5-летнему сроку наблюдения у пациентов с промежуточной стадией ВМД (большие двусторонние друзы) или с односторонней ВМД. Для тех кто сгруппирован по срокам наблюдения, ОШ для ≤ 5 лет составил 1,011 (95 % ДИ 0,592–1,728), >5 лет — 1,372 (95 % ДИ 1,062–1,772). По мере увеличения продолжительности наблюдения корреляция между катарактальной хирургией и прогрессированием ВМД становится все более и более очевидной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Риск прогрессирования ВМД в глазах с начальной стадией ВМД, подвергшихся катарактальной хирургии, тем выше, чем длительнее срок наблюдения, что позволило считать операцию по замене хрусталика фактором риска развития ВМД. Так, относительный риск прогрессирования ВМД при сроках наблюдения до 5 лет после

катарактальной хирургии составил: ОШ 1,194 [95 % ДИ 0,897–1,591]; после 5 лет наблюдения он достигает ОШ 1,372 (95 % ДИ 1,062–1,772). В перекрестном исследовании, объединившем 3 популяционные исследования, спустя 5 и более лет после хирургии катаракты отмечался 2,1-кратный прирост (95 % ДИ 1,0 против 4,6) случаев прогрессирования ВМД по сравнению с показателями в более ранние сроки наблюдения (менее 5 лет).

2. Начальная стадия ВМД, выявленная до операции, является самостоятельным и независимым фактором риска прогрессирования ВМД после катарактальной хирургии.

3. Риск прогрессирования ВМД после катарактальной хирургии зависит от стадии заболевания: он выше на глазах с поздней стадией ВМД по сравнению с ранней стадией. Более того, именно при разделении ВМД на раннюю и позднюю ВМД, в которую вошли нВМД и географическая атрофия, доказана четкая причинно-следственная связь между операцией по замене хрусталика и нВМД.

4. Риск прогрессирования ВМД после операции по удалению катаракты зависит от этнической принадлежности пациента. Анализ результатов исследований в четырех регионах мира (Азия, Европа, Океания и Америка) показал, что в Азии хирургия катаракты в большей степени связана с прогрессированием ВМД, чем в других регионах. Для сравнения: для Азии ОШ составляет 2,855 (95 % ДИ 1,704–4,781), для североафриканцев — 2,69 (95 % ДИ 1,96–3,70, $P < 0,0001$), для Европы — 1,271 (95 % ДИ 0,914–1,769), Океании — 1,017 (95 % ДИ 0,607–1,703), Америки — 0,997 (95 % ДИ 0,621–1,601) [22].

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Лихванцева В.Г. — основная идея, дизайн статьи, написание статьи;
Капкова С.Г. — написание статьи;
Рычкова С.И. — подготовка рисунков и таблиц к статье;
Наумова В.И. — сбор литературных источников, подготовка и оформление ссылок.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чистякова НВ, Даль НЮ, Лисочкина АБ. Влияние хирургии катаракты на развитие и прогрессирование возрастной макулярной дегенерации. Офтальмологические ведомости. 2010;3(4):42–45. Chistyakova NV, Dal NYu, Lisochkina AB. The effect of cataract surgery on the development and progression of age-related macular degeneration. Ophthalmological statements. 2010;3(4):42–45.
2. Alio JL, Plaza-Puche AB, Fernández-Buenaga R, Píkel J, Maldonado M. Multifocal intraocular lenses: An overview. Surv Ophthalmol. 2017 Sep-Oct;62(5):611–634. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.03.005.
3. Фадеева ТВ. Влияние хирургии катаракты на появление поздних стадий возрастной макулярной дегенерации. Российская офтальмология онлайн. Катаракта. Практикующему врачу. 2020;11. OAI-PMH ID: oai:eyepress.ru:article11988 Fadeeva TV. The effect of cataract surgery on the appearance of late stages of age-related macular degeneration. Russian ophthalmology online. Cataract. Practicing physician. 2020;11.
4. Bandyopadhyay S, Saha M, Chakrabarti A, Sinha A. Effect on contrast sensitivity after clear, yellow and orange intraocular lens implantation. Int Ophthalmol. 2016 Jun;36(3):313–318. doi: 10.1007/s10792-015-0120-4.
5. Akansha EO, Bui BV, Ganeshrao SB, Bakthavatchalam P, Gopalakrishnan S, Matam S, Poojary RR, Jathanna JS, Jose J, Theruvethi NN. Blue-Light-Blocking Lenses Ameliorate Structural Alterations in the Rodent Hippocampus. Int J Environ Res Public Health. 2022 Oct 9;19(19):12922. doi: 10.3390/ijerph191912922.
6. Bhandari S, Vitale S, Agrón E, Clemons TE, Chew EY; Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Cataract Surgery and the Risk of Developing Late Age-Related Macular Degeneration: The Age-Related Eye Disease Study 2 Report Number 27. Ophthalmology. 2022 Apr;129(4):414–420. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.11.014.
7. Bjerager J, van Dijk EHC, Holm LM, Singh A, Subhi Y. Previous intravitreal injection as a risk factor of posterior capsule rupture in cataract surgery: a systematic review and meta-analysis. Acta Ophthalmol. 2022 Sep;100(6):614–623. doi: 10.1111/aos.15089.
8. Bloch SB, Larsen M, Munch IC. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in Denmark: year 2000 to 2010. Am J Ophthalmol. 2012;153:209–213.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2011.10.016.
9. Brøndsted AE, Haargaard B, Sander B, Lund-Andersen H, Jennum P, Kessel L. The effect of blue-blocking and neutral intraocular lenses on circadian photoentrainment and sleep one year after cataract surgery. Acta Ophthalmol. 2017 Jun;95(4):344–351. doi: 10.1111/aos.13323.
10. Ozulken K, Kiziltoprak H, Yuksel E, Mumcuoglu T. A Comparative Evaluation of Diffractive Trifocal and New Refractive/Extended Depth of Focus Intraocular Lenses for Refractive Lens Exchange. Curr Eye Res. 2021 Jun;46(6):811–817. doi: 10.1080/02713683.2020.1833347.
11. Velez-Montoya R, Sanchez-Santos I, Galvan-Chavez M, Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH, Alezzandrini AA, Figueroa MS, Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Martinez-Rubio C, Gonzalez-Salinas R. Risk of Posterior Capsular Rupture during Phacemulsification in Patients with the History of Anti-VEGF Intravitreal Injections: Results from the Pan-American Collaborative Retina Study (PACORES) Group. J Ophthalmol. 2021 Oct 11;2021:5591865. doi: 10.1155/2021/5591865.
12. Kleinmann G, Hoffman P, Schechtman E, Pollack A. Microscope-induced retinal phototoxicity in cataract surgery of short duration. Ophthalmology. 2002 Feb;109(2):334–338. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00924-1.
13. Wolffe M. How safe is the light during ophthalmic diagnosis and surgery. Eye (Lond). 2016 Feb;30(2):186–188. doi: 10.1038/eye.2015.247.

14. Avetisov SE, Sheremet NL, Muranov KO, Polyansky NB. Experimental study of the influence of damaging factors and chaperone-like drugs on cataractogenesis. *Bulletin of Ophthalmology*. 2013;5:154–158.
15. Westborg I, Albrecht S, Granstam E, Karlsson N, Kugelberg M, Lundström M, Montan P, Behndig A. Treatment of age-related macular degeneration after cataract surgery: a study from the Swedish National Cataract and Macula Registers. *Acta Ophthalmol*. 2021 Feb;99(1):e124–e129. doi: 10.1111/aos.14519.
16. Reinhardt T, Maier P, Böhlinger D, Bertelmann E, Brockmann T, Kiraly L, Salom D, Piovela M, Colonval S, Mendicute J. Comparison of two extended depth of focus intraocular lenses with a monofocal lens: a multi-centre randomised trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Feb;259(2):431–442. doi: 10.1007/s00417-020-04868-5.
17. Hahn P, Yashkin AP, Sloan FA. Effect of Prior Anti-VEGF Injections on the Risk of Retained Lens Fragments and Endophthalmitis after Cataract Surgery in the Elderly. *Ophthalmology*. 2016 Feb;123(2):309–315. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.06.040.
18. Rosenfeld PJ, Shapiro H, Ehrlich JS, Wong P, MARINA and ANCHOR study groups. Cataract surgery in ranibizumab-treated patients with neovascular age-related macular degeneration from the phase 3 ANCHOR and MARINA trials. *Am J Ophthalmol*. 2011;152:793–798. doi: 10.1016/j.ajo.2011.04.025.
19. Casparis H, Lindsley K, Kuo IC, Sikder S, Bressler NM. Surgery for cataracts in people with age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):CD006757. doi: 10.1002/14651858.CD006757.
20. Sparrow JR, Miller AS, Zhou J. Blue light-absorbing intraocular lens and retinal pigment epithelium protection in vitro. *J Cataract Refract Surg*. 2004 Apr;30(4):873–878. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.01.031.
21. Kaiserman I, Kaiserman N, Elhayany A, Vinker S. Cataract surgery is associated with a higher rate of photodynamic therapy for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007 Feb;114(2):278–282. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.10.019.
22. Lazreg S, Delcourt C, Zeggane S, Sanchez A, Ziani A, Daghbouche M, Benmoussa S, Mokrani K, Billah Mekki M, Renault D, Battaglia Parodi M, Bandello F, Nouri MT. Age-Related Macular Degeneration and Its Risk Factors in North Africans Living in Algeria and Italy. *Ophthalmic Res*. 2016;56(3):145–154. doi: 10.1159/000446844.
23. Leung TW, Li RW, Kee CS. Blue-Light Filtering Spectacle Lenses: Optical and Clinical Performances. *PLoS One*. 2017 Jan 3;12(1):e0169114. doi: 10.1371/journal.pone.0169114.
24. Buchan JC, Donachie PHJ, Cassels-Brown A, Liu C, Pyott A, Yip JLY, Zarei-Ghanavati M, Sparrow JM. The Royal College of Ophthalmologists' National Ophthalmology Database study of cataract surgery: Report 7, immediate sequential bilateral cataract surgery in the UK: Current practice and patient selection. *Eye (Lond)*. 2020 Oct;34(10):1866–1874. doi: 10.1038/s41433-019-0761-z.
25. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, Keeffe J, Kempen JH, Leasher J, Limburg H, Naidoo K, Pesudovs K, Silvestre A, Stevens G, Tahhan N, Wong TY, Taylor HR. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Global Health*. 2017;5:e1221–1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5.
26. Grzybowski A, Wang J, Mao F, Wang D, Wang N. Intraocular vision-improving devices in age-related macular degeneration. *Ann Transl Med*. 2020 Nov;8(22):1549. doi: 10.21037/atm-20-5851.
27. Theruveethi N, Bui BV, Joshi MB, Valiathan M, Ganeshrao SB, Gopalakrishnan S, Kabekkodu SP, Bhat SS, Surendran S. Blue Light-Induced Retinal Neuronal Injury and Amelioration by Commercially Available Blue Light-Blocking Lenses. *Life (Basel)*. 2022 Feb 7;12(2):243. doi: 10.3390/life12020243.
28. Downie LE, Wormald R, Evans J, Virgili G, Keller PR, Lawrenson JG, Li T. Analysis of a Systematic Review About Blue Light-Filtering Intraocular Lenses for Retinal Protection: Understanding the Limitations of the Evidence. *JAMA Ophthalmol*. 2019 Jun 1;137(6):694–697. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.0019.
29. Liu Y, Zhao J, Hu Y, Li B, Wang J, Zhang J. Comparison of the Visual Performance after Implantation of Three Aberration-correcting Aspherical Intraocular Lenses. *Curr Eye Res*. 2021 Mar;46(3):333–340. doi: 10.1080/02713683.2020.1798467.
30. Buschini E, Piras A, Nuzzi R, Vercelli A. Age related macular degeneration and drusen: neuroinflammation in the retina. *Prog Neurobiol*. 2011 Sep 15;95(1):14–25. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.05.011.
31. Rim TH, Lee CS, Lee SC, Kim S, Kim SS; Epidemiologic Survey Committee Of The Korean Ophthalmological Society. Association between Previous Cataract Surgery and Age-Related Macular Degeneration. *Semin Ophthalmol*. 2017;32(4):466–473. doi: 10.3109/08820538.2015.1119861.
32. Chen J, Smith LE. Protective inflammasome activation in AMD. *Nat Med*. 2012 May 4;18(5):658–660. doi: 10.1038/nm.2761.
33. Jia X, Wei Y, Song H. Optical coherence tomography angiography evaluation of the effects of phacoemulsification cataract surgery on macular hemodynamics in Chinese normal eyes. *Int Ophthalmol*. 2021 Dec;41(12):4175–4185. doi: 10.1007/s10792-021-01987-8.
34. Cheng CY, Yamashiro K, Chen LJ, Ahn J, Huang L, Huang L, Cheung CM, Miyake M, Cackett PD, Yeo IY, Laude A, Mathur R, Pang J, Sim KS, Koh AH, Chen P, Lee SY, Wong D, Chan CM, Loh BK, Sun Y, Davila S, Nakata I, Nakanishi H, Akagi-Kurashige Y, Gotoh N, Tsujikawa A, Matsuda F, Mori K, Yoneya S, Sakurada Y, Iijima H, Iida T, Honda S, Lai TY, Tam PO, Chen H, Tang S, Ding X, Wen F, Lu F, Zhang X, Shi Y, Zhao P, Zhao B, Tang J, Gong B, Dorajoo R, Yuan JM, Koh WP, van Dam RM, Friedlander Y, Lin Y, Hibberd ML, Foo JN, Wang N, Wong CH, Tan GS, Park SJ, Bhargava M, Gopal L, Naing T, Liao J, Ong PG, Mitchell P, Zhou P, Xie X, Liang J, Mei J, Jin X, Saw SM, Ozaki M, Mizoguchi T, Kurimoto Y, Woo SJ, Chung H, Yu HG, Shin JY, Park DH, Kim IT, Chang W, Sagong M, Lee SJ, Kim HW, Lee JE, Li Y, Liu J, Teo YY, Heng CK, Lim TH, Yang SK, Song K, Vithana EN, Aung T, Bei JX, Zeng YX, Tai ES, Li XX, Yang Z, Park KH, Pang CP, Yoshimura N, Wong TY, Khor CC. New loci and coding variants confer risk for age-related macular degeneration in East Asians. *Nat Commun*. 2015 Jan 28;6:6063. doi: 10.1038/ncomms7063. Erratum in: *Nat Commun*. 2015;6:6817.
35. Wang JJ, Fong CS, Rochtchina E, Cugati S, de Loryn T, Kaushik S, Tan JS, Arnold J, Smith W, Mitchell P. Risk of age-related macular degeneration 3 years after cataract surgery: paired eye comparisons. *Ophthalmology*. 2012 Nov;119(11):2298–2303. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.07.003.
36. Ho JD, Xirasagar S, Kao LT, Lin HC. Neovascular age-related macular degeneration is associated with cataract surgery. *Acta Ophthalmol*. 2018 Mar;96(2):e213–e217. doi: 10.1111/aos.13511.
37. Chen Z, Zeng Y, Tian F. Effect of cataract surgery on the progression of age-related macular degeneration. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Nov 4;101(44):e31566. doi: 10.1097/MD.00000000000031566.
38. Yang L, Li H, Zhao X, Pan Y. Association between Cataract Surgery and Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ophthalmol*. 2022 May 5;2022:6780901. doi: 10.1155/2022/6780901.
39. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS, Milton RC, Bressler SB, Klein R; Age-Related Eye Disease Study (AREDS) Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*. 2005 Nov;123(11):1570–1574. doi: 10.1001/archophth.123.11.1570.
40. Klein BE, Klein RE, Lee KE. Incident cataract after a five-year interval and lifestyle factors: the Beaver Dam eye study. *Ophthalmic Epidemiol*. 1999 Dec;6(4):247–255. doi: 10.1076/opep.6.4.247.4190.
41. Liu IY, White L, LaCroix AZ. The association of age-related macular degeneration and lens opacities in the aged. *Am J Public Health*. 1989 Jun;79(6):765–769. doi: 10.2105/ajph.79.6.765.
42. Klein R, Klein BE, Wong TY, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. *Arch Ophthalmol*. 2002 Nov;120(11):1551–1558. doi: 10.1001/archophth.120.11.1551.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
АПО ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий»
Федерального медико-биологического агентства
Лихванцева Вера Геннадьевна
доктор медицинских наук, консультант клинко-диагностического центра офтальмологии; профессор кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2708-7217>

ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования
ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
АПО ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий»
Федерального медико-биологического агентства
Капкова Светлана Георгиевна
заведующая офтальмологическим отделением; доцент кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Burnazyan Federal Biophysical Center of FMBA of Russia
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.
consultant A.I., MD, Professor of the Ophthalmology department
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamsk highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2708-7217>

A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of FMBA of Russia
Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia
Medico-biological University of Innovation and Continuing Education
of Russian State Research Center — Burnazyan Federal Medical
Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency
Kapkova Svetlana G.
PhD, head of the Department of ophthalmology, Assistant Professor
of the Ophthalmology department
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования
ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр
им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Рычкова Светлана Игоревна
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории
«Зрительные системы»; доцент
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр
им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования
ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр
им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Наумова Виктория Игоревна
врач-офтальмолог отделения офтальмологии, ассистент кафедры
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of FMBA of Russia
Rychkova Svetlana I.
MD, leading research officer
Bolshoy Karetny Lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

Burnazyan Federal Biophysical Center of FMBA of Russia
Naumova Victoria I.
ophthalmologist, Department of ophthalmology, Associate Professor
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

Генетическая эпидемиология первичной врожденной глаукомы в мире. Часть II

Ж.Г. Оганезова^{1,2}В.В. Кадышев²Е.А. Егоров¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):35–43

Данная работа является продолжением опубликованного в декабре 2023 года обзора, посвященного генетической эпидемиологии и генотип-фенотипическим корреляциям при первичной врожденной глаукоме (ПВГ) в мире [1], и представляет данные по Восточной и Южной Азии, Западной Европе и России. Анализ данных по заболеваемости ПВГ в описанных в данной публикации регионах показал, что показатели для Западной Европы, европейской части России и Восточной Азии сопоставимы и составляют в среднем 1:10 000–18 000 новорожденных и выше в этнически смешанных группах. На территории же Южной Азии минимальное число детей в ПВГ зафиксировано в Непале, а максимальное — в Индии. Абсолютное большинство исследователей говорят о преобладании двустороннего поражения, которое составляет от 62 до 99 % случаев. Как правило, наблюдается небольшое преобладание мальчиков среди больных ПВГ, авторы из Индии и Франции сообщают примерно об одинаковом количестве мальчиков и девочек, а немецкие ученые выявили более высокую распространенность ПВГ среди девочек. Если говорить о фенотипе заболевания, то практически все исследователи отмечают более тяжелое течение в подгруппах с наличием мутаций *CYP1B1*, чем у пациентов, не имеющих мутации в данном гене. Что касается генетических причин ПВГ в обсуждаемых странах, то наиболее частой являются мутации в гене *CYP1B1*, составляющие до трети случаев в Индии, Пакистане, Западной Европе и европейской части России. У пациентов в Восточной Азии мутации в гене *CYP1B1*, вероятнее всего, не являются основными в патогенезе ПВГ, т.к. обнаруживаются значительно реже и часто только в одном аллеле. Китайские ученые пишут о том, что необходимо уделять внимание мутациям *TEK* и *ZC2HC1C*, *VPS13D*, *PGF*.

Ключевые слова: генетическая эпидемиология, первичная врожденная глаукома, мутация, *CYP1B1*, распространенность, заболеваемость, инфантильная глаукома

Для цитирования: Оганезова Ж.Г., Кадышев В.В., Егоров Е.А. Генетическая эпидемиология первичной врожденной глаукомы в мире. Часть II. *Офтальмология*. 2024;21(1):35–43. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-35-43>

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

Конфликт интересов отсутствует.



Genetic Epidemiology of Primary Congenital Glaucoma in the World. Part II

Zh.G. Oganezova^{1,2}, V.V. Hadyshev², E.A. Egorov¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovityanov str., 1, Moscow, 117437, Russian Federation

² Institute of Higher and Additional Professional Education Research Center for Medical Genetics
Moskvorechye str., 1, Moscow, 115522, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):35–43

This publication continues a review published in December 2023 about the genetic epidemiology and genotype-phenotype correlations in primary congenital glaucoma (PCG) worldwide, and presents data from East and South Asia, Western Europe and Russia. Analysis of the incidence of PCG data in these regions shows that the rates for Western Europe, the European part of Russia and East Asia are comparable and average 1:10,000–18,000 newborns and higher in ethnically mixed groups. On the territory of South Asia, the minimum number of children with PCG was recorded in Nepal, and the maximum in India. The majority of researchers talk about the predominance of bilateral process in 62 to 99 % cases. As a rule, there is a slight predominance of boys among patients with PCG; authors from India and France report approximately the same number of boys and girls, and German scientists have found a higher prevalence of PCG among girls. If we talk about the phenotype of the disease, almost all researchers note a more severe course in subgroups with the presence of *CYP1B1* mutations than in patients who do not have a mutation in this gene. As for the genetic causes of PCG, the most common are mutations in the *CYP1B1* gene, accounting for up to a third of cases in India, Pakistan, Western Europe and the European part of Russia. In East Asian patients, mutations in the *CYP1B1* gene are most likely not the main ones in the pathogenesis of PCG, because are found much less frequently and often only in one allele. Chinese scientists say that it is necessary to pay attention to mutations *TEK* and *ZC2HC1C*, *VPS13D*, *PGF*.

Keywords: genetic epidemiology, primary congenital glaucoma, mutation, *CYP1B1*, prevalence, incidence, infantile glaucoma

For citation: Oganezova Zh.G., Hadyshev V.V., Egorov E.A. Genetic Epidemiology of Primary Congenital Glaucoma in the World. Part II. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):35–43. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-35-43>

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

There is no conflict of interests.

ВОСТОЧНАЯ АЗИЯ

Согласно результатам ретроспективного общенационального популяционного исследования, включившего данные пациентов с ПВГ в Корею с 2001 по 2015 год, показатель заболеваемости составил 11,0 на 100 000 родившихся, при этом среди мужчин он был равен 12,0, а среди женщин — 10,0. Количество больных было максимальным в возрасте первых месяцев жизни (68,78 % пациентов), снижаясь до 13,66 % к 1 году [2].

В центральных районах Китая ПВГ является наиболее распространенным типом глаукомы детского возраста и составляет 55,43 % случаев в исследованной популяции [3]. Среди сельского населения 10 провинций Китая стандартизированная по возрасту распространенность глаукомы среди участников старше 6 лет составила 1,7 % (95 % ДИ 1,55–1,78 %), а 2,6 % от всех выявленных случаев глаукомы составила ПВГ [4]. В Гонконге ПВГ составляет 23,3 % среди пациентов с глаукомой детского возраста [5].

Для выяснения спектра и частоты мутаций генов *CYP1B1* и *MYOC* у **корейских** пациентов с ПВГ была исследована геномная ДНК, взятая из периферической крови 85 неродственных больных [6].

У 22 пациентов (25,9 %) имелся либо один ($n=11$), либо два ($n=11$) мутантных аллеля гена *CYP1B1*. Среди 11 различных выявленных мутаций *CYP1B1* мутация сдвига

рамки считывания (с.970_971dupAT; p.T325SfsX104) была наиболее частым мутантным аллелем (у 18,2 % пациентов), тогда как p.G329S и p.V419Gfs11X были новыми. В гене *MYOC* два варианта неизвестного значения (p.L228S и p.E240G) выявлены у 2 пациентов (2,4 %). Ни у одного пациента не было мутаций в обоих генах. Хотя мутации *CYP1B1* являются основной причиной ПВГ в Корее, в данном исследовании около 70 % пациентов не имели мутации ни *CYP1B1*, ни *MYOC*, что указывает на высокую степень генетической гетерогенности заболевания. А тот факт, что у 11 из 22 пациентов был только один мутантный аллель в гене *CYP1B1*, требует дальнейшего изучения других генетических механизмов, лежащих в основе развития ПВГ.

У данной выборки пациентов также оценивалась связь между клиническими проявлениями ПВГ и видами обнаруженных мутаций [7]. Было выявлено, что в подгруппе с наличием мутаций *CYP1B1* заболевание дебютировало раньше, протекало более тяжело и поражение чаще было двусторонним ($p > 0,05$). Ответ на лечение был хуже у пациентов с большим количеством мутантных аллелей ($p = 0,0017$).

Во **вьетнамской** популяции мутации в гене *CYP1B1*, вероятнее всего, также не являются основными, вызывающими ПВГ. Такое предположение было сделано

Ж.Г. Оганезова, В.В. Кадышев, Е.А. Егоров

Контактная информация: Оганезова Жанна Григорьевна jannaogan@mail.ru

Генетическая эпидемиология первичной врожденной глаукомы в мире. Часть II

по результатам исследования, включившего 30 больных ПВГ и 120 здоровых жителей Вьетнама [8]. Кодированные экзоны, границы интронов и экзонов, а также нетранслируемые области генов *CYP1B1* и *MYOC* были амплифицированы с помощью ПЦР и подвергнуты секвенированию у всех участников исследования. Мутации *CYP1B1* были выявлены у 5 пациентов, две (p.H279L и p.L283F) были новыми, а о трех (p.A121_S122insDRPAFA, p.L107V и p.V320L) сообщалось ранее. Ни одна из этих мутаций не наблюдалась ни у одного представителя контрольной группы. Не было обнаружено существенных различий в клиническом течении ПВГ у пациентов с мутациями *CYP1B1* и без них ($p > 0,05$). Невысокий процент мутаций *CYP1B1* при ПВГ у вьетнамцев аналогичен таковому у японских и китайских пациентов, что требует дальнейших исследований для выявления других генов, вызывающих ПВГ в данных популяциях.

Согласно метаанализу, проведенному Z. Ou и соавт. [9], частота выявления мутаций гена *CYP1B1* в Китае составляет 15,9 %. В большинстве случаев были идентифицированы мутации L107V и R390H. Кроме того, L107V обнаруживалась и у корейских пациентов с ПВГ с частотой 2,4 %, из чего авторы делают вывод, что данная мутация может быть характерной для пациентов Восточной Азии.

Для идентификации генетической природы ПВГ у пациентов из провинции Шаньдун (восточный район Китая) были обследованы 13 пациентов с ПВГ и 50 здоровых добровольцев. Кодированную область гена *CYP1B1* амплифицировали с помощью ПЦР и проводили прямое секвенирование ДНК [10]. Две миссенс-мутации, A330F (с.988G>T&с.989C>T) и R390H (с.1169G>A), были выявлены у одного из 13 пациентов с ПВГ. Мутация A330F оказалась новой для китайской популяции Хань, а в сочетании с мутацией R390H способствовала развитию тяжелого глаукомного фенотипа у данного пациента.

С целью изучения роли мутаций гена *TEK* у китайских пациентов с ПВГ было проведено ТЕК-направленное секвенирование нового поколения у 200 пациентов популяции Хань с ПВГ [11]. В 11 семьях выявлено 10 миссенс-гетерозиготных вариантов и 1 нонсенс-гетерозиготный вариант. Клиническая картина заболевания у носителей мутаций *TEK* была сопоставима с таковой у пациентов из других популяций, а также у лиц с мутацией *CYP1B1*. Авторы делают вывод, что при генетическом тестировании пациентов из Китая необходимо уделять внимание мутациям *TEK*.

Этими же учеными было проведено еще одно исследование для поиска новых генов, связанных с развитием ПВГ [12]. Образцы ДНК 100 пациентов с ПВГ и 200 здоровых добровольцев были секвенированы с использованием панели из 133 позиционных генов-кандидатов, расположенных вокруг локусов GLC3B и GLC3C (± 1 МБ). После скрининга пациенты и контрольная группа сохранили 116 и 147 редких вариантов соответственно.

Потенциальная ассоциация с ПВГ была предварительно установлена между тремя генами (*ZC2HC1C*, *VPS13D* и *PGF*). Однако необходимы более крупные когортные исследования и клинический анализ пациентов для предоставления дополнительных доказательств предполагаемой связи генотип-фенотип.

ЮЖНАЯ АЗИЯ

Если говорить о распространенности ПВГ в одной из стран данного региона, то авторы из **Непала** сообщают о низком ее уровне по результатам исследования, проведенного в третичном офтальмологическом центре в период с июня 2017 по июнь 2020 года [13]. Из общего числа детей в возрасте до 3-х лет, поступивших в амбулаторное отделение, у 46 (0,31 %) (95 % ДИ 0,30–0,32 %) была диагностирована ПВГ. Среди них у 30 детей (65,2 %) наблюдалось двустороннее поражение. Средний возраст дебюта заболевания составил $12,07 \pm 8,9$ месяца. Близкое родство родителей наблюдалось у 12 (26 %) детей.

В **Индии** ситуация иная, поскольку от глаукомы страдают 3–7 % детей [14]. Доля ПВГ у пациентов с глаукомой детского возраста составляет, по данным разных авторов, 28,3 % [15], 34,4 % [16; 17], 38,9 % [18]. Большинство случаев имеет дебют в течение первых 2-х лет жизни (19 %), в неонатальном периоде выявлено 6,2 % всех случаев [16]. Преобладает двустороннее поражение (от 79 до 84 % случаев), число заболевших среди мальчиков и девочек примерно одинаково [19]. Дети с ПВГ, рожденные от родственных браков, имели более тяжелую клиническую картину и худшие показатели ВГД после хирургического вмешательства по сравнению с детьми с ПВГ, родители которых не были родственниками [20].

Исследователи из офтальмологического отделения клиники третичного уровня г. Карачи, **Пакистан**, сообщают, что в период с января 2015 по июнь 2016 г. из 377 обротившихся детей ПВГ была выявлена у 3 (0,8 %) [21].

В Индии и Пакистане было проведено несколько генетических исследований у пациентов с ПВГ. Так, Y. Yang и соавт. [22] сообщают о довольно широком спектре мутаций в **индийской** популяции. Ими были идентифицированы четыре гомозиготные миссенс-мутации (с.1405C>T, p.R469W; с.1397G>T, p.G466V; с.1198C>T, p.P400S; и с.1103G>A, p.R368H) в *CYP1B1* и одна нонсенс-мутация (с.2421G>A, p.W807X) в *LTBP2* в восьми индийских семьях. Среди пяти выявленных мутаций G466V в *CYP1B1* и W807X в *LTBP2* представляют собой новые мутации. Другие авторы, обследовавшие 54 пациентов с ПВГ и 50 здоровых добровольцев из северной части Индии, установили, что мутации гена *LTBP2* не участвуют в патогенезе ПВГ у пациентов данного региона [23]. При исследовании 43 детей с ПВГ было установлено, что у пациентов с мутациями *CYP1B1* течение заболевания более тяжелое, чем у пациентов, не имеющих мутации в данном гене [24]. Причем мутации в *CYP1B1* были преимущественно у детей с неонатальным дебютом заболевания

(42,8 % случаев) по сравнению с инфантильным (17,2 %). Пять из шести младенцев в группе с неонатальным дебютом и трое из пяти в группе с инфантильным имели вариант с.1169G>A [p.R390H]. Им потребовалось больше операций, и результат был хуже. Пять из 14 в группе с неонатальным дебютом и 8 из 29 в группе с инфантильным имели мутацию с.227G>A, [p.R76K] в гене *MYOC*, которая была оценена как доброкачественная при анализе *in silico* и также была обнаружена у 2 из 15 здоровых детей контрольной группы.

При исследовании 36 больших пакистанских семей с ПВГ в 14 из них были обнаружены мутации в гене *CYP1B1*. В их число вошли три новых (с.542T>A, с.1436A>G и с.1325delC) и пять известных ранее (с.868dupC, с.1168C>T, с.1169G>A, с.1209InsTCATGCCACC и с.1310C>T) мутаций. Мутация p.(Arg390His) является наиболее распространенным вариантом в этой когорте. Не было обнаружено патогенных вариантов *LTBP2*, что подтверждает генетическую гетерогенность ПВГ в пакистанской популяции [25]. В. Rauf и соавт. [26] говорят о том, что секвенирование экзона следующего поколения не смогло определить генетическую основу ПВГ в 16 семьях, у которых были исключены мутации в *CYP1B1* и *LTBP2*, и делают вывод, что развитию ПВГ могут способствовать сложные гетерозиготные кодирующие или некодирующие гены.

У больных ПВГ из 25 пакистанских семей было идентифицировано в общей сложности 16 мутаций *CYP1B1*, вызывающих заболевание, среди которых пять имели сдвиг рамки считывания, т.е. с.629dup (p.Gly211Argfs*13), с.287dup (p.Leu97Alafs*127), с.662dup (p.Arg222Profs*2), с. 758_759insA (p.Val254Glyfs*73) и с.789dup (p.Leu264Alafs*63), и шесть миссенс-вариаций с.457C>G (p.Arg153Gly), с. 516C>A (p.Ser172Arg), с.722T>A (p.Val241Glu), с.740T>A (p.Leu247Gln), с.1263T>A (p.Phe421Leu) и с.724G>C (p.Asp242His), о которых ранее не сообщалось. Все перечисленные и впервые обнаруженные мутации были отрицательными у 96 представителей контрольной группы [27].

Исследование, целью которого стало выявление мутаций в гене *CYP1B1* у больных ПВГ, принадлежащих 38 пакистанским семьям, выявило новую мутацию сайта сплайсинга. Кроме того, у пациентов, принадлежащих к 9 различным семьям, были обнаружены 4 ранее зарегистрированные мутации: p.G61E, p.R355X, p.R368H и p.R390H [28].

В исследовании, включившем 11 родственников, принадлежащих к разным этническим группам, было выявлено 5 различных вариантов мутаций *CYP1B1* в 7 семьях, включая два новых варианта (гомозиготный нонсенс-вариант p.L13* и компаунд-гетерозиготный вариант p.P350T вместе с p.V364M). Распространенная мутация p.R390H была обнаружена в четырех семьях, тогда как p.P437L была определена однократно. Идентификация новых мутаций *CYP1B1* подтверждает

генетическую гетерогенность пакистанских пациентов с ПВГ. Пациенты с миссенс-мутациями демонстрируют тяжелые фенотипические проявления и плохое зрение после хирургических вмешательств по сравнению с пациентами с нуль-аллелями [29].

В исследовании Т. Zahid и соавт. [30] у 85 % пациентов с ПВГ наблюдалось двустороннее поражение. Генетический анализ выявил 2 миссенс-мутации *CYP1B1* (с.355 G/T p.A119S и с.685G/A p.E229K), которые наблюдались у 94 % пациентов.

ЗАПАДНАЯ ЕВРОПА

Распространенность ПВГ в странах Западной Европы зависит от этнического происхождения населения. Так, в среднем для Европы характерен уровень заболеваемости 1:10 000–18 000, показатель выше в этнически смешанных группах (как пример, он составляет 1:18 500 в Великобритании, где население очень разнообразно по своему происхождению, и 1:30 200 в Ирландской Республике, население которой более однородно), у цыган в Словакии заболеваемость очень высокая (1:1250) [31].

В Шотландии за 2-летний период было зарегистрировано 6 случаев ПВГ [32]. Заболеваемость в Швеции составляет 4,3 на 100 тыс. новорожденных [33], в Латвии — 5,3 (1:19,033 новорожденных) [34], в Дании — 4,8 [35].

Латвийские исследователи отметили незначительное преобладание лиц мужского пола в выборке (55,6 %), частота одно- и двустороннего поражения была одинаковой, лишь в одном случае (5,6 %) отмечен положительный семейный анамнез [34].

Французские авторы приводят несколько иные данные по своей стране: по результатам ретроспективного эпидемиологического исследования, проведенного в период с 1999 по 2014 г. и включившего 71 ребенка (141 глаз) с ПВГ, семейный анамнез был выявлен в 28 % случаев, поражение носило двусторонний характер в 99,3 % случаев. Мальчиков и девочек среди участников исследования было примерно одинаково (50,7 и 49,3 % соответственно) [36].

Датские ученые, проводившие эпидемиологический анализ за период с 1977 по 2016 год, зафиксировали двустороннее поражение в 62,3 % случаев и обратили внимание на то, что случаи односторонней ПВГ были диагностированы значительно позже, чем двусторонние [35]. В данном исследовании относительный риск ПВГ был достоверно выше у мальчиков (62,7 % пациентов, ОР 1,60 (95 % ДИ 1,10–2,32)).

Если говорить о генетических причинах ПВГ в странах Европы, то исследователи представляют следующие данные. В испанской популяции около трети случаев ПВГ связано с мутацией *CYP1B1*. Так, из 25 пациентов с ПВГ у 9 (36 %) были обнаружены изменения в *CYP1B1*. А из 21 пациента с ПВГ у одного (4,4 %) была выявлена мутация p.Glu352Lys в *MYOC* без изменений в *CYP1B1* [37]. Авторы отметили различия в фенотипах заболевания между пациентами, имеющими мутацию только в одном аллеле

CYP1B1 или в двух, предположив полигенный механизм наследования для объяснения вариабельности фенотипа у пациентов с ПВГ даже в рамках одной семьи. О вариабельности клинической картины говорят и другие испанские авторы, описывая случай семьи, в которой у 3 из 7 братьев и сестер была диагностирована ПВГ [38]. При генетическом исследовании у больных братьев и сестер были выявлены 2 ноль-мутации *CYP1B1* (R355fsX69/T404fsX38). Двое из 4 здоровых братьев и сестер были гетерозиготны по мутации R355fsX69, а у остальных 2 детей мутаций не было. Наблюдалась высокая вариабельность проявлений заболевания. Так, у старшего ребенка ПВГ была диагностирована только в 8 лет и состояние его зрительных функций было стабильным, в то время как у младшего ПВГ проявилась при рождении, и к возрасту 4 лет он перенес уже 7 операций для стабилизации ВГД.

В Португалии мутации гена *CYP1B1* выявлены у 6 пациентов из 21 детей с ПВГ (28,57 %), все компаунд-гетерозиготные [39]. Было идентифицировано семь типов мутаций: c.182G>A, c.317C>A, c.535delG, c.1064_1076del, c.1159G>A, c.1310C>T и c.1390dupT. У всех пациентов с этими мутациями развилась двусторонняя ПВГ, тогда как в группе без мутаций только у 7 (46,67 %) наблюдалось двустороннее поражение. Возраст на момент постановки диагноза был ниже в группе пациентов с мутациями ($0,0 \pm 0,00$ против $4,5 \pm 2,63$ мес., $p < 0,01$).

В Швейцарии диагноз ПВГ был установлен у 14 пациентов, из которых шесть (43 %) имели патогенные варианты *CYP1B1*, один (7 %) — мутацию со сдвигом рамки считывания в *FOXC1*, и у семи детей (50 %) генетический диагноз установлен не был [40]. Авторы рекомендуют проводить секвенирование *CYP1B1* и *FOXC1* перед расширенным секвенированием панели генов.

В Германии в исследование, целью которого было создание национального регистра детской глаукомы, включили 28 детей с различными типами глаукомы детского возраста [41, 42].

ПВГ была диагностирована у 11 (39 %) детей, мутации *CYP1B1* были идентифицированы у трех из них, а мутации *TEK* — у одного. Пациентов мужского пола было меньше, чем женского (1:1,6), в отличие от других исследований, показывающих более высокую распространенность ПВГ среди мальчиков. Это может быть объяснено небольшим количеством участников данного пилотного исследования, т.е. недостаточно репрезентативной выборкой. В 14 % семей было установлено родство родителей, во всех этих случаях была обнаружена причинная генетическая мутация, что в очередной раз доказывает наследование генетических изменений, приводящих к детской глаукоме, и подчеркивает влияние кровного родства как фактора риска ПВГ.

В Дании у 37 неродственных пациентов с ПВГ было идентифицировано 12 мутаций *CYP1B1*, 5 из которых были новыми [43]. Такая частота мутаций *CYP1B1* сопоставима с другими популяциями. Авторы также об-

наружили у одного пациента гетерозиготную мутацию p.(Tyr81Asn), которая, как предполагалось ранее, вызывает аутосомно-доминантную первичную открытоугольную глаукому, а в данном исследовании стала причиной ПВГ.

В Венгрии был описан случай ПВГ у сына здоровой цыганской пары, не состоящей в родственных отношениях [44]. Молекулярно-генетический анализ показал гомозиготную мутацию E387K гена *CYP1B1* у проба и наличие мутации этого гена в гетерозиготной форме у обоих родителей. Эта генная мутация характерна для населения словацких цыган, что указывает на генетическое родство словацких и венгерских цыган. Для данной пары показано пренатальное генетическое тестирование во избежание рецидива этого наследственного заболевания.

РОССИЯ

В Российской Федерации было проведено большое генетико-эпидемиологическое исследование, включившее 46 тыс. пациентов и членов их семей с предположительно наследственной патологией из 14 регионов европейской части страны [45].

В ходе данного исследования были выделены пациенты с наследственным характером поражения органа зрения; как изолированной наследственной офтальмопатологией, так и входящей в состав наследственных синдромов. Было идентифицировано 27 пациентов с ПВГ. Также был проведен статистический анализ, позволивший математически выявить случаи накопления и локально высоких значений распространенности того или иного наследственного заболевания в отдельных популяциях и/или этнических группах. С учетом анализа накопления заболеваний по популяциям разных регионов страны, на основании рассчитанных показателей критических значений по *F*-распределению (уровень значимости $\alpha < 0,01$) установлено накопление аутосомно-рецессивной ПВГ (3,14) у русских из Кировской области. О более высокой распространенности ПВГ в Кировской области уже сообщалось ранее, когда были приведена цифра 8,03 на 100 тыс. населения [46], в то время как распространенность ПВГ на европейской части России составляет 2,92, согласно данным этих же авторов.

Исследователями из офтальмологического отделения Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета ретроспективно были проанализированы медицинские карты 652 детей (1000 глаз) в возрасте от 0 до 18 лет, которые проходили обследование и лечение в период с 2002 по 2022 годы по поводу глаукомы [47]. ПВГ была отмечена в 21 % случаев. У данных пациентов наиболее часто отмечалось двустороннее поражение (79,7 %), преобладали мальчики (79 пациентов; 66,9 %).

В Архангельске был проведен ретроспективный анализ медицинских карт детей с глаукомой, находившихся на стационарном лечении с 2002 по 2012 г. Глаукома

была диагностирована у 17 детей (28 глаз) (11 мальчиков и 6 девочек), у 9 из которых была ПВГ (52,9 %). У 2/3 детей заболевание манифестировало на первом году жизни и требовало оперативного (нередко повторного) вмешательства. У каждого третьего ребенка в исходе глаукомного процесса наблюдалась слепота и слабовидение [48].

В доступной нам литературе найдено только 3 публикации, посвященные изучению генетических причин ПВГ в России. Так, целью одной из работ стала оценка полиморфизма гена *CYP1B1* у пациентов Западной Сибири с ПВГ [49]. Было проведено прямое автоматическое секвенирование по Сэнгеру экзонов и прилегающих сайтов сплайсинга гена *CYP1B1* у 28 человек из Западно-Сибирского региона с фенотипом ПВГ. В результате были выявлены ранее описанные в других этнических группах патогенные варианты этого гена: E387K (rs55989760), R444 * (rs377049098), R444Q (rs72549376) и P437L (rs56175199), а также новая однонуклеотидная делеция, приводящая к сдвигу рамки считывания p.F114Lfs*38 в гене *CYP1B1*. Ни одна из перечисленных мутаций не была выявлена в контрольной группе здоровых добровольцев (100 человек). Варианты R444* (rs377049098) и R444Q (rs72549376) не были найдены также в популяционной выборке (576 лиц, отобранных случайным образом) жителей Западной Сибири. Все обнаруженные варианты вызывали развитие аутосомно-рецессивной формы ПВГ. При этом наиболее тяжелая клиническая картина наблюдалась у носителей мутаций в 444 кодоне гена. Авторы делают вывод о том, что у детей с признаками повышения ВГД оправдано проведение молекулярно-генетического анализа гена *CYP1B1* для ранней диагностики и своевременного начала терапии ПВГ.

Этими же авторами описано клиническое наблюдение двух сестер из Новосибирска, у которых были обнаружены два гетерозиготных варианта с.1330 C>T p.(Arg444Ter, rs377049098) и с.1331 G>A p.(Arg444Gln, rs72549376), локализованные в 444 кодоне гена *CYP1B1* [50]. Представленный семейный случай ПВГ демонстрирует некоторые особенности клинического течения данного заболевания, связанного с одновременным носительством мутаций, а именно, достаточно быстрое прогрессирование глаукомного процесса с последующей потерей зрения и глаза как органа, несмотря на активно проводимое лечение (более 5 антиглаукомных операций в анамнезе). Исследователи подчеркивают важность персонализированного подхода к диагностике и лечению данного заболевания.

Тяжелую клиническую картину ПВГ демонстрирует еще одно клиническое наблюдение ребенка с ранней (с рождения) манифестацией, у которого на момент обследования в возрасте 2,5 лет диагностирована далеко зашедшая стадия заболевания [51]. Выявлены выраженные клиничко-функциональные и структурные изменения со стороны глаз, а также изменения электрофизиологических показателей. В гене *CYP1B1* обнаружены ранее описанные патогенные варианты нуклеотидной последовательности

1330C>T (p.Arg444*) и с.1405C>T (Arg469Trp) в компаунд-гетерозиготном состоянии, которые, вероятнее всего, определили неблагоприятное течение заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных по **заболеваемости** ПВГ в описанных в данной публикации регионах показал, что показатели для Западной Европы, европейской части России и Восточной Азии сопоставимы и составляют в среднем 1:10 000–18 000 новорожденных [2, 31, 46] и выше в этнически смешанных группах по сравнению с однородными. На территории Южной Азии минимальное число детей в ПВГ зафиксировано в Непале, а максимальное — в Индии [13, 14, 21].

Абсолютное большинство исследователей говорят о преобладании **двустороннего** поражения, которое составляет от 62 до 99 % случаев [7, 13, 19, 30, 34–36, 39, 47], особенно у пациентов с выявленной мутацией *CYP1B1*.

Как правило, наблюдается небольшое преобладание **мальчиков** среди больных ПВГ [2, 34, 35, 47]. Авторы из Индии и Франции говорят примерно об одинаковом количестве мальчиков и девочек [19, 36], а немецкие ученые выявили более высокую распространенность ПВГ среди девочек [41, 42].

Если говорить о **фенотипе** заболевания, то практически все исследователи отмечают более тяжелое течение в подгруппах с наличием мутаций *CYP1B1*, чем у пациентов, не имеющих мутации в данном гене. Тяжесть заболевания характеризовалась его дебютом в более раннем возрасте, двусторонним поражением, большим числом требующихся операций и более низкими зрительными функциями после них [7, 24, 29, 37, 39, 49]. С более тяжелым фенотипом были связаны большее количество мутантных аллелей у одного пациента [7, 37], миссенс-мутации по сравнению с нуль-аллелями [29], мутации в 444 кодоне гена *CYP1B1* [49].

Что касается **генетических причин** ПВГ в обсуждаемых странах, то наиболее частой являются мутации в гене *CYP1B1*, составляющие до трети случаев в Индии, Пакистане, Западной Европе и европейской части России [26, 37, 39–43, 49]. Виды мутаций исчисляются десятками вариантов, часть которых известна давно, а некоторые обнаружены недавно. У пациентов же Восточной Азии мутации в гене *CYP1B1*, вероятнее всего, не являются основными в патогенезе ПВГ, т.к. обнаруживаются значительно реже и часто только в одном аллеле [6, 8, 9]. Китайские ученые говорят о том, что необходимо уделять внимание мутациям *TEK* [11] и *ZC2HC1C*, *VPS13D*, *PGF* [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПВГ, относящаяся к редким заболеваниям, вносит значительный вклад в структуру детской инвалидности по зрению. Связано это с тем, что при запоздалой диагностике (причинами которой, как правило, являются недостаточная осведомленность населения и врачей

о данном заболевании, недостаточная доступность высококвалифицированной медицинской помощи, не ярко выраженная клиническая картина, недостаточная частота осмотров и коррекций лечения) ПВГ ведет к необратимому снижению зрительных функций вплоть до слепоты. Поэтому первоочередная задача для страны (или ее региона) с повышенной распространенностью данного заболевания — правильная организация ранней диагностики и адекватное ведение пациентов и их семей, что невозможно без молекулярной диагностики ПВГ, которая является необходимым условием для генетического консультирования семьи и разработки индивидуального подхода к ведению больного.

Подводя итог обзору данных, имеющихся в литературе по проблеме генетической эпидемиологии ПВГ и представленных в данной публикации и ее первой части [1], можно отметить следующие закономерности:

- ПВГ занимает лидирующее место в структуре глаукомы детского возраста в большинстве стран;
- наибольшая заболеваемость характерна для стран со значительным числом родственных браков, в рамках одного государства распространенность ПВГ может отличаться от региона к региону;
- в большинстве случаев патология двусторонняя, среди заболевших несколько больше мальчиков;
- фенотип ПВГ более тяжелый у пациентов с мутациями *CYP1B1* (ранний дебют, двустороннее поражение, большее количество требующихся операций), чем у пациентов без мутаций;
- наиболее частой генетической причиной ПВГ являются мутации в гене *CYP1B1*, однако спектр мутаций в данном гене достаточно широк.

Опираясь на опыт других стран, можно наметить следующие пути для научного и клинического изучения ПВГ в России:

- проведение эпидемиологических исследований глаукомы детского возраста в разных регионах нашей страны, отличающихся друг от друга этническим составом и однородностью населения;
- проведение генетических исследований ПВГ в разных регионах нашей страны для выявления типичных для них мутаций;
- установление связи генотип-фенотип для прогнозирования особенностей течения заболевания у разных пациентов и подбора оптимального лечения;
- разработка профилактических мероприятий (в частности, добрачного генетического консультирования) в регионах с повышенной заболеваемостью ПВГ.

Учитывая важную роль гена *CYP1B1* в развитии ПВГ, целесообразно проведение его молекулярно-генетического анализа у детей с признаками повышения ВГД для ранней диагностики ПВГ. Это будет экономически оправдано по сравнению с секвенированием экзона или генома.

Очевидно, что ПВГ отличается генетической гетерогенностью, патогенез этого заболевания еще полностью не выяснен и требует дальнейшего изучения. Изменения в генах, идентифицированные у пациентов с ПВГ, не полностью объясняют ее патогенез, что свидетельствует о связи развития ПВГ с другими генами и мутациями. Также необходимы дальнейшие исследования для установления сложной связи между генотипом и фенотипом пациентов с ПВГ. Результатом таких исследований может стать генная терапия как новый терапевтический метод ПВГ, которая откроет широкие перспективы для профилактики и лечения этого серьезного заболевания.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Оганезова Ж.Г. — сбор данных, их анализ и интерпретация, подготовка статьи;
Кадышев В.В. — замысел статьи и дизайн литературного поиска;
Егоров Е.А. — критический пересмотр в части значимого интеллектуального содержания, научное консультирование в процессе подготовки статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Оганезова ЖГ, Кадышев ВВ, Егоров ЕА. Генетическая эпидемиология первичной врожденной глаукомы в мире. Часть I. Офтальмология. 2023;20(4):647–655.
Oganeyzova ZhG, Kadyshchev VV, Egorov EA. Genetic epidemiology of primary congenital glaucoma in the world. Part I. Ophthalmology in Russia. 2023;20(4):647–655. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2023-4-647-655>
2. Lee SJ, Kim S, Rim TH, Pak H, Kim DW, Park JW. Incidence, Comorbidity, and Mortality of Primary Congenital Glaucoma in Korea from 2001 to 2015: A Nationwide Population-based Study. Korean J Ophthalmol. 2020 Aug;34(4):316–321. doi: 10.3341/kjo.2020.0015.
3. Liu Q, Liu C, Li H, Yang X, Dong Y, Feng X, Cheng W. Clinical Analysis of Pediatric Glaucoma in Central China. Front Med (Lausanne). 2022 Apr 1;9:874369. doi: 10.3389/fmed.2022.874369.
4. Liu Y, Yao B, Chen X, Yang X, Liu Y, Xie Z, Chen X, Yuan Z, Wang X, Hu D, Ma X, Gao W, Wang R, Yang Y, Chen S, Zhang J, Song Z, Wang J, Wang J, Pei J, Wang W, Wang M, Gao J, Zhang H, Tan L, Du W, Pan X, Liu G, Du X, Hou X, Gao X, Zhang Z, Shen Z, Wu C, Yan X, Bo S, Sun X, Tang NJ, Zhang C, Yan H. Glaucoma in rural China (the Rural Epidemiology for Glaucoma in China (REG-China)): a national cross-sectional study. Br J Ophthalmol. 2023 Oct;107(10):1458–1466. doi: 10.1136/bjo-2021-320754.
5. Baig NB, Chan JJ, Ho JC, Tang GC, Tsang S, Wan KH, Yip WW, Tham CC. Paediatric glaucoma in Hong Kong: a multicentre retrospective analysis of epidemiology, presentation, clinical interventions, and outcomes. Hong Kong Med J. 2021 Feb;27(1):18–26. doi: 10.12809/hkmj208833.
6. Kim HJ, Suh W, Park SC, Kim CY, Park KH, Kook MS, Kim YY, Kim CS, Park CK, Ki CS, Kee C. Mutation spectrum of CYP1B1 and MYOC genes in Korean patients with primary congenital glaucoma. Mol Vis. 2011;17:2093–2101.
7. Suh W, Kee C. A clinical and molecular genetics study of primary congenital glaucoma in South Korea. Br J Ophthalmol. 2012 Nov;96(11):1372–1377. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-301517.
8. Do T, Shei W, Chau PT, Trang DL, Yong VH, Ng XY, Chen YM, Aung T, Vithana EN. CYP1B1 and MYOC Mutations in Vietnamese Primary Congenital Glaucoma Patients. J Glaucoma. 2016 May;25(5):e491–498. doi: 10.1097/IJG.0000000000000331.
9. Ou Z, Liu G, Liu W, Deng Y, Zheng L, Zhang S, Feng G. Bioinformatics analysis of CYP1B1 mutation hotspots in Chinese primary congenital glaucoma patients. Biosci Rep. 2018 Jul 6;38(4):BSR20180056. doi: 10.1042/BSR20180056.
10. Song N, Leng L, Yang XJ, Zhang YQ, Tang C, Chen WS, Zhu W, Yang X. Compound heterozygous mutations in CYP1B1 gene leads to severe primary congenital glaucoma phenotype. Int J Ophthalmol. 2019 Jun 18;12(6):909–914. doi: 10.18240/ijo.2019.06.05.
11. Qiao Y, Chen Y, Tan C, Sun X, Chen X, Chen J. Screening and Functional Analysis of TEK Mutations in Chinese Children With Primary Congenital Glaucoma. Front Genet. 2021 Dec 10;12:764509. doi: 10.3389/fgene.2021.764509.
12. Qiao Y, Shao T, Chen Y, Chen J, Sun X, Chen X. Screening of candidate genes at GLC3B and GLC3C loci in Chinese primary congenital glaucoma patients with targeted next generation sequencing. Ophthalmic Genet. 2023 Apr;44(2):133–138. doi: 10.1080/13816810.2022.2109683.
13. Panta Sitoula R, Gurung J, Anwar A. Primary Congenital Glaucoma among the Children Under 3 Years of Age in the Outpatient Department in a Tertiary Care Hospital: A Descriptive Cross-sectional Study. JNMA J Nepal Med Assoc. 2021 Sep 11;59(241):867–870. doi: 10.31729/jnma.5889.
14. Ling C, Zhang D, Zhang J, Sun H, Du Q, Li X. Updates on the molecular genetics of primary congenital glaucoma (Review). Exp Ther Med. 2020 Aug;20(2):968–977. doi: 10.3892/etm.2020.8767.

15. Parab A, Kavitha S, Odayappan A, Venkatesh R. Clinical and demographic profile of patients less than 40 years of age presenting to glaucoma services at a tertiary care eye hospital in South India. *Indian J Ophthalmol*. 2022 Dec;70(12):4186–4192. doi: 10.4103/ijoo.IJO_963_22.
16. Kaushik S, Senthil S, Gupta V, Balekudaru S, Dubey S, Ali H, Mandal AK; Indian Childhood Glaucoma Study (ICGS) Group. Profile of Newly Diagnosed Childhood Glaucoma in India: ICGS 1. *Ophthalmol Glaucoma*. 2023 Jul 15:S25894196(23)00131-X. doi: 10.1016/j.ojgl.2023.07.004.
17. Dubey S, Jain K, Pegu J, Mukherjee S. Profile of Childhood Glaucoma Attending a Tertiary Eye Care Center in Northern India. *J Curr Glaucoma Pract*. 2023 Apr-Jun;17(2):68–74. doi: 10.5005/jp-journals-10078-1400.
18. Senthil S, Badakere S, Ganesh J, Krishnamurthy R, Dikshit S, Choudhary N, Garudadi C, Mandal AK. Profile of childhood glaucoma at a tertiary center in South India. *Indian J Ophthalmol*. 2019 Mar;67(3):358–365. doi: 10.4103/ijoo.IJO_786_18.
19. Mandal AK, Sulthana SS, Gothwal VK. Primary Congenital Glaucoma: Trends in Presentation Over 3 Decades at a Tertiary Eye Care Center in India. *J Glaucoma*. 2020;29(11):1095–1100. doi: 10.1097/IJG.0000000000001628.
20. Gupta V, Bhandari A, Gupta S, Singh A, Gupta A. Consanguinity and severity of primary congenital glaucoma. *J AAPOS*. 2022 Jun;26(3):119.e1–119.e5. doi: 10.1016/j.jaapos.2022.01.010.
21. Shahid E, Shaikh A, Aziz S, Rehman A. Frequency of Ocular Diseases in Infants at a Tertiary Care Hospital. *Korean J Ophthalmol*. 2019 Jun;33(3):287–293. doi: 10.3341/kjo.2017.0142.
22. Yang Y, Zhang L, Li S, Zhu X, Sundaresan P. Candidate Gene Analysis Identifies Mutations in CYP1B1 and LTBP2 in Indian Families with Primary Congenital Glaucoma. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2017 Apr;21(4):252–258. doi: 10.1089/gtmb.2016.0203.
23. Mohanty K, Tanwar M, Dada R, Dada T. Screening of the LTBP2 gene in a north Indian population with primary congenital glaucoma. *Mol Vis*. 2013;19:78–84.
24. Kaushik S, Luthra-Guptasarma M, Prasher D, Dhingra D, Singh N, Kumar A, Sharma SP, Kaur H, Snehi S, Thattarathody F, Pandav SS. CYP1B1 and MYOC variants in neonatal-onset versus infantile-onset primary congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2023 Feb;107(2):227–233. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318563.
25. Rashid M, Yousaf S, Sheikh SA, Sajid Z, Shabbir AS, Kausar T, Tariq N, Usman M, Shaikh RS, Ali M, Bukhari SA, Waryah AM, Qasim M, Riazuddin S, Ahmed ZM. Identities and frequencies of variants in CYP1B1 causing primary congenital glaucoma in Pakistan. *Mol Vis*. 2019 Feb 22;25:144–154.
26. Rauf B, Khan SY, Jiao X, Irum B, Ashfaq R, Zehra M, Khan AA, Naeem MA, Shahzad M, Riazuddin S, Hejtmancik JF, Riazuddin SA. Next-generation whole exome sequencing to delineate the genetic basis of primary congenital glaucoma. *Sci Rep*. 2022 Oct 14;12(1):17218. doi: 10.1038/s41598-022-20939-5.
27. Tehreem R, Arooj A, Siddiqui SN, Naz S, Afshan K, Firasat S. Mutation screening of the CYP1B1 gene reveals thirteen novel disease-causing variants in consanguineous Pakistani families causing primary congenital glaucoma. *PLoS One*. 2022 Sep 9;17(9):e0274335. doi: 10.1371/journal.pone.0274335.
28. Afzal R, Firasat S, Kaul H, Ahmed B, Siddiqui SN, Zafar SN, Shahzadi M, Afshan K. Mutational analysis of the CYP1B1 gene in Pakistani primary congenital glaucoma patients: Identification of four known and a novel causative variant at the 3' splice acceptor site of intron 2. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2019 Sep;59(5):152–161. doi: 10.1111/cga.12312.
29. Waryah YM, Iqbal M, Sheikh SA, Baig MA, Narsani AK, Atif M, Bhinder MA, Ur Rahman A, Memon AI, Pirzado MS, Waryah AM. Two novel variants in CYP1B1 gene: a major contributor of autosomal recessive primary congenital glaucoma with allelic heterogeneity in Pakistani patients. *Int J Ophthalmol*. 2019 Jan 18;12(1):8–15. doi: 10.18240/ijo.2019.01.02.
30. Zahid T, Khan MU, Zulfiqar A, Jawad F, Saleem A, Khan AR. Investigation of mutational spectrum in cytochrome P4501B1 (CYP1B1) as the principal cause of primary congenital glaucoma. *Pak J Med Sci*. 2023 Mar-Apr;39(2):409–416. doi: 10.12669/pjms.39.2.7081.
31. Marx-Gross S, Laubert-Reh D, Schneider A, Höhn R, Mirshahi A, Münzel T, Wild PS, Beutler ME, Blettner M, Pfeiffer N. The Prevalence of Glaucoma in Young People. *Dtsch Arztebl Int*. 2017 Mar 24;114(12):204–210. doi: 10.3238/arztebl.2017.0204.
32. Beck D, Galea M, Loo CY, Schmoll C, Burgess FR, Montgomery D, Tatham AJ. Paediatric glaucoma in Scotland. *BMC Ophthalmol*. 2020 Feb 27;20(1):76. doi: 10.1186/s12886-020-01347-7.
33. Zetterberg M, Nyström A, Kalaboukhova L, Magnusson G. Outcome of surgical treatment of primary and secondary glaucoma in young children. *Acta Ophthalmol*. 2015 May;93(3):269–275. doi: 10.1111/aos.12566.
34. Elksne E, Bauman K, Ozolins A, Valeina S. The Epidemiological and Clinical Findings from the Latvian Registry of Primary Congenital Glaucoma and Evaluation of Prognostic Factors. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(1):44. doi: 10.3390/medicina57010044.
35. Pedersen KB, Kappelgaard P, Kessel L, Sandfeld L, Zibrandtsen N, Bach-Holm D. Primary congenital glaucoma in Denmark, 1977–2016. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(2):182–189. doi: 10.1111/aos.14207.
36. Aziz A., Fakhoury O., Matonti F. et al. Épidémiologie et caractéristiques cliniques du glaucome congénital primitif. *J Fr Ophtalmol*. 2015;38(10):960–966. [Epidemiology and clinical characteristics of primary congenital glaucoma (in French)]. doi: 10.1016/j.jfo.2015.04.018.
37. Millá E, Mañé B, Duch S, Hernan I, Borrás E, Planas E, Dias Mde S, Carballo M, Gamundi MJ; Spanish Multicenter Glaucoma Group-Estudio Multicéntrico Español de Investigación Genética del Glaucoma, EMEIGG. Survey of familial glaucoma shows a high incidence of cytochrome P450, family 1, subfamily B, polypeptide 1 (CYP1B1) mutations in non-consanguineous congenital forms in a Spanish population. *Mol Vis*. 2013 Aug 4;19:1707–1722.
38. Morales-Fernandez L, Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Bella J, Mendez C, Saenz-Frances F, Garcia M, Escribano J, Garcia-Feijoo J. Clinical Variability of Primary Congenital Glaucoma in a Spanish Family With Cyp1b1 Gene Mutations. *J Glaucoma*. 2015 Oct-Nov;24(8):630–634. doi: 10.1097/IJG.0000000000000067.
39. Cardoso MS, Anjos R, Vieira L, Ferreira C, Xavier A, Brito C. CYP1B1 gene analysis and phenotypic correlation in Portuguese children with primary congenital glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2015 Nov-Dec;25(6):474–477. doi: 10.5301/ejo.5000618.
40. Lang E, Koller S, Bähr L, Töteberg-Harms M, Atac D, Roulez F, Bahr A, Steindl K, Feil S, Berger W, Gerth-Kahlert C. Exome Sequencing in a Swiss Childhood Glaucoma Cohort Reveals CYP1B1 and FOXC1 Variants as Most Frequent Causes. *Transl Vis Sci Technol*. 2020 Jun 30;9(7):47. doi: 10.1167/tvst.9.7.47.
41. Stingl JV, Diederich S, Diel H, Schuster AK, Wagner FM, Chronopoulos P, Aghayeva F, Grehn F, Winter J, Schweiger S, Hoffmann EM. First Results from the Prospective German Registry for Childhood Glaucoma: Phenotype-Genotype Association. *J Clin Med*. 2021 Dec 21;11(1):16. doi: 10.3390/jcm11010016.
42. Aghayeva FA, Schuster AK, Diel H, Chronopoulos P, Wagner FM, Grehn F, Pirlich N, Schweiger S, Pfeiffer N, Hoffmann EM. Childhood glaucoma registry in Germany: initial database, clinical care and research (pilot study). *BMC Res Notes*. 2022 Feb 10;15(1):32. doi: 10.1186/s13104-022-05921-8.
43. Grønskov K, Redø-Riveiro A, Sandfeld L, Zibrandtsen N, Harris P, Bach-Holm D, Tümer Z. CYP1B1 Mutations in Individuals With Primary Congenital Glaucoma and Residing in Denmark. *J Glaucoma*. 2016 Dec;25(12):926–930. doi: 10.1097/IJG.0000000000000581.
44. Vogt G, Kádasi LL, Czeizel E. A CYP1B1 gén E387K (1159G>A) homozigóta mutációja primary congenitalis glaucomában szenvedő roma gyermekben [Homozygous E387K (1159G>A) mutation of the CYP1B1 gene in a Roma boy affected with primary congenital glaucoma. Case report]. *Orv Hetil*. 2014 Aug 17;155(33):1325–1328. Hungarian. doi: 10.1556/OH.2014.29960.
45. Кадышев ВВ, Гинтер ЕК, Куцев СИ, Оганезова ЖГ, Зинченко РА. Эпидемиология наследственных болезней органа зрения в популяциях Российской Федерации. *Клиническая офтальмология*. 2022;22(2):69–79. Kadyshchev VV, Ginter EK, Kutsev SI, Oganезova ZhG, Zinchenko RA. Epidemiology of hereditary eye disease in the populations of Russian Federation. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2022;22(2):69–79 (In Russ.). doi: 10.32364/2311-7729-2022-22-2-69-79.
46. Зинченко РА, Кадышев ВВ, Галкина ВА, Ельчинова ГИ, Марахонов АВ, Александрова ОЮ, Куцев СИ. Груз и разнообразие моногенной наследственной патологии среди детского населения Кировской области. *Генетика*. 2020;56(12):1464–1468. doi: 10.31857/S0016675820120152.
47. Zinchenko RA, Kadyshchev VV, Galkina VA, Elchinova GI, Marakhonov AV, Aleksandrova OYu, Kutsev SI. Load and diversity of monogenic hereditary pathology among the child population of the Kirov region. *Genetics*. 2020;56(12):1464–1468 (In Russ.). doi: 10.31857/S0016675820120152.
48. Садовникова НН, Бржеский ВВ, Зерцалова МА, Баранов АЮ. Структура «детской» глаукомы — результаты 20-летнего наблюдения. *Национальный журнал глаукома*. 2023; 22(2):71–80. Sadovnikova NN, Brzheshkiy VV, Zertsalova MA, Baranov AYU. The profile of childhood glaucoma — results of a 20-year retrospective study. *National Journal of Glaucoma*. 2023; 22(2):71–80 (In Russ.).
49. Кашицына ИМ. Анализ заболеваемости глаукомой детей Архангельской области. *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*. 2013;30(1):44–45. Kashitsyna IM. Analysis of the incidence of glaucoma in children of the Arkhangelsk region. *Bulletin of the Northern State Medical University*. 2013;30(1):44–45 (In Russ.).
50. Ivanoshchuk DE, Mikhailova SV, Fenkova OG, Shakhshneider EV, Fursova AZ, Bychkov IY, Voevoda MI. Screening of West Siberian patients with primary congenital glaucoma for CYP1B1 gene mutations. *Vavilovskii Zhurnal Genet Selektii*. 2020 Dec;24(8):861–867. doi: 10.18699/VJ20.684.
51. Иванощук ДЕ, Фенькова ОГ, Шахтшнейдер ЕВ, Михайлова СВ, Фурсова АЖ, Воевода МИ. Молекулярно-генетический анализ гена CYP1B1 при первичной врожденной глаукоме: клинический случай. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;2:87–91. Ivanoshchuk DE, Fenkova OG, Shakhshneider EV, Mikhailova SV, Fursova AZ, Voevoda MI. Molecular genetic analysis of CYP1B1 gene in primary congenital glaucoma: clinical case. *Siberian Medical Review*. 2020;2:87–91 (In Russ.). doi: 10.20333/2500136-2020-2-87-91.
52. Катаргина ЛА, Кадышев ВВ, Сорокин АА, Плесскова АВ, Зинченко РА. Генетические варианты врожденной глаукомы. Анализ литературы и описание клинического случая. *Российский офтальмологический журнал*. 2022;15(1):105–108. Katargina LA, Kadyshchev VV, Sorokin AA, Pleskova AV, Zinchenko RA. Genetic variants of congenital glaucoma. Analysis of the literature and description of the clinical case. *Russian Ophthalmological Journal*. 2022;15(1):105–108 (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2022-15-1-105-108.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
Оганезова Жанна Григорьевна
кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии
им. акад. А.П. Нестерова ЛФ; доцент кафедры офтальмогенетики
Института ВиДПО
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация.
<https://orcid.org/0000-0002-4437-9070>

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
Кадышев Виталий Викторович
кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории
генетической эпидемиологии, заведующий кафедрой офтальмогенетики,
руководитель научно-клинического центра генетики глазных болезней
ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7765-3307>

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
Егоров Евгений Алексеевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова ЛФ
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-6495-7173>

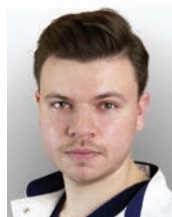
ABOUT THE AUTHORS

Pirogov Russian National Research Medical University
Institute of Higher and Additional Professional Education Research Center
for Medical Genetics
Oganezova Zhanna G.
PhD Associate Professor of the Ophthalmology Department,
Associate Professor of Department of Ophthalmogenetics
Ostrovityanov str., 1, Moscow, 117437, Russian Federation
Moskvorechye str., 1, Moscow, 115522, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4437-9070>

Institute of Higher and Additional Professional Education
Research Center for Medical Genetics
Kadyshev Vitaliy V.
PhD, senior researcher of the Genetic Epidemiology Laboratory,
head of the Department of ophthalmogenetics, head of the Research
Clinical Center of Genetics of Eye Diseases
Moskvorechye str., 1, Moscow, 115522, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7765-3307>

Pirogov Russian National Research Medical University
Egorov Evgeniy A.
MD, Professor, head of Department of ophthalmology
Ostrovityanov str., 1, Moscow, 117437, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6495-7173>

Морфофункциональные особенности пигментного эпителия сетчатки в норме и при возрастной макулярной дегенерации. Обзор литературы

Р.Р. Файзрахманов^{1,2} Э.Д. Босов^{1,2}В.А. Богданова², Е.Е. Ваганова², О.Л. Сехина²

¹ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Нижняя Первомайская, 70, Москва, 105203, Российская Федерация

² Институт усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Нижняя Первомайская, 65, Москва, 105203, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):44-50

Пигментный эпителий сетчатки выполняет ряд высокоспециализированных функций. Актуальность изучения морфологических изменений пигментного эпителия связана с увеличением числа пациентов с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД), полипозной хориоидальной васкулопатией (ПХВ), центральной серозной ретинопатией и пигментным ретинитом. Рост числа больных с перечисленными видами патологии связан как с общей тенденцией старения населения планеты, так и с современными возможностями массовой диагностики. Пигментный эпителий выполняет целый ряд функций, обеспечивающих нормальную жизнедеятельность сетчатки. Основной структурной единицей является гексагональная эпителиальная клетка с большим числом меланосом, имеющих в своем составе пигмент меланин. Патоморфологические изменения пигментного эпителия являются важным индикатором развития ВМД. В большинстве случаев формируется элевация или отслойка, в которой выделяют три типа: друзеноидная, фиброваскулярная (геморрагическая) и серозная. По данным проспективного многоцентрового исследования в 19 % случаев друзеноидная форма прогрессирует в атрофию пигментного эпителия. Имеется ряд исследований, в которых представлены предвестники нарушения целостности. Фиброваскулярная отслойка является патоморфологической основой формирования субмакулярного кровоизлияния. Патогенез серозных отслоек при ВМД связан со спектром различных механизмов, начиная от дегенеративных изменений в мембране Бруха и заканчивая образованием хориоидальной неоваскуляризации. В работах ряда авторов представлены сведения об осложнении отслойки в виде развития разрыва пигментного эпителия сетчатки. Ключевым критерием угрожающего разрыва является высота отслойки пигментного эпителия. Нарушение целостности пигментного эпителия в перспективе является фактором снижения или полной потери зрения. Особенно это характерно при формировании разрыва в центральной зоне сетчатки. Ухудшение зрения наблюдается и в случаях субмакулярного кровоизлияния и формирования фиброзного рубца. Важным моментом в настоящее время является разработка протоколов ведения пациентов со случившимся разрывом на фоне основного заболевания.

Ключевые слова: пигментный эпителий сетчатки, возрастная макулярная дегенерация, разрыв пигментного эпителия

Для цитирования: Файзрахманов Р.Р., Босов Э.Д., Богданова В.А., Ваганова Е.Е., Сехина О.Л. Морфофункциональные особенности пигментного эпителия сетчатки в норме и при возрастной макулярной дегенерации. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2024;21(1):44-50. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-44-50>

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

Конфликт интересов отсутствует.



Morphofunctional Distinction of Retinal Pigment Epithelium in Normal and Age-related Macular Degeneration. Review of the Literature

R.R. Fayzrakhmanov^{1,2}, E.D. Bosov^{1,2}, V.A. Bogdanova^{1,2}, E.E. Vaganova², O.L. Sekhina²

¹ N.I. Pirogov National Medical Surgical Center

Nizhnaya Pervomayskaya str., 70, Moscow, 105203, Russian Federation

² Institute of Advanced Training of Physicians of N.I. Pirogov National Medical Surgical Center

Nizhnaya Pervomayskaya str., 65, Moscow, 105203, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):44–50

The retinal pigment epithelium performs a number of highly specialized functions. The relevance of studying morphological changes in the pigment epithelium is associated with an increase in the number of patients with age-related macular degeneration (AMD), polypoid choroidal vasculopathy (PCV), central serous retinopathy and retinitis pigmentosa. The increase in the number of patients with these pathologies is associated both with the general trend of aging of the world's population and with modern opportunities for mass diagnostics. The pigment epithelium performs a number of functions that ensure the normal functioning of the retina. The main structural unit is a hexagonal epithelial cell with a large number of melanosomes containing the pigment melanin. Pathomorphological changes in the pigment leaf are an important indicator of the development of AMD. In most cases, an elevation or detachment is formed, in which three types are distinguished: drusenoid, fibrovascular (hemorrhagic) and serous. According to a prospective multicenter study, in 19 % of cases, the drusenoid form progresses into atrophy of the pigment epithelium. There are a number of studies that present harbingers of integrity damages. Fibrovascular detachment is the pathomorphological basis for the formation of submacular hemorrhage. The pathogenesis of serous exfoliation in AMD is associated with a range of different mechanisms, ranging from degenerative changes in the Bruch membrane to the formation of choroidal neovascularization. In the scientific publications of a number of authors, information is presented about the complication of detachment in the form of the development of a rupture of the retinal pigment epithelium. The key criterion for a threatening rupture is the height of the pigment leaf detachment. Damage of the integrity of the pigment leaf in the long term is a factor in reducing or complete loss of vision. This is especially characteristic when a gap is formed in the central area of the retina. Also, visual impairment is observed in cases of submacular hemorrhage and the formation of a fibrous scar. An important point, at present, is the development of protocols for the management of patients with ruptures on the background of the underlying disease.

Keywords: retinal pigment epithelium, age-related macular degeneration, rupture of the pigment epithelium

For citation: Fayzrakhmanov R.R., Bosov E.D., Bogdanova V.A., Vaganova E.E., Sekhina O.L. Morphofunctional Distinction of Retinal Pigment Epithelium in Normal and Age-related Macular Degeneration. Review of the Literature. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):44–50. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-44-50>

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

There is no conflict of interests.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Пигментный эпителий сетчатки (ПЭС) выполняет ряд высокоспециализированных функций [1]. Открытие и изучение данной анатомической структуры началось в XIX веке. Актуальность изучения морфологических изменений ПЭС связана с увеличением числа пациентов с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД), полипозной хориоидальной васкулопатией (ПХВ), центральной серозной ретинопатией и пигментным ретинитом. Рост числа больных с перечисленными видами патологии связан как с общей тенденцией старения населения планеты, так и с современными возможностями массовой диагностики [2, 3]. Благодаря доступности диагностического поиска в кратчайшие сроки можно своевременно выявить и начать лечение патологии сетчатки. Кроме того, растет число пациентов с безвозвратной утратой зрения на фоне атрофических изменений ПЭС. Каскад метаболических нарушений у пожилых

пациентов сокращает количество клеток ПЭС примерно на 0,3 % в год [4]. До сих пор остается дискуссионным вопрос о репаративных возможностях клеток пигментного листка. Изучение морфологического состояния ПЭС поможет выявлять предикторы различных заболеваний на ранних сроках.

АНАТОМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ

Основной структурной единицей пигментного эпителия сетчатки является гексагональная эпителиальная клетка с большим числом меланосом, имеющих в своем составе пигмент меланин. Размеры и форма клеток варьируют в зависимости от расположения по отношению к центральной зоне сетчатки. Диаметр в центральной ямке в среднем равен 14 мкм, на периферии размер увеличивается до 60 мкм [5]. Плотность меланина выше в центре сетчатки, с самой высокой плотностью в фовеа. Базальная часть ПЭС представлена внутренним слоем мембраны Бруха. В цитоплазме базальной части

преобладают митохондрии. В промежуточной зоне цитоплазмы располагаются ядро, хорошо развитый эндоплазматический ретикулум, комплекс Гольджи, лизосомы [6]. Ядро клеток ПЭС смещено к базальному полюсу. На апикальной поверхности клеток ПЭС расположено множество меланосом с пигментом и микроворсинок длиной 5–7 мкм. Они состоят из строго организованных актиновых филаментов в комплексе с многочисленными актин-связывающими белками (α -актинин, винкулин, анкирин, эзрин, тропомиозин, миозин II, миозин Va, миозин VIIa и др.) [5, 7]. Эти нити белка актина, располагаясь в апикальных отростках, выполняют направляющую функцию для меланиновых гранул. Клетки ПЭС и фоторецепторы синтезируют вещество, заполняющее пространство между микроворсинками и фоторецепторами, именуемое межфоторецепторным матриксом (IRM) [8]. В отличие от классического внеклеточного матрикса, в IRM отсутствует коллагеновая сеть [9]. В составе клеток ПЭС развита сложноорганизованная система цитоскелета, состоящая из микротрубочек, микрофиламентов и промежуточных филаментов. Пучки микротрубочек находятся вдоль апикальной поверхности, при этом положительно поляризованные концы обращены к базальной поверхности, а отрицательно поляризованные — к апикальной [6]. Полярное расположение ионных каналов и насосов на апикальной и базальной мембранах обеспечивают транспортировку необходимых ионов в определенном направлении для нормального функционирования ПЭС. Преобладающими промежуточными филаментами в ПЭС являются цитокератины 8 и 18 [6].

Благодаря вышеописанному актиновому цитоскелету между клетками пигментного эпителия образуются плотные контакты. Плотные соединения являются частью гематоретинального барьера (ГРБ) [5]. Одна из основных функций барьера — предотвращение парацеллюлярного транспорта крупных молекул, токсинов и продуктов метаболизма, переносимых кровотоком [5].

ФУНКЦИИ ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ СЕТЧАТКИ

1.1. Антиоксидантная

Клетки ПЭС выполняют функции, обеспечивающие нормальную жизнедеятельность зрительного анализатора. Из-за высокой скорости метаболических процессов сетчатка подвержена воздействию окислительного стресса [10]. В ходе метаболизма постоянно вырабатываются активные радикалы. При этом содержащийся в клетках меланин выполняет защитную функцию и поглощает отраженный и рассеянный свет. Кроме того, меланин способствует выведению активных форм кислорода (АФК) и свободных радикалов, а также нерадикальных форм молекул, способных оказывать повреждающее действие на структуру клетки. Эти вещества

дают начало цепи реакций свободнорадикального окисления, что ведет к накоплению пероксидных радикалов, моно- и димерных, циклических и полимерных перекисей и гидроперекисей [11]. Основным производителем АФК и других веществ в клетках являются митохондрии. Внутренние антиоксидантные свойства ПЭС обусловлены наличием ферментов, таких как супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и монооксигеназа цитохрома P450, и неферментативных молекул, таких как тиол, аскорбат, тиоредоксин, β -каротин [12]. Наивысшей антиоксидантной активностью среди ферментов обладает СОД, относящаяся к металлоферментам, способствующим выведению анион-радикала супероксида [13]. Другая антиоксидантная система представлена глутатионпероксидазой, относящейся к группе оксидоредуктаз, обладающих свойством восстанавливать органические гидропероксиды [13]. Неферментативные антиоксидантные системы представлены веществами прямого и непрямого действия. Вещества из этой группы осуществляют свои функции посредством ингибирования окисления субстрата [11].

1.2. Фагоцитоз

Клетки ПЭС осуществляют захват и переваривание отработанных наружных сегментов фоторецепторов. Фагоцитоз необходим для поддержания возбудимости фоторецепторов, рециркуляции питательных веществ и предотвращения фотоокисления поврежденного наружного слоя фоторецепторов [10]. Каждая клетка ПЭС ежедневно фагоцитирует 2–4 тысячи отработанных дисков [14]. Высокая освещенность индуцирует накопление поврежденных белков и липидов в фоторецепторах [10]. В регуляции захвата и переваривания наружных сегментов фоторецепторов участвуют, главным образом, три рецептора клеток ПЭС: α V β 5 интегрин, отвечающий за распознавание и связывание наружных сегментов фоторецепторов, тирозинпротеинкиназа MerTK, способствующая активации процесса фагоцитоза, макрофагальный рецептор CD 36, обеспечивающий захват и поглощение клетками ПЭС наружных сегментов фоторецепторов. Отмечено, что процесс фагоцитоза зависит от суточного цикла [6].

1.3. Метаболизм ретинанола (витамин А)

Зрительный цикл представляет собой преобразование проецируемых фотонов в электрические сигналы и зависит от обмена ретиноидов между ПЭС и фоторецепторами [10]. Поглощение света родопсином в наружных сегментах фоторецепторов индуцирует световой цикл [15, 16]. Клетки ПЭС активно участвуют в каскаде биохимических реакций при трансформации неактивной формы родопсина (хромогликопротеида) в активную. Родопсин состоит из опсина, хромофорной части (11-цис-ретиноаль) и углеводного остатка [17]. Поглощение фотонов света родопсином запускает зрительный цикл: 11-цис-ретиноаль превращается полностью

в транс-ретиаль. Затем дефицит цис-транс-изомеразы в фоторецепторах индуцирует метаболизм полностью транс-ретиальной формы в форму полностью транс-ретинола. Часть ретинола возвращается в клетки ПЭС и повторно изомеризуется в исходный 11-цис-ретиаль, затем транспортируется в фоторецепторы для участия в последующих зрительных циклах [10].

1.4. Транспортная функция

Тесный контакт между клетками ПЭС и фоторецепторами облегчает трансцеллюлярный транспорт питательных веществ, ионов, воды и продуктов метаболизма [5]. В процессе активного метаболизма фоторецепторов вырабатывается большое количество воды. Одновременно из стекловидного тела в сторону сетчатки также продуцируется определенное количество жидкости, способствующее гидродинамическому давлению на сетчатку [18]. Транспортировка воды зависит от движения ионов хлора, калия и натрия. Трансэпителиальный транспорт осуществляется посредством Na^+/K^+ -АТФазы на апикальной стороне благодаря аквапоринам, $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}$ котранспортерам, H^+ /лактат котранспортерам, Cl -каналам на базальной стороне клетки ПЭС [19]. Важно, что доставка питательных веществ, включая глюкозу, аскорбат и жирные кислоты, из сосудистой сети хориоидеи к фоторецепторам происходит через иные транспортеры в мембранах клеток пигментного эпителия [5].

Пигментный эпителий сетчатки является одной из частей ГРБ, отвечающего за избирательный обмен необходимых питательных веществ. ГРБ образуется посредством плотного контакта ПЭС с мембраной Бруха. Кроме того, между клетками ПЭС имеются тесные белковые контакты для герметизации взаимосвязанных областей. Эти соединения имеют решающее значение для образования ГРБ, блокируя свободное движение токсинов, крупных молекул, продуктов, передающихся через кровь, и даже воды [5].

1.5. Защитная

ПЭС выполняет основную функцию в поддержании иммунной защиты зрительного анализатора. Важно отметить, что иммунная система глаза существует изолированно от иммунной системы организма. Это осуществляется, во-первых, с помощью ГРБ. Создается специфическое микроокружение, позволяющее контролировать попадание в слои сетчатки компонентов иммунной системы. Во-вторых, клетки ПЭС способны секретировать иммуносупрессивные факторы: трансформирующий фактор роста бета (TGF β), интерлейкин 11 и интерферон β , а также белки и регуляторы комплемента [18].

1.6. Гомеостаз

ПЭС активно секретирует различные цитокины и факторы роста для поддержания гомеостаза системы глаза. Эти факторы включают фактор роста, полученный

из пигментного эпителия (PEDF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), фактор роста, полученный из эпителия хрусталика (LEDGF), фактор роста, полученный из тромбоцитов (PDGF), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), тканевый ингибитор металлопротеиназы (TIMP), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) и членов семейства интерлейкинов [20, 21]. PEDF является антиангиогенным фактором, секретируемым апикальным слоем клеток ПЭС для поддержания фенестрированной структуры хориокапилляриса [20]. Трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) регулирует воспаление и секрецию внеклеточного матрикса. Кроме того, TGF- β и TIMP вместе регулируют обменные процессы во внеклеточном матриксе, в то время как PDGF регулирует рост и восстановление клеток. В качестве нейропротекторных факторов роста выделяют PEDF, CNTF, FGF и LEDGF. Гиперсекреция VEGF является ключевой для процесса хориоидальной неоваскуляризации, и ее изучение — основное направление исследований, касающихся неоваскулярной ВМД (нВМД) [20].

ИЗМЕНЕНИЯ ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ СЕТЧАТКИ ПРИ ВМД

Очевидно, что целостность ПЭС — одна из важнейших элементов нормального функционирования сетчатой оболочки глаза. Патоморфологические изменения пигментного листка — важный индикатор развития ВМД. В большинстве случаев формируется элевация или отслойка, в которой выделяют три типа: друзеноидная, фиброваскулярная (геморрагическая) и серозная.

1.1. Друзеноидная

Этот вид встречается у 8 % пациентов с ВМД [22] и связан с накоплением продуктов обмена веществ между ПЭС и мембраной Бруха. В результате снижается скорость обменных процессов в сетчатке. Формируется порочный круг, исходом которого может стать формирование центральной географической атрофии. По данным проспективного многоцентрового исследования, в 19 % случаев друзеноидная форма прогрессирует в атрофию ПЭС [22]. В течение 5 лет в 40 % наблюдений отмечалось достоверное снижение максимальной корригируемой остроты зрения (МКОЗ) [22]. В настоящее время не существует стандартизированного подхода к лечению данной формы элевации.

1.2. Фиброваскулярная

Патогенез этого вида отслойки связан с формированием патологических сосудов, способствующих выходу жидкости и форменных элементов из сосудистого русла. Фиброваскулярная элевация по результатам ряда исследований выявляется в 62–80 % при ВМД [22, 23] и является патоморфологической основой формирования субмакулярного кровоизлияния [24]. Возникают необратимые повреждения слоев сетчатки, в частности,

в результате воздействия токсических продуктов распада гема, образования соединительнотканых отложений и формирования механических преград для обменных процессов [25].

1.3. Серозная

Основной причиной накопления жидкости является нарушение оттока через мембрану Бруха. Патогенез серозной отслойки при ВМД связан со спектром различных механизмов, начиная от дегенеративных изменений в мембране Бруха и заканчивая образованием ХНВ. Серозная элевация обнаруживается примерно у 10 % пациентов с ВМД [26].

В работах ряда авторов представлены сведения об осложнении отслойки пигментного эпителия в виде развития разрыва ПЭС, описанные Hoskin и соавт. [23, 27, 28]. Общая частота нарушения целостности пигментного листка в крупных многоцентровых исследованиях варьирует в широких пределах — от 1,6 до 24 % [23, 29]. Предполагают, что это связано с формированием дефекта в листке ПЭС в результате накопления содержимого, что приводит к перерастяжению купола отслоенного листка. Резкое сокращение ХНВ вызывает усиление поверхностного натяжения и нарушение целостности структуры на стыке неизмененного ПЭС и участка элевации. Данная тенденция показана в исследовании С.Р. Clemens и соавт., в котором в 81,8 % случаев разрыв локализовался в месте максимального натяжения пигментной ткани [30].

ПРЕДИКТОРЫ РАЗРЫВА ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ СЕТЧАТКИ

Имеется ряд исследований, в которых описаны предвестники нарушения целостности ПЭС.

Ключевым критерием угрожающего разрыва является высота отслойки пигментного листка. М. Leitritz и соавт. одними из первых отметили зависимость элевации и высокой вероятности нарушения структурной целостности в пигментном слое [28]. С.К. Chan и соавт. указывают, что отслойка свыше 400 мкм достоверно связана с развитием разрывов ПЭС [27]. Кроме того, отмечена прямая зависимость риска разрыва с 0,5 до 14,8 % при возрастании элевации от 100 до 600 мкм соответственно [31–33]. В свою очередь, S. Doguizi и S. Ozdek определили, что статистически значимая высота элевации составляет более 580 мкм [34]. D. Sarraf и соавт. описали подъем выше 550 мкм как фактор высокого риска последующего развития разрыва ПЭС [31].

В настоящее время выделяют ряд дополнительных предикторов угрожающего разрыва ПЭС. В исследовании Chiang и соавт. предположили, что увеличенная площадь поверхности, а также большой линейный диаметр отслойки пигментного листка является прямым фактором риска для нарушения его целостности [35, 36]. По данным ряда авторов, частота разрывов повышается на фоне применения анти-VEGF

препаратов при нВМД с подъемом ПЭС [35–37]. S. Doguizi и S. Ozdek сообщили об обратной зависимости между продолжительностью существующей отслойки и разрывом ПЭС, а вероятность разрыва ПЭС при антивазопролиферативной терапии повышается до 27 % [34]. По заключению S. Doguizi и S. Ozdek, при недавно возникшей отслойке ПЭС сформированная незрелая ХНВ более восприимчива к анти-VEGF терапии [34]. Острый антивазопролиферативный эффект приводит к резкому сокращению ХНВ и усилению поверхностного натяжения ткани фиксированного пигментного листка [34]. Стоит отметить, что в настоящее время нет клинических данных, достоверно доказывающих связь между риском разрыва ПЭС и использования анти-VEGF терапии. Так, в работе P. Mitchell и соавт. средняя частота развития разрывов ПЭС в период применения анти-VEGF составила менее 1 % [38]. Для глаз с высоким риском формирования разрывов были предложены альтернативные протоколы лечения анти-VEGF, предполагающие применение низких доз и частых инъекций. Однако не существует проверенного метода прогнозирования развития разрывов ПЭС [39, 40].

ЗРИТЕЛЬНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Нарушение целостности ПЭС в перспективе является фактором снижения или полной потери зрения. Особенно это проявляется при формировании разрыва в центральной зоне сетчатки [38, 41]. Ухудшение зрения наблюдается и в случаях субмакулярного кровоизлияния и формирования фиброзного рубца. Кроме того, в исследованиях отечественных авторов представлено, что наличие разрывов ПЭС не позволяет добиться хороших зрительных результатов даже после применения комбинированного лечения [42, 43].

Sarraf и соавт. разработали схему классификации разрывов ПЭС, которые возникли после анти-VEGF-терапии, и отметили, что визуальный прогноз был лучшим при 1-й степени разрывов — максимальный линейный диаметр менее 200 мкм при флуоресцентной ангиографии и 2-й степени — максимальный линейный диаметр от 200 мкм до 1 диаметра, с осторожным визуальным прогнозом для разрывов 3-й степени — диаметр более 1 диска, но без вовлечения центральной ямки, неблагоприятный прогноз при 4-й степени — диаметр более 1 диска и с вовлечением центральной ямки [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие ВМД приводит к ряду функциональных и морфологических изменений ПЭС. Нарушение структурной организации, в частности нарушение целостности пигментного листка, является причиной безвозвратной потери зрения. С появлением оптической когерентной томографии обнаружение разрывов ПЭС стало более легким и доступным. На данный момент

есть целый ряд основных предикторов развития данного патологического состояния. Важным является разработка протоколов ведения пациентов со случившимся разрывом ПЭС на фоне основного заболевания. Лечение анти-VEGF препаратами должно быть направлено на восстановление пигментного эпителия сетчатки и ограничение степени рубцевания.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Файзрахманов Р.Р. — разработка концепции, научное редактирование статьи, окончательное утверждение рукописи;
Босов Э.Д. — разработка концепции, сбор данных и их интерпретация, научное редактирование статьи;
Богданова В.А. — сбор данных и их интерпретация, написание текста, оформление библиографии;
Ваганова Е.Е. — техническое редактирование текста, оформление библиографии;
Сехина О.Л. — техническое редактирование текста, оформление библиографии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lakkaraju A, Umapathy A, Tan LX, Daniele L, Philp NJ, Boesze-Battaglia K, Williams DS. The cell biology of the retinal pigment epithelium. *Prog Retin Eye Res*. 2020 Feb 24;100846. doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100846.
- Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-Related Macular Degeneration. *Med Clin North Am*. 2021 May;105(3):473–491. doi: 10.1016/j.mcna.2021.01.003.
- Hua R, Zhang M. Imaging Characteristics of Neovascular and Atrophic Pachycho-roidal Spectrum Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jul 4;9:891397. doi: 10.3389/fmed.2022.891397.
- Baraas RC, Pedersen HR, Knoblauch K, Gilson SJ. Human Foveal Cone and RPE Cell Topographies and Their Correspondence With Foveal Shape. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022 Feb 1;63(2):8. doi: 10.1167/iovs.63.2.8.
- Ao J, Wood JP, Chidlow G, Gillies MC, Casson RJ. Retinal pigment epithelium in the pathogenesis of age-related macular degeneration and photobiomodulation as a potential therapy? *Clin Exp Ophthalmol*. 2018 Aug;46(6):670–686. doi: 10.1111/ceo.13121.
- Caceres PS, Rodriguez-Boulán E. Retinal pigment epithelium polarity in health and blinding diseases. *Curr Opin Cell Biol*. 2020 Feb;62:37–45. doi: 10.1016/j.ccb.2019.08.001.
- Vázquez-Domínguez I, Li CHZ, Fadaie Z, Haer-Wigman L, Cremers FPM, Garanto A, Hoyng CB, Roosing S. Identification of a Complex Allele in IMPG2 as a Cause of Adult-Onset Vitelliform Macular Dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022 May 2;63(5):27. doi: 10.1167/iovs.63.5.27.
- Ishikawa M, Sawada Y, Yoshitomi T. Structure and function of the interphotoreceptor matrix surrounding retinal photoreceptor cells. *Exp Eye Res*. 2015 Apr;133:3–18. doi: 10.1016/j.exer.2015.02.017.
- Kim J, Lee YJ, Won, JY. Molecular Mechanisms of Retinal Pigment Epithelium Dysfunction in Age-Related Macular Degeneration. *International journal of molecular sciences*. 2021;22(22):12298. doi:10.3390/ijms222212298
- Hughes BA, Gallemore RP, Miller SS. Transport mechanisms in the retinal pigment epithelium. In: Marmor MF, Wolfensberger TJ (eds) *The retinal pigment epithelium*. Oxford University Press, New York Oxford, 1998. P 103–134. doi:10.1007/s00231-013-1267-z
- Handa JT. How does the macula protect itself from oxidative stress? *Mol. Asp. Med*. 2012;33:418–435. doi: 10.1016/j.mam.2012.03.006.
- Taurone S, Ralli M, Artico M, Madia VN, Scarpa S, Nottola SA, Maconi A, Betti M, Familiari P, Nebbioso M, Costi R, Micera A. Oxidative stress and visual system: a review. *EXCLI J*. 2022 Mar 1;21:544–553. doi: 10.17179/excli2022-4663.
- Alexander P, Thomson HA, Luff AJ, Lotery AJ. *Eye*. 2015;29:992–1002. doi: 10.1038/eye.2015.89.
- Hargrave PA. Rhodopsin structure, function, and topography the Friedenwald lecture. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2001;42:3–9. doi: 10.1073/pnas.97.7.3016.
- Bavik C, Henry SH, Zhang Y, Mitts K, McGinn T, Budzynski E, Pashko A, Lie KL, Zhong S, Blumberg B, Kukla V, Orme M, Scott I, Fawzi A, Kubota R. Visual Cycle Modulation as an Approach toward Preservation of Retinal Integrity. *PLoS One*. 2015 May 13;10(5):e0124940. doi: 10.1371/journal.pone.0124940.
- Gragg M, Park PS. Detection of misfolded rhodopsin aggregates in cells by Förster resonance energy transfer. *Methods Cell Biol*. 2019;149:87–105. doi: 10.1016/bs.mcb.2018.08.007.
- McConnell HL, Mishra A. Cells of the Blood-Brain Barrier: An Overview of the Neurovascular Unit in Health and Disease. *Methods Mol Biol*. 2022;2492:3–24. doi: 10.1007/978-1-0716-2289-6_1.
- Yang S, Zhou J, Li D. Functions and Diseases of the Retinal Pigment Epithelium. *Front Pharmacol*. 2021 Jul 28;12:727870. doi: 10.3389/fphar.2021.727870.
- Limoli PG, Vingolo EM, Limoli C, Nebbioso M. Antioxidant and Biological Properties of Mesenchymal Cells Used for Therapy in Retinitis Pigmentosa. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Oct 13;9(10):983. doi: 10.3390/antiox9100983.
- Slomiany MG, Rosenzweig SA. Autocrine effects of IGF-I-induced VEGF and IGFBP-3 secretion in retinal pigment epithelial cell line ARPE-19. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2004;287:C746–C753. doi: 10.1152/ajpcell.00568.2003.
- Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-Related Macular Degeneration. *Med Clin North Am*. 2021 May;105(3):473–491. doi: 10.1016/j.mcna.2021.01.003.
- Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Deak GG, Kundi M, Simader C. Pigment epithelial detachment followed by retinal cystoid degeneration leads to vision loss in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015;122:822–832. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.11.017.
- Cunningham ET, JR, Feiner L, Chung C, Tuomi L, Ehrlich JS. Incidence of retinal pigment epithelium tears after intravitreal ranibizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2011;118:2447–2452. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.05.026.
- Файзрахманов РР, Шишкин ММ, Босов ЭД., Суханова ОВ.. Патоморфология субмакулярного кровоизлияния (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021;17(1):28–32.
- Fayzrahmanov RR, Shishkin MM, Bosov ED, Suhanova OV.. Pathomorphology of submacular hemorrhage (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research = Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2021;17(1):28–32 (In Russ.).
- Файзрахманов РР, Босов ЭД, Шишкин ММ, Воропаев ВЮ, Суханова АВ, Чехонин ЕС, Миронов АВ. Современные аспекты терапии субмакулярных кровоизлияний на фоне макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(2):87–93.
- Fayzrahmanov RR, Bosov ED, Shishkin MM, Voropaev VYu, Sukhanova AV, Chekhonin ES, Mironov AV. Modern aspects of the treatment of submacular hemorrhages secondary to macular degeneration. *Vestnik Oftalmologii*. 2022;138(2):87–93 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202213802187.
- Gass JDM. Idiopathic central serous chorioretinopathy. In: *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment*. St. Louis: Mosby, 1997:52–70.
- Chan CK, Abraham P, Meyer CH, Kokame GT, Kaiser PK, Rausser ME, Gross JG, Nuthi AS, Lin SG, Daher NS. Optical coherence tomography-measured pigment epithelial detachment height as a predictor for retinal pigment epithelial tears associated with intravitreal bevacizumab injections. *Retina*. 2010 Feb;30(2):203–211. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181b8bda5.
- Leitritz M, Gelissen F, Inhoffen W, Voelker M, Ziemssen F. Can the risk of retinal pigment epithelium tears after bevacizumab treatment be predicted? An optical coherence tomography study. *Eye*. 2008;22:1504–1507. doi: 10.1038/eye.2008.145.
- Sastre-Ibáñez M, Martínez-Rubio C, Molina-Pallete R, Martínez-López-Corell P, Wu L, Arévalo JE, Gallego-Pinazo R. Retinal pigment epithelial tears. *J Fr Ophthalmol*. 2019 Jan;42(1):63–72. doi: 10.1016/j.jfo.2018.04.017.
- Clemens CR, Bastian N, Alten F, Milojevic C, Heiduschka P, Eter N. Prediction of retinal pigment epithelial tear in serous vascularized pigment epithelium detachment. *Acta Ophthalmologica*. 2014;92:e50–e56. doi: 10.1111/aos.12234.
- Au A, Santina A, Abraham N, Levin ME, Corradetti G, Sadda S, Sarraf D. Relationship Between Drusen Height and OCT Biomarkers of Atrophy in Non-Neovascular AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022 Oct 3;63(11):24. doi: 10.1167/iovs.63.11.24.
- Karampelas M, Malamos P, Petrou P, Georgalas I, Papaconstantinou D, Brouzas D. Retinal Pigment Epithelial Detachment in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Ther*. 2020;9:739–756. doi: 10.1007/s40123-020-00291-5.
- Joyiga A, Newsom RSB. Giant retinal epithelium rip secondary to subretinal proliferative vitreoretinopathy. *Eye*. 2004;18:960–962. doi: 10.1038/sj.eye.6701376.
- Doguizi S, Ozdek S. Pigment epithelial tears associated with anti-VEGF therapy: incidence, long-term visual outcome, and relationship with pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Retina*. 2014;34:1156–1162. doi: 10.1097/IAE.0000000000000056.
- Chiang A, Chang LK, Yu F, Sarraf D. Predictors of anti-VEGF-associated retinal pigment epithelial tear using FA and OCT analysis. *Retina*. 2008;28:1265–1269. doi: 10.1097/IAE.0b013e31817d5d03.
- Yoshida M, Hosoda Y, Akimoto M. Coughing-induced retinal pigment epithelial tear after trabeculectomy combined with pars plana vitrectomy. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2022 Jul 13;27:101663. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101663.
- Chang LK, Sarraf D. Tears of the retinal pigment epithelium. *Retina*. 2007;27(5):523–534. doi: 10.1097/iae.0b013e3180a032db.
- Mitchell P, Rodriguez FJ, Jousen AM, Koh A, Eter N, Wong DT, Korobelnik JF, Okada AA. Management of retinal pigment epithelium tear during anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina*. 2021 Apr 1;41(4):671–678. doi: 10.1097/IAE.0000000000003083.
- Romano F, Parrulli S, Battaglia Parodi M, Lupidi M, Cereda M, Staurenghi G, Invernizzi A. Optical coherence tomography features of the repair tissue following RPE tear and their correlation with visual outcomes. *Sci Rep*. 2021 Mar 16;11(1):5962. doi: 10.1038/s41598-021-85270-x.
- Tai YC, Huang JC, Sun CC, Yeung L. Bilateral retinal pigment epithelial rips in hypertensive choroidopathy. *Taiwan J. Ophthalmol*. 2016;6:150–154. doi: 10.1016/j.tjo.2015.08.001.
- Daiei V, Finger RP, Talks JS, Mitchell P, Wong TY, Sakamoto T, Eldem BM, Korobelnik JF. Evolution of treatment paradigms in neovascular age-related macular degeneration: a review of real-world evidence. *Br J Ophthalmol*. 2021 Nov;105(11):1475–1479. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317434.
- Босов ЭД, Калинин МЕ, Карпов ГО, Богданова ВА. Влияние изменений пигментного листка сетчатки на морфофункциональные результаты после хирургии субмакулярных кровоизлияний. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2022;17(54):25–27.

R.R. Fayzrahmanov, E.D. Bosov, V.A. Bogdanova, E.E. Vaganova, O.L. Sekhina

Contact information: Bogdanova Violetta A. violbogdanova@gmail.com

Morphofunctional Distinction of Retinal Pigment Epithelium in Normal...

- [Bosov ED, Kalinin ME, Karpov GO, Bogdanova VA. Influence of changes in the retinal pigment layer on morphofunctional results after surgery for submacular hemorrhages. Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova. 2022;17(S4):25–27 (In Russ.). doi: 10.25881/20728255_2022_17_4_S1_25.
43. Holz FG, Figueroa MS, Bandello F, Yang Y, Ohji M, Dai H, Wykrota H, Sharma S, Dunger-Baldauf C, Lacey S, Macfadden W, Mitchell P Ranibizumab treatment

in treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration: results from LUMINOUS, a global real-world study. Retina 2020;40:1673–1685. doi: 10.1097/IAE.0000000000002670.

44. Sarraf D, Joseph A, Rahimy E. Retinal pigment epithelial tears in the era of intravitreal pharmacotherapy: risk factors, pathogenesis, prognosis and treatment (an American Ophthalmological Society thesis). Trans Am Ophthalmol Soc. 2014;112:142–159.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Институт усовершенствования врачей ФГБУ
«Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Файзрахманов Ринат Рустамович
доктор медицинских наук, профессор кафедры, заведующий кафедрой
глазных болезней института усовершенствования врачей;
заведующий Центром офтальмологии
ул. Нижняя Первомайская, 70, Москва, 105203, Российская Федерация
ул. Нижняя Первомайская, 65, Москва, 105203, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Институт усовершенствования врачей ФГБУ
«Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Босов Эдуард Дмитриевич
врач-офтальмолог Центра офтальмологии; аспирант кафедры
глазных болезней института усовершенствования врачей
ул. Нижняя Первомайская, 70, Москва, 105203, Российская Федерация
ул. Нижняя Первомайская, 65, Москва, 105203, Российская Федерация

Институт усовершенствования врачей ФГБУ
«Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Богданова Виолетта Анатольевна
клинический ординатор кафедры глазных болезней
ул. Нижняя Первомайская, 65, Москва, 105203, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-0353-9074>

Институт усовершенствования врачей ФГБУ
«Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Ваганова Елена Евгеньевна
аспирант кафедры глазных болезней
ул. Нижняя Первомайская, 65, Москва, 105203, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2234-0914>

Институт усовершенствования врачей ФГБУ
«Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сехина Ольга Леонидовна
аспирант кафедры глазных болезней
ул. Нижняя Первомайская, 65, Москва, 105203, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

N.I. Pirogov National Medical Surgical Center
Institute of Advanced Training of Physicians N.I. Pirogov National
Medical Surgical Center
Fayzrakhmanov Rinat R.
MD, professor of Eye diseases department, head of Department of eye diseases
Institute of Advanced Training of Physicians, head of Center of Ophthalmology
Nizhnaya Pervomayskaya str., 70, Moscow, 105203, Russian Federation
Nizhnaya Pervomayskaya str., 65, Moscow, 105203, Russian Federation

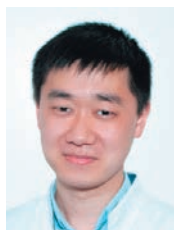
N.I. Pirogov National Medical Surgical Center
Institute of Advanced Training of Physicians N.I. Pirogov National
Medical Surgical Center
Bosov Eduard D.
ophthalmologist of Center of Ophthalmology, postgraduate student
of Department of Eye Diseases
Nizhnaya Pervomayskaya str., 70, Moscow, 105203, Russian Federation
Nizhnaya Pervomayskaya str., 65, Moscow, 105203, Russian Federation

N.I. Pirogov National Medical Surgical Center
Institute of Advanced Training of Physicians N.I. Pirogov National
Medical Surgical Center
Bogdanova Violetta A.
resident of Department of eye diseases
Nizhnaya Pervomayskaya str., 70, Moscow, 105203, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0353-9074>

Institute of Advanced Training of Physicians N.I. Pirogov National
Medical Surgical Center
Vaganova Elena E.
postgraduate student of Department of eye diseases
Nizhnaya Pervomayskaya str., 65, Moscow, 105203, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2234-0914>

Institute of Advanced Training of Physicians N.I. Pirogov National
Medical Surgical Center
Sekhina Olga L.
postgraduate student of Department of eye diseases
Nizhnaya Pervomayskaya str., 65, Moscow, 105203, Russian Federation

Аберрации высшего порядка — выбор оптимальной интраокулярной коррекции при хирургическом лечении катаракты. Обзор литературы

Д.А. Хван^{1,2}Г.А. Федяшев^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
пр-т Острякова, 2, Владивосток, 690002, Российская Федерация

² ООО «Приморский центр микрохирургии глаза»
ул. Борисенко, 100е, Владивосток, 690088, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):51–57

Роговица является самым мощным преломляющим элементом глаза и играет фундаментальную роль в качестве зрения. Несовершенство формы роговицы приводит к формированию ошибок фокусировки, известных как оптические аберрации, именно они несут ответственность за ухудшение зрительных характеристик. Понимание и оценка ошибок волнового фронта при выборе и расчете ИОЛ имеет большое значение для достижения максимального оптического результата в послеоперационном периоде.

В статье приводятся литературные данные о влиянии аберраций высшего порядка на качество зрения в неоперированных глазах, об изменениях волнового фронта в глазах после проведенных хирургических вмешательств на роговице, влиянии различного типа ИОЛ (сферических, асферических, мультифокальных и EDOF) на общую ошибку волнового фронта глаза, рекомендациях по их выбору при различных степенях выраженности оптических аберраций, а также о перспективных направлениях исследований в сфере данной проблематики.

Ключевые слова: оптические аберрации, мультифокальные ИОЛ, ИОЛ с увеличенной глубиной фокуса, контрастная чувствительность, негативные оптические явления

Для цитирования: Хван Д.А., Федяшев Г.А. Аберрации высшего порядка — выбор оптимальной интраокулярной коррекции при хирургическом лечении катаракты. Обзор литературы. *Офтальмология*. 2024;21(1):51–57. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-51-57>

Прозрачность финансовой деятельности: работа выполнена в рамках научной темы рег. № НИОКТР 122101000017-1.

Конфликт интересов отсутствует.



Higher-order Aberrations — the Choice of Optimal Intraocular Correction in the Surgical Treatment of Cataracts.

Review of the Literature

D.A. Khvan^{1,2}, G.A. Fedyashev^{1,2}

¹ Pacific State Medical University

Ostryakova ave., 2, Vladivostok, 690002, Russian Federation

² Primorskii center of Eye Microsurgery

Borisenko str., 100e, Vladivostok, 690088, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):51–57

The cornea is the most powerful refractive element of the eye and plays a fundamental role in the quality of vision. Imperfection of corneas shape leads to the focusing errors formation, known as optical aberrations, which are responsible for visual performance deterioration. Understanding and assessing wavefront errors in IOL selection and calculation is great importance to achieve maximum optical outcome in the postoperative period.

The article presents literature data of the effect of higher-order aberrations on the vision quality in unoperated eyes, changes of the wavefront in the eyes after cornea surgical interventions, the effect of various types of IOLs (spherical, aspherical, multifocal and EDOF) on the total error of the eye wavefront, recommendations at their choice with different severity levels of optical aberrations, as well as promising areas of research on this issue.

Keywords: optical aberrations, multifocal IOLs, extended depth of focus IOLs, contrast sensitivity, negative optical phenomena

For citation: Khvan D.A., Fedyashev G.A. Higher-order Aberrations — the Choice of Optimal Intraocular Correction in the Surgical Treatment of Cataracts. Review of the Literature. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):51–57. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-51-57>

Financial Disclosure: The work was carried out within the framework of the scientific topic reg. № НИОКТР 122101000017-1.

There is no conflict of interests.

Волновой фронт — это концептуальная поверхность, которая соединяет все световые лучи, выходящие из точечного источника, с одной и той же временной фазой, с одинаковой длиной оптического пути. В идеальной оптической системе, например в идеальном глазу, все лучи, формирующие изображение, будут совпадать по фазе, в результате этого получится сферический волновой фронт с центром в этой точке изображения. Однако в реальности глаз не является идеальной системой, поскольку в ней присутствует масса оптических дефектов (аббераций) [1].

F. Zernike для описания аббераций (оптических дефектов) волнового фронта, применив математический формализм, ввел понятие полиномов. Данный метод позволяет представить волновой фронт как серию полиномов, подробно описывающих все входящие в его состав оптические абберации. Каждый полином связан с конкретным типом абберации и выражается в виде моды: Z_{mn} , где m — положительное или отрицательное число, описывающее меридиональную частоту моды полинома, а n — целое число, отражающее синусоидальную частоту моды полинома.

Оптические абберации подразделяют на абберации низшего (1-го и 2-го, или low order aberrations, LOA) и высшего (3-го и 4-го, или high order aberrations, HOA) порядка. Абберации 1-го порядка, или Tilt, характеризуют действие призмы, т.е. наклон относительно вертикальной (Z_1^{-1}) или горизонтальной (Z_1^1) оси. Как и нулевой

полином (Z_0^0), Tilt обычно не учитывается при измерении абберационного волнового фронта. Абберации 2-го порядка включают в себя дефокус или аметропию (Z_2^0) и астигматизм (Z_2^{-2} , Z_2^2). К наиболее значимым абберациям 3-го и 4-го порядка относятся кома (Z_3^{-1} , Z_3^1), сферическая абберация (Z_4^0) и трейфол (Z_3^{-3} , Z_3^3) [2].

Световые лучи, проходящие через абберационную систему, придут к точке изображения с разными фазами, так как они прошли разные оптические пути. Эти лучи создают абберационный волновой фронт, форма которого отклоняется от идеальной. Отклонение этого фактического волнового фронта от его идеальной сферической формы является оптической разницей пути (OPD — optical path difference), также называемой ошибкой волнового фронта [1].

В отличие от аббераций более низкого порядка (расфокусировка и астигматизм), абберации более высокого порядка не могут быть исправлены очковыми линзами, но влияют на зрение настолько, насколько их порядок низок, а их положение близко к высоте пирамиды Цернике.

В стандарты Американского оптического общества включены абберации вплоть до 7-го порядка. Однако в ходе проведения клинических исследований было доказано, что при остроте зрения 1.0 оптические абберации выше 4-го порядка не влияют на остроту зрения и контрастную чувствительность. Одновременно с этим

ранее проведенные исследования показали, что в нормальном глазу с эмметропической рефракцией преобладают aberrации не выше 2-го порядка, а более высокие полиномы стремятся к нулевому значению. Исследования E.A. Villegas и P. Artal также подтверждают, что более 90 % всех aberrаций волнового фронта приходится на aberrации низшего порядка, 80 % из них относится к дефокусу или аметропии. Это достигается за счет симметрии расположения оптических центров и прозрачности структур преломляющих сред глаза.

Чем сложнее поверхность роговицы, тем большее количество полиномов Цернике требуется для анализа ее формы в частности и волнового фронта глаза в целом [3].

ОПТИЧЕСКИЕ АБЕРРАЦИИ В НЕОПЕРИРОВАННЫХ ГЛАЗАХ

В нормальных неоперированных глазах aberrации более высокого порядка незначительны, и при этом преобладает сферическая aberrация, Z_4^0 в экспансии Цернике. Эта aberrация обычно положительна на поверхности роговицы, но у молодых она компенсируется внутренней оптикой глаза. С возрастом этот баланс нарушается, aberrации высшего порядка удваиваются, сферическая aberrация становится положительной. Рефракционным последствием сферической aberrации является сдвиг субъективной рефракции в сторону миопии с положительной и в сторону дальнозоркости с отрицательной сферической aberrацией. В любом случае сферическая aberrация, по мнению многих исследователей, оказывает значительное влияние на остроту зрения, контрастную чувствительность и приводит к увеличению глубины фокуса [4, 5].

Как положительные, так и отрицательные aberrации снижают качество изображения; поэтому при оценке оптических характеристик нас в первую очередь должна интересовать их величина без учета знака. Таким образом, при описании aberrаций исследователю необходимо ссылаться на среднее значение абсолютных, а не знаковых коэффициентов Цернике [6].

Второй по значимости aberrацией является кома, которая также снижает контрастную чувствительность и остроту зрения и может влиять на форму воспринимаемого изображения. Уровень комы, а также количество других aberrаций более высокого порядка, за исключением сферической aberrации, не меняются в человеческом глазу с возрастом [7].

Хотя отрицательное влияние aberrаций более высокого порядка на зрительные функции хорошо продемонстрировано во многих литературных источниках, в двух опубликованных исследованиях не удалось показать корреляцию между отсутствием aberrаций и сверхнормальным зрением. Общеизвестным фактом, подтвержденным исследованием Cheng и соавт., является то, что влияние aberrаций на зрительные функции ослабевает соответственно степени расширения зрачка.

Волновые aberrации не являются независимыми и имеют возможность наслаиваться друг на друга, соз-

давая при этом более плоские фронтальные волны по направлению к центру зрачка.

Согласно основной массе исследований главным источником aberrаций является роговица глаза, а хрусталик — структурой, нивелирующей данные оптические дефекты. Повышение высоты и интенсивности роговичных aberrаций с возрастом многими авторами объясняются снижением эластичности хрусталикового вещества. Схожий механизм наблюдается в глазах после проведенного хирургического вмешательства на хрусталике. Вследствие этого возникла идея формирования интраокулярной линзы (ИОЛ) со свойствами, нивелирующими НОА роговицы.

ОПТИЧЕСКИЕ АБЕРРАЦИИ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ НА РОГОВИЦЕ

A. Yagci и соавт. в исследовании, касающемся качества зрения после сквозной кератопластики, определили, что статистически значимой разницы, касающейся контрастной чувствительности, средней светочувствительности центральной сетчатки, среднеквадратичного значения aberrаций низшего порядка по Цернике, по сравнению с пациентами без аномалий рефракции не было. Однако разница среднеквадратичного значения aberrаций высшего порядка Цернике была статистически значимой по сравнению с контрольной группой [8].

M.L. Salvetat и соавт. сравнили aberrации высокого порядка после традиционной сквозной кератопластики (СКП), глубокой передней послойной кератопластики (DALK — deep anterior lamellar keratoplasty) и автоматизированной послойной терапевтической кератопластики (ALTK — automated lamellar therapeutic keratoplasty) у пациентов, перенесших трансплантацию роговицы по поводу кератоконуса. Для оценки aberrаций высокого порядка передней и задней поверхности роговицы в пределах 4-мм и 6-мм зоны исследование проводили при помощи вращающейся Шеймпфлюг-камеры. Было выявлено, что как в 4-мм, так и в 6-мм центральной зоне общие НОА с передней поверхности роговицы были значительно ниже при DALK, чем при ALTK и СКП. Суммарные НОА с задней поверхности были сопоставимы в послеоперационных группах. Компоненты aberrаций, которые были значительно выше, включали кому в глазах ALTK, трилистник и кому в глазах DALK и трилистник при СКП [9]. T. Yamaguchi и соавт. провели схожее исследование, но при этом показали, что нарушение параллелизма передней и задней поверхностей при автоматизированной эндотелиальной кератопластике с удалением десцеметовой мембраны (DSAEK — Descemet stripping automated endothelial keratoplasty) вызывает потерю способности задней поверхности компенсировать aberrации передней поверхности по сравнению с СКП и DALK [10].

Результаты исследования H. Kobashi и соавт. продемонстрировали, что максимально скорректированная

острота зрения была в значительной степени связана с объективным индексом рассеяния и НОА роговицы, но не с денситометрией в глазах после СКП. Это позволило предположить, что прямое внутриглазное рассеяние и НОА роговицы играют существенную роль в зрительных функциях после СКП [11].

СФЕРИЧЕСКИЕ ИНТРАОКУЛЯРНЫЕ ЛИНЗЫ И АБЕРРАЦИИ ВЫСШЕГО ПОРЯДКА

Исследование, изучающее влияние сферических интраокулярных линз на общую ошибку волнового фронта глаза, показало, что они увеличивают положительную сферическую aberrацию роговицы с небольшим влиянием на другие виды оптических дефектов. Эти результаты, полученные с помощью устройства Хартмана — Шака, были подтверждены с использованием датчика Чернинга P. Iseli и соавт., которые подчеркнули неспособность простой топографии представить глазные aberrации при артификации [12].

Другие недавние исследования были сосредоточены на изучении различий между влиянием доступных моделей ИОЛ на оптические aberrации в артификачных глазах. Так, F. Taketani и соавт. сравнили две конструкции линз Alcon Acrysof (Alcon, Техас, США), обнаружив несколько меньшую сферическую aberrацию у линз с более изогнутой передней поверхностью, но только при диаметре апертуры зрачка 6 мм [13]. В аналогичном исследовании K.M. Rocha и соавт. обнаружили, что линзы Alcon Acrysof ReSTOR, MA30 и SA30 формируют аналогичные aberrации более высокого порядка, но дифракционная линза показала самую низкую сферическую aberrацию [14]. Связь между индуцированной сферической aberrацией и положительной оптической силой интраокулярной линзы была продемонстрирована P. Padmanabhan и соавт. на интраокулярных линзах Alcon Acrysof MA60BM [15].

R.G. Martin, D.R. Sanders сравнили четыре типа интраокулярных линз и материалов: колламер Staar, силикон Staar, AMO Sensar (AMO, Санта-Ана, Калифорния, США) и Alcon Acrysof SA60. Они обнаружили значительно более низкий уровень aberrаций высшего порядка с колламером Staar, чем с интраокулярными линзами Alcon Acrysof, никакие другие различия не были статистически значимыми [16]. О дальнейшем сравнении различных интраокулярных линз сообщили C. Rohart и соавт., что снова указывает на худшие результаты с Acrysof MA60AC по сравнению с Ioltech XLSTABI [17]. Интересно, что из никто из авторов не рассмотрел форму поверхностей и показатель преломления материала в качестве возможных причин увеличения сферической aberrации, наблюдаемой в случаях имплантации интраокулярной линзы Acrysof.

АСФЕРИЧЕСКИЕ ИОЛ И АБЕРРАЦИИ ВЫСШЕГО ПОРЯДКА

Из всех aberrаций, представленных в пирамиде Цернике, интраокулярные линзы могут нейтрализовать только сферическую aberrацию, что связано

с единственной ротационно симметричной aberrацией, и, следовательно, она не требует какого-либо определенного вращения корригирующей интраокулярной линзы внутри глаза. В настоящее время существуют разные подходы к асферическим интраокулярным линзам: корригирующий, нейтральный и оптимизирующий.

Асферическая ИОЛ была разработана с фиксированной величиной отрицательной сферической aberrации, предназначенной для компенсации средней положительной сферической aberrации роговицы. При оптической зоне 6,0 мм сферическая aberrация здоровой роговицы составляет примерно $(+0,27 \pm 0,09 \text{ мкм})$. Чтобы оставить сферическую aberrацию глаза на уровне как у нормальных молодых людей $(+0,1 \text{ мкм})$ или свести к минимуму сферическую aberrацию глаза, асферическая ИОЛ была скорректирована в основном от $-0,17$ до $-0,27 \text{ мкм}$ [18].

КОРРЕКТИРУЮЩИЕ ИОЛ

Целью корректирующего подхода является создание глаза с нулевой сферической aberrацией, что создаст наилучшее оптическое качество с максимальной резкостью изображения на сетчатке и, как следствие, с последующим улучшением остроты зрения и контрастной чувствительности. Для этого интраокулярная линза должна иметь отрицательную сферическую aberrацию, чтобы сбалансировать положительную сферическую aberrацию поверхности роговицы.

AMO Tecnis Z9000 была первой интраокулярной линзой этого типа, за ней последовали Alcon Acrysof WF и другие конструкции. Асферический дизайн размещается на передней (AMO) или задней (Alcon) поверхности линзы. Различную степень асферичности этих двух линз следует учитывать в отношении показателя преломления материала и исходной кривизны поверхности, что, вероятно, дает аналогичные результаты в глазах с имплантированными ИОЛ.

Поскольку эти линзы разработаны с отрицательной сферической aberrацией, которая превышает величину, при которой сама линза является асферической, их лучше определить как гиперасферические [5].

НЕЙТРАЛИЗУЮЩИЕ ИОЛ

Поскольку асферичность роговицы может различаться у разных пациентов, а общая асферичность также включает в себя вклад задней поверхности роговицы, нельзя предполагать степень необходимой коррекции для данных оптических дефектов в каждом глазу. Таким образом, гиперасферичность ИОЛ может не только не улучшить, но и ухудшить выраженность aberrаций у части прооперированных пациентов.

Кроме того, гиперасферические линзы чувствительны к децентрации; если смещение оптической оси составит более 0,8 мм, преимущества такой линзы исчезнут и возникнет несколько недостатков, а именно, появятся кома и кома-подобные aberrации. Глаз не является идеально отцентрированной оптической системой, в связи

с этим невозможно идеально точное определение центрации интраокулярной линзы. Однако, согласно физической оптике, возможная оптическая децентрация интраокулярной линзы составляет менее 0,5 мм по отношению к центральной оси глаза, если только не происходит анатомическая децентрация.

Худшие зрительные характеристики, по сравнению со сферическими линзами, были основной причиной отказа от асферических интраокулярных линз в 1980 и 1990-х годах, но эта проблема, по-видимому, исчезла с фактоэмульсификацией, капсулорексисом и введением складных интраокулярных линз, по крайней мере, в глазах с нормальным зонулярным аппаратом.

Таким образом, эффект нейтрализации направлен на создание глаза с такой же сферической аберрацией, которая уже присутствует на поверхности роговицы, путем имплантации линзы, которая корректирует только свою собственную сферическую аберрацию, т.е. действительно асферической линзы.

Первым примером нейтрализующего подхода была линза Bausch & Lomb Sofport и Akreos Advanced Optics (Bausch & Lomb, Клируотер, Флорида, США), которая представляет собой двояковыпуклую силиконовую линзу с небольшой отрицательной сферической аберрацией на обеих поверхностях и должна быть идеально асферической, оставляя неизменной сферическую аберрацию поверхности роговицы. Результат должен быть лучше, чем при использовании сферических линз, в каждом имплантированном глазу, но не настолько, как при корригирующем подходе в глазах с положительной сферической аберрацией роговицы [5].

ОПТИМИЗИРУЮЩИЕ ИОЛ

Оптические аберрации связаны с фокусным расстоянием, общей силой преломляющей системы и силами отдельных преломляющих поверхностей, входящих в ее состав. Принимая во внимание эти факторы и учитывая, что интраокулярные линзы с низкой преломляющей силой предназначены для миопических глаз, а интраокулярные линзы со значительной преломляющей силой — для глаз с гиперметропией, мы могли бы изменять асферичность интраокулярной линзы [19].

Цель этого оптимизирующего подхода состоит в том, чтобы создать глаз с величиной сферической аберрации, которая является промежуточной между положительной роговицей и нулевой, путем придания каждой оптической силе линзы различной степени асферичности.

МУЛЬТИФОКАЛЬНЫЕ/EDOF ИОЛ И АБЕРРАЦИИ ВЫСШЕГО ПОРЯДКА

В последнее время достигнуты значительные успехи в технологии мультифокальных ИОЛ, разработаны различные концепции мультифокальных линз. Кроме того, в настоящее время для имплантации доступны ИОЛ с увеличенной глубиной фокуса (extended depth of focus, EDOF), которые обеспечивают большую глубину

резкости, чем монофокальные ИОЛ, и меньше — гало и бликов, чем мультифокальные (трехфокусные) ИОЛ. Оба типа линз могут увеличить риск снижения контрастной чувствительности и нежелательных световых явлений, особенно в случаях, когда дополнительно имеется патология переднего и/или заднего сегмента глаза.

В большинстве случаев в мультифокальных и EDOF ИОЛ используется асферическая оптическая базовая конструкция с целью уменьшения потерь контрастной чувствительности из-за увеличения сферической аберрации сферическими ИОЛ в дополнение к сферической аберрации роговицы [20].

Хорошо известно, что увеличение НОА роговицы снижает контрастную чувствительность. Как объяснялось ранее, топография роговицы может играть важную роль в определении показаний к имплантации мультифокальной ИОЛ / EDOF путем выявления аномальных НОА роговицы, связанных с кератоконусом, птеригиумом или другими заболеваниями роговицы низкой степени.

N. Maeda и соавт. установили предварительные пороговые значения НОА 0,3 μm и менее в пределах 4-мм зоны роговицы, при которых возможно проведение имплантации мультифокальной ИОЛ, поскольку эффект размытия при расфокусировке 0,5 дптр теоретически соответствует значению RMS в 0,29 μm для 4-мм оптической зоны роговицы [21].

В одном из исследований было показано, что значения передней комы более 0,32 μm могут привести к переносимой дисфотопии в присутствии дифракционной мультифокальной ИОЛ.

К сожалению, в настоящее время практически не существует четких указаний или рекомендаций относительно количества и типа аберраций высшего порядка, которые могут препятствовать использованию мультифокальной ИОЛ. И все-таки глаза с аномальными НОА роговицы следует рассматривать как противопоказание, а рутинная оценка аномальных НОА роговицы может быть полезной для принятия решения об имплантации премиальной дифракционной ИОЛ.

Хотя это и не обязательно является противопоказанием, важно знать, что у пациентов, перенесших практически любые операции на роговице: автоматизированную ламеллярную кератопластику, лазерный кератомилез *in situ*, ФРК или радиальную кератотомию (РК), часто наблюдается сложное увеличение многих аберраций, а сама роговица часто становится мультифокальной. Это увеличение НОА приводит к снижению контраста, особенно при большом размере зрачка. Размещение дифракционной ИОЛ за мультифокальной роговицей сопряжено с риском дополнительной потери контраста и ухудшением качества зрения. Это может быть упущенной из виду причиной неудовлетворенности пациентов [22].

Применение EDOF-линзы с рефракционной оптикой, сконструированной на основании технологии

манипулирования сферической аберрацией (Mini WELL Ready (SIFI, Catania, Italy), разработанной с чередующимися кольцевыми зонами положительной и отрицательной сферической аберрации ИОЛ для увеличения глубины фокуса, согласно полученным *in vivo* данным, позволяет значительно уменьшить степень снижения контрастной чувствительности, а также выраженность и частоту нежелательных оптических явлений (halo и glare-эффектов) [23]. Однако при этом следует принимать во внимание степень вариабельности сферической аберрации роговицы (тем более оперированной) в каждом глазу (что усложняет достижение желаемого эффекта) и в границах, до которых сферическая аберрация может быть изменена до ухудшения качества зрения.

С 2021 года в РФ зарегистрирована новая EDOF-линза AcrySof IQ Vivity DFT015 (Alcon, Техас, США) с принципиально оригинальным механизмом формирования волнового фронта, первой в своем роде ИОЛ с увеличенной глубиной фокуса, в которой используется запатентованная недифракционная технология X-Wave, растягивающая и смещающая световой пучок, не разделяя его, как в дифракционной технологии, и не разделяя на кольцевые зоны с различной силой преломления, как в рефракционной оптике. Линза обеспечивает расширенный диапазон зрения от дальнего до ближнего, низкий уровень оптических феноменов как у монофокальной линзы. AcrySof IQ Vivity обладает толерантностью к небольшому отклонению от заданной эметропии от +0.5 до -0.5 дптр, что позволяет обойти вероятность непопадания в целевую рефракцию.

В доступной литературе количество работ, посвященных результатам имплантации данной ИОЛ, является ограниченным, а в отечественной офтальмологической литературе представлен единичный анализ краткосрочных наблюдений за функциональными результатами [24].

Благодаря своим характеристикам новая ИОЛ AcrySof IQ Vivity позволяет расширить показания для имплантации ИОЛ при коррекции пресбиопии у пациентов с сопутствующими заболеваниями роговицы, высоким уровнем аберраций высшего порядка, когда имплантация трифокальных или EDOF-линз на основе дифракционной решетки противопоказана, в частности для пациентов после кератопластики [25]. Проведение подобных исследований, на наш взгляд, явилось бы крайне интересным и актуальным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С увеличением частоты использования технически совершенных ИОЛ систематическая предоперационная оценка топографии роговицы имеет решающее значение для предотвращения послеоперационных ошибок рефракции и низкого качества зрения. Пациентам с аномальными состояниями роговицы, такими как нерегулярный роговичный астигматизм, отрицательная сферическая аберрация и/или пропорциональные нарушения оптической силы или астигматизм между передней и задней поверхностью роговицы, в особенности имеющих анамнез хирургических вмешательств на роговице, не рекомендована имплантация мультифокальных/EDOF ИОЛ с дифракционным и рефракционным (по типу кольцевых зон) устройством оптики. Перспективным направлением в плане получения качественного зрения представляется имплантация в подобных случаях недифракционной ИОЛ с увеличенной глубиной фокуса, сформированного на основании технологии X-Wave, однако это требует дополнительного изучения и большего числа наблюдений.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Хван Д.А. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретацию данных;
Федяшев Г.А. — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретацию данных, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Oliveira CM, Ferreira A, Franco S. Wavefront analysis and Zernike polynomial decomposition for evaluation of corneal optical quality. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2012;38(2):343–356. doi:10.1016/j.jcrs.2011.11.016.
- Аверич ВВ, Егорова ГВ. Оптические аберрации глаза при кератоконусе. *Клиническая офтальмология*. 2022;22(3):168–174.
- Averich VV, Egorova GB. Ocular aberrations in keratoconus. *Russian journal of clinical ophthalmology*. 2022;22(3):168–174 (In Russ.). doi: 10.32364/2311-7729-2022-22-3-168-174.
- Villegas EA, Artal P. An analytical model describing aberrations in the progression corridor of progressive addition lenses. *Optometry and vision science*. 2006;83(9):666–671. doi: 10.1097/01.opx.0000232827.99741.66.
- Smolek MK, Klyce SD. Goodness-of-prediction of Zernike polynomial fitting to corneal surfaces. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2005;31:2350–2355. doi: 10.1016/j.jcrs.2005.05.025.
- Bellucci R, Morselli S. Optimizing higher-order aberrations with intraocular lens technology. *Current opinion in ophthalmology*. 2007;18(1):67–73. doi: 10.1097/ICU.0b013e3280121af1.
- Salmon TO, Pol C. Normal-eye Zernike coefficients and root-mean-square wave front errors. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2006;32(12):2064–2074. doi: 10.1016/j.jcrs.2006.07.022.
- Liang CL, Juo SH, Chang CJ. Comparison of higher-order wavefront aberrations with 3 aberrometers. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2005;31(11):2153–2156. doi: 10.1016/j.jcrs.2005.04.040.
- Yagci A, Egrilemez S, Kaskaloglu M, Egrilmez ED. Quality of vision following clinically successful penetrating keratoplasty. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2004;30(6):1287–1294. doi:10.1016/j.jcrs.2003.10.037.
- Salvetat ML, Brusini P, Pedrotti E, Zeppieri M, Miani F, Marcigaglia M, Passilongo M, Marchini G. Higher Order Aberrations After Keratoplasty for Keratoconus. *Optometry and vision science*. 2013;90(3):293–301. doi:10.1097/oxp.0b013e318281980f
- Yamaguchi T, Ohnuma K., Tomida D., Konomi K, Satake Y, Negishi K, Tsubota K, Shimazaki J. The Contribution of the Posterior Surface to the Corneal Aberrations in Eyes after Keratoplasty. *Investigative Ophthalmology and visual Science*. 2011;52(9):6222–6229. doi:10.1167/iovs.11-7647.
- Kobashi H, Kamiya K, Shimizu K. Impact of Forward and Backward Scattering and Corneal Higher-Order Aberrations on Visual Acuity after Penetrating Keratoplasty. *Seminars in ophthalmology*. 2018;33(6):748–756. doi:10.1080/08820538.2018.1427767
- Iseli HP, Jankov M, Bueeler M, Wimmersberger Y, Seiler T, Mrochen M. Corneal and total wavefront aberrations in phakic and pseudophakic eyes after implantation of monofocal foldable intraocular lenses. *Journal of Cataract and refractive surgery*. 2006;32(5):762–771. doi: 10.1016/j.jcrs.2005.10.032.
- Taketani F, Yukawa E, Yoshii T, Sugie Y, Hara Y. Influence of intraocular lens optical design on high-order aberrations. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2005;31(5):969–972. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.10.064.
- Rocha KM, Chalita MR, Souza CE, Soriano ES, Freitas LL, Muccioli C, Belfort R Jr. Postoperative wavefront analysis and contrast sensitivity of a multifocal apodized diffractive IOL (ReSTOR) and three monofocal IOLs. *Journal of refractive surgery*. 2005;21(6):808–812. doi: 10.3928/1081-597X-20051101-32.
- Padmanabhan P, Yoon G, Porter J, Rao SK, Roy J, Choudhury M. Wavefront aberrations in eyes with AcrySof monofocal intraocular lenses. *J Refract Surg*. 2006 Mar;22(3):237–242. doi: 10.3928/1081-597X-20060301-07.

16. Martin RG, Sanders DR. A comparison of higher order aberrations following implantation of four foldable intraocular lens designs. *Journal of refractive surgery*. 2005;21(6):716–721. doi: 10.3928/1081-597X-20051101-10.
17. Rohart C, Lemarinel B, Thanh HX, Gatineau D. Ocular aberrations after cataract surgery with hydrophobic and hydrophilic acrylic intraocular lenses: comparative study. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2006;32(7):1201–1205. doi: 10.1016/j.jcrs.2006.01.099.
18. Goto S, Maeda N. Corneal topography for intraocular lens selection in refractive cataract surgery. *Ophthalmology*. 2021;128(11):142–152. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.11.016.
19. Atchison DA. Design of aspheric intraocular lenses. *Ophthalmic and physiological optics*. 1991;11(2):137–146. doi: 10.1111/j.1475-1313.1991.tb00213.x.
20. Kim JS, Jung JW, Lee JM, Seo KY, Kim EK, Kim TI. Clinical Outcomes Following Implantation of Diffractive Multifocal Intraocular Lenses With Varying Add Powers. *American Journal of Ophthalmology*. 2015;160(4):702–709. doi: 10.1016/j.ajo.2015.07.021.
21. Maeda N. Assessment of corneal optical quality for premium IOLs with Pentacam. *Highlights of Ophthalmology Journal*. 2011;39(4):16–20. doi: 10.5005/hoo-10101-39405.
22. Braga-Mele R, Chang D, Dewey S, Foster G, Henderson BA, Hill W, Hoffman R, Little B, Mamalis N, Oetting T, Serafino D, Talley-Rostov A, Vasavada A, Yoo S; Multifocal intraocular lenses: relative indications and contraindications for implantation. *Journal of cataract and refractive surgery*. 2014;40(20):313–322. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.12.011.
23. 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. *International Ophthalmology*. 2021;41(3):1019–1032. doi: 10.1007/s10792-020-01659-z.
24. Першин КБ, Пашинова НФ, Цыганков АЮ, Антонов ЕА, Косова ИВ, Корнеева ЕА. Недифракционная интраокулярная линза с расширенной глубиной фокуса, формирующая волновой фронт: первый опыт имплантации. *Офтальмология*. 2022;19(4):774–781. Pershin KB, Pashinova NF, Tsygankov AY, Antonov EA, Kosova IV, Korneeva EA. Non-Diffractive Wavefront-Shaping Intraocular Lens with Extended Depth of Focus: First Implantation Experience. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(4):774–781 (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-4-774-781>.
25. Федяшев ГА, Хван ДА, Ручкин МП. Имплантация интраокулярной линзы с механизмом формирования волнового фронта при хирургическом лечении катаракты у пациентов после сквозной кератопластики. *Офтальмохирургия*. 2022;4:13–17. Fedyashev GA, Khvan DA, Ruchkin MP. Implantation of an intraocular lens with a wavefront formation mechanism in the surgical treatment of cataracts in patients after penetrating keratoplasty. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2022;4:13–17 (In Russ.). doi: 10.25276/0235-4160-2022-4-13-17.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ООО «Приморский центр микрохирургии глаза»
Хван Дмитрий Артурович
аспирант, офтальмолог
пр-т Острякова, 2, Владивосток, 690002, Российская Федерация
ул. Борисенко, 100е, Владивосток, 690088, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2221-9145>

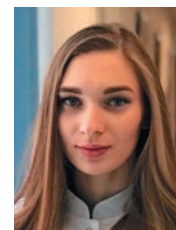
ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ООО «Приморский центр микрохирургии глаза»
Федяшев Глеб Арнольдович
доктор медицинских наук, профессор
пр-т Острякова, 2, Владивосток, 690002, Российская Федерация
ул. Борисенко, 100е, Владивосток, 690088, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2440-6059>

ABOUT THE AUTHORS

Pacific State Medical University Ministry of Health of Russia
Primorskii Center of Eye Microsurgery
Khvan Dmitry A.
postgraduate, ophthalmologist the Ophthalmology
and otorhinolaryngology department
Ostryakova ave., 2, Vladivostok, 690002, Russian Federation
Borisenko str., 100e, Vladivostok, 690088, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2221-9145>

Pacific State Medical University Ministry of Health of Russia
Primorskii Center of Eye Microsurgery
Fedyashev Gleb A.
MD, PhD, professor
Ostryakova ave., 2, Vladivostok, 690002, Russian Federation
Borisenko str., 100e, Vladivostok, 690088, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2440-6059>

Сроки применения перфторорганических соединений для тампонады витреальной полости после витрэктомии по поводу регматогенной отслойки сетчатки

Р.Р. Файзрахманов^{1,2}М.М. Шишкин^{1,2}Е.А. Ларина^{1,2}Е.Е. Ваганова²О.Л. Сехина²

¹ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Нижняя Первомайская, 70, Москва, 105203, Российская Федерация

² Институт усовершенствования врачей ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Нижняя Первомайская, 65, Москва, 105203, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):58–65

Перфторорганические соединения относятся к хирургически инвазивным медицинским изделиям и представляют собой жидкие фторсодержащие вещества, химически и биологически инертные и термодинамически стабильные из-за прочности химических связей между атомами углерода и фтора. Из-за плотности эти соединения способны оказывать давление на отслоенную сетчатку и вытеснять субретинальную жидкость. В настоящее время использование перфторорганических соединений ограничено интраоперационным применением из-за множественных тяжелых осложнений длительной тампонады. В проанализированных исследованиях применение перфторорганических соединений в качестве тампонирующего агента по длительности было разделено на краткосрочную и среднесрочную тампонаду витреальной полости. Авторы отдавали предпочтение именно такой тактике лечения в пользу восстановления анатомического прилегания и более высокой скорости созревания лазерноагулятов сетчатки, несмотря на доказанные послеоперационные осложнения. На основании анализа результатов представленных исследований можно сделать вывод о возможности безопасного применения перфторорганических соединений для краткосрочной тампонады витреальной полости. Однако среди проанализированных отечественных и зарубежных исследований не было обнаружено широкомасштабных статистически достоверных исследований, обосновывающих выбор тампонирующего агента при разной локализации разрывов сетчатки, сроках отслойки сетчатки и стадии пролиферативной витреоретинопатии. Все вышесказанное определяет актуальность более детального изучения, касающегося применения перфторорганических соединений для краткосрочной тампонады витреальной полости.

Ключевые слова: регматогенная отслойка сетчатки, перфторорганические соединения, тампонада витреальной полости

Для цитирования: Файзрахманов Р.Р., Шишкин М.М., Ларина Е.А., Ваганова Е.Е., Сехина О.Л. Сроки применения перфторорганических соединений для тампонады витреальной полости после витрэктомии по поводу регматогенной отслойки сетчатки. *Офтальмология*. 2024;21(1):58–65. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-58-65>

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

Конфликт интересов отсутствует.



Terms of Use of Perfluoroorganic Compounds for Intraocular Tamponade after Vitrectomy for Rhegmatogenous Retinal Detachment

R.R. Fayzrakhmanov^{1,2}, M.M. Shishkin^{1,2}, E.A. Larina^{1,2}, E.E. Vaganova², O.L. Sekhina²

¹ N.I. Pirogov National Medical Surgical Center

Nizhnaya Pervomayskaya str., 70, Moscow, 105203, Russian Federation

² Institute of Advanced Training of Physicians of N.I. Pirogov National Medical Surgical Center

Nizhnaya Pervomayskaya str., 65, Moscow, 105203, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):58–65

Perfluoroorganic compounds are surgically invasive medical devices, which are represent liquid fluorine-containing substances, chemically and biologically inert and thermodynamically stable due to the strength of chemical bonds between carbon and fluorine atoms. Due to their density, these compounds are able to exert pressure on the detached retina and expel the subretinal fluid. Currently, the use of perfluoroorganic compounds is limited to intraoperative use due to multiple severe complications of prolonged tamponade. In the analyzed studies, the use of perfluoroorganic compounds as a tamponade was divided into short-term and medium-term tamponade of the vitreal cavity. The authors preferred such tactic for restoring the anatomical fit and a higher rate of aging of retinal laser coagulates, despite proven postoperative complications. Based on the analysis of the results of the presented studies, it can be concluded that it is possible to safely use perfluoroorganic compounds for short-term tamponade of the vitreal cavity. However, among the analyzed domestic and foreign studies, no large-scale statistically significant studies were found to justify the choice of tamponade for retinal breaks different localization, terms of retinal detachment and stage of proliferative vitreoretinopathy. All of that determines the relevance of a more detailed study of the use of perfluoroorganic compounds for short-term tamponade of the vitreal cavity.

Keywords: rhegmatogenous retinal detachment, perfluoroorganic compounds, tamponade of the vitreal cavity

For citation: Fayzrakhmanov R.R., Shishkin M.M., Larina E.A., Vaganova E.E., Sekhina O.L. Terms of Use of Perfluoroorganic Compounds for Intraocular Tamponade after Vitrectomy for Rhegmatogenous Retinal Detachment. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):58–65. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-58-65>

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

There is no conflict of interests.

Тампонирующие агенты, использующиеся в качестве заменителей стекловидного тела, по продолжительности нахождения в витреальной полости разделены на следующие группы: кратковременный — менее 1 часа, краткосрочный — до 30 дней, долгосрочный — более 30 дней [1]. В современной иностранной литературе при выборе срока тампонады встречаются определения «short-term» — «краткосрочная», до двух недель, и «medium-term» — «среднесрочная», 2–3 недели [2].

Перфторорганические соединения (ПФОС) относятся к хирургически инвазивным медицинским изделиям и представляют собой жидкие фторсодержащие вещества, химически и биологически инертные и термодинамически стабильные из-за прочности химических связей между атомами углерода и фтора [3–5]. Из-за плотности эти соединения способны оказывать давление на отслоенную сетчатку и вытеснять субретинальную жидкость [3]. Высокое межфазное натяжение ограничивает прохождение ПФОС через разрывы сетчатки, в то время как оптическая прозрачность обеспечивает достаточно четкую интраоперационную визуализацию для выполнения хирургических манипуляций, таких как лазерная коагуляция и мембранопилинг [6]. Наиболее часто используются перфтордекалин $C_{10}F_{18}$ и перфтор-п-октан C_8F_{18} .

Кратковременная тампонада ПФОС для лечения отслойки сетчатки (ОС) с гигантским ретинальным разрывом (ГРР) была впервые описана в 1994 г. F. Bottoni в исследовании, проведенном на 11 глазах, в 9 из которых (82 %) удалось достичь ее первичного прикрепления [7]. Автором было высказано предположение, что медиаторы клеточной пролиферации — пигментированные клетки, хемоаттрактанты и компоненты сыворотки — могут диффундировать в витреальную полость и концентрироваться в небольшом количестве внутриглазной жидкости. Теоретически ПФОС должен оттеснять эти факторы от поверхности сетчатки, предотвращая развитие пролиферативной витреоретинопатии (ПВР). Еще одним преимуществом перфтор-п-октана в качестве тампонирующего агента была названа легкость его удаления из-за меньшей вязкости — $0,58 \text{ мм}^2/\text{с}$ по сравнению с силиконовым маслом, которое имеет вязкость от 1000 до $5000 \text{ мм}^2/\text{с}$.

Однако G.A. Lee описал клинический случай атрофии пигментного эпителия при нахождении перфтордекалина субретинально в макулярной области и доказал, что токсический эффект ПФОС ярко проявляется при его попадании под сетчатку [8]. Тогда же, в конце XX века, многочисленные эксперименты на животных

показали, что тампонада витреальной полости ПФОС в течение 7 дней может спровоцировать воспалительную реакцию в переднем и заднем отделах глаза [9–14]. В продолжении исследования S. Chang сообщил, что токсический эффект уступает по силе воздействия механическому, а изменения, связанные с механическим воздействием на сетчатку, были аналогичны изменениям при силиконовой тампонаде [15]. Через 1 неделю в глазах кролика было обнаружено истончение наружного плексиформного слоя, через 2 недели отмечались очаговые участки сужения наружного плексиформного слоя и ультраструктурные искажения наружных сегментов фоторецепторов в нижних отделах сетчатки.

В настоящее время использование ПФОС ограничено интраоперационным применением из-за множественных и тяжелых осложнений длительной тампонады, таких как структурное повреждение сетчатки из-за токсического эффекта, поражение роговицы, эмульгирование, развитие воспаления, образование эпиретинальной и ретрокорнеальной мембран [4]. Нарушение процесса синтеза или окисление в неподходящих условиях хранения может привести к образованию потенциально цитотоксических загрязняющих примесей [3, 16]. После серии тяжелых поражений глаз при использовании неочищенного ПФОС в 2017 году контроль безопасности на производстве был значительно усилен [16]. Однако в 2018 году опрос членов American Society of Retina Specialists показал, что 50 % хирургов не рассматривают возможность использования ПФОС в качестве тампонирующего вещества витреальной полости [17], а другие в то же время используют его для тампонады «off-label» [18].

КРАТКОСРОЧНАЯ ТАМПОНАДА ВИТРЕАЛЬНОЙ ПОЛОСТИ ПФОС

В исследовании M. Sirimaharaj предлагалось тампонировать витреальную полость ПФОС в среднем на 7,5 дня, затем заменяя его газом или силиконовым маслом (СМ) [19]. Всего в исследование были включены 62 глаза 61 пациента. В течение периода наблюдения на 14 глазах (22,6 %) развился рецидив ОС в среднем через 26,7 дня. Восемь из них были связаны с прогрессированием ПВР, у трех пациентов обнаружили новые разрывы сетчатки и у одного произошло просачивание перфтордекалина в субретинальное пространство через уже существующий ГРР. Еще на двух глазах развился рецидив ОС через 3 месяца после проведенной операции из-за прогрессирования ПВР. При последнем посещении сетчатка в 58 глазах (93,5 %) прилежала, максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) улучшилась на 34 глазах (54,8 %), не изменилась — на 20 (32,2 %), на 8 — ухудшилась (12,9 %). Среди значимых послеоперационных осложнений было отмечено развитие глаукомы у трех пациентов и катаракты у 29 из 36 пациентов (80,5 %). Авторы исследования пришли

к выводу, что ПФОС безопасны не только при интраоперационном применении, но и в качестве тампонирующего агента при осложненной ОС с тяжелой ПВР.

В ходе исследования R. Rush и соавт. 39 пациентов были прооперированы с использованием такого способа тампонады [20]. У 9 пациентов (23 %) в анамнезе была миопия высокой степени. В 4 случаях было дополнительно проведено круговое эписклеральное пломбирование (КЭП). Средний срок тампонады ПФОС составил 11 дней, затем производилась замена на SF₆ в 4 (10,2 %) случаях, C₃F₈ — в 16 (41 %) и СМ — у 19 (48,7 %) пациентов. При средней продолжительности второго этапа тампонады длительностью 6 недель после введения SF₆ на 3 из 4 глаз развился рецидив ОС, что составило в целом анатомический показатель успеха в 92,4 %. МКОЗ повысилась от 2,07 ± 0,86 до 0,76 ± 0,79 logMAR среди пациентов с ОС без захвата макулярной зоны. В случаях ОС с захватом макулы МКОЗ изменилась от дооперационного с 0,11 ± 0,08 до 0,12 ± 0,09 logMAR, но снижение было статистически незначимым. Среди осложнений применения тампонады ПФОС авторы отметили образование клинически незначимой эпиретинальной мембраны с сохранением фовеального контура в 7 из 39 (17,9 %) глаз. У 4 пациентов из группы с миопией высокой степени и ОС с захватом макулы в послеоперационном периоде было выявлено истончение сетчатки в фовеальной зоне. В 3 глазах развились воспалительные осложнения с образованием фибринозного экссудата в передней камере, но их удалось купировать применением противовоспалительной топической терапии. Из 39 глаз в 28 случаях (71,8 %) наблюдались отложения на задней капсуле хрусталика, гистологически состоящие из макрофагов с фагоцитированным ПФОС без воспалительного компонента. Из 25 пациентов с факичными глазами 21 (84 %) в течение периода наблюдения перенес операцию факоэмульсификации катаракты. К преимуществам тампонады ПФОС авторы отнесли лучшую переносимость пациентами из-за отсутствия необходимости соблюдать в послеоперационном периоде положение лицом вниз и большую силу воздействия на сетчатку из-за высокого удельного веса и низкой вязкости по сравнению с СМ.

В исследовании R. Reza сравнивал эффективность трехдневной тампонады витреальной полости ПФОС с последующей заменой на СМ у 22 пациентов (1-я группа) по сравнению с первичной тампонадой СМ у 43 пациентов (2-я группа) [21]. Всем пациентам в ходе одной операции выполняли КЭП, витрэктомия, затем решался вопрос о выборе тампонирующего агента. Во время послеоперационного наблюдения были выявлены следующие осложнения: прогрессирование катаракты и воспалительные явления, не характерные для обычно выполняемых в этой клинике комбинированных операций, отложения на задней капсуле хрусталика, формирование эпиретинальной мембраны, развитие кистозного

макулярного отека, миграция ПФОС через разрывы под сетчатку, миграция ПФОС в переднюю камеру с декомпенсацией роговицы. Средняя предоперационная МКОЗ составила $2,02 \pm 0,58$ (LogMAR) в 1-й группе, $2,01 \pm 0,53$ во 2-й группе, через 6 месяцев улучшилась до $1,62 \pm 0,62$ в 1-й группе, до $1,90 \pm 0,72$ во 2-й группе. Рецидив ОС произошел у 6 пациентов (14 %) в 1-й группе и у 7 пациентов (31 %) во 2-й группе через 6 месяцев наблюдения. Статистически значимых различий выявлено не было. Несмотря на осложнения, авторы отметили, что отдают предпочтение тампонаде ПФОС при наличии множественных разрывов более чем в одном квадранте сетчатки и разрывах в нижних отделах.

В исследовании V.A. Mikhail и соавт. ретроспективно изучали результаты лечения 30 глаз 29 пациентов, прооперированных по поводу ОС с ГРП [22]. После витрэктомии ПФОС оставляли в глазу в среднем на 6,7 дня, а затем заменили на SF_6 в 4 (13,3 %) глазах, C_2F_6 в 1 (3,3 %) случае, C_3F_8 в 17 (56,6 %) глазах и в СМ в 7 (23,3 %). Рецидив ОС развился в 4 глазах в течение трех месяцев: у 3 пациентов из-за прогрессирования ПВР, у одного — вследствие образования нового разрыва сетчатки. При финальном осмотре в конце периода наблюдения анатомический успех составил 90 %: сетчатка прилежала, тампонирующее вещество было удалено. Для 3 глаз было принято решение оставить силиконовую тампонаду витреальной полости. У 70 % пациентов зрение улучшилось. Авторы не отметили наличия токсического влияния ПФОС на сетчатку, даже с учетом риска развития ПВР. У 54,1 % факичных пациентов во время последующего наблюдения развилась катаракта, у одного произошла миграция ПФОС в переднюю камеру. У одного из 7 пациентов с тампонадой витреальной полости СМ произошло ухудшение зрения, после удаления СМ развилась необъяснимая потеря зрения, но авторы не связывают этот случай с токсичностью ПФОС.

М. Eiger-Moscovich исследовал 13 пациентов с ОС и ГРП, которым была проведена витрэктомия с последующей кратковременной тампонадой ПФОС [23]. Продолжительность тампонады в среднем составила 10 дней. Затем была произведена замена тампонирующего агента на SF_6 у 9 пациентов, C_3F_8 — у 1, сбалансированным раствором соли — в 2 случаях. Интраоперационно первичное прилегание сетчатки было достигнуто у всех пациентов, но повторная ОС из-за прогрессирования ПВР возникла у 1 больного (8 %), поэтому было принято решение во время второй операции в качестве тампонирующего вещества выбрать СМ. МКОЗ улучшилась после операции по сравнению с дооперационной у 3 пациентов с ОС без захвата макулы (100 %) и была равна или превышала исходную МКОЗ у 6 (60 %) из 10 пациентов с ОС с захватом макулы. Осложнения включали повышение внутриглазного давления (ВГД), развитие катаракты и кистозный макулярный отек. Авторы сделали вывод о том, что ПФОС является безопасным

и эффективным материалом для кратковременной витреоретинальной тампонады.

В исследовании Z. Zhang и соавт. были включены 23 пациента, которым была проведена витрэктомия с тампонадой ПФОС в среднем на 8,4 дня [24]. Среднее предоперационное значение МКОЗ составило $1,59 \pm 0,58$ logMAR. Во всех случаях достигнуто первичное прилегание сетчатки. За период послеоперационного наблюдения пациента с тампонадой витреальной полости ПФОС были выявлены следующие осложнения: умеренная гиперемия конъюнктивы (5 глаз), преципитаты на эндотелии роговицы (3 глаза), диффузное распределение мелких отложений серо-белого цвета на поверхности сетчатки (3 глаза) и задней капсулы хрусталика. Отложения не резорбировались, и на артефакичных глазах потребовалось провести YAG-лазерную дисцизию задней капсулы. На 11 глазах (47,8 %) МКОЗ улучшилась через 3 месяца после первой операции, на 15 глазах (65,2 %) — через 6 месяцев. Окончательно МКОЗ составила $0,84 \pm 0,51$ logMAR, что определило статистически значимое улучшение. Авторы отметили, что при такой технике было достаточно 7–10 дней для созревания лазеркоагулятов сетчатки и формирования хориоретинальной адгезии.

В исследовании G. Bhardwaj были проанализированы результаты лечения 19 пациентов со свежими ГРП [25]. Всем пациентам проведена витрэктомия, трансклеральная диодная лазерная ретинопексия по краю разрыва сетчатки и кратковременная послеоперационная тампонада ПФОС. При проведении второго этапа оперативного вмешательства в среднем через 7,6 дня перфторп-октан заменяли гексафторидом серы, перфторпропаном или сбалансированным солевым раствором. У 3 пациентов (15,7 %) во время проведения ревизии витреальной полости было принято решение продлить срок тампонады ПФОС ввиду отсутствия полного прилегания сетчатки на 2-й и 3-й неделе, а затем заменить на сбалансированный солевой раствор. После всех этапов оперативных вмешательств было достигнуто полное прилегание сетчатки в 100 % наблюдений, МКОЗ при заключительном осмотре составила 20/40 и выше в 11 глазах (58 %), от 20/60 до 20/200 в 7 (37 %) и 20/400 в 1 (5 %). Среди осложнений было развитие задней субкапсулярной катаракты в 7 из 11 факичных глаз (64 %), образование эпиретинальной мембраны, значительно влияющей на остроту зрения и требующей проведения мембранопилинга в 2 случаях (11 %). В выводах авторы отметили, что при таком сроке тампонады не было выявлено токсическое влияние на сетчатку и воспалительные осложнения. В двух случаях были диагностированы белые хлопьевидные отложения макрофагов на задней капсуле хрусталика, которые самостоятельно резорбировались после второй операции.

J. Keller применял такой метод тампонады при лечении регматогенной ОС с разрывом протяженностью более

90 градусов и изучал эффективность в сравнении с использованием СМ [26]. Средняя продолжительность тампонады СМ составила 9,1 дня у 27 пациентов, ПФОС — 7,6 дня у 18 пациентов. Во время второй операции СМ было заменено на стерильный воздух в 16 случаях (69 %), на гексафторид серы в 9 (33 %), сбалансированный солевой раствор в 2 (7 %). ПФОС был заменен на стерильный воздух у 6 пациентов (32 %) и на гексафторид серы у 13 (68 %). Частота рецидивов ОС составила 22 % (6 из 27) в группе с тампонадой СМ, 6 % (1 из 18) в группе с тампонадой ПФОС. Все случаи рецидива ОС в группе с силиконовой тампонадой происходили непосредственно в ходе операции по удалению СМ, а один случай в группе с тампонадой ПФОС — в раннем послеоперационном периоде. Средняя послеоперационная МКОЗ составила 6/18 для глаз с силиконовой тампонадой витреальной полости и 6/12 для пациентов группы с тампонадой ПФОС. Авторы сделали вывод об отсутствии значимых статистических различий анатомического исхода и функционального результата при использовании двух методов, но в качестве преимущества тампонады с использованием ПФОС отметили высокую вероятность раннего восстановления прозрачности оптических сред и более короткий период послеоперационного наблюдения.

Таким образом можно отметить, что многие исследователи считают краткосрочную тампонаду витреальной полости ПФОС безопасной и эффективной, несмотря на такие осложнения, как изменение ВГД, развитие эпиретинального фиброза, катаракты, воспалительных явлений, отложение макрофагов на задней капсуле хрусталика, развитие кистозного макулярного отека, миграция ПФОС в переднюю камеру и под сетчатку. Некоторые хирурги, опасаясь токсичности тампонирующего агента, стремятся удалить его как можно быстрее. Другие считают возможным оставить ПФОС в витреальной полости на более длительный срок, но не считают обязательным дожидаться созревания лазеркоагулятов, а используют в качестве маркера достижение анатомического прилегания сетчатки.

ПРИМЕНЕНИЕ ПЕРФТОР-1,3-ДИМЕТИЛЦИКЛОГЕКСАНА ДЛЯ КРАТКОСРОЧНОЙ ТАМПОНАДЫ ВИТРЕАЛЬНОЙ ПОЛОСТИ

Исследование эффективности применения ПФОС в ходе клинической апробации опубликовал Г.М. Арсланов [27]. Были проанализированы результаты лечения пациентов в 3 группах: 1-я группа (35 пациентов) — интраоперационная и послеоперационная краткосрочная тампонада витреальной полости перфтор-1,3-диметилциклогексаном на 14 дней, 2-я группа (17 пациентов, 24 глаза) — только интраоперационное применение перфтордекалина зарубежного производителя, 3-я группа (53 пациента, 54 глаза) — только интраоперационное применение перфтор-1,3-

диметилциклогексана. В ходе оперативного вмешательства хирурги отмечали, что по физическим свойствам ПФОС отечественного образца не отличается от зарубежного аналога, равномерно распределяется в витреальной полости, не эмульгирует, обладает полной оптической прозрачностью. В первой группе с краткосрочной тампонадой витреальной полости ПФОС анатомический результат был достигнут в 97,1 % случаев, также не было выявлено связи между длительностью тампонады и конечной МКОЗ. В 10 случаях (28,6 %) наблюдались мелкие белые хлопьевидные отложения на сетчатке или капсуле хрусталика, но они резорбировались через 3 недели. Число случаев прогрессирования катаракты на фоне тампонады витреальной полости ПФОС осталось статистически незначимым.

СРЕДНЕСРОЧНАЯ ТАМПОНАДА ВИТРЕАЛЬНОЙ ПОЛОСТИ ПФОС

М. Rofail представил результаты лечения 16 пациентов с ГРП, у которых срок тампонады был в среднем 16,4 дня [28]. Максимальное время нахождения перфтор-п-октана составляло 50 дней. Во время второго этапа операции ПФОС заменяли на C_3F_8 . В конце периода наблюдения было диагностировано полное прилегание сетчатки во всех 16 случаях. Рецидив ОС произошел только у 1 (6,3 %) из 16 пациентов, ему потребовалась повторная витрэктомия. МКОЗ улучшилась в 11 (68,8 %) глазах, осталась прежней — в 2 (12,5 %) и снизилась у 3 (18,6 %) пациентов. Низкая послеоперационная МКОЗ встречалась в основном у пациентов с ОС с захватом макулы. У единственного пациента с рецидивом ОС после серии операций развилась субатрофия глазного яблока. В шести (54,5 %) из 11 факических глаз появилась катаракта, троим была произведена факоэмульсификация в период наблюдения. У 4 (25 %) пациентов развилась клинически незначимая эпиретинальная мембрана, у трех (18,6 %) больных после удаления ПФОС — гипотония. Авторы утверждают, что использование перфтор-п-октана для послеоперационной тампонады может снизить риск развития рецидива ОС. В данном исследовании также не были обнаружены побочные эффекты, непосредственно связанные с токсичностью ПФОС, а частота послеоперационных осложнений была эквивалентна данным, представленным в тех исследованиях, в которых ПФОС использовали только интраоперационно.

Е. J. Sigler описал лечение 157 пациентов с нижней ОС, которым была проведена первичная витрэктомия и послеоперационная тампонада перфтор-п-октаном в течение 2–3 недель [2]. За средний период наблюдения 32 месяца в 87,5 % случаев было достигнуто успешное прилегание сетчатки. Основными осложнениями после первой операции были стойкое повышение ВГД у 54 пациентов (34 %), воспалительные явления у 43 (27 %), миграция ПФОС в переднюю камеру в 34 (21 %) случаях. Осложнения, возникающие после удаления ПФОС,

включали развитие катаракты в 16 % факичных глаз, рецидив ОС в 13 % случаев и необходимость проведения антиглаукомной операции в 6 % ввиду стойкого некупируемого повышения ВГД. Значимыми факторами, более всего влияющими на функциональный результат, стали прилегание сетчатки в макулярной области и стабильный уровень ВГД. Автор сделал заключение об эффективности тампонады ПФОС для лечения нижней ОС у пациентов, которые не могут соблюдать послеоперационное положение лицом вниз. Было отмечено также, что характерная гранулематозная воспалительная реакция не оставила долговременных функциональных и анатомических негативных влияний.

В исследовании D. Barthelmes ПФОС применяли в качестве тампонады витреальной полости после витрэктомии по поводу регматогенной ОС ПВР С-D (девять глаз — 53 %) или ОС вследствие проникающей травмы глаза (восемь глаз — 47 %) [29]. Семь глаз с травмой были афакичными (41 %). Всем факичным пациентам во время первой операции была проведена фактоэмульсификация катаракты. Решение об использовании ПФОС в качестве первичной эндотампонады принимали, когда интраоперационно не удавалось добиться стабильного прилегания сетчатки путем разделения тракций и применения ретинотомии. Пациентам с травматической ОС дополнительно проводили КЭП. Через 14–23 дня после первой витреоретинальной операции была проведена вторая, в ходе которой ПФОС заменяли на СМ. Авторы запланировали удаление СМ и его замену на SF_6 через 3–4 месяца, но это удалось сделать только на 3 глазах с регматогенной ОС (33 %), в группе с травмой — у 5 (63 %). Предоперационная МКОЗ у больных с регматогенной ОС составляла 0,8–4,0 LogMAR, в травмированных глазах — 2,0–4,0 LogMAR.

За период наблюдения полное прилегание сетчатки было достигнуто в 16 из 17 глаз (94 %). На одном глазу из группы с травматической ОС на фоне силиконовой тампонады произошло прогрессирование ПВР с образованием субретинальных тяжей. Послеоперационная МКОЗ у всех пациентов составила 0,5–4,0 LogMAR, что является значительным увеличением по сравнению с предоперационным показателем. Достоверной разницы между анатомическим и функциональным исходом в двух группах выявлено не было. Из осложнений была отмечена гипотония у двух пациентов, воспалительные явления, такие как развитие задних синехий, у 5 пациентов. Авторы посчитали метод эффективным для лечения ОС с выраженной ПВР и тяжелых проникающих ранений глаза.

В исследование Chehade и соавт. было включено 85 пациентов [30]. Показаниями для среднесрочной тампонады ПФОС были нижняя регматогенная ОС (28 пациентов), регматогенная ОС ПВР С (19 пациентов), рецидив регматогенной ОС (9 пациентов), нижняя регматогенная ОС + ПВР С (6 пациентов), ГРР (6 пациентов), нижняя регматогенная ОС + ГРР (4 пациента),

тракционная ОС (4 пациента) и травматическая ОС (4 пациента). Во время второй операции через 14,5 дня произвели замену перфтордекалина на C_3F_8 (25 случаев, 29,4 %), SF_6 (47 случаев, 55,3 %), или СМ (13 случаев, 15,3 %). Анатомический успех был достигнут в 98,8 % случаев. Средняя МКОЗ в конце наблюдения составила $0,94 \pm 0,20 \log\text{MAR}$. Осложнения включали кистозный макулярный отек у 14 пациентов, миграцию ПФОС в переднюю камеру у 8 пациентов, стойкое повышение ВГД, требующее местной гипотензивной терапии или гипотонии у 3 больных, гранулематозное воспаление у 2 пациентов. Кроме того, 20 из 41 факичного пациента в отдаленном периоде нуждались в хирургическом лечении катаракты. Токсическое повреждение сетчатки при среднесрочной тампонаде не было отмечено ни в одном случае. Авторы сделали вывод об эффективности и безопасности среднесрочной тампонады витреальной полости ПФОС.

S. Rizzo, до этого проводивший исследования по применению тяжелого СМ, опубликовал результаты изучения безопасности и эффективности среднесрочной (15 дней) тампонады витреальной полости перфтордекалином при рецидиве нижней ОС с разрывами в нижних отделах у 13 пациентов [5]. Всем пациентам ранее было выполнено КЭП. После удаления ПФОС витреальную полость тампонируют стерильным воздухом (6 глаз), C_3F_8 (3 глаза), SF_6 (2 глаза), СМ 1300 (2 случая). В четырех случаях во время второй операции потребовалось дополнительное разделение пролиферативных тяжей, образовавшихся на фоне прогрессирования ПВР. Средняя дооперационная МКОЗ составляла 20/250 по Снеллену, тогда как через 1 неделю после удаления ПФОС в среднем МКОЗ повысилась до 20/400, а через 6 месяцев составляла 20/630. Различия между дооперационной и послеоперационной остротой зрения через 6 месяцев после второго этапа оперативного вмешательства были статистически значимы.

У трех пациентов после второй операции произошел рецидив ОС: у первого в ходе второй операции для тампонады витреальной полости был использован C_3F_8 , рецидив ОС был обнаружен через 2,5 месяца после полной резорбции газовоздушной смеси; витреальная полость других пациентов была тампонирована стерильным воздухом в ходе выполнения второй операции, и рецидив ОС наблюдался через 1 и 3 месяца. Во всех этих 3 случаях было проведено третье оперативное вмешательство с использованием тампонады СМ, в конце периода наблюдения у всех пациентов диагностировано полное прилегание сетчатки. У 6 пациентов в послеоперационном периоде было выявлено повышение ВГД, но не было зарегистрировано других осложнений, как воспалительных, так и связанных с миграцией ПФОС. Токсичность перфтордекалина авторы исследовали с помощью мультифокальной электроретинографии и получили данные об отсутствии резких электрофизиологических изменений сетчатки за такой период тампонады.

В приведенных исследованиях авторы стремились продлить срок тампонады ПФОС в витреальной полости до полного созревания лазеркоагулятов и адгезии сетчатки, чтобы снизить риск развития рецидива ОС. Применение такой тактики лечения повысило процент развития воспалительных явлений и катаракты за период наблюдения, но токсическое повреждение сетчатки отмечено не было. При этом частота других осложнений была сопоставима с частотой осложнений при краткосрочной тампонаде.

ВЫВОДЫ

Основной целью лечения регматогенной ОС является повышение зрительных функций, которое невозможно без достижения полного анатомического прилегания сетчатки и восстановления прозрачности оптических сред. В настоящее время для решения этих задач широко применяется витрэктомия *pars plana* — высокотехнологичный микрохирургический метод, позволяющий за одно вмешательство достичь анатомического результата. Однако важным вопросом остается выбор тампонирующего агента, который будет обладать достаточной силой поверхностного натяжения в период созревания лазеркоагулятов. Тампонирующие вещества, имеющие удельный вес меньше воды, — CM , C_3F_8 , SF_6 , стерильный воздух оказывают воздействие преимущественно на верхние отделы сетчатки ввиду своих физических свойств и в послеоперационном периоде требуют от пациента соблюдения положения тела лицом вниз, что иногда бывает трудно выполнимо и не соблюдается пациентами из-за сопутствующей соматической патологии. При локализации разрывов сетчатки в нижних квадрантах такой способ тампонады не является высокоэффективным. За счет повышенного удельного веса ПФОС способен оказывать давление, направленное на нижние отделы, и обеспечивать прилегание сетчатки при более удобном для пациента положении тела, однако его применение ограничено из-за токсического воздействия.

В проанализированных исследованиях применение ПФОС в качестве тампонирующего агента по длительности было разделено на краткосрочную и среднесрочную тампонады витреальной полости. В этих исследованиях авторы отдавали предпочтение именно такой тактике лечения в пользу восстановления анатомического прилегания и более высокой скорости созревания лазеркоагулятов сетчатки, несмотря на доказанные послеоперационные осложнения (формирование эпиретинальной мембраны, развитие кистозного макулярного отека, миграция ПФОС под сетчатку и в переднюю камеру, развитие задних синехий и появление хлопьевидных отложений макрофагов на сетчатке или капсуле хрусталика). Однако перфтордекалин и перфтор-*n*-октан не зарегистрированы в качестве тампонирующих агентов и по законодательству могут применяться только интраоперационно, в то время как недавно зарегистрированный перфтор-1,3-диметилциклогексан C_8F_{16} отечественного производства разрешен для краткосрочной тампонады витреальной полости.

На основании анализа результатов представленных исследований можно сделать вывод о возможности безопасного применения ПФОС для краткосрочной тампонады витреальной полости. Однако среди проанализированных отечественных и зарубежных исследований не было обнаружено широкомасштабных статистически достоверных исследований, обосновывающих выбор тампонирующего агента при разной локализации разрывов сетчатки, сроках ОС и стадии ПВР. Все вышесказанное определяет актуальность более детального изучения применения ПФОС для краткосрочной тампонады витреальной полости.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Файзрахманов Р.Р. — разработка и дизайн исследования, научное редактирование, окончательное утверждение рукописи;
Шишкин М.М. — научное редактирование;
Ларина Е.А. — написание текста, редактирование текста;
Ваганова Е.Е. — написание текста, оформление библиографии;
Сехина О.Л. — техническое редактирование текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Протокол Council directive 93/42/EEC of 14 June 1993. EUR-Lex Access to European Union law [размещено 11.10.2007, процитировано 01.09.2022]. Доступно: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:en:PDF>
2. Sigler EJ, Randolph JC, Calzada JL, Charles S. Pars plana vitrectomy with medium-term postoperative perfluoro-*N*-octane for recurrent inferior retinal detachment complicated by advanced proliferative vitreoretinopathy. *Retina*. 2013;33(4):791–797. doi: 10.1097/IAE.0b013e31826a6978.
3. Wong D, Lois N. Perfluorocarbons and semifluorinated alkanes. *Semin Ophthalmol*. 2000;15(1):25–35. doi: 10.3109/08820530009037848.
4. Georgalas I, Ladas I, Tservakis I, Talantzis S, Gotzaris E, Papaconstantinou D, Koutsandrea C. Perfluorocarbon liquids in vitreoretinal surgery: a review of applications and toxicity. *Cutan Ocul Toxicol*. 2011;30:251–262. doi: 10.3109/15569527.2011.560915.
5. Rizzo S, Tartaro R, Finocchio L, Cinelli L, Biagini I, Barca B, Savastano A, Giannanti F, Virgili G, Caporossi T. Perfluorodecalin as medium-term tamponade in the case of retinal detachment recurrence with an inferior retinal break, which lies posteriorly to an encircling band. *Retina*. 2022;42(6):1203–1210. doi: 10.1097/IAE.0000000000002381.
6. Yu Q, Liu K, Su L, Xia X, Xu X. Perfluorocarbon liquid: its application in vitreoretinal surgery and related ocular inflammation. *Biomed Res Int*. 2014;2014:250–323. doi: 10.1155/2014/250323.
7. Bottoni F, Bailo G, Arpa P, Prussiani A, Monticelli M, de Molfetta V. Management of giant retinal tears using perfluorodecalin as a postoperative short-term vitreoretinal tamponade: a long-term follow-up study. *Ophthalmic Surg*. 1994;25(6):365–373.
8. Lee GA, Finnegan SJ, Bourke RD. Subretinal perfluorodecalin toxicity. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1998;6(1):57–60. doi: 10.1046/j.1440-1606.1998.00083.x.
9. Chang S, Zimmerman NJ, Iwamoto T. Experimental vitreous replacement with perfluorotributylamine. *Am J Ophthalmol*. 1987;103:29–37. doi: 10.1016/s0002-9394(14)74165-0.
10. Eckardt C, Nicolai U, Winter M, Knop E. Experimental intraocular tolerance to liquid perfluorooctane and perfluoropolyether. *Retina*. 1991;11:375–384.
11. de Queiroz JM, Blanks JC, Ozler SA, Alfaro DV, Liggett PE. Subretinal perfluorocarbon liquids. An experimental study. *Retina*. 1992;12(3):S33–S39.
12. Conway M.D., Peyman G.A., Karacorlu M., Bhatt N., Soike K.F., Clark L.C.Jr, Hoffmann R.E. Perfluorooctylbromide (PFOB) as a vitreous substitute in non-human primates. *Int Ophthalmol*. 1993;17:259–264.
13. Velikay M., Wedrich A., Stolba U., Datlinger P., Li Y., Binder S. Experimental long-term vitreous replacement with purified and non-purified perfluorodecalin. *Am J Ophthalmol*. 1993;116:565–570. doi: 10.1016/s0002-9394(14)73197-6.
14. Kertes P.J., Wafapoor H., Peyman G.A., Calixto N., Thompson H., Vitreous Collaborative Study Group. The management of giant retinal tears using perfluoropenthydropentane. *Ophthalmology*. 1997; 104:1159–1165. doi: 10.1016/s0161-6420(97)30168-7.
15. Chang S., Lincoff H., Zimmerman N.J., Fuchs W. Giant retinal tears: surgical techniques and results using perfluorocarbon liquid. *Arch Ophthalmol*. 1989; 107(5): 761–766. doi: 10.1001/archophth.1989.01070010779046

16. Pastor J.C., Coco R.M., Fernandez-Bueno I., Alonso-Alonso M.L., Medina J., Sanz-Arranz A. Acute retinal damage after using a toxic perfluoro-octane for 500 vitreo-retinal surgery. *Retina*. 2017; 37:1140–51. doi: 10.1097/IAE.0000000000001680
17. American Society of Retina Specialists. ASRS Extranet [размещено 11.06.2020, процитировано 01.09.2022]. Доступно: https://www.asrs.org/content/documents/_2018-asrs-pat-survey-results-for-website-1.pdf
18. Figueroa MS, Casas DR. Inflammation induced by perfluorocarbon liquid: intra- and postoperative use. *BioMed Res Int*. 2014;2014:907816. doi: 10.1155/2014/907816.
19. Sirimaharaj M, Balachandran C, Chan WC, Hunyor AP, Chang AA, Gregory-Roberts J, Hunyor AB, Playfair TJ. Vitrectomy with short term postoperative tamponade using perfluorocarbon liquid for giant retinal tears. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(9):1176–1179. doi: 10.1136/bjo.2004.065409.
20. Rush R, Sheth S, Surka S, Ho I, Gregory-Roberts J. Postoperative perfluoroN-octane tamponade for primary retinal detachment repair. *Retina*. 2012;32(6):1114–1120. doi: 10.1097/IAE.0b013e31822f56f6.
21. Reza AT. Postoperative Perfluoro-N-Octane tamponade for complex retinal detachment surgery. *Bangladesh Med Res Counc Bull*. 2014;40(2):63–69. doi: 10.3329/bmrcb.v40i2.25185.
22. Mikhail VA, Mangioris G, Best RM, McGimpsey S, Chan WC. Management of giant retinal tears with vitrectomy and perfluorocarbon liquid postoperatively as a short-term tamponade. *Eye (Lond)*. 2017;31(9):1290–1295. doi:10.1038/eye.2017.157.
23. Eiger-Moscovich M, Gershoni A, Axer-Siegel R, Weinberger D, Ehrlich R. Short-term vitreoretinal tamponade with heavy liquid following surgery for giant retinal tear. *Curr Eye Res*. 2017;42(7):1074–1078. doi: 10.1080/02713683.2016.1266664.
24. Zhang Z, Wei Y, Jiang X, Zhang S. Surgical outcomes of 27-gauge pars plana vitrectomy with short-term postoperative tamponade of perfluorocarbon liquid for repair of giant retinal tears. *Int Ophthalmol*. 2018;38(4):1505–1513. doi: 10.1007/s10792-017-0613-4.
25. Bhardwaj G, Connell PP, Campbel WG. Management of giant retinal tears using transscleral retinopexy and short-term postoperative tamponade with perfluoro-n-octane. *Retina*. 2020;40(3):546–551. doi: 10.1097/IAE.0000000000002424.
26. Keller J, Govetto A, Ramasamy P, Liyanage SE. Comparison of perfluorodecalin and silicone oil as initial tamponade for giant tetinal tear-associated retinal detachment. *Ophthalmologica*. 2021;244(3):218–222. doi: 10.1159/000516520.
27. Арсланов ГМ, Азнабаев БМ, Мухаммадеев ТР, Дибеев ТИ. Обоснование безопасного периода тампонады полости стекловидного тела перфтордекалином в клинической практике. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018;14(4):862–866.
28. Arslanov GM, Aznabaev BM, Mukhamadeev TR, Dibaev TI. Evidence of the safe period intravitreal tamponade by perfluorodecalin in clinical practice. *Saratov Journal of Medical Scientific Research = Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2018;14(4):862–866 (In Russ).
28. Rofail M, Lee LR. Perfluoro-n-octane as a postoperative vitreoretinal tamponade in the management of giant retinal tears. *Retina*. 2005;25(7):897–901. doi: 10.1097/00006982-200510000-00013.
29. Barthelmes D, Chandra J. Perfluoro-n-octane as a temporary intraocular tamponade in a staged approach to manage complex retinal detachments. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:413–418. doi: 10.2147/OPHTH.S76947.
30. Chehade LK, Guo B, Chan W, Gilhotra J. Medium-term tamponade with vitrectomy and perfluorodecalin for the management of complex retinal detachments. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(5):2625–2630. doi: 1177/1120672120945108

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Институт усовершенствования врачей ФГБУ
«Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Файзрахманов Ринат Рустамович
доктор медицинских наук, профессор кафедры, заведующий кафедрой
глазных болезней института усовершенствования врачей;
заведующий Центром офтальмологии
ул. Нижняя Первомайская, 70, Москва, 105203, Российская Федерация
ул. Нижняя Первомайская, 65, Москва, 105203, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Институт усовершенствования врачей ФГБУ
«Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Шishkin Михаил Михайлович
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры глазных болезней
института усовершенствования врачей; главный офтальмолог Центра
офтальмологии
ул. Нижняя Первомайская, 70, Москва, 105203, Российская Федерация
ул. Нижняя Первомайская, 65, Москва, 105203, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Институт усовершенствования врачей ФГБУ
«Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Ларина Евгения Артемовна
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры глазных болезней института
усовершенствования врачей; врач-офтальмолог Центра офтальмологии
ул. Нижняя Первомайская, 70, Москва, 105203, Российская Федерация
ул. Нижняя Первомайская, 65, Москва, 105203, Российская Федерация

Институт усовершенствования врачей ФГБУ
«Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Ваганова Елена Евгеньевна
аспирант кафедры глазных болезней
ул. Нижняя Первомайская, 65, Москва, 105203, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2234-0914>

Институт усовершенствования врачей ФГБУ
«Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сехина Ольга Леонидовна
аспирант кафедры глазных болезней
ул. Нижняя Первомайская, 65, Москва, 105203, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

N.I. Pirogov National Medical Surgical Center
Institute of Advanced Training of Physicians of N.I. Pirogov National
Medical Surgical Center
Fayzrakhmanov Rinat R.
MD, professor of the Eye Diseases Department, head of the Eye Diseases Department,
Institute of Advanced Training of Physicians, head of Center of Ophthalmology
Nizhnyaya Pervomayskaya str., 70, Moscow, 105203, Russian Federation
Nizhnyaya Pervomayskaya str., 65, Moscow, 105203, Russian Federation

N.I. Pirogov National Medical Surgical Center
Institute of Advanced Training of Physicians of N.I. Pirogov National
Medical Surgical Center
Shishkin Michail M.
MD, professor, professor of the Eye Diseases Institute Department of Advanced
Training of Physicians, the main ophthalmologist of Center of Ophthalmology
Nizhnyaya Pervomayskaya str., 70, Moscow, 105203, Russian Federation
Nizhnyaya Pervomayskaya str., 65, Moscow, 105203, Russian Federation

N.I. Pirogov National Medical Surgical Center
Institute of Advanced Training of Physicians of N.I. Pirogov National
Medical Surgical Center
Larina Evgenia A.
PhD, assistant of the Eye Diseases Institute Department of Advanced Training
of Physicians, ophthalmologist of Center of Ophthalmology
Nizhnyaya Pervomayskaya str., 70, Moscow, 105203, Russian Federation
Nizhnyaya Pervomayskaya str., 65, Moscow, 105203, Russian Federation

Institute of Advanced Training of Physicians of N.I. Pirogov National
Medical Surgical Center
Vaganova Elena E.
postgraduate of department of Eye Diseases Institute of Advanced Training
of Physicians
Nizhnyaya Pervomayskaya str., 65, Moscow, 105203, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2234-0914>

Institute of Advanced Training of Physicians of N.I. Pirogov National
Medical Surgical Center
Sekhina Olga L.
Postgraduate of department of Eye Diseases of Institute of Advanced Training
of Physicians
Nizhnyaya Pervomayskaya str., 65, Moscow, 105203, Russian Federation

Особенности и исходы сквозной кератопластики при комбинированной оптико-реконструктивной хирургии боевой травмы глаза и ее осложнений



А.Н. Куликов



С.В. Чурашов



Е.В. Даниленко

П.С. Воронков, Э.С. Головнева

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):66–73

Цель: проанализировать особенности и исходы сквозной кератопластики при комбинированной оптико-реконструктивной хирургии тяжелой боевой травмы глаза и ее осложнений. **Пациенты и методы.** В исследование вошли 17 глаз (16 мужчин) в возрасте $34,00 \pm 12,51$ года, разделенные на 2 группы: I — с воспалительными заболеваниями переднего сегмента, осложнивших боевую травму (4 глаза), II — с открытой травмой глаза (13 глаз). Пациентам проведено исследование для оценки повреждений внутриглазных структур, поиска и локализации внутриглазных инородных тел (ВГИТ), определение зрительных функций, а также импрессионная цитология. Во всех случаях выполнена сквозная кератопластика как самостоятельно, так и в комплексе с эндовитреальным вмешательством. В послеоперационном периоде оценивали остроту зрения, сроки эпителизации и степень прозрачности трансплантата. Сроки наблюдения составили $4,5 \pm 2,1$ месяца. **Результаты.** Пациенты I группы имели тяжелый кератоевтеит при сохранных внутриглазных структурах заднего сегмента и нормальные электрофизиологические показатели. Наличие бокаловидных клеток по данным импрессионной цитологии определено в 50 % случаев. Число операций составило $2,00 \pm 0,82$, сроки эпителизации трансплантата — $38,99 \pm 35,43$ дня. При выписке отмечалось прозрачное приживление трансплантата с его полной эпителизацией при высокой остроте зрения ($0,25 \pm 0,10$). Пациенты II группы характеризовались повреждением нескольких внутриглазных структур как переднего, так и заднего сегмента глаза и варьировавшими электрофизиологическими показателями. Фенотип эпителия всегда был роговичным. Среднее количество перенесенных вмешательств составило $3,00 \pm 1,48$. Сроки эпителизации трансплантата были достоверно меньше, чем в I группе, — $17,66 \pm 8,69$ суток ($p = 0,014$). Острота зрения с коррекцией варьировала от нуля (30,77 %) до 0,3 ($0,08 \pm 0,11$) и была достоверно меньше, чем в группе I ($p = 0,018$). Параметрами, с которыми коррелировала низкая острота зрения, были: афалия, уровень электрической чувствительности, количество перенесенных хирургических вмешательств и возраст пациентов. **Заключение.** Наличие тяжелого воспалительного процесса в переднем сегменте глаза, в том числе угроза перфорации роговицы, как показание к кератопластике, дает лучший прогноз в отношении сохранения предметного зрения у пациента, чем при наличии открытой травмы глаза. Помимо поражения критических световоспринимающих структур (сетчатки, зрительного нерва), оптико-реконструктивная хирургия открытой травмы глаза часто приводит к формированию единой камеры глаза, заполненной заменителями стекловидного тела, что значительно ухудшает функциональный прогноз лечения.

Ключевые слова: открытая травма глаза, боевая травма глаза, сквозная кератопластика, оптико-реконструктивная хирургия

Для цитирования: Куликов А.Н., Чурашов С.В., Даниленко Е.В., Воронков П.С., Головнева Э.С. Особенности и исходы сквозной кератопластики при комбинированной оптико-реконструктивной хирургии боевой травмы глаза и ее осложнений. *Офтальмология*. 2024;21(1):66–73. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-66-73>

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

Конфликт интересов отсутствует.



Features and Outcomes of Penetrating Keratoplasty in Combined Opto-reconstructive Surgery for Combat Eye Injury and its Complication

A.N. Kulikov, S.V. Churashov, E.V. Danilenko, P.S. Voronkov, E.S. Golovneva

Medical Military Academy named after S.M. Hrov
Akademichian Lebedev str., 6, Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):66–73

Purpose: to evaluate the features and outcomes of penetrating keratoplasty in combined opto-reconstructive surgery for combat eye injury and its complications. **Patients and methods.** The study enrolled 17 eyes (16 men) aged 34.00 ± 12.51 years, divided into 2 groups: I — with inflammatory diseases of the anterior segment, complicated combat eye injury (4 eyes), II — with open eye injury (OGI, 13 eyes). Patients underwent examination to reveal and localize damaged intraocular structures and intraocular foreign bodies (IOFB), determine the prognosis of visual functions, as well as impression cytology. In all cases penetrating keratoplasty was performed, as well as complex vitreoretinal surgery if it was needed. In the postoperative period, visual acuity, the timing of epithelialization, and graft transparency were assessed. Period of observation was 4.5 ± 2.1 months. **Results.** Group I had severe keratouveitis, when intraocular structures were intact also as electrophysiological parameters. The presence of mucosal cells was determined in 50 % of cases. The number of surgery was 2.00 ± 0.82 . Graft epithelialization was completed in 38.99 ± 35.43 days. Postoperatively all grafts had transparent retention and complete epithelialization, also as had high visual acuity (0.25 ± 0.10) was noted. Group II had damaged several intraocular structures and varying electrophysiological parameters. The epithelial phenotype was corneal all over. The average number of surgical treatments was 3.00 ± 1.48 . The time of graft epithelialization was significantly less — 17.66 ± 8.69 days ($p = 0.014$). Corrected visual acuity ranged from zero (30.77 %) to 0.3 (0.08 ± 0.11) and was significantly less than in group I ($p = 0.018$). The parameters that correlated low visual acuity were aphakia, the level of electrical sensitivity, the number of surgical interventions, and the age of patients. **Conclusions.** Penetrating keratoplasty functional results prognosis is better in group with infectious complications of combat eye injury with reduced cornea transparency than in patient with open globe injury. Besides light perception and conducting structures (retina, optical nerve) lesion, opto-reconstructive surgery in open globe injury often leads to single-chamber formation in silicone filled eye, which significantly worsens the functional prognosis of treatment.

Keywords: open globe injury, combat eye injury, penetrating keratoplasty, opto-reconstructive surgery

For citation: Kulikov A.N., Churashov S.V., Danilenko E.V., Voronkov P.S., Golovneva E.S. Features and Outcomes of Penetrating Keratoplasty in Combined Opto-reconstructive Surgery for Combat Eye Injury and its Complication. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):66–73. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-66-73>

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

There is no conflict of interests.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Частота боевой травмы глаза растет, достигая в вооруженных конфликтах последних десятилетий 10–13 % от числа всех санитарных потерь. При использовании новых видов вооружения структура получаемых ранений изменяется в сторону увеличения сочетанных поражений, множественности и комбинированности, а также с ростом числа инфекционных осложнений [1, 2]. Отмечается и увеличение частоты бинокулярных поражений [1, 3].

Тяжелая боевая травма глаза требует проведения хирургического лечения, включающего комплекс оптико-реконструктивных операций (ОРХ) на переднем и заднем сегментах глаза, в том числе сквозной кератопластики, а также нередко осложняется инфекционными поражениями роговицы, что тоже требует оперативного восстановления ее прозрачности.

Боевая травма глаза часто сопровождается дефицитом ткани роговицы, ее ожогом и язвой, осложнениями в виде десцеметоцеле и перфорации, что приводит

к необходимости хирургического лечения, зачастую включающего кератопластику [4]. Помимо оперативно-го восстановления прозрачности роговицы в комплекс ОРХ на переднем сегменте глаза могут быть необходимы фактоэмulsификация, имплантация интраокулярной линзы (ИОЛ), искусственной радужки или иридохрусталикового комплекса и витреоретинальные вмешательства на заднем сегменте: гемвитрмембранэктомия, ретиномия с применением перфторорганических соединений, эндолазеркоагуляция сетчатки и тампонада силиконовым маслом, а также удаление внутриглазных инородных тел (ВГИТ) различной локализации [2, 5, 6].

По данным литературы, на исход сложных комбинированных ОРХ влияет число поврежденных структур, локализация зоны повреждения, размер и локализация ВГИТ, срок, прошедший от момента травмы, длительность операции, исходные электрофизиологические показатели и сопутствующие осложнения [5, 7–11]. Использование высокотехнологичной хирургической техники позволяет восстановить герметичность глаза и правильные внутриглазные анатомические

взаимоотношения, однако окончательные функциональные результаты нередко остаются достаточно низкими из-за синдрома взаимного отягощения, обусловленного обширным повреждением большого количества структур глаза, а также световоспринимающих и проводящих структур [5, 12].

Цель работы: проанализировать особенности и исходы сквозной кератопластики при комбинированной оптико-реконструктивной хирургии тяжелой боевой травмы глаза и ее осложнений.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 17 глаз 16 пациентов мужского пола в возрасте от 22 до 59 лет (средний возраст составил $34,00 \pm 12,51$ года) в период с февраля 2022 по январь 2023 г. Для анализа было принято решение разделить пациентов по характеру повреждений органа зрения на 2 группы:

I — с воспалительными заболеваниями переднего сегмента, осложнившимися тяжелой боевой травмой глаза (4 глаза);

II — пациенты с открытой травмой глаза (13 глаз), при которой были поражены структуры переднего и заднего сегментов.

На диагностическом этапе пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, при наличии показаний — ультразвуковое В-сканирование глазного яблока для определения взаимоотношения внутриглазных оболочек и оценки прозрачности сред («NextGen LOGIQ e», «GE HealthCare», Китай), оптическая когерентная томография (ОКТ) переднего сегмента глаза «Cassia 2» («Tomey», Япония) при непрозрачности роговицы для уточнения состояния глубже лежащих структур, электрофизиологическое исследование (электрическая чувствительность и критическая частота слияния мельканий фосфена) для определения сохранности функций третьего нейрона и прогноза зрительных функций, компьютерная томография (КТ) орбит для поиска и локализации инородных тел орбиты и глазного яблока. Расчет силы ИОЛ выполнялся на приборе «IOLMaster» («Carl Zeiss», Германия), при непрозрачных средах аксиальную длину глаза измеряли с помощью ультразвукового А-сканирования «Quantel Aviso» («Aviso», Франция). Перед проведением кератопластики фенотип эпителия роговичной поверхности оценивали с помощью импрессионной цитологии [13–16].

Всем раненым выполнена сквозная кератопластика с использованием свежего донорского материала в клинике офтальмологии им. профессора В.В. Волкова ВМедА им. С.М. Кирова МО РФ. Помимо пересадки роговицы, комплекс ОРХ включал по необходимости установку временного кератопротеза, реконструкцию передней камеры, пластику радужки с формированием зрачка, удаление травматической катаракты, имплантацию интраокулярной линзы (ИОЛ), гемвитрмембранэктомию, удаление ВГИТ, расправление сетчатки

перфторорганическими соединениями, эндолазеркоагуляцию при разрывах сетчатки, ретинотомию, заполнение витреальной полости силиконовым маслом, дренирование геморрагических отслоек сосудистой оболочки.

На послеоперационном этапе оценивали остроту зрения с коррекцией на проекторе знаков «НСР-7000» («Huvitz», Корея), сроки полной эпителизации трансплантата при окрашивании флуоресцеином, степень прозрачности трансплантата, а также морфологические особенности передней камеры.

При замедленной эпителизации трансплантата применяли аппликации двухкомпонентного аутофибринового клея (ДАФК) [17] и покрытие роговицы амниотической мембраной [18].

Системный иммунный ответ на антигены глаза (роговицы) оценивали по реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) [19]. Показатели ниже референсных значений расценивали как торможение, выше — как стимуляцию миграции лейкоцитов. Считается, что оба варианта являются признаками системной аутоиммунной реакции [20–22]. Для коррекции клеточного и гуморального иммунитета применялись местные и системные глюкокортикостероиды, а также плазмаферез с ультрафиолетовым облучением крови [23, 24].

Сроки наблюдения составили $4,5 \pm 2,1$ месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты с воспалительным процессом переднего сегмента глаза (I группа) характеризовались наличием тяжелого кератоувеита вследствие попадания инфицированных инородных тел в конъюнктивальную полость и толщу роговицы или механического повреждения последней (3 глаза). Проведение общей и местной антибиотикотерапии препаратами широкого спектра действия характеризовалось малой эффективностью, хотя позволило подавить воспалительный процесс, но не восстановить прозрачность травмированной роговицы. В 2-х случаях прогрессирование воспаления привело к истончению стромы роговицы и появлению десцеметоцеле с угрозой перфорации (2 глаза) и перфорацией (1 глаз). В 2 случаях на этапах оказания специализированной медицинской помощи выполнено покрытие зоны десцеметоцеле лоскутом конъюнктивы на питающей ножке, что, однако, не во всех случаях привело к устойчивой герметизации глаза (1 глаз). По периметру зоны истончения роговицы с помощью ОКТ переднего отрезка выявлена круговая синехия с тканью радужки, отграничивающая пространство передней камеры от места фильтрации влаги передней камеры (рис. 1).

В одном случае длительное течение обширного кератоувегита (более 3 месяцев), развившегося на фоне закрытой травмы глаза с наличием вколоченного в толщу роговицы инородного тела (удалено при первичной хирургической обработке), сопровождалось наличием стерильных посевов и соскобов с поверхности роговицы, не позволявшим корректировать антибиотикотерапию,

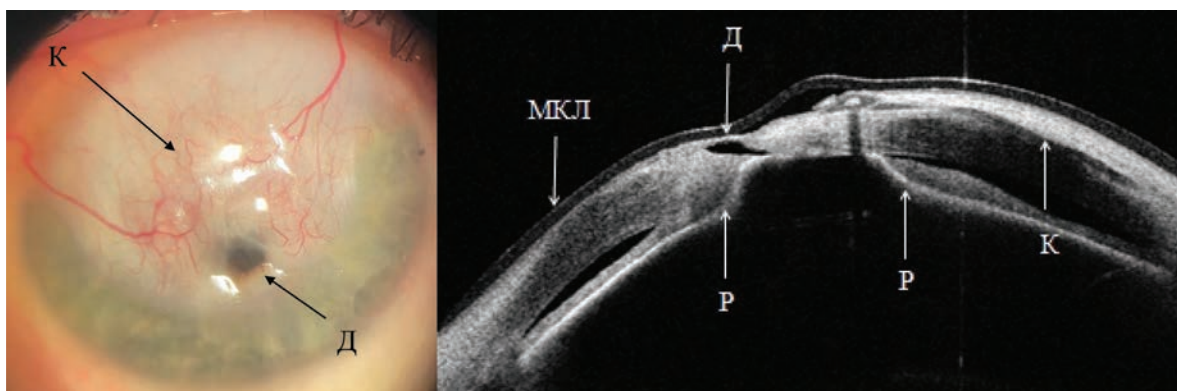


Рис. 1. Пациент П.: А — фото с щелевой лампы; Б — ОКТ переднего сегмента. Зона десцеметоцеле (Д) отграничена от передней камеры круговой синехией с тканью радужки (Р). Передняя поверхность роговицы укрыта лоскутом конъюнктивы (К). Надета мягкая контактная линза (МКЛ)

Fig. 1. Patient P.: А — slit lamp foto. Б — anterior segment OCT picture. Descemetocеле area (Д) keeps enclosure from anterior chamber structures by iris circular synechia (Р). Anterior corneal surface covered with conjunctiva (К). Soft contact lens is put on

что потребовало неоднократной смены противомикробных препаратов, не обеспечивших стабилизацию процесса.

Пациенты первой группы характеризовались плохой визуализацией внутриглазных структур, расположенных за роговицей. Однако во всех случаях у них была сохранена собственная ткань радужки, нативный хрусталик и стекловидное тело, состояние которых можно было оценить с помощью ОКТ переднего сегмента и ультразвуковых методов исследования. Электрофизиологические показатели сохранялись в пределах нормы, средняя величина ЭЧ составила $90,33 \pm 46,37$ (50–141 мкА), КЧИФ $36,33 \pm 2,52$ (34–39 Гц). При наличии конъюнктивального лоскута данные импрессионной цитологии подтверждали наличие бокаловидных клеток в соответствующем квадранте (2 глаза — 50 %), в остальных локусах определялся роговичный фенотип эпителия. Остальные случаи не имели признаков конъюнктивализации (50 %).

При хирургическом вмешательстве при наличии конъюнктивального покровного лоскута его отсепаровывали от подлежащей роговичной ткани, стараясь минимально травмировать зону лимба. В обоих случаях тесное срастание зоны воспалительного инфильтрата и васкуляризованного лоскута находилось в пределах роговицы без вовлечения палисад Фогта. Диаметр трепана и место трепанации подбирали таким образом, чтобы максимально сохранить неизмененную ткань собственной роговицы. Средний диаметр трепанационного отверстия составил $8,00 \pm 0,46$ мм (7,50–8,50 мм). Во всех случаях были наложены 4 узловых позиционирующих шва и обвивной непрерывный шов. Число перенесенных хирургических вмешательств варьировало от 1 до 3 ($2,00 \pm 0,82$).

Все случаи с инфекционными осложнениями боевой травмы глаза характеризовались замедленной эпителизацией трансплантата, сроки которой составили более 1 месяца ($38,99 \pm 35,43$ дня, от 10 дней до 3 месяцев). Для стимулирования этого процесса применяли

покрытие амниотической мембраной (1 случай, 4 раза), аппликации двухкомпонентного аутофибринового клея (1 случай, 7 раз) и временную блефарорафию (2 случая сроком на 14–21 сут.). У одного пациента с длительно персистировавшим кератитом эпителизация трансплантата не была достигнута. Аппликации ДАФК и покрытие амниотической мембраной на фоне временной блефарорафии значимую положительную динамику не обеспечили. Наблюдалось прогрессирующее снижение прозрачности трансплантата, развитие его поверхностной васкуляризации во всех квадрантах без затрагивания оптического центра и появление признаков деградации донорского материала (рис. 2).

При исследовании РТМЛ выявлено ее торможение с антигенами роговицы, что свидетельствовало о наличии аутоенсибилизации. Было принято решение о коррекции иммунного статуса с помощью плазмофереза с ультрафиолетовым облучением крови (проведено 7 сеансов), после этого была проведена рекератопластика. На фоне проведенного лечения наблюдалось прозрачное приживление трансплантата и его полная эпителизация в течение 5 суток.

Во всех случаях в исходе заболевания при выписке пациентов отмечалось прозрачное приживление трансплантата с его полной эпителизацией (рис. 3). Высокая острота зрения наблюдалась в 3 случаях и составила 0,3, коррекции не удалось добиться. В 1 случае острота зрения составила 0,1, что было связано с травматической патологией центральной нервной системы. В 75 % случаев парный глаз пациентов I группы оставался интактным и имел высокие зрительные функции.

Вторая группа пациентов представлялась более сложной для анализа. Причинами нарушения прозрачности роговицы были проникающие ранения с ВГИТ: роговичные — тип С, зона I (69,23 %), роговично-склеральные ранения — тип С, зона II (7,69 %) и эндофтальмит, развившийся при открытой травме глаза различных типов

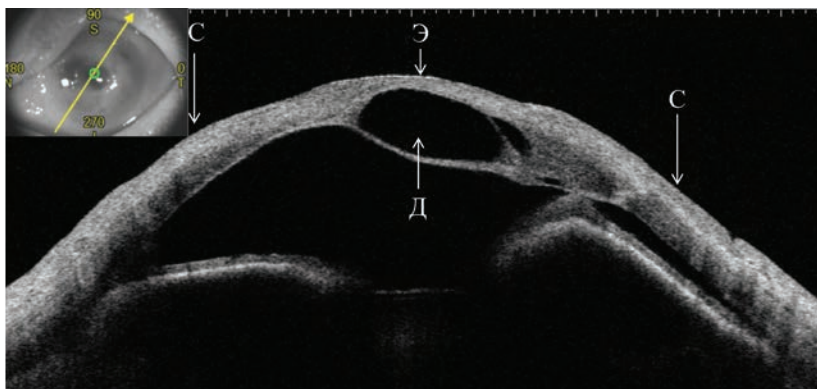


Рис. 2. Пациент М. Зона деградации донорского материала (Д). Нарастание сосудов на переднюю поверхность роговицы (С). Персистирующая эрозия трансплантата (Э)

Fig. 2. Patient M. Zone of graft degradation (D). Intussusception of capillaries in anterior corneal surface (C). Persisting graft erosion (Э)

Таблица 1. Острота зрения раненых в группе II (ОГГ) на момент начала ОРХ

Table 1. Vision acuity of injured in group II (OGI) at time of starting ORS

Острота зрения / Vision acuity	0 (ноль) / 0 (zero)	1/∞, пр. I. incerta	1/∞, пр. I. certa	Движение руки у лица / Hand movement	0,01
Доля раненых / Portion of injured, %	30,77	15,38	7,69	38,46	7,69

(23,08 %) [25–27]. Большинство пациентов на момент госпитализации имели остроту зрения, равную нулю (30,77 % случаев) или движению руки у лица (38,46 %), меньшая часть больных неверно определяла направление источника света при отрицательных энтоптических феноменах (15,38 %), менее 10 % раненых имели правильную светопроектировку с положительными энтоптическими феноменами (7,69 %), и 0,01 (7,69 %) (табл. 1).

Более чем в половине случаев ткань радужки была сохранена в полном объеме (61,54 %), у части пациентов имелась частичная (30,77 %) и полная аниридия (7,69 %). В равном проценте случаев выявлена травматическая катаракта и афакия (38,46 и 38,46 % соответственно), в 7,69 % случаев на предшествовавших этапах медицинской эвакуации была установлена интраокулярная линза, и только в 15,39 % случаев у пациентов был сохранен нативный хрусталик. В результате проведенных ранее вмешательств стекловидная камера была заполнена силиконовым маслом (23,08 %), сгустками крови при авитрии (30,77 %), в том числе развившейся при выпадении внутриглазных оболочек (38,46 %). В случае сохранения собственного стекловидного тела в половине случаев диагностирован частичный гемофтальм. В 69,23 % при диагностическом осмотре или во время хирургического вмешательства выявлена отслойка сетчатки, а также геморрагическая отслойка сосудистой оболочки (15,38 %).

Фенотип эпителия во всех случаях был роговичным. Уровень электрической чувствительности и лабильности варьировал от их полного отсутствия до нормальных значений. ОКТ переднего сегмента глазного яблока представлено на рисунке 4.

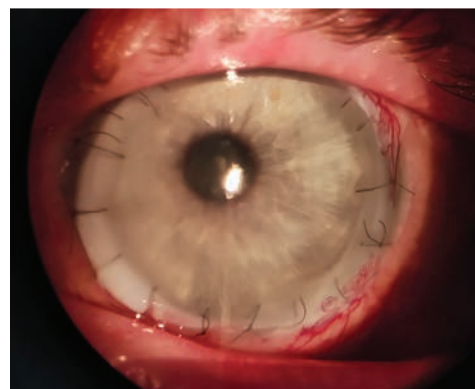


Рис. 3. Фото пациента из группы I (с воспалительным состоянием переднего сегмента, осложнившимся тяжелой боевой травмой глаза) после сквозной кератопластики. Трансплантат прозрачен, эпителизирован. Артифакция. Острота зрения 0,3 н/н. Срок наблюдения 50 суток

Fig. 3. Foto eye of the patient from group I after penetrating keratoplasty (inflammatory disease of anterior eye segment). Graft is clear, totally epithelized, pseudophakia. Vision acuity is 0,3. Period of observation is 50 days

Необходимость хирургического лечения определялась прежде всего патологией заднего сегмента глаза, наличием внутриглазных инородных тел и эндофтальмита. Наличие рубцов и помутнений роговицы делало невозможной визуализацию глубже лежащих отделов глазного яблока, что объясняет высокую частоту использования временного кератопротеза во время вмешательства — 84,62 %, в связи с этим диаметр трепанационного отверстия был фиксированным (7,5 мм). Только в одном случае выполнение кератопластики было связано со снижением прозрачности роговицы и не сопровождалось проведением манипуляций в заднем сегменте глаза.

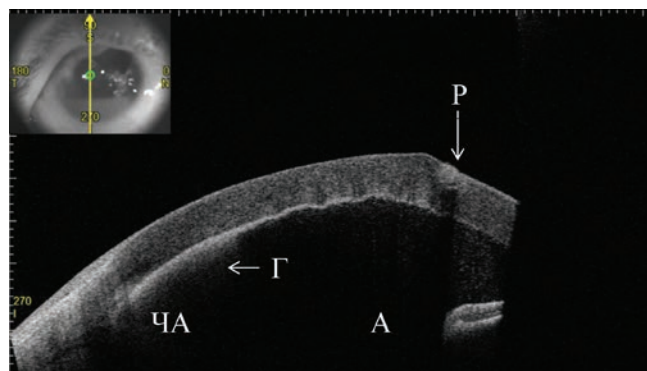


Рис. 4. Пациент С. Минно-взрывное ранение. Открытая травма глаза с повреждением роговицы (Р) — тип С, зона I, частичная аниридия (ЧА), гифема (Г), Афакия (А), гемофтальм, травматическая отслойка сетчатки, ВГИТ

Fig. 4. Patient C. Explosive eye injury. OGI with cornea lesion (P) — type C, zone I, partial aniridia (ЧА), hyphema (Г), aphakia (А), hemophthalmos, traumatic retinal detachment, IOFB

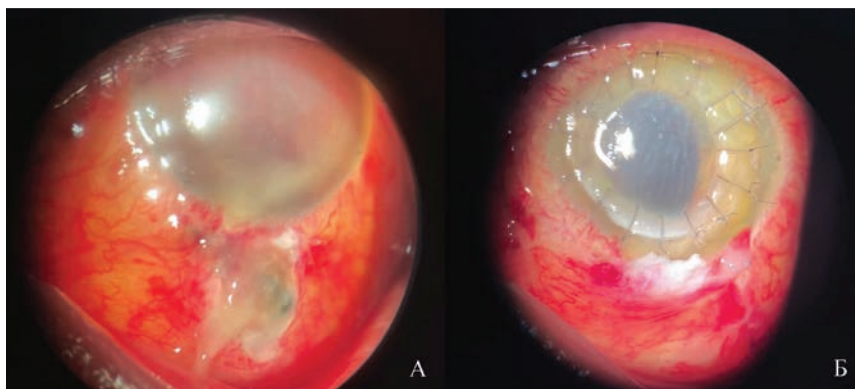


Рис. 5. Внешний вид глаза пациента до и после ОРХ в группе II: **А** — минно-взрывное ранение, состояние после проникающего склерального ранения (тип С зона III) с наличием ВГИТ и выпадением внутриглазных оболочек (после ПХО), афакия, гемофтальм, травматическая отслойка сетчатки, эндофтальмит; **Б** — состояние после ОРХ: установка временного кератопротеза, гемвитрепсектомия, удаление ВГИТ передним доступом, мембранопилинг, расправление сетчатки ПФОН с последующей заменой на силиконовое масло, сквозная кератопластика. Трансплантат полупрозрачен, эпителизирован, афакия, единая камера глаза, силиконовая тампонада витреальной полости. Острота зрения 0 (ноль). Срок наблюдения 23 дня

Fig. 5. Appearance of the patient group II eye up to and after ORS: **A** — explosive eye injury, penetrating scleral wound (type C, zone III) with IOFB and (after primary surgery treatment), aphakia, hemophthalmos, traumatic retinal detachment, endophthalmitis; **B** — status after ORS: temporary keratoprotesis implantation, hemvitrepssectomy, IOFB removal through anterior access, membrane peeling, retina expansion with PFC and subsequent silicon oil tamponade, penetrating keratoplasty. Graft is translucent, totally epithelized, aphakia, single eye cavity, silicone tamponade. Visual acuity 0 [zero]. Period of observation is 23 days

В 2 случаях удалось провести внутрикапсульную имплантацию интраокулярной линзы после удаления травматической катаракты, во всех остальных случаях в связи с несостоятельностью капсульного мешка или на фоне существовавшей ранее афакии сформирована единая камера глаза (76,92 %), во всех случаях заполненная силиконовым маслом к моменту выписки пациента из стационара. В 69,23 % фиксацию трансплантата выполняли с помощью узловых швов.

Среднее количество перенесенных вмешательств на исследуемых глазах составило $3,00 \pm 1,48$ и варьировало от 2 до 7.

В раннем послеоперационном периоде максимально скорректированная острота зрения изменялась от нуля (30,77 %) до 0,3, средняя составила $0,08 \pm 0,11$. Острота зрения с коррекцией, превышающая 0,03, была зафиксирована почти в половине случаев (46,15 %), а 0,1 — в 38,46 % случаев. Показатели пациентов I группы по зрительным функциям достоверно превосходили таковые у II группы ($p = 0,018$).

В большинстве случаев на момент выписки состояние трансплантата было полупрозрачным (92,3 %) и только в 1,92 % случаев — прозрачным. Средние сроки эпителизации трансплантата составили $17,66 \pm 8,69$ суток (от 4 до 30 дней) и достоверно отличались от показателя в I группе ($p = 0,014$). Внешний вид глаза до и после ОРХ в группе II можно оценить на рисунке 5.

Для выявления факторов, позволяющих прогнозировать сохранность предметного зрения у пациентов с открытой травмой глаза, перенесших кератопластику в комплексе с витреоретинальными вмешательствами, проведен корреляционный анализ. Наибольшей степенью достоверной зависимости с низкой остротой зрения являлся факт наличия афакии (единой камеры глаза), коэффициент корреляции составил $R = 0,63$ ($R^2 = 0,60$). Чуть меньшая обратная зависимость наблюдалась между предоперационным уровнем электрической чувствительности, остротой зрения до операции и исходом зрительных функций, когда коэффициент корреляции равнялся $R = -0,54$ и $R = 0,49$ соответственно. С величиной критической частоты слияния мельканий фосфена зависимость была заметно менее выражена ($R = -0,38$). Количество проведенных хирургических вмешательств также оказывало негативное влияние на функциональные результаты лечения ($R = -0,42$). Прогноз ухудшался

с возрастом пациента ($R = -0,43$). Фактор наличия отслойки сетчатки на дооперационном этапе большого значения не имел, так же как и срок эпителизации трансплантата. Ввиду того что пациенты с эндофтальмитом имели на дооперационном этапе амавроз, мы удалили этот параметр из корреляционного анализа, оставив только показатель остроты зрения.

При сравнении показателей пациентов I и II групп следует отметить, что наличие тяжелого воспалительного процесса в переднем сегменте глаза, в том числе угроза перфорации роговицы, как показание к кератопластике дает лучший прогноз в отношении сохранения предметного зрения у пациента, чем при наличии открытой травмы глаза в анамнезе ($p = 0,018$). Это объясняется сохранностью анатомических структур заднего отрезка глазного яблока и функций сетчатки и зрительного нерва, подтвержденных данными электрофизиологических исследований на дооперационном этапе.

Открытая боевая травма глаза характеризуется массивными повреждениями всех структур глаза, и в исходе хирургического лечения у пациентов зачастую наблюдается формирование единой камеры глаза, повреждение сетчатки, сосудистой оболочки и зрительного нерва, в том числе на фоне эндофтальмита, что препятствует достижению хорошего функционального результата лечения. На этапах медицинской эвакуации глаза таких пациентов подвергались неоднократным хирургическим вмешательствам.

Кроме того, пациенты II группы в 46,15 % случаев имели амавроз парного глаза (в том числе при утрате как органа) или его острота зрения составляла менее 0,03 (23,08 %), что определяет высокую значимость проводимого хирургического лечения и реабилитации.

Выводы

Анатомический и функциональный результат кератопластики как элемента ОРХ, проводимой на этапах хирургического лечения боевой травмы глаза, зависит в первую очередь от характера патологии глазного яблока. Наличие воспалительных процессов с перфорацией роговой оболочки или ее угрозой при сохранности глуболежащих глазных структур характеризуются лучшим функциональным прогнозом, чем ОТГ.

Многочисленные хирургические вмешательства при тяжелой открытой травме глаза с наличием внутриглазных инородных тел, повреждением световоспринимающих и светопроводящих структур, подтвержденными низкими электрофизиологическими показателями, дают в исходе формирование единой камеры глаза, заполненной заменителями стекловидного тела, значительно ухудшающими функциональный прогноз лечения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Куликов А.Н. — окончательное утверждение рукописи;
Чурашов С.В. — окончательное утверждение рукописи, разработка и дизайн исследования, редактирование текста;
Даниленко Е.В. — разработка и дизайн исследования, получение и анализ данных, написание текста;
Воронков П.С. — получение и анализ данных, редактирование текста;
Головнева Э.С. — получение и анализ данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Куликов АН, Чурашов СВ, Гайдук КЮ, Павлов ВА, Сухинин МВ, Курносое ВЕ. Организация оказания помощи раненым офтальмологического профиля в современных вооруженных конфликтах: состояние и перспективы. Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н.Бурденко. 2022;4:24–30. Kulikov AN, Churashov SV, Gaiduk KYu, Pavlov VA, Sukhinin MV, Kurnosov VE. Organization of eye care in modern armed conflicts: state and prospects. Medical bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N.Burdenko 2022;4:24–30 (In Russ.). doi: 10.53652/2782-1730-2022-3-4-24-31.
- Михин АА, Чурашов СВ, Куликов АН, Николаев СН. Современная боевая травма глаза. Структура, особенности и исходы лечения. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова 2021;16(1):132–133. Mihin AA, Churashov SV, Kulikov AN, Nikolaev SN. Modern combat eye injury: Structure, features and outcomes of treatment. Bulletin of Pirogov National medical&surgical center 2021;16(1):132–133 (In Russ.). doi: 10.25881/BPNMSC.2021.61.84.025.
- Бойко ЭВ, Чурашов СВ, Николаев СН, Леонгардт ТА. Оценка открытой травмы глаза при бинокулярных повреждениях в ходе медицинского обеспечения контртеррористической операции на Северном Кавказе. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2011;2(34):188–191. Boiko EV, Churashov SV, Nikolaev SN, Leongardt TA. Assessment of open eye injury in binocular trauma during medical support of a counter-terrorist operation in the North Caucasus. Bulletin of the Russian Medical Military Academy. 2011;2(34):188–191 (In Russ.).
- Дронов ММ. Использование кератопластики при оказании офтальмологической помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016;4:44–49. Dronov MM. Keratoplasty in ophthalmologic assistance to injured in emergencies. Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations. 2016;4:44–49 (In Russ.). doi: 10.25016/2541-7487-016-0-4-44-49.
- Чурашов СВ, Куликов АН, Сосновский СВ. О причинах неудач многоэтапной оптико-реконструктивной витреоретинальной хирургии при тяжелой открытой травме глаз. Современные технологии в офтальмологии. 2016;3(11):122–126. Churashov SV, Kulikov AN, Sosnovskiy SV. On the causes of failures of multi-stage opto-reconstructive vitreoretinal surgery in severe open eye injury. Modern technologies in ophthalmology. 2016;3(11):122–126 (In Russ.).
- Yang S, Jiang T. Vitrectomy combined with silicone oil tamponade in the treatment of severely traumatized eyes with the visual acuity of no light perception. International journal of ophthalmology. 2013;6(2):198–203. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2013.02.18.
- Loporchio D, Mukkamala L, Gorukanti K, Zarbin M, Langer P, Bhagat N. Intraocular foreign bodies: A review. Surv Ophthalmol. 2016 Sep-Oct;61(5):582–596. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.03.005.
- Li KX, Durrani AF, Zhou Y, Zhao PY, Tannen BL, Mian SI, Musch DC, Zacks DN. Outcomes of penetrating keratoplasty after open globe injury. Cornea. 2022;41(11):1345–1352. doi: 10.1097/ICO.0000000000002918.
- Jablonski M, Winiarczyk M, Biela K, Bielinski P, Jasielska M, Batalia J, Mackiewicz J. Open Globe Injury (OGI) with a Presence of an Intraocular Foreign Body (IOFB)—Epidemiology, Management, and Risk Factors in Long Term Follow-Up. Journal of clinical medicine. 2023;12:190. doi: 10.3390/jcm12010190.
- Zhang Y, Kang X, Wu Q, Zheng Z, Ying J, Zhanget M. Explosive eye injuries: characteristics, traumatic mechanisms, and prognostic factors for poor visual outcomes. Military Medical Research. 2023;10:3. doi: 10.1186/s40779-022-00438-4.
- Нарца М, Веса С, Никоара С. Visual outcomes and prognostic factors of traumatic endophthalmitis treated by pars plana vitrectomy: 11 years retrospective analysis. Journal of clinical medicine. 2023;12:502. doi: 10.3390/jcm12020502.
- Ung C, Stryjowski TP, Elliott D. Indications, Findings, and Outcomes of Pars Plana Vitrectomy after Open Globe Injury. Ophthalmol Retina. 2020 Feb;4(2):216–223. doi: 10.1016/j.oret.2019.09.003.
- Злобин ИА, Чурашов СВ, Куликов АН, Чирский ВС, Черныш ВФ, Гаврилюк ИО. Выбор тактики хирургического лечения сосудистых белых на основе импрессионной цитологии. Российский офтальмологический журнал. 2022;15(2):61–68. Zlobin IA, Churashov SV, Kulikov AN, Chirsky VS, Chernysh VF, Gavriluk IO. Choosing the tactics of surgical treatment of vascular leukomas based on impression cytology. Russian Ophthalmology Journal. 2022;15(2):61–68 (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2022-15-2-supplement-61-68.
- Чурашов СВ, Злобин ИА, Черныш ВФ, Малафеева АЮ. Диагностика лимбальной недостаточности на глазах с тотальными сосудистыми белыми методом импрессионной цитологии. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2021;16(1):112–114. Churashov SV, Zlobin IA, Chernysh VF, Malafeeva AYU. Diagnosis of limbal stem cells deficiency in eyes with total vascular bellams by impression cytology. Bulletin of Pirogov National medical&surgical center. 2021;16(1):112–114 (In Russ.). doi: 10.25881/BPNMSC.2021.29.11.020.
- Чурашов СВ, Черныш ВФ, Злобин ИА, Рудько АС. О возможностях импрессионной цитологии как метода оценки фенотипа эпителия белма роговицы при решении вопроса о показаниях к оптической кератопластике. Современные технологии в офтальмологии. 2016;3:32–36. Churashov SV, Chernysh VF, Zlobin IA, Rud'ko AS. On the possibilities of impression cytology as a method for assessing the phenotype of the epithelium of corneal leukoma when deciding on indications for optical keratoplasty. Modern technologies in ophthalmology. 2016;3:32–36 (In Russ.).
- Гаврилюк ИО, Куликов АН, Черныш ВФ, Чурашов СВ, Злобин ИА. Усовершенствование методики подготовки препаратов эпителия роговицы для импрессионной цитологии с целью витальной оценки его фенотипа в эксперименте. Современные технологии в офтальмологии. 2017;4:55–57. Gavriluk IO, Kulikov AN, Chernysh VF, Churashov SV, Zlobin IA. Improvement of the method of preparation of corneal epithelium preparations for impression cytology for the purpose of vital evaluation of its phenotype in an experiment. Modern technologies in ophthalmology. 2017;4:55–57 (In Russ.).
- Гаврилюк ИО, Куликов АН, Кузнецова АЮ, Гаврилюк ВН, Чурашов СВ, Черныш ВФ. Способ приготовления аутологичного двухкомпонентного фибринового клея. Патент RU 2704256 C1, 25.10.2019. Gavriluk IO, Kulikov AN, Kuznetsova AYU, Gavriluk VN, Churashov SV, Chernysh VF. Method of preparation of autologous two-component fibrin glue. RU 2704256 C1, 25.10.2019 (In Russ.).
- Малафеева АЮ, Гаврилюк ИО, Самусенко ИА, Куликов АН. Оригинальный двухкомпонентный аутофибриновый клей для фиксации амниотической мембраны к строме роговицы в эксперименте. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова, 2021;16(1):108–111. doi: 10.25881/BPNMSC.2021.10.55.019. Malafeeva AYU, Gavriluk IO, Samusenko IA, Kulikov AN. Original two-component autofibrin glue for fixing the amniotic membrane to the cornea stroma in the experiment. Bulletin of Pirogov National medical&surgical center. 2021;16(1):108–111 (In Russ.). doi: 10.25881/BPNMSC.2021.10.55.019.
- Пирогов ЮИ. Клинико-иммунологическое обоснование применения иммунокорректоров при кератопластике. Офтальмохирургия и терапия. 2001;1:59–62. Pirogov Yul. Clinical and immunological support of immunocorrectors usage in keratoplasty. Ophthalmic surgery and therapy. 2001;1:59–62 (In Russ.).
- Пирогов ЮИ, Дронов ММ, Першин КБ, Паншинова НФ, Азербаев ТЭ, Першин ББ. Обзор литературы. Состояние иммунитета при заболеваниях, травмах и трансплантации роговицы. Офтальмохирургия и терапия. 2002;2:29–48. Pirogov Yul, Dronov MM, Perchin KB, Panchinova NF, Aserbaev TE, Perchin BB. Literature review, immune status during diseases, traumas and cornea transplantations. Ophthalmosurgery & therapy. 2002;2:29–48 (In Russ.).

21. Куликова ИГ, Слепова ОС, Миронкова ЕА, Макаров НП, Кутушева АЭ, Ковалева ЛА. Роль (суб)популяционного дисбаланса лимфоцитов крови в развитии системной органоспецифической сенсибилизации при воспалительной и посттравматической патологии глаз. Российский офтальмологический журнал. 2013;4:71–75. Kulikova IG, Slepova OS, Mironkova EA, Makarov PV, Kugusheva AE, Kovaleva LA. The Role of (sub)populational imbalance of blood lymphocytes in the development of systemic organ-specific sensitization in inflammatory and posttraumatic eye diseases. Russian Ophthalmological Journal. 2013;4:71–75 (In Russ.).
22. Гундорова РА, Илуридзе СЛ, Макаров ПВ, Данилова ДЮ, Балаян ТГ. Иммунологические критерии прогноза кератопластики при бельмах различной этиологии. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2011;11(2):28–31. Gundorova RA, Iluridze SL, Makarov PV, Danilova DYU, Baloyan TG. Immunological criteria for keratoplasty prognosis at leukomas of different etiology. Cataract and refractive surgery. 2011;11(2):28–31 (In Russ.).
23. Поромонова ИЮ, Мисюн ФА. Современные направления в лечении язвенных кератоувеитов. Офтальмохирургия и терапия. 2005;5(1):8–13. Poromnova IYu, Misjun FA. Modern directions in treatment of ulcerative keratouveitis. Ophthalmosurgery & therapy. 2005;5(1):8–13 (In Russ.).
24. Пастный АТ, Осочук АС. Молекулярно-биологические и клеточные механизмы реакции отторжения аллотрансплантата и её подавление. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2020;1:6–11. doi: 10.14427/jipai.2020.1.6. Shchastniy AT, Osochuk AS. Molecular-biological and cellular mechanism of allograft rejection reaction and its suppression. Immunopathology, allergology, infectology. 2020;1:6–11. doi: 10.14427/jipai.2020.1.6.
25. Кун Ф. Травматология глазного яблока. М.: Логосфера; 2011:556.. Kuhn F. Ocular traumatology. Moscow: Logosfera; 2011:556.
26. Волков ВВ. Открытая травма глаза: монография. М.: ВМедА; 2016:280. Volkov VV. Open eye injury: monograph. Moscow: Medical Military Academy; 2016:280.
27. Алексеева ИБ, Куликов АН, Ченцова ЕВ. Открытая травма глаза: клиника, диагностика, лечение: клинические рекомендации Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов». М.: МНИИ ГБ им. Гельмгольца, 2017. Alekseeva IB, Kulikov AN, Chentsova EV. Open eye injury: clinic, diagnosis, treatment: clinical recommendations of the All-Russian public Organization "Association of Ophthalmologists". Moscow: Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 2017 (In Russ.).
Куликов, Чурашов, Даниленко, Воронков Павел Сергеевич, Головнева Эмма Сергеевна

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации
Чурашов Сергей Викторович
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
им. В.В. Волкова
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

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

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации
Воронков Павел Сергеевич
начальник отделения клиники офтальмологии им. В.В. Волкова
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации
Головнева Эмма Сергеевна
клинический ординатор кафедры офтальмологии им. В.В. Волкова
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Medical Military Academy named after S.M. Kirov
Kulikov Aleksei N.
MD, professor, head of the Ophthalmology department named after V.V. Volkov
Akademician Lebedev str., 6, Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation

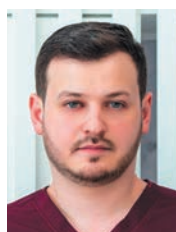
Medical Military Academy named after S.M. Kirov
Churashov Sergei V.
MD, professor in Ophthalmology department named after V.V. Volkov
Akademician Lebedev str., 6, Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation

Medical Military Academy named after S.M. Kirov
Danilenko Ekaterina V.
PhD, head of the Urgent care department in ophthalmology clinic
Akademician Lebedev str., 6, Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation

Medical Military Academy named after S.M. Kirov
Voronkov Pavel S.
head of the Department in ophthalmology clinic
Akademician Lebedev str., 6, Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation

Medical Military Academy named after S.M. Kirov
Golovneva Emma S.
postgraduate
Akademician Lebedev str., 6, Saint-Petersburg, 194044, Russian Federation

Клинические особенности при проникающих ранениях глаза с инородным телом, осложненных развитием эндофтальмита



С.А. Абакаров



И.А. Лоскутов

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 123007, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):74–81

Цель: изучить клинические особенности при проникающих ранениях глаза с инородным телом, осложненных развитием эндофтальмита. **Пациенты и методы.** В ретроспективное исследование были включены 68 человек (68 глаз) с проникающим ранением и инородным телом глаза, из них 91,2 % мужчин и 8,8 % женщин, средний возраст — 50,00 [32,00; 60,00] лет. Пациенты были разделены на 2 группы: с эндофтальмитом — 24 пациента, без эндофтальмита — 44. Всем пациентам проводились стандартные офтальмологические методы обследования. **Результаты.** Возраст пациентов с эндофтальмитом был достоверно больше по сравнению с пациентами без воспаления — 51,50 [46,25; 63,25] года и 36,50 [31,25; 58,50] года соответственно ($p = 0,0446$). В первые сутки после получения травмы за медицинской помощью обратились лишь 25 % пациентов ($p = 0,0071$). У пациентов с эндофтальмитом по данным биомикроскопии при поступлении достоверно чаще отмечались отек век ($p < 0,0001$), гнойное отделяемое ($p < 0,0001$), тотальная гифема ($p = 0,029$), гипопион ($p < 0,0001$), отек радужки ($p < 0,0001$), наличие фибрина в стекловидном теле ($p = 0,0014$), а также его деструкция ($p = 0,0005$). У 87,5 % пациентов с эндофтальмитом отсутствовал рефлекс с глазного дна ($p = 0,0105$), а у 25 % пациентов с воспалением имело место повышение внутриглазного давления ($p = 0,0019$). Фангоэмульсификация катаракты выполнена в 91,7 % случаев у пациентов с эндофтальмитом ($p < 0,0001$), в 87,5 % случаев в данной группе потребовалось проведение витрэктомии ($p = 0,0098$), в 12,5 % — энуклеации глаза ($p = 0,0165$) и в 12,5 % — эвисцерации ($p = 0,0165$). Бактериальный посев содержимого из раны у пациентов с эндофтальмитом в 100 % случаев выявил грамположительную микрофлору. Между группами отмечались достоверные различия в применяемой интравитреальной, системной и субконъюнктивальной антибиотикотерапии. **Заключение.** Пациенты с проникающим ранением глаза и инородным телом, осложненным развитием эндофтальмита, характеризуются более тяжелым объективным статусом с признаками воспаления, выраженным повреждением глаза и его структур.

Ключевые слова: проникающее ранение глаза, инородное тело, посттравматический эндофтальмит

Для цитирования: Абакаров С.А., Лоскутов И.А. Клинические особенности при проникающих ранениях глаза с инородным телом, осложненных развитием эндофтальмита. *Офтальмология*. 2024;21(1):74–81. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-74-81>

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

Конфликт интересов отсутствует.



Clinical Features of Patients with Penetrating Eye Injury and Foreign Body Complicated by Endophthalmitis

S.A. Abakarov, I.A. Loskutov

M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 123007, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):74–81

Purpose: to study the clinical features of patients with penetrating eye injury and foreign body, complicated by endophthalmitis. **Methods.** 68 patients (68 eyes) with penetrating injury and ocular foreign body were included in the retrospective study, including 91.2 % males and 8.8 % females. The mean age was 50.00 [32.00; 60.00] years. The patients were divided into 2 groups: with endophthalmitis — 24 patients, without inflammation — 44 patients. All patients underwent standard ophthalmologic methods of examination. **Results.** The age of patients with endophthalmitis was significantly greater compared to patients without inflammation — 51.50 [46.25; 63.25] years and 36.50 [31.25; 58.50] years, respectively ($p = 0.0446$). In the first day after injury, only 25 % of patients asked for medical care ($p = 0.0071$). In patients with endophthalmitis according to biomicroscopy data on admission the following were significantly more frequent: eyelid edema ($p < 0.0001$), purulent discharge ($p < 0.0001$), total hyphema ($p = 0.029$), hypopyon ($p < 0.0001$), iris edema ($p < 0.0001$), fibrin in vitreous body ($p = 0.0014$), as well as its destruction ($p = 0.0005$). 87.5 % of patients with endophthalmitis showed absence of fundus reflex ($p = 0.0105$), and 25 % of patients with inflammation showed increased intraocular pressure ($p = 0.0019$). In patients with endophthalmitis, surgical treatment was performed: cataract phacoemulsification in 91.7 % of patients ($p < 0.0001$), vitreoectomy in 87.5 % ($p = 0.0098$), enucleation of the eye in 12.5 % ($p = 0.0165$) and evisceration in 12.5 % ($p = 0.0165$). Bacterial culture in patients with endophthalmitis revealed Gram-positive microflora in 100 % of cases. There were also significant differences between the groups in the intravitreal, systemic and subconjunctival antibiotic therapy used. **Conclusion.** Patients with penetrating eye injury and foreign body, complicated by endophthalmitis, are characterized by more signs of inflammation, pronounced damage to the eye and its structures.

Keywords: penetrating eye injury, foreign body, post-traumatic endophthalmitis

For citation: Abakarov S.A., Loskutov I.A. Clinical Features of Patients with Penetrating Eye Injury and Foreign Body Complicated by Endophthalmitis. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):74–81. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-74-81>

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

There is no conflict of interests.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее тяжелым видом открытой травмы глаза с неблагоприятным прогнозом является проникающее ранение (ПР), которое сопровождается частичной или полной утратой зрительных функций, а также возможной инвалидизацией [1]. Для ПР характерно зияние раны, высокий риск расхождения ее краев, выпадение внутриглазного содержимого. Нарушение целостности оболочек глаза и проникновение в его структуры инородного тела (ИТ) сопряжены с контаминацией раны микробной флорой, что обуславливает высокий риск инфекционных осложнений, развитие эндофтальмита и панеофтальмита [2, 3].

Достаточно редким и в то же время тяжелым осложнением ПР является эндофтальмит, который характеризуется воспалением внутренних оболочек глаза [4]. Сокращение сроков госпитализации и начала лечения в условиях специализированного офтальмологического отделения с возможностью проведения экстренного хирургического лечения позволяет существенно улучшить результаты лечения, снизить риск развития тяжелых осложнений [5–7] и в той или иной степени сохранить зрительные функции у пациентов с посттравматическим эндофтальмитом (ПТЭ) [8]. Однако, несмотря на значительные достижения диагностических и лечебных методик, ПТЭ по-прежнему имеет неблагоприятный прогноз [1, 9].

В связи с этим понимание клинических особенностей и определение оптимальных подходов к лечению данного осложнения имеют большое практическое значение для сохранения зрения и качества жизни пациентов.

Цель — изучить клинические особенности при проникающих ранениях глаза с инородным телом, осложненных развитием эндофтальмита.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ретроспективное исследование были включены 68 пациентов (68 глаз) с ПР и ИТ глаза, находившихся на стационарном лечении на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ) в период с 2018 по 2022 г. Средний возраст пациентов составил 50,00 [32,00; 60,00] лет, из них 91,2 % ($n = 62$) мужчин и 8,8 % ($n = 6$) женщин. В 100 % случаев у пациентов отмечался односторонний характер поражения. В день получения травмы глаза за медицинской помощью обратились 47,1 % ($n = 36$) пациентов, в 52,9 % случаев ($n = 32$) пациенты обращались через 24 часа и позже.

Для дальнейшего анализа пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от развития ПТЭ. В группу с эндофтальмитом вошли 24 человека (35,3 %), а в группу без воспаления — 44 (64,7 %). Всем пациентам

S.A. Abakarov, I.A. Loskutov

Contact information: Abakarov Sapiulla A. boss@limesmedia.ru

Clinical Features of Patients with Penetrating Eye Injury and Foreign Body...

при поступлении проводилось стандартное офтальмологическое обследование: авторефрактометрия (HRK-7000A, Huvitz, Корея); визометрия (Huvitz ССР-3100, Корея и таблиц Головина — Сивцева в стандартных условиях освещенности); пахиметрия и пневмотонометрия (TRK-1P, Торсон, Япония); тонометрия на портативном тонометре (iCare ic100, iCare, Финляндия) — при невозможности выполнения пневмотонометрии; биомикроскопия (SL 115 Classic, Carl Zeiss, Германия) для детального изучения структур переднего сегмента глаза; офтальмоскопия с использованием трехзеркальной линзы Гольдмана (Ocular instruments, США), бесконтактной линзы 60D (Volk, США); бесконтактная биометрия глаза для расчета оптической силы ИОЛ (ZEISS IOLMaster 500, Carl Zeiss, Германия).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения Excel 2019 («Microsoft») и JMP Pro 17 (SAS, США). Для проверки распределения количественных показателей на нормальность применялся критерий Шапиро — Уилка. Количественные показатели с распределением, отличным от нормального, описывались в виде медианы и межквартильного размаха Me [Q25 %; Q75 %]. Качественные признаки представлены в виде абсолютного значения (n) и частот выявления признака (%). Сопоставления двух групп по числовым показателям осуществлялись с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Достоверность различия между изучаемыми группами для качественных показателей выполнялась с использованием критерия χ^2 -квадрат Пирсона или точного критерия Фишера для малых выборок в случае независимых групп, и на основе метода МакНеймера в случае зависимых групп. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты с ПР глаза и ПТЭ были достоверно старше по сравнению с пациентами без эндофтальмита — 51,50 [46,25; 63,25] года и 36,50 [31,25; 58,50] года соответственно ($p = 0,0446$). Большинство пациентов (59,1 %), у которых не было отмечено развитие ПТЭ, обращались за медицинской помощью в первые сутки после получения травмы, тогда как пациенты с эндофтальмитом — лишь в 25 % случаев. Между группами была определена статистически значимая разница ($p = 0,0071$). Однако медиана дней, прошедших с момента получения травмы до госпитализации, в обеих группах была сопоставима: у пациентов с ПТЭ — 2,50 [1,75; 3,50] дня, у пациентов без ПТЭ — 2,00 [1,00; 8,00] дня ($p = 0,8447$).

На рисунке 1 представлены данные объективного осмотра век и конъюнктивы пациентов изучаемых групп. У большинства пациентов с ПТЭ отмечалось наличие отека века ($p < 0,0001$), у четверти — гиперемии века ($p = 0,0767$). По частоте выявления смешанной инъекции глазного яблока и хемоза конъюнктивы группы оказались сопоставимы. Наличие гнойного отделяемого отмечалось у 75 % пациентов с ПТЭ ($p < 0,0001$).

Параметры состояния склеры, роговицы и передней камеры глаза представлены в таблице 1. Тотальная гифема отмечалась у 70,8 % больных в группе пациентов с ПТЭ, что достоверно отличалось от группы пациентов без эндофтальмита ($p = 0,029$). У всех пациентов с ПТЭ имел место гипопион ($p < 0,0001$), медиана высоты уровня гноя составила 3,00 [2,00; 3,00] мм.

Состояние радужной оболочки и передней камеры глаза описаны в таблице 2. При поступлении в стационар

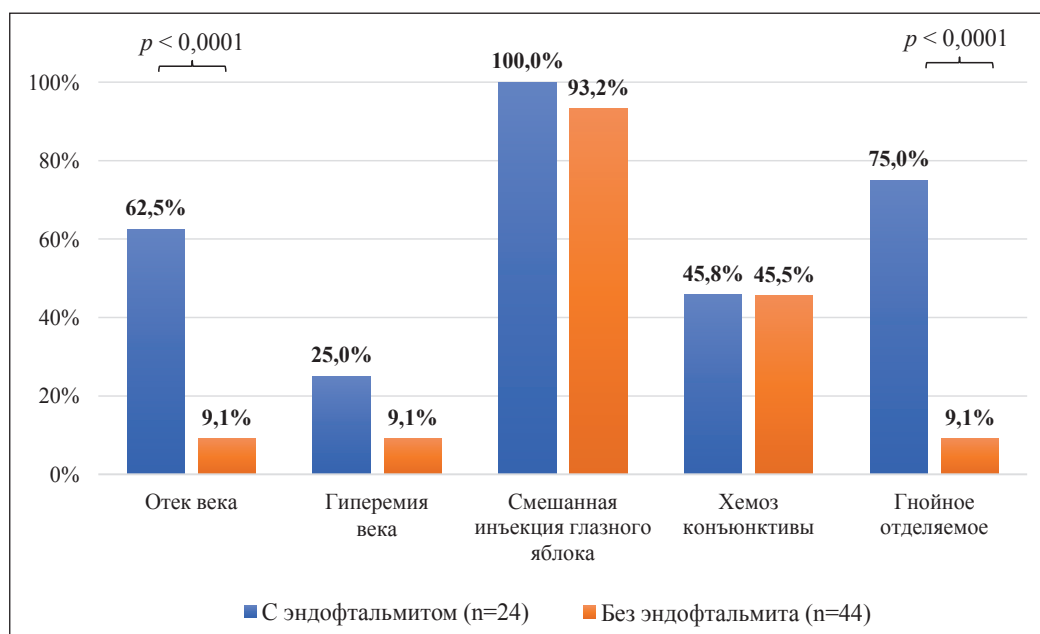


Рис. 1. Данные биомикроскопии век и конъюнктивы пациентов изучаемых групп при первичном осмотре

Fig. 1. Eyelid and conjunctiva biomicroscopy data of the studied groups at the initial examination

Таблица 1. Состояние склеры, роговицы и передней камеры глаза у пациентов изучаемых групп при первичном осмотре и при выписке из стационара**Table 1.** Status of sclera, cornea and anterior chamber in patients of the studied groups at initial examination and at hospital discharge

Показатель / Scor	При поступлении / At initial examination			При выписке / At hospital discharge		
	С ПТЭ / With PTE (n = 24)	Без ПТЭ / Without PTE (n = 44)	p	С ПТЭ / With PTE (n = 24)	Без ПТЭ / Without PTE (n = 44)	p
Отек / Edema	18 (75,0)	35 (79,6)	0,6657	15 (62,5)	34 (77,3)	0,1945
Гнойный инфильтрат / Purulent discharge	3 (12,5)	0 (0,0)	0,0165	0 (0,0)	0 (0,0)	—
Десцеметит / Descemetite	6 (25,0)	8 (18,2)	0,5064	12 (50,0)	16 (36,4)	0,2749
Преципитаты / Precipitates	3 (12,5)	3 (6,8)	0,4299	0 (0,0)	0 (0,0)	—
Состояние передней камеры / Anterior chamber status						
Глубокая / Deep	3 (12,5)	0 (0,0)	0,0106	12 (50,0)	22 (50,0)	0,0140
Средней глубины / Medium	9 (37,5)	20 (45,5)		3 (12,5)	18 (40,9)	
Мельче средней / Quiet	9 (37,5)	8 (18,2)		0 (0,0)	0 (0,0)	
Отсутствует / Absence	3 (12,5)	16 (36,4)		9 (37,5)	4 (9,1)	
Тотальная гипемиа / Total hyphema	17 (70,8)	19 (43,2)	0,029	0 (0,0)	0 (0,0)	—
Гипопион / Hyphema	24 (100)	12 (27,3)	<0,0001	3 (12,5)	0 (0,0)	0,0165

Таблица 2. Состояние радужки и хрусталика у пациентов изучаемых групп при первичном осмотре и при выписке из стационара**Table 2.** Iris and lens in patients of the studied groups at initial examination and at hospital discharge

Показатель / Scor	При поступлении / At initial examination			При выписке / At hospital discharge		
	С ПТЭ / With PTE (n = 24)	Без ПТЭ / Without PTE (n = 44)	p	С ПТЭ / With PTE (n = 24)	Без ПТЭ / Without PTE (n = 44)	p
Субатрофия радужки / Iris subatrophy	0 (0,0)	7 (15,9)	0,0459	0 (0,0)	7 (15,9)	0,0459
Отек радужки / Iris edema	12 (50,0)	0 (0,0)	<0,0001	15 (62,5)	8 (18,2)	0,0002
Неправильная форма зрачка / Discreet pupil shape	0 (0,0)	3 (6,8)	0,1907	3 (12,5)	8 (18,2)	0,5432
Выщелочность пигментной каймы / Pigmented border leaching	0 (0,0)	4 (9,1)	0,1279	0 (0,0)	4 (9,1)	0,1279
Нарушение фотореакции / Photoreaction disorder	6 (25,0)	14 (31,8)	0,5554	12 (50,0)	10 (22,7)	0,0216
Помутнение хрусталика / Clouding of the lens	15 (62,5)	25 (56,8)	0,6491	6 (12,5)	7 (34,1)	0,5197
Афакия / Aphakia	0 (0,0)	0 (0,0)	—	9 (37,5)	18 (40,9)	0,7836
Дефект передней капсулы / Anterior capsule defect	3 (12,5)	4 (9,1)	0,6908	3 (12,5)	0 (0,0)	0,0165

в группе пациентов с ПТЭ в половине случаев отмечались признаки отека радужки ($p < 0,0001$), сохранявшегося и на момент выписки из стационара.

Объективная оценка состояния стекловидного тела (СТ) представлена на рисунке 2. Для пациентов с ПТЭ была характерна более высокая частота выявления фибрина в структурах СТ ($p = 0,0014$), а также признаков его деструкции ($p = 0,0005$).

Отсутствие рефлекса с глазного дна при первичном осмотре отмечалось у 87,5 % ($n = 24$) пациентов с ПТЭ, тогда как в группе пациентов без эндофтальмита — в 43,2 % ($n = 19$) случаев ($p = 0,0105$).

У четверти пациентов с ПТЭ отмечалось повышение уровня

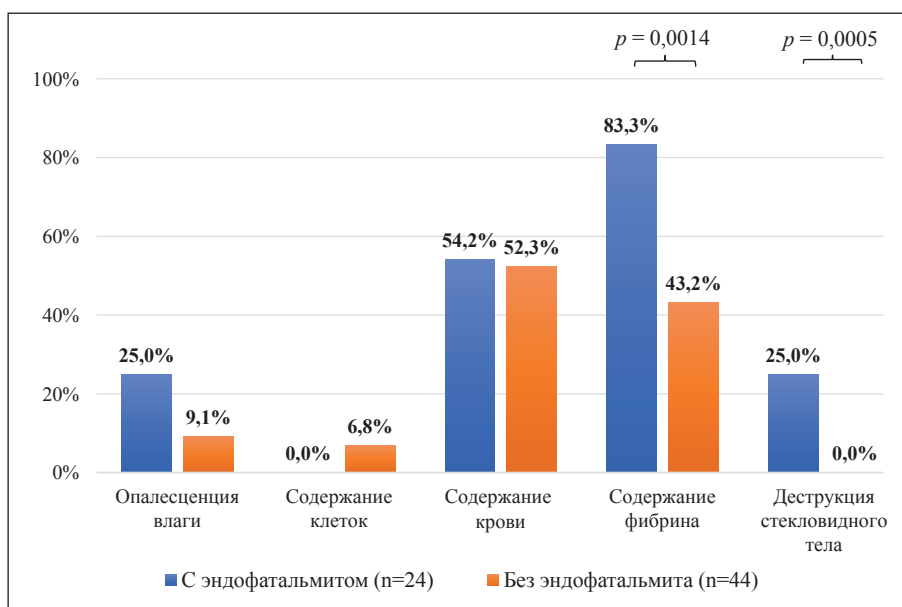
**Рис. 2.** Данные оценки состояния стекловидного тела пациентов изучаемых групп при первичном осмотре**Fig. 2.** Data of vitreous body assessment in patients of the studied groups at the initial examination

Таблица 3. Исследование светового рефлекса сетчатки у пациентов изучаемых групп при первичном осмотре и при выписке из стационара**Table 3.** Pupillary light reflex in patients of the studied groups at initial examination and at hospital discharge

Показатель / Score	При поступлении / At initial examinatio			При выписке / At hospital discharge		
	С ПТЭ / With PTE (n = 24)	Без ПТЭ / Without PTE (n = 44)	p	С ПТЭ / With PTE (n = 24)	Без ПТЭ / Without PTE (n = 44)	p
Рефлекс отсутствует / No reflex	21 (87,5)	19 (43,2)	0,0105	3 (12,5)	8 (18,2)	0,7990
Розовый рефлекс / Light reflex	3 (12,5)	17 (38,6)		15 (62,5)	29 (65,9)	
Тускло-розовый рефлекс / Sluggish reflex	0 (0,0)	8 (18,2)		6 (25,0)	7 (15,9)	

внутриглазного давления, а гипотония встречалась статистически значимо реже ($p = 0,0019$) (рис. 3).

Объем выполненного хирургического вмешательства представлен в таблице 4. Всем пациентам была выполнена первичная хирургическая обработка (ПХО) глаза, факоемульсификация катаракты (ФЭК) — в 91,7 % случаев у пациентов с ПТЭ, а в группе без эндофтальмита — лишь в 18,2 % ($p < 0,0001$). В группе с ПТЭ достоверно чаще проводили витреоректомию ($p = 0,0098$). У 12,5 % ($n = 3$) пациентов с ПТЭ была выполнена энуклеация глазного яблока и у 12,5 % ($n = 3$) — эквисцерация ($p < 0,05$). Изучаемые группы статистически значимо различались между собой по частоте наложения склеральных швов ($p = 0,0001$) и длине раны ($p = 0,0078$), однако по количеству швов на 1 см² обе группы оказались сопоставимы ($p = 0,7563$).

При бактериологическом исследовании материала путем посева из раны рост флоры отмечался у 37,5 % ($n = 9$) пациентов с ПТЭ, тогда как у пациентов без эндофтальмита посевы оказались стерильными во всех случаях ($p < 0,0001$). В группе пациентов с ПТЭ в 6 случаях была выделена культура *Staphylococcus aureus*, в 3 случаях — *Staphylococcus heamolyticus*.

Все пациенты с ПР глаза получали антибактериальную терапию (табл. 5). Пациенты с ПТЭ достоверно чаще получали ципрофлоксацин как в виде субконъюнктивальных инъекций ($p = 0,0378$), так и в качестве системной терапии ($p = 0,0035$).

Средний срок госпитализации у пациентов с ПТЭ был достоверно больше и составил 16,50 [13,00; 17,00], в то время как в группе без эндофтальмита — 8,00 [6,50; 9,75] дня ($p < 0,0001$). На фоне проведенной терапии у половины больных в группе эндофтальмита удалось достичь снижения выраженности отека

Таблица 4. Объем хирургического пособия у пациентов изучаемых групп**Table 4.** Surgical treatment in patients of the studied groups

Показатель / Score	С ПТЭ / With PTE (n = 24)	Без ПТЭ / Without PTE (n = 44)	p
ПХО / IST	24 (100,0)	44 (100,0)	1
ФЭК / PECS	22 (91,7)	8 (18,2)	<0,0001
Витреоректомия / Vitreoectomy	21 (87,5)	25 (56,8)	0,0098
Энуклеация / Enucleation	3 (12,5)	0 (0,0)	0,0165
Промывание передней камеры / Anterior chamber lavage	0 (0,0)	4 (9,1)	0,1279
Интравитреальная инъекция / Intravitreal injection	0 (0,0)	0 (0,0)	1
Повторные операции / Repeat surgery	15 (62,5)	26 (59,1)	0,7836
Эвисцерация / Evisceration	3 (12,5)	0 (0,0)	0,0165
Введение силиконового масла / Silicone oil injection	3 (12,5)	0 (0,0)	0,0165
Склеральные швы / Scleral sutures	21 (87,5)	17 (38,6)	0,0001
Длина раны / Injury length	12,00 [9,00; 12,00]	7,00 [2,00; 9,00]	0,0078
Кол-во швов на кв. см / Number of seams per sq.cm	4,00 [2,75; 6,00]	4,00 [1,75; 11,00]	0,7563

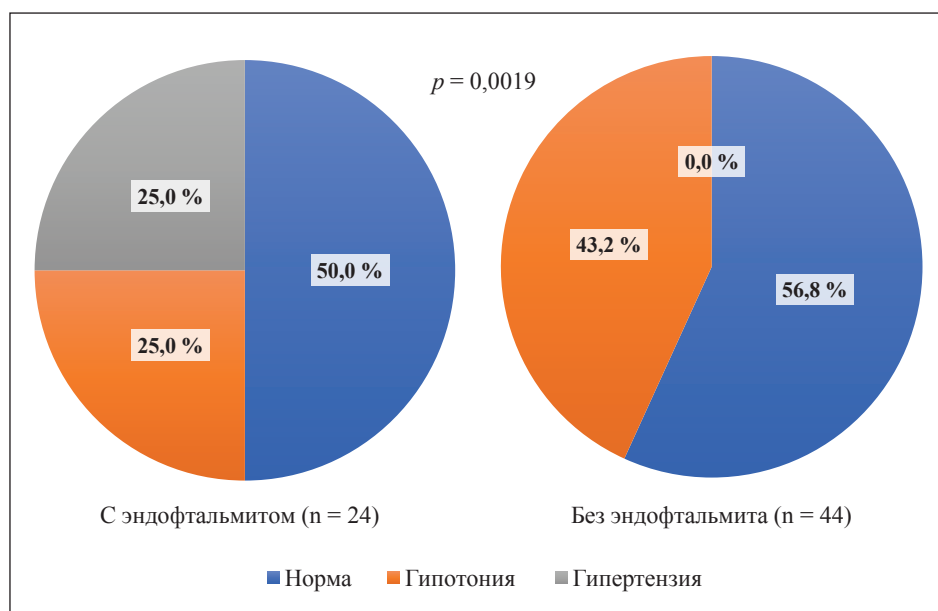
**Рис. 3.** Уровень внутриглазного давления у пациентов изучаемых групп при первичном осмотре**Fig. 3.** Intraocular pressure level in patients of the studied groups at initial examination

Таблица 5. Объем антибактериальной терапии у пациентов изучаемых групп**Table 5.** Antibiotic therapy in patients of the studied groups

Показатель / Score	С ПТЭ / With PTE (n = 24)	Без ПТЭ / Without PTE (n = 44)	p
Интравитреальные инъекции / Intravitreal injection			
Ванкомицин / Vancomycin	6 (33,3)	32 (72,7)	0,0012
Гентамицин / Gentamicin	6 (33,3)	12 (27,3)	
Амикацин / Amikacin	6 (33,3)	0 (0,0)	
Системная терапия / Systemic therapy			
Цефазолин / Cefazolin	18 (85,7)	34 (77,3)	0,6633
Цефтриаксон / Ceftriaxone	3 (14,3)	7 (15,9)	
Амикацин / Amikacin	0 (0,0)	3 (6,8)	
Метрогил / Metrogil	0 (0,0)	19 (63,3)	0,0035
Офлоксацин / Ofloxacin	6 (40,0)	8 (26,7)	
Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	9 (60,0)	3 (10,0)	
Субконъюнктивальные инъекции / Subconjunctival injections			
Амикацин / Amikacin	15 (71,4)	23 (67,7)	0,0378
Цефазолин / Cefazoli	3 (14,3)	11 (32,4)	
Ципрофлоксацин / Ciprofloxaci	3 (14,3)	0 (0,0)	
Эпibuлбарная терапия / Epibulbar therapy			
Ципрофлоксацин / Ciprofloxaci	6 (66,7)	13 (100,0)	0,1705
Моксифлоксацин / Moxifloxacin	3 (33,3)	0 (0,0)	

век и хемоза конъюнктивы ($p < 0,01$). Гнойного отделяемого при выписке не отмечалось ни у одного пациента. Во всех случаях удалось нормализовать уровень ВГД. Опалесценция влаги передней камеры сохранялась у 37,5 % ($n = 9$) пациентов с эндофтальмитом ($p = 0,5812$). Восстановление рефлекса с глазного дна отмечалось в подавляющем числе случаев ($p < 0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Травма глазного яблока является ведущей причиной односторонней слепоты в 65 % случаев и занимает третье место среди причин полной потери зрения в мире [7, 9]. Наиболее тяжелые последствия отмечаются при открытой травме, которая в 52,6 % случаев сопровождается наличием ИТ [1, 2]. Проникающие ранения глаза характеризуются высокой частотой неблагоприятных исходов и инвалидизации, в особенности при развитии такого осложнения, как эндофтальмит.

В данном исследовании ПТЭ развился в 35,3 % случаев у пациентов с ПР и ИТ. По данным литературы, данное осложнение встречается в среднем у 4–16 % пациентов с открытой травмой глаза [10, 11], при ПР частота эндофтальмита выше — в среднем 3–30 % случаев, при наличии ИТ — до 61 % [12, 13].

Согласно данным литературы, ПТЭ чаще встречается у мужчин трудоспособного возраста [14]. В ряде работ частота развития эндофтальмита при травме увеличивалась у пациентов старше 50 лет [15, 16]. В данном

исследовании эндофтальмит достоверно чаще развивался у мужчин более старшего возраста — 51,50 [46,25; 63,25] года, что соответствует данным литературы.

Важным фактором в развитии ПТЭ является продолжительность времени, которое проходит между травмой и лечением. По данным литературы, отсроченное лечение достоверно увеличивает риск развития эндофтальмита после травмы [13, 17, 18]. В данном исследовании 59,1 % пациентов, не имевших признаков эндофтальмита, обращались за медицинской помощью в первые сутки после получения травмы, тогда как пациенты с эндофтальмитом — лишь в 25 % случаев ($p = 0,0071$).

Одним из критериев тяжести поражения глаза при глазной травме является наличие или отсутствие афферентной реакции зрачка [19]. В данной работе у всех пациентов нарушение фотореакции оценивали как при поступлении, так и на момент выписки. Между двумя группами пациентов была выявлена достоверная разница по данному показателю: фотореакция отсутствовала у 50 % пациентов с ПТЭ и у 22,7 % без него ($p = 0,0216$). При анализе показателей рефлекса с глазного дна была также обнаружена статистически значимая разница между пациентами двух групп: у 87,5 % пациентов с ПТЭ отмечалось отсутствие зрачкового рефлекса, тогда как в группе без эндофтальмита — у 43,2 % ($p = 0,0105$).

Известно, что такие факторы, как выпадение глазных оболочек и пролиферация тканей, при развитии эндофтальмита играют неоднозначную роль. В исследовании М. Soheilian и соавт. предполагалось, что выпадение СТ является фактором риска развития острого посттравматического бактериального эндофтальмита [20], но в другом исследовании сообщалось, что выпадение радужки и СТ существенно не увеличивают риск развития внутриглазного воспаления [21]. В нашем исследовании у пациентов в группе с ПТЭ достоверно чаще выявлялся фибрин в структурах СТ ($p = 0,0014$) и его деструкция ($p = 0,0005$).

По мнению Н. Faghihi и соавт., гифема и выпадение радужной оболочки являются защитными факторами при развитии эндофтальмита после травмы, поскольку они блокируют проникновение микроорганизмов в глаз [22]. В нашем исследовании тотальная гифема отмечалась у 70,8 % больных в группе с ПТЭ, что было статистически значимо больше по сравнению с группой без эндофтальмита ($p = 0,029$). Оценка реакции радужной оболочки показала, что в группе больных с ПТЭ в половине случаев отмечались признаки отека радужки ($p < 0,0001$) при поступлении и на момент выписки из стационара.

Что касается вовлечения хрусталика в воспалительный процесс при травме, то данные авторов противоречивы. В ряде работ была проанализирована взаимосвязь между травматическим разрывом хрусталика и развитием эндофтальмита [12, 23, 24] и показано повышение

частоты выявления ПТЭ до 12,8–15,6 % в сравнении с 0,9–3,2 % при интактном хрусталике. Однако в более поздних работах не было отмечено, что разрушение хрусталика является фактором риска развития эндофтальмита [13, 20]. В нашей работе частота помутнения хрусталика и дефекта передней капсулы между двумя группами достоверно не различались ($p > 0,05$).

Эффективность антибиотикотерапии и ее влияние на частоту развития эндофтальмита у пациентов с травмой глаза подтверждены рядом исследований [25, 26]. Особое внимание уделяется интравитреальному введению антибиотика, что позволяет достичь высоких локальных концентраций и снизить частоту развития ПТЭ [20]. В данном исследовании интравитреальное введение антибиотика назначали только 75,0 % пациентов в группе с развившимся ПТЭ, в то время как без него — в 100 % случаев ($p = 0,0012$).

Положительные посевы при ПТЭ, по данным литературы, выявляются в среднем в 17–81 % случаев [27]. Наиболее распространенные возбудители — грамположительные организмы, такие как бациллы, стафилококки и стрептококки [28]. В данной работе при бактериологическом исследовании материала для посева из раны рост флоры отмечался у 37,5 % пациентов с ПТЭ, тогда как у пациентов без эндофтальмита посевы оказались стерильными ($p < 0,0001$). У пациентов с эндофтальмитом во всех случаях выделялись грамположительные кокки.

Что касается тактики лечения пациентов с ПР глаза и развившимся эндофтальмитом, то, по мнению G. Gokse и соавт., примерно в 90 % случаев требуется проведение витрэктомии [10]. Некоторые исследователи рекомендуют удалять СТ для профилактики при высоком риске развития эндофтальмита [29]. В данном исследовании витрэктомию у пациентов с развившимся ПТЭ проводили

достоверно чаще ($p = 0,0098$), в 87,5 % в сравнении с пациентами без развития осложнения (56,8 % случаев).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным биомикроскопии, на дооперационном этапе у пациентов с ПР глаза и ИТ, осложненными развитием эндофтальмита, отмечалась более высокая частота отека век, гнойного отделяемого конъюнктивы, гифемы, гипопиона и отека радужной оболочки. В ходе проведенного исследования удалось установить, что у пациентов с ПТЭ достоверно чаще диагностировали фибрин в структурах СТ и признаки его деструкции, при офтальмоскопии — отсутствие зрачкового рефлекса.

В исследовании показано, что пациенты с развившимся ПТЭ обращались за медицинской помощью на более позднем этапе заболевания, что также обуславливает тяжесть исходного состояния и более высокую частоту выполнения таких радикальных хирургических вмешательств, как ФЭК, витрэктомия, эвисцерация и энуклеация. Бактериальный посев содержимого из раны у пациентов с ПТЭ в 100 % случаев выявил грамположительную микрофлору.

Таким образом, эндофтальмит представляет собой тяжелое осложнение ПР глаза с ИТ, которое требует незамедлительного комплексного лечения для сохранения зрительных функций и предотвращения возможных осложнений. Дальнейшее изучение факторов, ассоциированных с неблагоприятным течением ПТЭ, является актуальной задачей будущих исследований.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Абакаров С.А. — разработка и дизайн исследования; анализ данных историй болезней и амбулаторных карт; статистическая обработка результатов; написание текста исследования;

Лоскутов И.А. — согласование дизайна исследования; редактирование текста, окончательное утверждение рукописи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Попова АА, Гусев АА. Применение витреоретинальной хирургии при лечении проникающего ранения глазного яблока с внутриглазной локализацией инородного тела. Университетская медицина Урала. 2019;5(2(17)):32–34. Popova AA, Gusev AA. Application of vitreoretinal surgery in the treatment of penetrating injury of the eyeball with intraocular localization of a foreign body. Universitetskaya Meditsina Urala. 2019;5(2(17)):32–34 (In Russ.).
2. Duch-Samper AM, Menezo JL, Hurtado-Sarrió M. Endophthalmitis following penetrating eye injuries. Acta Ophthalmol Scand. 1997;75:104–106. doi: 10.1111/J.1600-0420.1997.TB00263.X.
3. Abouammoh MA, Al-Mousa A, Gogandi M, Al-Mezaine H, Osman E, Alsharidah AM, Al-Kharashi A, Abu El-Asrar AM. Prophylactic intravitreal antibiotics reduce the risk of post-traumatic endophthalmitis after repair of open globe injuries. Acta Ophthalmol. 2018;96(3):e361–e365. doi: 10.1111/aos.13531.
4. Chen SC, Lee YY, Chen YH, Lin HS, Wu TT, Sheu SJ. Klebsiella pneumoniae Infection Leads to a Poor Visual Outcome in Endogenous Endophthalmitis: A 12-year Experience in Southern Taiwan. Ocul Immunol Inflamm. 2017;25(6):870–877. doi: 10.1080/09273948.2016.1193616.
5. He B, Tanya SM, Wang C, Kezouh A, Torun N, Ing E. The Incidence of Sympathetic Ophthalmia After Trauma: A Meta-analysis. Am J Ophthalmol. 2022;234:117–125. doi: 10.1016/j.ajo.2021.06.036.
6. Razeghinejad R, Lin MM, Lee D, Katz LJ, Myers JS. Pathophysiology and management of glaucoma and ocular hypertension related to trauma. Surv Ophthalmol. 2020;65(5):530–547. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.02.003.
7. Pelletier J, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Open globe injury. Am J Emerg Med. 2023;64:113–120. doi: 10.1016/j.ajem.2022.11.036.
8. Михин АА, Чурашов СВ, Куликов АН, Николаев СН. Современная боевая травма глаза. структура, особенности и исходы лечения. Вестник национального медико-хирургического центра им Н.И. Пирогова. 2021;16: 132–134. Mikhin AA, Churashov SV, Kulikov AN, Nikolaev SN. Modern combat eye trauma. structure, features and outcomes of treatment. Bulletin of the N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center. 2021;16:132–134 (In Russ.). doi: 10.25881/BPNMSC.2021.61.84.025.
9. Mayer CS, Reznicek L, Baur ID, Khoramnia R. Open Globe Injuries: Classifications and Prognostic Factors for Functional Outcome. Diagnostics (Basel). 2021;8(11(10)):1851. doi: 10.3390/diagnostics11101851.
10. Gokce G, Sobaci G, Ozgonul C. Post-Traumatic Endophthalmitis: A Mini-Review. Semin Ophthalmol. 2015;30(5–6):470–474. doi: 10.3109/08820538.2013.877939.
11. Bohrani Sefidan B, Tabatabaei SA, Soleimani M, Ahmadrabi A, Shahriari M, Daraby M, Dehghani Sanij A, Mehrakizadeh A, Ramezani B, Cheraqpour K. Epidemiological characteristics and prognostic factors of post-traumatic endophthalmitis. J Int Med Res. 2022;50(2):3000605211070754. doi: 10.1177/03000605211070754.
12. Essex RW, Yi Q, Charles PG, Allen PJ. Post-traumatic endophthalmitis. Ophthalmology. 2004;111(11):2015–2022. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.09.041.
13. Jonas JB, Knorr HL, Budde WM. Prognostic factors in ocular injuries caused by intraocular or retrobulbar foreign bodies. Ophthalmology. 2000;107(5):823–828. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00079-8.
14. Bhagat N, Nagori S, Zarbin M. Post-traumatic Infectious Endophthalmitis. Surv Ophthalmol. 2011;56(3):214–251. doi: 10.1016/j.survophthal.2010.09.002.
15. Thompson WS, Rubsamen PE, Flynn HW Jr, Schiffman J, Cousins SW. Endophthalmitis after penetrating trauma. Risk factors and visual acuity outcomes. Ophthalmology. 1995;102(11):1696–1701. doi: 10.1016/s0161-6420(95)30807-x.
16. Liu Y, Wang S, Li Y, Gong Q, Su G, Zhao J. Intraocular Foreign Bodies: Clinical Characteristics and Prognostic Factors Influencing Visual Outcome and Globe Survival in 373 Eyes. J Ophthalmol. 2019;13:2019:5208092. doi: 10.1155/2019/5208092.
17. Jonas JB, Budde WM. Early versus late removal of retained intraocular foreign bodies. Retina. 1999;19(3):193–197. doi: 10.1097/00006982-199905000-00003.

18. Greven CM, Engelbrecht NE, Slusher MM, Nagy SS. Intraocular foreign bodies: management, prognostic factors, and visual outcomes. *Ophthalmology*. 2000;107(3):608–612. doi: 10.1016/s0161-6420(99)00134-7.
19. Sarker P, Zaman N, Tavakkoli A. VR-SFT: Reproducing Swinging Flashlight Test in Virtual Reality to Detect Relative Afferent Pupillary Defect. *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*. 2022;13599:193–204. doi: 10.48550/arXiv.2210.06474.
20. Soheilian M, Rafati N, Mohebbi MR, Yazdani S, Habibabadi HF, Fegghi M, Shahriary HA, Eslamipour J, Piri N, Peyman GA. Traumatic Endophthalmitis Trial Research Group. Prophylaxis of acute posttraumatic bacterial endophthalmitis: a multicenter, randomized clinical trial of intraocular antibiotic injection, report 2. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(4):460–465. doi: 10.1001/archophth.125.4.460.
21. Gupta A, Srinivasan R, Gulnar D, Sankar K, Mahalakshmi T. Risk factors for post-traumatic endophthalmitis in patients with positive intraocular cultures. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17(4):642–647. doi: 10.1177/112067210701700425.
22. Faghihi H, Hajizadeh F, Esfahani MR, Rasoulinejad SA, Lashay A, Mirshahi A, Karkhaneh R, Tabatabaey A, Khabazkhoob M, Faghihi S. Posttraumatic endophthalmitis: report No. 2. *Retina*. 2012;32(1):146–151. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182180087.
23. Farr AK, Hairston RJ, Humayun MU, Marsh MJ, Pieramici DJ, MacCumber MW, de Juan E Jr. Open globe injuries in children: a retrospective analysis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2001;38(2):72–77. doi: 10.3928/0191-3913-20010301-07.
24. Narang S, Gupta V, Simalandhi P, Gupta A, Raj S, Dogra MR. Paediatric open globe injuries. Visual outcome and risk factors for endophthalmitis. *Indian J Ophthalmol*. 2004;52(1):29–34.
25. Watanachai N, Choovuthayakorn J, Chokesuwattanaskul S, Photcharapongsakul C, Wongsirimeteeekul P, Phinyo P, Chaikitmongkol V, Kunavisarut P, Supreeyathitkul P, Patikulsil D. Risk factors and outcomes of post-traumatic endophthalmitis: a retrospective single-center study. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2021;21(1):22. doi: 10.1186/s12348-021-00254-2.
26. Ahmad M, Parikh R, Akhlaq A, Pradeep T, Breazzano MP, Fu R. Risk factors for enucleation or evisceration in endophthalmitis. *Orbit*. 2023;42(3):279–289. doi: 10.1080/01676830.2022.2097699.
27. Cornut PL, Youssef el B, Bron A, Thuret G, Gain P, Burillon C, Romanet JP, Vandesnesch F, Maurin M, Creuzot-Garcher C, Chiquet C. French Institutional Endophthalmitis Study (FRIENDS) Group. A multicentre prospective study of post-traumatic endophthalmitis. *Acta Ophthalmol*. 2013;91(5):475–482. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02349.x.
28. Jindal A, Pathengay A, Mithal K, Jalali S, Mathai A, Pappuru RR, Narayanan R, Chhablani J, Motukupally SR, Sharma S, Das T, Flynn HW Jr. Endophthalmitis after open globe injuries: changes in microbiological spectrum and isolate susceptibility patterns over 14 years. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2014;18(4(1)):5. doi: 10.1186/1869-5760-4-5.
29. Zhang Y, Zhang MN, Jiang CH, Yao Y, Zhang K. Endophthalmitis following open globe injury. *Br J Ophthalmol*. 2010 Jan;94(1):111–114. doi: 10.1136/bjo.2009.164913.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского
Абакаров Сапиюлла Анварович
младший научный сотрудник офтальмологического
отделения для взрослых
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 123007, Российская Федерация
<https://orcid.org/0009-0000-9204-9781>

Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского
Лоскутов Игорь Анатольевич
доктор медицинских наук, руководитель офтальмологического
отделения для взрослых
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 123007, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-0057-3338>

ABOUT THE AUTHORS

Moscow Regional Research Clinical Institute named after. M.F. Vladimirovsky
Abakarov Sapiyulla A.
research assistant, Ophthalmology department for adults
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 123007, Russian Federation
<https://orcid.org/0009-0000-9204-9781>

Moscow Regional Research Clinical Institute named after. M.F. Vladimirovsky
Loskutov Igor A.
MD, head of the Ophthalmology department for adults
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 123007, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0057-3338>

Новые подходы к хирургическому лечению пациентов с далекозашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии

А.В. Малышев¹А.Ф. Тешев²А.С. Головин³

¹ 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

² ГБУЗ Республики Адыгея «Адыгейская республиканская клиническая больница» ул. Жуковского, 4, Майкоп, Республика Адыгея, 385000, Российская Федерация

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница», 194291, Санкт-Петербург, проспект Луначарского, д. 45, корп. 2, Россия

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):82–90

Цель: разработка и оценка клинической эффективности и безопасности методики витрэктомии (ВЭ) пациентам с далекозашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии (ДЗСГДР). **Пациенты и методы.** Под нашим наблюдением находились 132 пациента (средний возраст $62,8 \pm 2,4$ года) с критериями включения в исследование, соответствующими классификационным признакам ДЗСГДР: невозможно оценить площадь неоваскуляризации; глазное дно офтальмоскопируется частично или не офтальмоскопируется в заднем полюсе; преретинальная или витреальная геморрагия в заднем полюсе площадью более 4 дисков зрительного нерва; ретиношизис в макулярной зоне. Все пациенты были разделены на следующие две равнозначные по возрасту, полу и состоянию зрения «здорового» глаза группы: основную (ОГ, 69 пациентов, 69 глаза), которым ВЭ выполняли по разработанной методике, и контрольную (КГ, 63 пациента, 63 глаза), которым ВЭ выполняли по традиционной методике. **Результаты.** Частота возникновения интраоперационных осложнений у пациентов ОГ (5,8 %) была на 8,1 % ($p < 0,05$) ниже, чем в КГ (13,9 %). Частота возникновения послеоперационных осложнений у пациентов ОГ ($5,5 \pm 0,5$ %) была на 4,2 % ($p < 0,01$) ниже, чем в КГ ($9,7 \pm 1,0$ %). Повышение максимально корригируемой остроты зрения после операции у пациентов ОГ было существенно (на 0,13 отн. ед., $p < 0,001$) выше, чем в КГ. Величина среднего балла снижения разработанных качественных критериев состояния глазного дна у пациентов ОГ ($1,6 \pm 0,1$) была на 23,1 % ($p < 0,05$) выше, чем в КГ ($1,3 \pm 0,1$). **Заключение.** Хирургическое лечение пациентов с ДЗСГДР по разработанной методике обеспечивает (по сравнению с традиционным подходом) более высокий уровень безопасности и клинической эффективности. Основным преимуществом разработанной методики является комплексный подход к проведению оперативного вмешательства, включающий в себя совершенствование офтальмологических «техник» (применение одномоментной комбинированной хирургии, технологии эндолазеркоагуляции и др.), медикаментозного сопровождения (введение за 3–5 дней до операции ранибизумаба в дозе 0,05 мг) и выбора внутривенной седации как оптимального анестезиологического пособия.

Ключевые слова: далекозашедшая стадия пролиферативной диабетической ретинопатии, витрэктомия, глазное дно

Для цитирования: Малышев А.В., Тешев А.Ф., Головин А.С. Новые подходы к хирургическому лечению пациентов с далекозашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии. *Офтальмология*. 2024;21(1):82–90. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-82-90>

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

Конфликт интересов отсутствует.



New Approaches to Surgical Treatment of Patients with Advanced Stage of Proliferative Diabetic Retinopathy

A.V. Malyshev¹, A.F. Teshev², A.S. Golovin³

¹ Research Institute of Regional Clinical Hospital No. 1 named after: prof. S.V. Ochapovsky
1 May str., 167, Krasnodar, 350086, Russian Federation

² Adygea Republican Clinical Hospital
Zhukovskogo str., 4, Maikop, Republic of Adygea, 385000, Russian Federation

³ Leningrad Regional Clinical Hospital,
194291, St. Petersburg, Lunacharskogo Avenue, 45, bldg. 2, Russia

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):82–90

Purpose. Development and evaluation of the clinical effectiveness and safety of a vitrectomy (VE) technique for patients with advanced stage proliferative diabetic retinopathy (ASPR). **Materials and methods.** We observed 132 patients (mean age 62.8 ± 2.4 years) with the following criteria for inclusion in the study, corresponding to the classification criteria of ASPR: it is impossible to estimate the area of neovascularization; the fundus of the eye is partially ophthalmoscoped or not ophthalmoscoped in the posterior pole; preretinal or vitreal hemorrhage in the posterior pole with an area of more than 4 optic discs; retinoschisis in the macular zone. All patients were divided into the following two groups, equal in age, gender and visual status of the "healthy" eye: the main group (MG, 69 patients, 69 eyes), who underwent VE was performed according to the developed method and a control group (CG, 63 patients, 63 eyes), in which VE was performed according to the traditional method. **Results.** The incidence of intraoperative complications in patients in the MG (5.8 %) was 8.1 % ($p < 0.05$) lower than in the CG (13.9 %). The incidence of postoperative complications in patients from the MG (5.5 ± 0.5 %) was 4.2 % ($p < 0.01$) lower than in the CG (9.7 ± 1.0 %). The increase in best-corrected visual acuity after surgery in patients from the MG was significantly (by 0.13 rel. units, $p < 0.001$) higher than in the CG. The value of the average decrease in the developed qualitative criteria for the condition of the fundus in patients in the MG (1.6 ± 0.1) was 23.1 % ($p < 0.05$), higher than in the CG (1.3 ± 0.1). **Conclusion.** Surgical treatment of patients with ASPR using the developed technique provides (compared to the traditional approach) a higher level of safety and clinical effectiveness. The main advantage of the developed technique is an integrated approach to surgical intervention, including the improvement of ophthalmological "techniques" (use of one-stage combined surgery, endolaser coagulation technology, etc.) and drug support (administration of ranibizumab at a dose of 0.05 mg 3–5 days before surgery) and the choice of intravenous sedation as the optimal anesthetic aid.

Key words: advanced stage of proliferative diabetic retinopathy, vitrectomy, fundus

For citation: Malyshev A.V., Teshev A.F., Golovin A. S. New Approaches to Surgical Treatment of Patients with Advanced Stage of Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):82–90. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-82-90>

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

There is no conflict of interests.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет представляет собой группу метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией и проявляющихся нарушениями различных систем организма. Недавние исследования, проведенные Международной федерацией диабета, свидетельствуют, что к 2040 году число больных диабетом достигнет 642 миллионов человек [1]. Диабетическая ретинопатия (ДР) — тяжелое осложнение диабета, которое характеризуется патологическими нарушениями сосудов сетчатки. В нозологической структуре глазных болезней взрослого населения Российской Федерации ДР составляет 4,5 %, занимая 5-е место после нарушений рефракции, катаракты, конъюнктивита и глаукомы [2]. Пролiferативная диабетическая ретинопатия (ПДР) рассматривается во всем мире как одна из основных причин слепоты и слабовидения в трудоспособном возрасте [3–6].

В общем плане следует отметить, что благодаря достижениям в хирургических методах, начиная с витрэктомии (ВЭ) малого диаметра и использования вспомогательного

инструментария, необходимого для безопасного и полного удаления фиброваскулярной ткани с поверхности сетчатки, расширились показания для ВЭ в тяжелых случаях ПДР [7–11]. Анализ отечественной литературы указывает на различные подходы к проведению ВЭ пациентам с далекозашедшей стадией ПДР (ДЗСПДР). В частности, следует отметить методику ВЭ при тяжелых стадиях ПДР у пациентов, находящихся на гемодиализе (одномоментная левсвитрэктомия с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ), максимально возможное удаление базального витреума, выполнение периферической эндолазеркоагуляции и др.) [12]. Наряду с этим некоторые авторы применяют в процессе проведения ВЭ «пилинг внутренней пограничной мембраны при одномоментном удалении фиброглияльной ткани на фоне тампонады витреальной полости» [13] или двухэтапное проведение хирургического вмешательства (факоэмульсификация катаракты (ФЭК) + имплантация ИОЛ с последующим пилингом внутренней пограничной мембраны, эндолазеркоагуляцией сетчатки в зонах сосудистых микро-

A.V. Malyshev, A.F. Teshev, A.S. Golovin

Contact information: Teshev Adam F. adam.teshev@gmail.com

New Approaches to Surgical Treatment of Patients with Advanced Stage of Proliferative...

аномалий, ретинальной ишемии и др.) [14]. Предлагается также методика «щадящей» витрэктомии (последовательное выполнение ФЭК и ВЭ 25Ga; послабляющая капсулотомия в послеоперационном периоде; мономануальная методика ВЭ и др.) [15]. В связи с этим важно подчеркнуть, что, с нашей точки зрения, в изложенных методиках проведения ВЭ не в полном объеме учитываются офтальмологические и соматические особенности пациента с ДЗСПДР, что требует рассмотрения хирургического лечения данного контингента пациентов в качестве отдельного направления ВЭ с позиций совершенствования офтальмологических техник, медикаментозного сопровождения и выбора анестезиологического пособия.

Цель: разработка и оценка клинической эффективности и безопасности методики проведения ВЭ пациентам с ДЗСПДР.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базах офтальмологического отделения ГБУЗ «НИИ — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар) и офтальмологического отделения ГБУЗ Республики Адыгея «Адыгейская республиканская клиническая больница» (г. Майкоп) в период с февраля 2020 по июнь 2023 г. Под нашим наблюдением находились 132 пациента (57 % женщин; 63 % мужчин) в возрасте от 42 до 76 лет (средний возраст $62,8 \pm 2,4$ года) со следующими критериями включения в исследование, соответствующими классификационным признакам ДЗСПДР [16]: невозможность оценить площадь неоваскуляризации; глазное дно офтальмоскопируется частично или не офтальмоскопируется в заднем полюсе; преретинальная или витреальная геморрагия в заднем полюсе площадью более 4 дисков зрительного нерва; ретиношизис в макулярной зоне.

Все пациенты были разделены на следующие две равнозначные по возрасту, полу и состоянию зрения здорового глаза группы:

- основная группа (ОГ, 69 пациентов, 69 глаз) — витрэктомия выполнена по разработанной методике;
- контрольная группа (КГ, 63 пациента, 63 глаза) — витрэктомия выполнена по традиционной методике.

Краткое описание традиционной методики [14]

Выполняют интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза перед проведением витреоретинальной хирургии исключительно у пациентов с выраженной неоваскуляризацией фиброваскулярных мембран. Первым этапом основного хирургического вмешательства является витреоретинальное вмешательство, которое включает удаление центральных отделов стекловидного тела, деламинацию и сегментацию фиброваскулярной мембраны с сохранением фрагментов в виде «островков» в области плотного сращения с сетчаткой. У всех пациентов при отсутствии изменений на крайней периферии сетчатки избегали ее санации, что позволило снизить

риск возможного повреждения хрусталика. При наличии эпиретинальной мембраны осуществляли ее удаление с пилингом внутренней пограничной мембраны сетчатки. При наличии тракционной отслойки сетчатки использовали временную тампонаду перфторорганическим соединением. Затем выполняли эндолазеркоагуляцию сетчатки в зонах сосудистых микроаномалий и ретинальной ишемии в количестве не более 250 коагулятов, тампонаду витреальной полости силиконовым маслом, либо 16 % газозооной смесью C2F6 с ушиванием склеротомий при наличии фильтрации. Второй этап хирургического лечения осуществляли через 2–6 месяцев: ФЭК по стандартной методике и имплантация ИОЛ с последующим удалением силиконового масла с помощью двухпортового доступа и выполнением дополнительной эндолазеркоагуляции при необходимости.

Краткое описание разработанной методики

Предварительно (за 3–5 дней до проведения оперативного вмешательства) — интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза (ранибизумаб в дозе 0,05 мг). Основным этапом хирургического лечения выполняли под местной анестезией и внутривенной седацией. Факоэмульсификацию катаракты (ФЭК) проводили по стандартной методике через разрез 2,2 мм с имплантацией гидрофобной интраокулярной линзы (ИОЛ), начиная с установки в области плоской части цилиарного тела порта 27G в нижневисочном квадранте, для правого глаза на 8 часах, для левого — на 4 часах условного циферблата. По завершении осуществляли установку инфузионной канюли в ранее установленный порт 27G и после активации подачи инфузионного раствора в стекловидную камеру выполняли установку второго и третьего портов в области плоской части цилиарного тела на меридианах 2 и 10 часов. Витрэктомию 27G проводили поэтапно: удаление ретролентального витреума и фиброзно-измененного или пропитанного кровью стекловидного тела в центральных отделах, формирование отверстия витректором в напряженной задней гиаловидной мембране с ее дальнейшим иссечением в местах отслойки последней, удаление пропитанного кровью базального витреума с использованием транссклеральной компрессии, обеспечивающей необходимую визуализацию недоступных для осмотра отделов сетчатки и дополнительную иммобилизацию сетчатки в местах ее отслойки. Фиброваскулярную ткань (ФВТ) мобилизовали, сегментировали и частично удаляли с поверхности сетчатки, в том числе с применением бимануальной техники, выполняемой с помощью различных инструментов (витректор, аспирационная канюля, пинцет). К полному удалению ФВТ в области ДЗН и местах плотного сращения по ходу крупных ретинальных сосудов не прибегали. Внутреннюю пограничную мембрану в макулярной области сохраняли в связи с потенциальным риском травматизации измененной сетчатки (ретиношизис, наличие ламеллярного отверстия, ишемия) на фоне

пролиферативного процесса. Во всех случаях тракционной отслойки сетчатки дренирование субретинальной жидкости не осуществляли в связи с учетом собственных наблюдений, касающихся ее полной резорбции при отсутствии ятрогенных разрывов в срок от 1 до 6 месяцев. После завершения работы с ФВТ выполняли эндолазеркоагуляцию периферических отделов сетчатки

по всей окружности глазного дна с транссклеральной компрессией и зон ишемии сетчатки в центральных отделах. Завершали вмешательство тампонадой стекловидной камеры газовоздушной смесью, воздухом или силиконовым маслом.

Основные этапы разработанной методики представлены на рисунке 1.

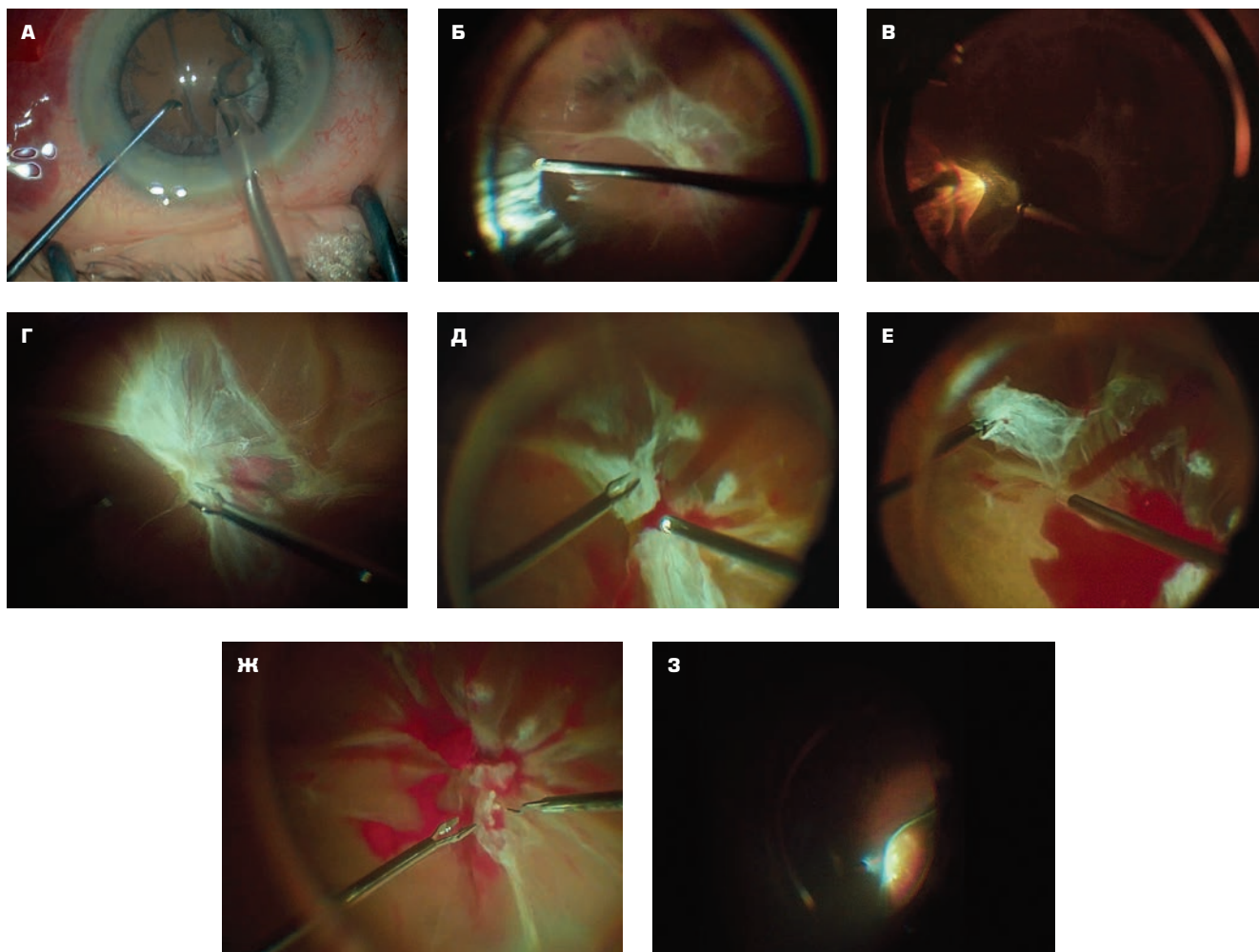


Рис. 1. Основные этапы разработанной методики лечения пациентов с далеко зашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии: **А** — фаноземулсификация катаракты с имплантацией интраокулярной линзы; **Б** — удаление витрэктором центральных отделов фиброзно измененного и пропитанного кровью стекловидного тела, формирование послабляющего отверстия в напряженной задней гиалоидной мембране; **В** — удаление периферических отделов стекловидного тела с использованием транссклеральной компрессии за счет эффекта трансиллюминации с применением техники транссклеральной компрессии световодом; **Г** — мобилизация фиброваскулярной ткани с использованием интраокулярного пинцета; **Д** — сегментация фиброваскулярной ткани с применением бимануальной техники (пинцет и витрэктор); **Е** — деламинация фиброваскулярной ткани от сетчатки с применением бимануальной техники (пинцет и аспирационная канюля с мягким наконечником); **Ж** — манипуляция по сегментации очагов фиброваскулярной пролиферации с применением бимануальной техники (пинцет и ножницы); **З** — периферическая эндолазеркоагуляция с транссклеральной компрессией

Fig. 1. The main stages of the developed method of treating patients with advanced stage of proliferative diabetic retinopathy: **A** — cataract phacoemulsification with intraocular lens implantation; **B** — removal of the fibrous-changed central sections and blood-soaked vitreous body using a vitrector, forming a relieving hole in the tense posterior hyaloid membrane; **C** — removal of the vitreous body peripheral parts using transscleral compression due to the transillumination effect using the transscleral compression technique with a light guide; **D** — mobilization of fibrovascular tissue using intraocular tweezers; **E** — segmentation of fibrovascular tissue using bimanual technique (tweezers and vitrector); **F** — delamination of fibrovascular tissue from the retina using bimanual technique (tweezers and aspiration cannula with a soft tip); **G** — manipulations for segmentation of fibrovascular proliferation foci using bimanual technique (tweezers and scissors); **H** — peripheral endolaser coagulation with transscleral compression

Сравнительная оценка безопасности и клинической эффективности применения разработанной и традиционной методики была выполнена до, во время и через 14 дней после оперативного вмешательства по показателям частоты возникновения интра- и послеоперационных осложнений, динамике максимально корригируемой остроты зрения вдаль (МКОЗ) и качественным критериям состояния глазного дна.

Применительно к последнему показателю следует отметить, что при тяжелых стадиях ПДР традиционный объем офтальмологической диагностики существенно затруднен в связи с недостаточной визуализацией глазного дна пациента. В этих случаях одним из перспективных диагностических подходов представляется разработка качественных критериев, отображающих отдельные клинические особенности состояния сетчатки. При этом следует отметить достаточно высокую диагностическую эффективность изложенного подхода [17].

Исходя из изложенного, нами разработаны следующие качественные критерии: преретинальная геморрагия; неоваскуляризация ДЗН; неоваскуляризация сетчатки; макулярный отек; фиброваскулярная ткань в области ДЗН; фиброваскулярная ткань в области сосудистых аркад; тракционная отслойка сетчатки; кровоизлияние в витреальную полость; неоваскуляризация структур угла передней камеры. Для оценки применялась следующая балльная система: 1 балл — начальные изменения; 2 балла — слабые, но более выраженные (по сравнению с 1 баллом) изменения; 3 балла — выраженность изменений средней степени; 4 балла — выраженные изменения. Важно подчеркнуть, что в целях повышения достоверности качественной оценки все обследования, связанные с определением изложенных критериев, выполнялись одним офтальмохирургом (А.Ф. Тешевым).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы Statistica v. 8.0 (StatSoft Inc., США). Для выбора метода сравнения и описательных статистик использовали критерий Колмогорова — Смирнова согласованности с нормальным распределением. Подавляющее большинство выбороочных данных согласовались с нормальным распределением согласно критерию Колмогорова — Смирнова, поэтому рассчитывалось среднее значение показателей и его ошибка ($M \pm m$). Для оценки значимости различий использовали параметрический критерий — двусторонний критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности (p) при проверке статистических гипотез принимали равными 0,05 ($p < 0,05$) с учетом оценки возможного $p < 0,01$ или $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты сравнительной оценки частоты возникновения и характера интраоперационных осложнений у пациентов основной и контрольной групп представлены в таблице 1.

Таблица 1. Сравнительная оценка частоты возникновения и характера интраоперационных осложнений у пациентов основной и контрольной групп (в % от общего числа глаз)

Table 1. Comparative assessment of the incidence and nature of intraoperative complications in patients of the main and control group (in % of the eyes total number)

Характер осложнения / Complication nature	Основная группа / Main group n = 69	Контрольная группа / Control group n = 63	p
Преретинальное кровотечение / Preretinal bleeding	11,6	23,8	<0,01
Субретинальное кровотечение / Subretinal bleeding	2,9	6,3	>0,05
Ятрогенные повреждения сетчатки / Iatrogenic retinal damage	7,2	20,6	<0,01
Перматогенная отслойка сетчатки / Rhegmatogenous retinal detachment	4,3	7,9	>0,05
Распространение существующей тракционной отслойки сетчатки / Spread of existing tractional retinal detachment	2,9	11,1	<0,01

Таблица 2. Сравнительная оценка и характер послеоперационных осложнений у пациентов основной и контрольной групп (в % от общего числа глаз)

Table 2. Comparative assessment and nature of postoperative complications in patients of the main and control groups (in % of the eyes total number)

Характер осложнения / Complication nature	Основная группа / Main group n = 69	Контрольная группа / Control group n = 63	p
Рецидивирующий гемофтальм / Recurrent hemophthalmos	10,1	20,6	<0,05
Фиброваскулярная репролиферация / Fibrovascular repopulation	5,7	9,5	>0,05
Неоваскуляризация диска зрительного нерва / Neovascularization of the optic nerve head	7,2	7,9	>0,05
Неоваскуляризация сетчатки / Retinal neovascularization	8,6	20,6	<0,01
Перматогенная отслойка сетчатки / Rhegmatogenous retinal detachment	7,2	11,1	>0,05
Неоваскулярная глаукома / Neovascular glaucoma	5,7	14,3	<0,05
Рубеоз / Rubeosis	8,6	11,1	>0,05
Неоваскуляризация структур угла передней камеры / Neovascularization of the anterior chamber angle structures	5,7	14,3	<0,05
Рецидивирующая гиѳема / Recurrent hyphema	4,3	6,3	>0,05
Вялотекущий увеит / Slow-flow uveitis	2,8	3,1	>0,05
Стойкая гипотония / Persistent hypotension	1,4	1,5	>0,05
Транзиторная офтальмогипертензия / Transient ocular hypertension	2,8	4,7	>0,05
Частичная атрофия зрительного нерва / Partial optic atrophy	1,4	1,5	>0,05

Представленные результаты свидетельствуют, что частота возникновения всех выявленных интраоперационных осложнений у пациентов ОГ была существенно ниже, чем в КГ. В первую очередь отмеченная динамика относится к ятрогенным повреждениям сетчатки (на 13,4 %, $p < 0,01$), преретинальному кровотечению (на 12,2 %, $p < 0,01$) и распространению существующей тракционной отслойки сетчатки (на 10,2 %, $p < 0,01$).

В среднем частота возникновения интраоперационных осложнений у пациентов ОГ (5,8 %) была на 8,1 % ($p < 0,05$) ниже, чем в КГ (13,9 %).

Результаты сравнительной оценки частоты возникновения и характера послеоперационных осложнений у пациентов основной и контрольной группы представлены в таблице 2.

Представленные результаты свидетельствуют, что частота возникновения всех выявленных послеоперационных осложнений у пациентов ОГ была существенно ниже, чем в КГ. В первую очередь отмеченная динамика относится к неоваскуляризации сетчатки (на 12,0 %, $p < 0,05$), рецидивирующему гемофтальму (на 10,5 %, $p < 0,05$), неоваскулярной глаукоме и неоваскуляризации структур угла передней камеры (на 8,6 %, $p < 0,05$). В среднем частота возникновения послеоперационных осложнений у пациентов ОГ ($5,5 \pm 0,5$ %) была на 4,2 % ($p < 0,01$) ниже, чем в КГ ($9,7 \pm 1,0$ %).

Результаты сравнительной оценки динамики МКОЗ и качественных критериев состояния глазного дна у пациентов основной и контрольной групп до и после хирургического лечения представлены в таблице 3.

Представленные результаты свидетельствуют, что повышение МКОЗ после операции у пациентов ОГ было существенно (на 0,13 отн. ед, $p < 0,001$) выше, чем в КГ.

Таблица 3. Результаты сравнительной оценки повышения МКОЗ ($M \pm m$, отн. ед.) и снижения выраженности качественных критериев состояния глазного дна ($M \pm m$, баллы) у пациентов основной и контрольной групп после лечения (по сравнению с предоперационным обследованием)

Table 3. Results of a comparative assessment of the increase in BCVA ($M \pm m$, rel. units) and the decrease in the qualitative criteria severity for the condition of the fundus ($M \pm m$, points) in patients of the main and control group after treatment (compared to the preoperative examination)

Критерий / Criterion	Основная группа / Main group <i>n</i> = 69	Контрольная группа / Control group <i>n</i> = 63	<i>p</i>
Максимально корригуемая острота зрения / Best correctable visual acuity	$0,24 \pm 0,02$	$0,11 \pm 0,02$	$<0,001$
Преретинальная геморрагия / Preretinal hemorrhage	$1,9 \pm 0,1$	$1,5 \pm 0,1$	$<0,05$
Неоваскуляризация диска зрительного нерва / Neovascularization of the optic nerve head	$0,9 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,2$	$>0,05$
Неоваскуляризация сетчатки / Retinal neovascularization	$2,6 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,2$	$<0,01$
Макулярный отек / Macular edema	$0,8 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,2$	$>0,05$
Фиброваскулярная ткань в области диска зрительного нерва / Fibrovascular tissue in the optic disc region	$1,2 \pm 0,2$	$1,9 \pm 0,2$	$>0,05$
Фиброваскулярная ткань по ходу сосудистых аркад / Fibrovascular tissue along the vascular arcades	$2,4 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,3$	$<0,05$
Тракционная отслойка сетчатки / Traction retinal detachment	$1,1 \pm 0,3$	$1,0 \pm 0,3$	$>0,05$
Кровоизлияние в витреальную полость / Hemorrhage into the vitreal cavity	$2,7 \pm 0,2$	$2,1 \pm 0,2$	$<0,05$
Неоваскуляризация структур угла передней камеры / Neovascularization of the anterior chamber angle structures	$0,7 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,2$	$>0,05$

Наряду с этим выявлено, что положительная динамика качественных критериев состояния глазного дна была выше у пациентов ОГ по сравнению КГ. В первую очередь отмеченная динамика относится к неоваскуляризации сетчатки (на 0,8 балла, $p < 0,01$), фиброваскулярной ткани по ходу сосудистых аркад (на 1,1 балла, $p < 0,05$), кровоизлиянию в витреальную полость (на 0,6 балла, $p < 0,05$). При этом величина среднего балла снижения качественных критериев состояния глазного дна у пациентов ОГ ($1,6 \pm 0,1$) была на 23,1 % ($p < 0,05$) выше, чем в КГ ($1,3 \pm 0,1$).

Изложенные результаты иллюстрируются клиническим примером.

Рисунки 2А и 3А демонстрируют качественные критерии оценки глазного дна в баллах до хирургического лечения. Преретинальная геморрагия — 3, неоваскуляризация диска зрительного нерва — 4, неоваскуляризация сетчатки — 4, макулярный отек — 1, фиброваскулярная ткань в области диска зрительного нерва — 1, фиброваскулярная ткань по ходу сосудистых аркад — 3, тракционная отслойка сетчатки — 1, кровоизлияние в витреальную полость — 2. МКОЗ до лечения = 0,08 не корригируется.

Рисунки 2Б и 3Б демонстрируют качественные критерии оценки глазного дна в баллах после хирургического

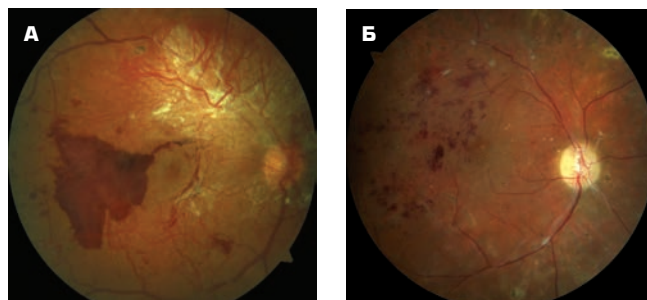


Рис. 2. Фундус-изображение правого глаза пациентки: **А** — до операции; **Б** — после операции

Fig. 2. Fundus image of the patient A right eye: **A** — before surgical treatment; **B** — after surgical treatment

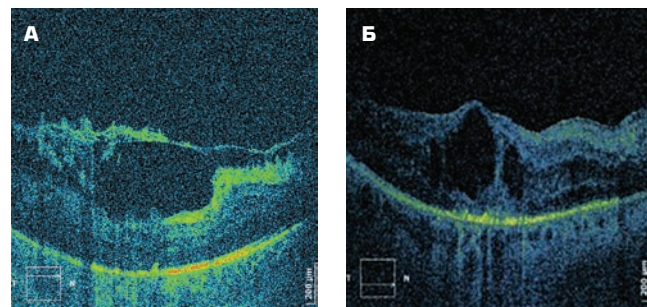


Рис. 3. ОКТ правого глаза пациентки: **А** — до операции; **Б** — после операции

Fig. 3. OCT of the patient A right eye: **A** — before surgical treatment; **B** — after surgical treatment

лечения. Преретинальная геморрагия — 1, неоваскуляризация диска зрительного нерва — 1, неоваскуляризация сетчатки — 1, макулярный отек — 2, фиброваскулярная ткань в области диска зрительного нерва — 1, фиброваскулярная ткань по ходу сосудистых аркад — 0, тракционная отслойка сетчатки — 0, кровоизлияние в витреальную полость — 0. МКОЗ после лечения = 0,15, не корригируется.

ОБСУЖДЕНИЕ

Совершенствование хирургического лечения пациентов с далеко зашедшей стадией ПДР является одной из приоритетных задач витреоретинальной хирургии на современном этапе развития офтальмологии [6, 18–23]. В связи с этим важно подчеркнуть, что, с нашей точки зрения, в изложенных методиках проведения витрэктомии не в полном объеме учитываются офтальмологические и соматические особенности пациента с ДЗСПДР, что требует рассмотрения вопроса о проведении хирургического лечения у данного контингента пациентов в качестве отдельного направления витрэктомии с позиций совершенствования офтальмологической техники, медикаментозного сопровождения и выбора анестезиологического пособия.

С этих позиций научным обоснованием предлагаемой нами методики является одномоментное комбинированное вмешательство, сочетающее ФЭК с имплантацией ИОЛ и микроинвазивную витрэктомия 27Ga с учетом разработки технических приемов витреоретинального вмешательства, направленных на минимизацию повреждения сетчатки и профилактику неоваскулярной глаукомы.

Полученные результаты свидетельствуют, что предлагаемая нами методика хирургического лечения пациентов с далеко зашедшей стадией ПДР характеризуется (по сравнению с традиционной) более высоким уровнем безопасности, что подтверждается снижением (на 8,1 %, $p < 0,05$) вероятности интраоперационных осложнений. Наряду с этим разработанная методика характеризуется (по сравнению с традиционной) более высоким уровнем клинической эффективности, что подтверждается снижением частоты возникновения послеоперационных осложнений (на 4,2 %, $p < 0,01$), а также более выраженным повышением МКОЗ (на 0,13 отн. ед, $p < 0,001$) и снижением качественных критериев состояния глазного дна (на 23,1 %, $p < 0,05$).

Изложенные данные объясняются, с нашей точки зрения, следующими основными преимуществами разработанной методики:

- применение малотравматичной технологии 27Ga в сочетании с ФЭК и имплантацией ИОЛ, направленное на минимизацию операционной травмы, обеспечение оптимальной визуализации в ходе хирургии вследствие полноценного доступа к периферическим отделам сетчатки и стекловидного тела;

- профилактика неоваскулярной глаукомы путем использования разработанной технологии эндолазеркоагуляции;

- минимизация повреждения сетчатки вследствие отказа от дренирования субретинальной жидкости при тракционной отслойке сетчатки благодаря полному устранению тракционного воздействия, что позволяет снизить вероятность применения силиконового масла и, как следствие, вмешательства по его удалению;

- возможность достоверного расчета ИОЛ в отличие от расчета при наличии силиконового масла в стекловидной камере и изменений переднего отрезка глазного яблока после первичной хирургии;

- более короткий восстановительный период вследствие отказа от удаления внутренней пограничной мембраны в макулярной области, которое представляется дополнительной травмой в силу изменений сетчатки на фоне пролиферативного процесса (ретиношизис, ламеллярное отверстие);

- минимальные изменения соматического статуса пациента вследствие применения исключительно местной анестезии с внутривенной седацией, а также уменьшение количества вмешательств вследствие одномоментной комбинированной хирургии.

Отдельного рассмотрения требует предоперационное введение антиангиогенных препаратов (АП) (инъекция ранибизумаба) как достаточно нового направления в комплексном хирургическом лечении пациентов с тяжелыми стадиями ПДР. В литературе присутствуют различные мнения о сроках предоперационного введения АП в диапазоне от 3 до 14 дней перед проведением оперативного вмешательства [24–28]. В соответствии с этим следует отметить, что предоперационное применение АП направлено на уменьшение сосудистой пролиферации и васкуляризации, а также вероятности интраоперационных кровотечений, что в целом значительно сокращает общее время операции и является потенциально эффективной дополнительной терапией. С нашей точки зрения, с учетом фармакокинетики (периода полураспада) ранибизумаба введение препарата (в дозе 0,05 мг) целесообразно осуществлять за 3–5 дней до оперативного вмешательства, что в целом согласуется с мнением ряда офтальмохирургов [29, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическое лечение пациентов с ДЗСПДР по разработанной методике обеспечивает (по сравнению с традиционным подходом) более высокий уровень безопасности и клинической эффективности, что подтверждается снижением вероятности интра- и послеоперационных осложнений (на 8,1 %, $p < 0,05$ и 4,2 %, $p < 0,01$ соответственно), а также более выраженным повышением МКОЗ (на 0,13 отн. ед, $p < 0,001$) и снижением качественных критериев состояния глазного дна (на 23,1 %, $p < 0,05$). Основным преимуществом разработанной методики является комплексный подход к проведению оперативного вмешательства, включающий в себя совершенствование офтальмологической техники (применение одномоментной комбинированной хирургии, технологии

эндолазеркоагуляции и др.), медикаментозного сопровождения (введение за 3–5 дней до операции ранибизумаба в дозе 0,05 мг) и выбора внутривенной седации как оптимального анестезиологического пособия.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Малышев А.В. — научное редактирование;
Тешев А.Ф. — сбор клинического материала, анализ литературных данных, подготовка статьи.
Головин А.С. — разработка концепции, научное редактирование

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88–98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
- Нероев ВВ, Зайцева ОВ, Михайлова ЛА. Распространенность диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным федеральной статистики. *Российский офтальмологический журнал*. 2023;16(3):7–11.
- Neroev VV, Zaytseva OV, Mikhailova LA. Diabetic retinopathy prevalence in the Russian Federation according to all Russia statistics. *Russian ophthalmological journal*. 2023;16(3):7–11 (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2023-16-3-7-11.
- Thomas RL, Halim S, Gurudas S, Sivaprasad S, Owens DR. 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*. 2021 Nov;157:107840. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107840.
- Ogurtsova K, Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, Cavan D, Shaw JE, Makaroff LE. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Jun;128:40–50. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.024.
- Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, Bikbov MM, Wang YX, Tang Y, Lu Y, Wong IY, Ting DSW, Tan GSW, Jonas JB, Sabanayagam C, Wong TY, Cheng CY. 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.
- Kaźmierczak K, Zuchowski P, Stafiej J, Malukiewicz G. Functional and structural outcomes and complications after pars plana vitrectomy for severe features of proliferative diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2023 Jul 20;18(7):e0288805. doi: 10.1371/journal.pone.0288805.
- Scott RA, Lu VI, Grove N, Patnaik JL, Manoharan N. Rates of diabetic retinopathy among cluster analysis-identified type 2 diabetic mellitus subgroups. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023 Oct 16. doi: 10.1007/s00417-023-06260-5.
- Huang CH, Hsieh YT, Yang CM. Vitrectomy for complications of proliferative diabetic retinopathy in young adults: clinical features and surgical outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 May;255(5):863–871. doi: 10.1007/s00417-016-3579-4.
- Liu J, Liu B, Liu J, Wen D, Wang M, Shao Y, Li X. Comparison of 27-gauge beveled-tip and 25-gauge flat-tip microincision vitrectomy surgery in the treatment of proliferative diabetic retinopathy: a randomized controlled trial. *BMC Ophthalmol*. 2023 Dec 12;23(1):504. doi: 10.1186/s12886-023-03251-2.
- Nisic F, Gadzo AP, Fajkic A, Nisic A, Miokovic AP, Damjanovic G, Begic E, Beslic N, Lepara O. Predictors of visual outcome after pars plana vitrectomy secondary to proliferative diabetic retinopathy. *Rom J Ophthalmol*. 2023 Jul-Sep;67(3):283–288. doi: 10.22336/rjo.2023.46.
- Schreur V, Brouwers J, Van Huet RAC, Smeets S, Phan M, Hoynig CB, de Jong EK, Klevering BJ. Long-term outcomes of vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2021 Feb;99(1):83–89. doi: 10.1111/aos.14482.
- Головин АС, Беликова ЕИ. 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.
- Golovin AS, Belikova EI. 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 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2022-4-746-752.
- Bikbov MM, Kalanov MP. Влияние пилинга внутренней пограничной мембраны на морфофункциональные показатели сетчатки при пролиферативной диабетической ретинопатии (предварительное сообщение). *Вестник офтальмологии*. 2018;134(1):63–69.
- Bikbov MM, Kalanov MR. Effect of internal limiting membrane peeling on morpho-functional state of the retina in patients with proliferative diabetic retinopathy (preliminary report). *Vestnik Oftalmologii*. 2018;134(1):63–69. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2018134163-69.
- Коновалова КИ, Шишкин ММ, Файзрахманов РР. Эффективность многоэтапного хирургического лечения пролиферативной диабетической ретинопатии, осложненной начальной катарактой. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(6):171–176.
- Konovalova KI, Shishkin MM, Fayzrahmanov RR. Effectiveness of multistage surgical treatment of advanced proliferative diabetic retinopathy complicated with primary cataract. *Vestnik Oftalmologii*. 2020;136(6):171–176. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2020136062171.
- Бабаева ДБ, Шишкин ММ, Файзрахманов РР, Коновалова КИ. Витреопапиллярный тракционный синдром при пролиферативной диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(6):38–44.
- Babayeva DB, Shishkin MM, Fayzrahmanov RR, Konovalova KI. Vitreopapillary traction syndrome in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Vestnik Oftalmologii*. 2021;137(6):38–44. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202113706138.
- Будзинская МВ, Плюхова АА, Торопыгин СГ. Современный взгляд на лечение экссудативной формы возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(5):107–115.
- Budzinskaia MV, Plukhova AA, Toropygin SG. Modern view on the treatment of wet-AMD patients. *Vestnik Oftalmologii*. 2019;135(5):107–115. (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2019135051107.
- Головин АС, Беликова ЕИ. Сравнительная качественная оценка тяжести диабетической ретинопатии у пациентов с III, IV и V, требующей гемодиализа, стадиями хронической почечной недостаточности. *Российский офтальмологический журнал*. 2022;15(4):18–22.
- Golovin AS, Belikova EI. A comparative qualitative assessment of the severity of diabetic retinopathy in patients with stages III, IV and V, requiring hemodialysis, of chronic renal insufficiency. *Russian Ophthalmological Journal*. 2022;15(4):18–22. (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2022-15-4-18-22.
- Zhang M, Xu G, Ruan L, Huang X, Zhang T. Clinical Characteristics and Surgical Outcomes of Complications of Proliferative Diabetic Retinopathy in Young versus Older Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023 Jan 11;16:37–45. doi: 10.2147/DMSO.S382603.
- Wu YB, Wang CG, Xu LX, Chen C, Zhou XB, Su GF. Analysis of risk factors for progressive fibrovascular proliferation in proliferative diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*. 2020 Oct;40(10):2495–2502. doi: 10.1007/s10792-020-01428-y.
- Liao M, Wang X, Yu J, Meng X, Liu Y, Dong X, Li J, Brant R, Huang B, Yan H. Characteristics and outcomes of vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy in young versus senior patients. *BMC Ophthalmol*. 2020 Oct 19;20(1):416. doi: 10.1186/s12886-020-01688-3.
- Kumar K, Baliga G, Babu N, Rajan RP, Kumar G, Mishra C, Chitra R, Ramasamy K. Clinical features and surgical outcomes of complications of proliferative diabetic retinopathy in young adults with type 1 diabetes mellitus versus type 2 diabetes mellitus — A comparative observational study. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Nov;69(11):3289–3295. doi: 10.4103/ijo.IJO_1293_21.
- Matuszewski W, Baranowska-Jurkun A, Stefanowicz-Rutkowska MM, Modzelewski R, Pieczyński J, Bandurska-Stankiewicz E. Prevalence of Diabetic Retinopathy in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus Patients in North-East Poland. *Medicina (Kau-nas)*. 2020 Apr 6;56(4):164. doi: 10.3390/medicina56040164.
- Sokol JT, Schechet SA, Rosen DT, Ferenczak K, Dawood S, Skondra D. Outcomes of vitrectomy for diabetic tractional retinal detachment in Chicago's county health system. *PLoS One*. 2019 Aug 20;14(8):e0220726. doi: 10.1371/journal.pone.0220726.
- Cui J, Chen H, Lu H, Dong F, Wei D, Jiao Y, Charles S, Gu W, Wang L. Efficacy and Safety of Intravitreal Conbercept, Ranibizumab, and Triamcinolone on 23-Gauge Vitrectomy for Patients with Proliferative Diabetic Retinopathy. *J Ophthalmol*. 2018 Jun 25;2018:4927259. doi: 10.1155/2018/4927259.
- Li B, Li MD, Ye JJ, Chen Z, Guo ZJ, Di Y. Vascular endothelial growth factor concentration in vitreous humor of patients with severe proliferative diabetic retinopathy after intravitreal injection of conbercept as an adjunctive therapy for vitrectomy. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Mar 20;133(6):664–669. doi: 10.1097/CM9.0000000000000687.
- Mu Z, Cao X, Chen L, Su Y, Ji J, Yuan S, Fransisca S, Mugisha A, Zou W, Xie P, Liu Q. Monitoring intraocular proangiogenic and profibrotic cytokines within 7 days after adjunctive anti-vascular endothelial growth factor therapy for proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2022 May;100(3):e726–e736. doi: 10.1111/aos.14957.
- Gao S, Lin Z, Chen Y, Xu J, Zhang Q, Chen J, Shen X. Intravitreal Conbercept Injection as an Adjuvant in Vitrectomy with Silicone Oil Infusion for Severe Proliferative Diabetic Retinopathy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2020 Jun;36(5):304–310. doi: 10.1089/jop.2019.0149.
- Wang DY, Zhao XY, Zhang WF, Meng LH, Chen YX. Perioperative anti-vascular endothelial growth factor agents treatment in patients undergoing vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy: a network meta-analysis. *Sci Rep*. 2020 Nov 3;10(1):18880. doi: 10.1038/s41598-020-75896-8.
- Nisic F, Jovanovic N, Mavija M, Alimanovic-Halilovic E, Nisic A, Lepara O, Cemerlic A. Vitreous concentrations of vascular endothelial growth factor as a potential biomarker for postoperative complications following pars plana vitrectomy. *Arch Med Sci*. 2019 Mar;15(2):449–456. doi: 10.5114/aoms.2018.73208.
- Yang Z, Di Y, Ye J, Yu W, Guo Z. Comparison of the adjuvant effect of conbercept intravitreal injection at different times before vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 May 26;14:1171628. doi: 10.3389/fendo.2023.1171628.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края
Малышев Алексей Владиславович
доктор медицинских наук, доцент, заведующий офтальмологическим отделением
ул. 1 Мая, 167, Краснодар, 350086, Российская Федерация

ГБУЗ Республики Адыгея «Адыгейская республиканская клиническая больница»
Тешев Адам Феликсович
заведующий офтальмологическим отделением
ул. Жуковского, 4, Майкоп, Республика Адыгея, 385000, Российская Федерация

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Ленинградская областная клиническая больница»,
Головин Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук, заведующий офтальмологическим отделением
194291, Санкт-Петербург, проспект Луначарского, д. 45, корп. 2, Россия

ABOUT THE AUTHORS

Research Institute of Regional Clinical Hospital No. 1
named after prof. S.V. Ochapovsky
Malyshev Alexey V.
MD, associate professor, head of the Ophthalmology department
1 May str., 167, Krasnodar, 350086, Russian Federation

Adygea Republican Clinical Hospital
Teshev Adam F.
head of the Ophthalmology department
Zhukovskogo str., 4, Maikop, Republic of Adygea, 385000, Russian Federation

Leningrad Regional Clinical Hospital,
Golovin Alexander S. – PhD, head of the Ophthalmology department
194291, St. Petersburg, Lunacharskogo Avenue, 45, bldg. 2, Russia

Многолетний опыт применения орбитальных имплантатов из политетрафторэтилена



И.А. Филатова



С.А. Шеметов



И.М. Мохаммад



Ю.П. Кондратьева

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):91–99

Цель: оценка отдаленных результатов применения орбитальных имплантатов из политетрафторэтилена (ПТФЭ) у пациентов с анофтальмом. **Пациенты и методы.** Клиническая группа — 1560 пациентов со слепыми и бесперспективными глазами или с анофтальмом. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от применяемого метода хирургического лечения: I — эвисцерация глаза с резекцией заднего полюса склеры и невзрачностью, II — энуклеация глаза и III — отсроченная пластика культи соответственно. **Результаты.** У всех пациентов отмечался положительный результат: подвижность культи в среднем составила (130,1°), подвижность протеза — в среднем (106,6°), западение протеза после эвисцерации встречалось реже, чем у пациентов после энуклеации глаза, на 14,5 %, а средняя величина западения протеза (мм) была ниже на 78,0 %. Западение верхнего века также встречалось реже на 16,7 %, средняя величина западения верхнего века (мм) была ниже на 37,3 %. Орбитальные имплантаты из ПТФЭ зарекомендовали себя как доступные, биосовместимые и удобные в применении имплантаты. Эффект операции оставался стабильным при длительном наблюдении — до 15 лет. Осложнений, связанных непосредственно с применением орбитальных имплантатов из ПТФЭ, выявлено не было.

Ключевые слова: орбитальный имплантат, политетрафторэтилен, эвисцерация, энуклеация, пластика культи, отдаленные результаты

Для цитирования: Филатова И.А., Шеметов С.А., Мохаммад И.М., Кондратьева Ю.П. Многолетний опыт применения орбитальных имплантатов из политетрафторэтилена. *Офтальмология*. 2024;21(1):91–99. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-91-99>

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

Конфликт интересов отсутствует.



Long-term Experience of Using of Polytetrafluoroethylene Orbital Implants

I.A. Filatova, S.A. Shemetov, I.M. Mohammad, Yu.P. Kondrateva

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):91–99

Purpose: to evaluate the long-term results of using polytetrafluoroethylene orbital implants in patients with anophthalmos. **Patients and methods.** The clinical group consisted of 1560 patients with blind and unpromising eyes or anophthalmos, who were divided into 3 groups (I, II, and III) depending on the method of surgical treatment used — evisceration of the eye with posterior pole resection and neurectomy, enucleation of the eye, and plastic orbital socket surgery, respectively. **Results.** All patients in the study groups showed a positive result according to the criteria: stump mobility averaged (130,1°), prosthesis mobility averaged (106,6°), prosthesis entrapment after evisceration was less common than in patients after eye enucleation by 14.5 %. And the average value of the prosthesis sinking (mm) was lower by 78.0 %. Occlusion of the upper eyelid was also 16.7 % less common, and the average occlusion of the upper eyelid (mm) was 37.3 % lower. PTFE orbital implants have proven to be affordable, biocompatible and easy to use implants. The effect of the operation remained stable with long-term follow-up up to 15 years. There were no complications directly related to the use of PTFE orbital implants.

Keywords: orbital implant, polytetrafluoroethylene, evisceration, enucleation, plastic stump, long-term results

For citation: Filatova I.A., Shemetov S.A., Mohammad I.M., Kondrateva Yu.P. Long-term Experience of Using of Polytetrafluoroethylene Orbital Implants. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):91–99. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-91-99>

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

There is no conflict of interests.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Удаление глазного яблока выполняют вследствие различных перенесенных патологических состояний, что составляет порядка 1–4 % от числа всех офтальмологических хирургических операций [1, 2].

В настоящее время достигнуты большие успехи в области реконструктивно-пластической офтальмохирургии благодаря новым методикам удаления глаза и появлению современных биосовместимых материалов для орбитальных имплантатов, что позволяет получать желаемые косметические результаты глазного протезирования [2–5].

Для пластики культи после энуклеации и эквисцерации применяют орбитальные имплантаты с целью компенсации объема удаленного глаза и достижения хорошей подвижности культи и глазного протеза. Косметические результаты после выполнения пластики культи орбитальным имплантатом, по мнению большинства авторов, неоспоримо лучше, чем после простого удаления глаза без применения имплантатов [2–8].

Применение орбитальных имплантатов при энуклеации и эквисцерации имеет большую историю. За последние 130 лет их применения менялись материалы, формы и объемы, использовались ауто- и донорские ткани, биологические и синтетические материалы [1, 2, 5–12] и др.

К числу успешных и широко применяемых орбитальных имплантатов можно отнести имплантаты из синтетического полиэтилена и политетрафторэтилена в виде орбитального вкладыша-имплантата сферической формы различных модификаций. Имплантаты из полите-

трафторэтилена имеют пористую структуру, и, помимо высокой степени биосовместимости, они прорастают соединительной тканью после имплантации в орбиту, что объясняет низкую частоту послеоперационных осложнений [13, 14].

В настоящее время в РФ широкое применение нашли имплантаты из политетрафторэтилена (ПТФЭ) благодаря доступности материала, отсутствию необходимости дополнительных вмешательств на организме пациента для забора аутоканей и низкой частоте осложнений [10–12, 14]. Учитывая наш обширный опыт использования орбитальных имплантатов из ПТФЭ в течение 15 лет, мы решили проанализировать отдаленные результаты применения данных имплантатов.

Цель работы — оценка отдаленных результатов применения орбитальных имплантатов из политетрафторэтилена у пациентов с анофтальмом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящая работа основана на анализе результатов обследования и лечения 1560 пациентов за период с 2008 по 2022 г. на базе отдела пластической хирургии и глазного протезирования ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава РФ (руководитель отдела — д.м.н. И.А. Филатова).

Клиническую группу составили 1560 пациентов со слепыми и бесперспективными глазами и с анофтальмом. Все больные были распределены на 3 группы.

Группу I составили 1003 пациента (1003 глаза), прошедшие лечение в Центре за период с 2008 по 2020 г.

Возраст пациентов варьировал от 5 до 84 лет (средний возраст $43,0 \pm 6,7$ года). Больным данной группы глаз был удален методом эквисцерации глаза в различных модификациях. В 798 случаях (79,6 %) причиной потери зрения явилась травма органа зрения, в 84 (8,4 %) — терминальная глаукома. В 36 случаях (3,6 %) пациенты теряли зрение в результате развития осложнений после хирургических вмешательств. В остальных 85 случаях (8,3 %) глаз был удален по различным причинам, связанным с воспалительными заболеваниями оболочек глаза.

В группу II вошли 319 пациентов, прошедших лечение в Центре за тот же период, которым глаз был удален методикой энуклеации. Возраст больных варьировал от 4 до 91 года (средний возраст $49,0 \pm 8,9$ года). Травма глаза явилась причиной удаления глаза у 289 пациентов (87,6 %), последствия глаукомы — у 21 пациента (6,7 %) и последствия других заболеваний и состояний — у 19 пациентов (6,3 %).

Группу III составили 238 пациентов с анофтальмом, прошедшие лечение в Центре за названный период, которым выполняли отсроченную пластику культи после ранее выполненной энуклеации или эквисцерации глаза без использования орбитального имплантата. Возраст больных данной группы составил от 9 до 78 лет (средний возраст $42,0 \pm 6,6$ года).

Всем пациентам было проведено комплексное клинико-диагностическое обследование до хирургического лечения пострадавшего и парного глаза, которое включало традиционные офтальмологические (рефрактометрия, визометрия, тонометрия, периметрия, биомикроскопия, офтальмоскопия), специальные (рентгенологические, ультразвуковые и лабораторные) методы обследования.

Критерии не включения пациентов в группы исследования:

- 1) опухолевые заболевания глаза и орбиты;
- 2) переломы стенок орбиты со смещением;
- 3) грубые рубцовые деформации в орбите, ограничивающие подвижность глазного яблока;
- 4) отрывы и разрывы экстраокулярных мышц;
- 5) грубые рубцы и деформации век.

При всех операциях применяли орбитальные имплантаты из политетрафторэтилена производства компании «Экофлон» (вкладыши-имплантаты орбитальные политетрафторэтиленовые, стерильные ВАО «Экофлон» диаметром 18, 19 и 20 мм (регистрационное удостоверение № ФС 2009/04561 от 25.05.2009 г.)).

МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

Эквисцерация выполнена по собственным модифицированным методикам [15–20].

Методика эквисцерации глазного яблока с резекцией заднего полюса склеры и невротомией

Техника операции. После проведения анестезии и санации конъюнктивальной полости производили пара-

лимбальный разрез конъюнктивы, разделение ткани в межмышечных пространствах, разрез склеры в 1–2 мм от лимба. Тупым путем удаляли внутренние оболочки единым конгломератом. Полость склеры промывали растворами перекиси водорода 3 %, спиртового раствора хлоргексидина 0,5 %, выполняли разрезы склеры в межмышечных пространствах до экватора, резецировали задний полюс склеры диаметром 5–7 мм, производили невротомию, гемостаз, коагуляцию эмиссариев, вводя по ходу сосудов наконечник радиоволнового прибора. Перед пластикой культи мобилизовали склеру для укрытия имплантата путем нанесения множественных насечек длиной 3–5 мм с целью расширения отверстия склеры в заднем полюсе глаза. Имплантат из ПТФЭ предварительно погружали в раствор антибиотика, в силу своей пористой структуры он пропитывался, формируя своего рода депо лекарственного препарата в орбите. В полость склеры погружали орбитальный имплантат из ПТФЭ (рис. 1) и перед ним ушивали П-образными швами лоскуты склеры попарно. Накладывали послойно непрерывные швы на тенонову капсулу, субконъюнктиву и конъюнктиву (например, викрил 5/0), полость протезировали. При необходимости накладывали П-образный шов в нижнем своде и сшивали веки. Операцию завершали инъекцией антибиотика и накладывали тугую бинтовую повязку на 4–5 дней.

Большинство этапов операции выполняли с применением методики радиоволновой хирургии при частоте 3,8–4,0 МГц, мощности 19–27 Вт [15, 16]. (Прибор «Surgitron» фирмы Ellman, США, регистрационное удостоверение № ФСЗ 2008/02437 от 03.09.2015 г. Разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2010/057 от 02.03.2010 г. «Высокочастотная радиоволновая хирургия».)

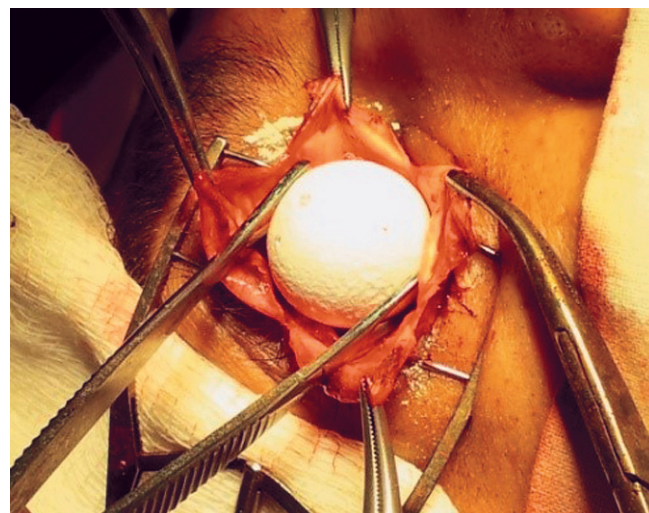


Рис. 1. Этап операции эквисцерации глаза: помещение орбитального имплантата из ПТФЭ в полость склеры

Fig. 1. Stage of the eye eversion: placement of the orbital implant of PTFE into the sclera cavity

Модифицированная методика энвисцерации глаза с применением метода радиоволновой хирургии [17]

Основным этапом применения прибора «Surgitron» является очистка внутренней поверхности склеры от спаянной с ней увеаретинальной ткани, что выполняют, иссекая до 1 мм внутренних слоев склеры. Данная модификация применяется с 2014 года.

Методика энвисцерации при субатрофии глазного яблока [18]

Техника операции отличается тем, что для расширения площади уменьшенной склеры использовали полоски из политетрафторэтилена и шивали их в местах разрезов склеры в межмышечных пространствах, тем самым увеличивая объем склерального бокала для орбитального имплантата нужного диаметра. Толщина полосок составляла 200 мкм, размер определяли в зависимости от размера собственной склеры.

Данное исследование выполнено на основании разрешения локального этического комитета ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» МЗ РФ (протокол № 30/4 от 07.12.2015 г.). Данная модификация применяется с 2015 года.

Методика энвисцерации глаза при буфтальме

Модифицированная методика энвисцерации при буфтальме подразумевает использование комбинации орбитальных имплантатов для получения дополнительного объема опорно-двигательной культи.

Техника операции до момента имплантации соответствовала модификации 1 и отличалась тем, что для возмещения утерянного объема ретробульбарной жировой клетчатки в глубину орбиты за склеру помещали дополнительный смоделированный имплантат из политетрафторэтилена [19].

Энуклеация глазного яблока

Энуклеацию глаза проводили пациентам группы II по традиционной методике. Однако для надежного покрытия передней и боковых поверхностей орбитального имплантата с целью предотвращения его обнажения в отдаленном послеоперационном периоде мы применяли «полотно полиэфирное офтальмологическое» «ТОФЭКС-С-П» (регистрационное удостоверение № ТУ9393-208-00209556-2012) [20].

Техника операции: после анестезии и общепринятой обработки операционного поля проводили паралимбальный разрез конъюнктивы, тупым и острым путем разделяли рубцы в межмышечных пространствах. Глазные мышцы после их выделения с помощью мышечного крючка прошивали и отсекали, глазное яблоко мобилизовали от рубцов, выполняли невротомию, гемостаз (тампоны с перекисью водорода). Пропитывали имплантат раствором антибиотика и помещали орбитальный имплантат (ПТФЭ) в полость мышечной воронки. Поверх имплантата укладывали дополнительное покрытие из полиэфирного полотна размером 2×2 см,

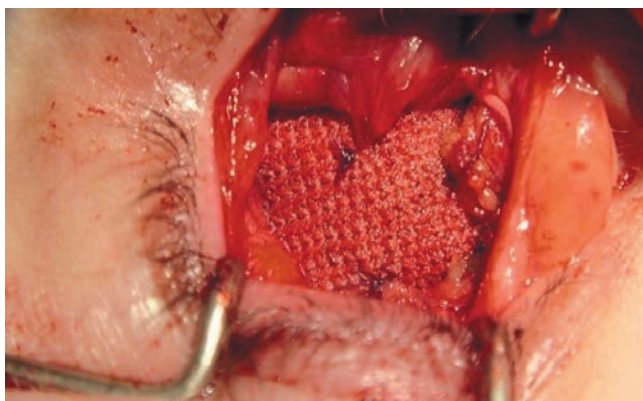


Рис. 2. Этап операции энуклеации: подшивание экстраокулярных мышц к полиэфирному полотну перед передней поверхностью орбитального имплантата.

Fig. 2. Stage of the enucleation: suturing the extraocular muscles to the polyester fabric in front of the orbital implant surface.

к которому подшивали глазные мышцы с диастазом 10–12 мм (рис. 2). Затем накладывали послойные непрерывные швы на тенонову капсулу, субконъюнктиву и конъюнктиву (например, Викрил 5/0). Для стабилизации нижнего свода использовали П-образный шов. Полость протезировали подходящим по форме протезом, при наличии отека веки сшивали, операцию заканчивали инъекцией в мягкие ткани орбиты антибиотика и наложением тугой бинтовой повязки.

Отсроченная пластика культи орбитальным имплантатом

Данную методику применяли у пациентов с анофтальмическим синдромом (группа III).

Техника операции. После анестезии и общепринятой обработки операционного поля проводили горизонтальный разрез конъюнктивы по центру культи, отсепаровывали конъюнктиву, тупым и острым путем разделяли мягкие ткани и рубцы, формировали полость для орбитального имплантата в мышечной воронке, в полость засыпали антибиотик и помещали орбитальный имплантат из политетрафторэтилена. При дефиците мягких тканей использовали дополнительное покрытие из полиэфирного полотна. Накладывали послойно непрерывные швы на тенонову капсулу, субконъюнктиву и конъюнктиву (например, викрил 5/0), полость протезировали. При необходимости накладывали П-образный шов в нижний свод и сшивали веки, операцию завершали инъекцией антибиотика и накладывали тугую бинтовую повязку на 4–5 дней [2].

При всех хирургических вмешательствах каждому пациенту перед операцией подбирали временный лечебный протез индивидуально в зависимости от размеров глазной щели и сводов, размера здорового и пораженного глаза (ПЗО) и цвета радужки парного глаза. Протез помещали в конъюнктивальную полость при завершении операции.

При всех операциях объем применяемого орбитального имплантата определяли по следующей формуле:

диаметр орбитального имплантата = диаметр парного глаза – (2–4 мм) [21].

Сравнительную оценку эффективности методов хирургического лечения у пациентов всех групп исследования осуществляли по истечении 6–12 месяцев после операции для исключения влияния послеоперационных отеков и после изготовления индивидуального глазного протеза. Для оценки результатов хирургического лечения проведено исследование с учетом следующих критериев: положение и подвижность культи и протеза, косметические показатели век и периорбитальной области (степень западения век, величина лагофтальма, ширина глазной щели и др.). При последующих ежегодных осмотрах оценивали соответствие исходным критериям. Срок наблюдения за пациентами составил до 15 лет ($6,0 \pm 2,3$ года).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех случаях после эвисцерации с резекцией заднего полюса и невректомией, энуклеации и пластики культи заживление происходило в обычные сроки, отеки разрешились через 1–4 недели. Блефарорафический и П-образный шов в нижнем своде (в случае наложения) снимали в течение 2–3–4 недель по мере разрешения отека, швы с конъюнктивы не снимали, т.к. Викрил подвергается биодеградации.

Все пациенты после операции находились в стационаре 3–5 дней. Давящую бинтовую повязку накладывали сразу после операции, первую перевязку проводили на 3–5-й день. Пациентам после первой перевязки назначали растворы антисептиков и антибиотиков для промывания и закапывания в конъюнктивальный мешок.

С целью профилактики послеоперационных инфекционных осложнений всем пациентам назначали антибиотик широкого спектра действия для внутримышечного введения на 5 дней начиная со дня операции, контрольные осмотры проводили через 1–2 недели, 1, 3, 6, 12 месяцев после хирургического лечения, далее ежегодно или один раз в 2 года перед очередной заменой протеза.

С целью предупреждения расхождения швов, сокращения конъюнктивальных сводов и возможного инфицирования пациентам не рекомендовали доставать протез из конъюнктивальной полости в раннем послеоперационном периоде.

Первую смену протеза проводили через 1 месяц после операции, т.к. на фоне разрешения отека менялась глубина расположения протеза, пациентов обучали способам ухода за глазным протезом, снятие и обработку протеза пациенты выполняли самостоятельно 1 раз в 10–14 дней. Спустя 6 месяцев после операции пациентов направляли в Центр глазного протезирования для изготовления индивидуального протеза.

Оценку эффективности хирургического лечения осуществляли в отдаленные сроки по следующим критериям: западение протеза и верхнего века в орбиту, наличие лагофтальма и асимметрии глазных щелей, подвижность культи и глазного протеза.

Результаты по всем критериям оценивали после операции и при последующих визитах. Во всех случаях результаты хирургического лечения были положительными.

Наши наблюдения за пациентами за достаточно длительный период не выявили существенных изменений по всем показателям.

Анализ результатов, полученных в отдаленном периоде у пациентов с эвисцерацией и резекцией заднего полюса и невректомией (группа I), показал (табл. 1), что подвижность культи в среднем составила ($147,5 \pm 3,6^\circ$), что заметно выше, чем у пациентов групп II и III, оперированных методом энуклеации и пластики культи: $128,3^\circ$ и $115,1^\circ$ соответственно.

Подвижность протеза у пациентов группы I составила в среднем $115,6 \pm 2,2^\circ$, что выше, чем у пациентов групп II и III: $108,2^\circ$ и $96,2^\circ$ соответственно.

Западение протеза после эвисцерации глаза во всех модификациях (группа I) встречалось реже, чем у пациентов после энуклеации глаза (группа II), на 14,5 %, а средняя величина западения протеза (мм) была ниже на 78,0 %. Западение верхнего века также встречалось реже на 16,7 %, а средняя величина западения верхнего века (мм) ниже на 37,3 % (табл. 1).

Таблица 1. Оценка эффективности методов хирургического лечения

Table 1. Effectiveness of surgical treatment methods

Критерии оценки / Criteria for evaluation	Методика операции / Method of operation		
	Группа I. Эвисцерация / Group I. Evisceration (n = 1003)	Группа II. Энуклеация / Group II. Enucleation (n = 319)	Группа III. Отсроченная пластика культи / Group III. Delayed stump plastic surgery (n = 238)
Западение протеза. Среднее значение в мм / Falling of the prosthesis; Average value in mm	$0,26 \pm 0,14$	$0,31 \pm 0,20$	$1,20 \pm 0,90$
Западение верхнего века. Среднее значение в мм / Falling of upper eyelid	$0,50 \pm 0,15$	$0,60 \pm 0,30$	$0,58 \pm 0,70$
Асимметрия ширины глазных щелей. Среднее значение в мм / Width asymmetry of palpebral fissure	$0,16 \pm 0,04$	$0,11 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,03$
Лагофтальм / Lagophthalmos	$0,25 \pm 0,13$	$0,24 \pm 0,18$	$0,29 \pm 0,11$
Средняя суммарная подвиж- ность культи / Averagetotal stump mobility (°)	$147,5 \pm 3,6$	$128,3 \pm 3,9$	$116,3 \pm 8,5$
Средняя суммарная подвиж- ность протеза / Averagetotal prosthesis mobility (°)	$115,6 \pm 2,2$	$108,2 \pm 3,8$	$96,2 \pm 7,4$

Примечание: n — количество пациентов.

Note: n — number of patients.

Различия между результатами, полученными у пациентов групп I и II, являются статистически достоверными при $p < 0,05$.

По критериям лагофталма и асимметрии глазной щели отмечена тенденция к снижению показателей у пациентов группы I по сравнению с группами II и III, но эти данные статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Сравнительная характеристика косметических показателей, полученных у пациентов клинических групп исследования, представлена в таблице 1.

Исходя из анамнестических данных и характера патологии, в некоторых случаях при подозрении на наличие переломов стенок орбиты или инородных тел пациентам назначали компьютерную томографию (КТ) на догоспитальном этапе. КТ выборочно назначали пациентам групп исследования в отдаленном послеоперационном периоде для оценки положения имплантата в орбите (рис. 3). Чаще всего центральное положение имплантата в орбите имелось у пациентов после эвисцерации глаза с резекцией заднего полюса и неврэктомией. У пациентов после энуклеации глазного яблока и у пациентов после отсроченной пластики культи по поводу ранее выполненной энуклеации имплантаты со временем незначительно мигрировали в орбите преимущественно книзу и кзади.

При наблюдении за пациентами группы I, оперированными по разработанным методикам эвисцерации, в сроки до 13 лет мы не отметили отрицательных результатов или снижения косметических показателей (рис. 4, 5).

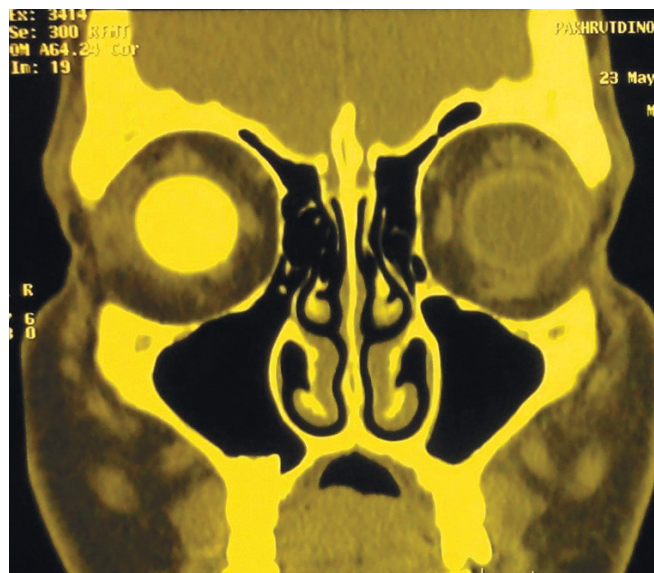


Рис. 3. Пример центрального положения орбитального имплантата на снимке КТ орбит пациента после эвисцерации глаза с резекцией заднего полюса и неврэктомией с пластиной культи имплантатом из ПТФЭ 20 мм спустя 21 месяц после операции

Fig. 3. An example of the orbital implant central position in a CT scan of the patient's orbits after eye eversion with posterior pole resection and neurectomy using PTFE implant 20 mm 21 months after the operation

Однако в группе II (у пациентов после энуклеации) мы определили, что такие параметры, как опущение культи, западение протеза и верхнего века, появляются и прогрессируют с течением времени (рис. 6). У 124 пациентов группы II (43,7 %) проанализирована динамика параметров через 24–96 месяцев ($53,0 \pm 6,3$ мес.) после операции, и было отмечено снижение косметического

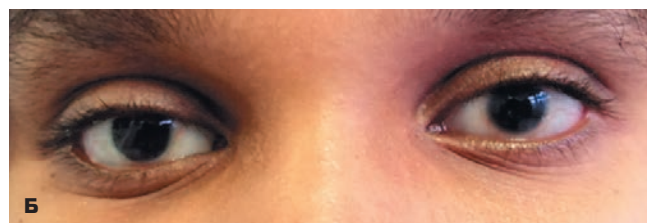


Рис. 4. Фотографии пациентки с буфтальмом: **А** — до и **Б** — через 18 месяцев после эвисцерации глаза с пластиной культи имплантатом из ПТФЭ 20 мм

Fig. 4. Photos of a patient: **А** — before and **Б** — 18 months after eye eversion using PTFE implant 20 mm

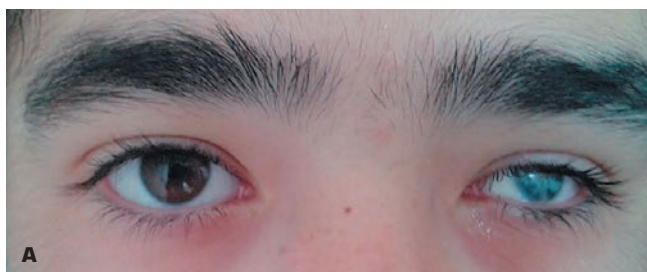


Рис. 5. Фотографии пациента с субатрофией: **А** — до и **Б** — через 8 месяцев после эвисцерации глаза с резекцией заднего полюса и неврэктомией с пластиной культи имплантатом из ПТФЭ 19 мм

Fig. 5. Photos of patients with grade III subatrophy of the eye: **А** — before and **Б** — 8 months after eye eversion with posterior pole resection and neurectomy with PTFE implant 19 mm

Таблица 2. Оценка функциональных и косметических результатов после энуклеации с пластикой культи 124 пациентов группы II в различные отдаленные сроки после операции**Table 2.** Evaluation of functional and cosmetic results after enucleation with using implant of 124 patients in group II at various long-term periods after surgery

Критерии оценки / Evaluation criteria	Срок наблюдения Period of observation			
	Через 6 мес. / After 6 months	Через 12 мес. / After 12 months	Через 24 мес. / After 24 months	Через 53 мес. / After 53 months
Западение протеза (% от всех пациентов группы) / Falling back of the prosthesis / (% of all patients in the group)	У 21 пациента (7,4 % от пациентов группы II)	26 (9,1 %)	98 (34,5 %)	101 (35,5 %)
Западение верхнего века (% от всех пациентов группы) / Falling back of the upper eyelid (% of all patients in the group)	24 (8,5 %)	31 (10,9 %)	109 (38,3 %)	112 (39,4 %)
Опущение культи / (% от всех пациентов группы) / Falling of stump (% of all patients in the group)	16 (5,6 %)	28 (9,8 %)	101 (35,5 %)	118 (41,5 %)

**Рис. 6.** Опущение (гипофтальм) протеза на 3–4 мм справа у пациентки через 36 месяцев после энуклеации глаза с пластикой культи орбитальным имплантатом из ПТФЭ**Fig. 6.** Hypophthalmos of the prosthesis 3–4 mm on right of a patient 36 months after enucleation with PTFE orbital implant

эффекта от проведенной энуклеации. Результаты представлены в таблице 2.

При наблюдении за пациентами в течение длительного периода (до 15 лет) мы отметили хорошую переносимость пациентами имплантатов из ПТФЭ. Ни в одном случае пациенты не отмечали субъективных жалоб, связанных с наличием имплантата из ПТФЭ в культе.

АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ

За период исследования у пациентов, оперированных в Отделе пластической хирургии и глазного протезирования НМИЦ ГБ им. Гельмгольца, с имплантатами из ПТФЭ выявлены следующие виды осложнений.

1. Обнажение и отторжение орбитального имплантата у 3 пациентов (0,22 %), у одного из них — спустя 2 года после отсроченной пластики культи орбитальным имплантатом. Причиной обнажения в данном случае явилась выраженная атрофия мягких тканей орбиты вследствие ранее проведенной лучевой терапии по поводу ретинобластомы. Данному пациенту было проведено удаление обнаженного орбитального имплантата без повторной имплантации ввиду отсутствия достаточного объема мягких тканей орбиты для надежного покрытия имплантата. У двух остальных пациентов обнажение имплантата произошло после энуклеации глаза с пластикой культи спустя 8 и 10 лет соответственно. Причиной патологии у данных пациентов послужило грубое нарушение режима

ношения глазного протеза и несоблюдение гигиены век и конъюнктивальной полости, а также сроков замены глазного протеза, что привело к развитию хронического инфекционного конъюнктивита, а впоследствии к обнажению имплантата. Один из указанных пациентов практиковал уринотерапию по уходу за конъюнктивальной полостью. Данным пациентам было проведено удаление обнаженного орбитального имплантата с санацией полости орбиты, с повторной отсроченной пластикой культи спустя 8 и 10 месяцев.

2. Грануляционные полипы конъюнктивы были выявлены у 16 пациентов (1,17 %) за период исследования. Причиной развития полипов у 11 пациентов явилось ношение индивидуальных протезов с острыми краями, которые явились причиной хронической травмы конъюнктивы за достаточно долгий период. У 4 пациентов в анамнезе имелись многократные хирургические вмешательства, в т.ч. на конъюнктиве. У одной пациентки причина данного состояния была в грубом нарушении гигиены протеза и конъюнктивальной полости. Всем пациентам с грануляционными полипами конъюнктивы было проведено удаление полипов методом радиоволновой хирургии с последующим гистологическим исследованием удаленного материала.

ПТФЭ — достаточно распространенный материал, используемый для изготовления имплантатов в хирургической практике различных областей, в том числе для пластики стенок орбиты, прочный и одновременно моделируемый материал, что делает его применение простым и удобным. Имплантат из ПТФЭ прорастает соединительной тканью, что предотвращает его обнажение в отдаленном послеоперационном периоде. Политетрафторэтилен не вызывает аллергические реакции.

Применение радиоволновой технологии при экзисции с резекцией заднего полюса и неврэктомией позволило проводить данную операцию пациентам с посттравматическим увеитом, проникающими рубцами склеры и даже с наличием сенсibilизации к антигенам глаза. Результат достигается за счет очищения внутренней поверхности склеры от оставшихся рубцовых сращений и воспалительных мембран с помощью высокочастотного

радиоволнового воздействия, что подтверждается результатами цитологического исследования. Радиоволновой метод также дает возможность более быстро и легко выкраивать лоскуты склеры для укрытия имплантата за счет насечек, наносимых в межмышечных промежутках, с мобилизацией склеры для расширения пространства в заднем полюсе глаза.

При эвисцерации с резекцией заднего полюса и невректомией высокочастотное радиоволновое воздействие частотой 3,8–4,0 МГц, мощностью 20–25 Вт скользящими движениями обеспечивает удаление всех сращений внутренних оболочек глазного яблока со склерой и тонкого слоя внутренней поверхности склеры в пределах 1 мм, что, в свою очередь, обеспечивает быструю, полноценную и надежную очистку склеры от остатков тканей оболочек глаза, несущих антигенный материал.

После радиоволновых вмешательств такие неприятные послеоперационные последствия, как боль, отек, воспаление, выражены гораздо меньше, чем после применения инструментальных хирургических методов, что связано с быстрым заживлением.

Эвисцерация глазного яблока в классическом ее исполнении занимает в среднем от 65 до 80 минут. Однако благодаря применению радиоволновой технологии удается сократить время операции на 10–15 мин. (в среднем длительность операции составляет 50–65 минут).

Результатом эвисцерации при субатрофии II–III степени с дополнительной имплантацией пластин из ПТФЭ является получение адекватного косметического эффекта с формированием опорно-двигательной культи необходимого объема, что достигается за счет увеличения объема склеральной полости путем увеличения площади склеры с помощью дополнительной имплантации пластин из политетрафторэтилена (ПТФЭ) между лоскутами склеры. Имплантаты необходимого размера и формы, подшитые между лоскутами склеры в межмышечных пространствах в 4-х меридианах, позволяют значительно увеличить площадь склеральной капсулы для имплантации и полного укрытия лоскутами склеры оптимального по размеру орбитального имплантата. За счет постепенного прорастания соединительной тканью имплантата из ПТФЭ вместе со склерой он образует прочное покрытие боковых поверхностей орбитального имплантата.

При терминальной глаукоме с буфтальмом ткани глазного яблока и орбиты претерпевают ряд изменений, самым значительным из которых является атрофия ретробульбарной жировой клетчатки, обусловленная компрессионным синдромом, вызванным увеличенным в размере глазным яблоком. В связи с этим вопрос пластики культи после удаления глаза в результате терминальной глаукомы с буфтальмом имеет некоторые особенности.

При буфтальме размер ПЗО глазного яблока может достигать до 28–34 мм. Из этого следует, что после удаления глазного яблока с буфтальмом в орбите имеет место дефицит мягких тканей. В соответствии с этим для достижения желаемого косметического эффекта требуется использование орбитальных имплантатов очень больших размеров с целью компенсации объема атрофированных орбитальных тканей для достижения приемлемого косметического эффекта. Однако при величине ПЗО 30 мм объем глазного яблока составляет около 14,14 см³, что превышает объем практически всех существующих орбитальных имплантатов. Например, при диаметре орбитального имплантата из ПТФЭ 20 мм его объем составляет всего лишь 4,19 см³.

Предложенная нами модифицированная методика с использованием дополнительной «порции» имплантата из ПТФЭ позволяет компенсировать дефицит мягких тканей орбиты. При наблюдении в ранние и отдаленные сроки после операции мы не наблюдали какие-либо реакции на наличие дополнительного объема имплантата.

Наблюдение за пациентами с анофтальмом и имплантатом из ПТФЭ в культе в отдаленные сроки показало стабильное положение имплантата в полости орбиты, сохранение его формы и объема, отсутствие аллергических реакций, а также хорошую субъективную переносимость пациентами данного имплантата.

ВЫВОДЫ

Орбитальный имплантат из политетрафторэтилена является доступным материалом для имплантации в полость орбиты, обладает высоким уровнем биосовместимости и низкой частотой послеоперационных осложнений.

Отечественный орбитальный имплантат из ПТФЭ отвечает всем требованиям, предъявляемым к орбитальным имплантатам, является пористым, что позволяет пропитывать его раствором антибиотиков, способствует прорастанию окружающих тканей в толщу имплантата, что, в свою очередь, обеспечивает фиксацию имплантата в полости орбиты и предотвращает его миграцию.

Длительный срок наблюдения (более 10 лет) за пациентами с орбитальными имплантатами из ПТФЭ позволил оценить хорошую субъективную переносимость данного имплантата пациентами.

Выявленные осложнения в виде обнажения орбитальных имплантатов и грануляционных полипов в основном связаны с нарушением пациентами режима ухода за конъюнктивальной полостью и глазами протезами, а не с характеристиками материала имплантата.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Филатова И.А. — концепция и дизайн исследования; написание текста, научное редактирование;
Шеметов С.А. — сбор и обработка материала, подготовка иллюстраций;
Мохаммад И.М. — написание текста;
Кондратьева Ю.П. — статистическая обработка; написание текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gundorova RA, Neroev BB, Kashnikov BV. Травмы глаза. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009:10–500.
Gundorova RA, Neroev VV, Kashnikov VV. Eye injuries. Moscow: GEOTAR-Media; 2009:10–500 (In Russ.).
- Филатова ИА. Анофтальм. Патология и лечение. М.: ИП Степанов Б.Э.; 2007:8–203.
Filatova IA. Anophthalmos. Pathology and treatment. Moscow: IP Stepanov B.E.; 2007:8–203 (In Russ.).
- Филатова ИА, Вериги ЕН, Прякина ИА, Садовская ЕП. Роль анатомо-клинических проявлений травмы в выборе метода удаления глаза. Российский офтальмологический журнал. 2014;7(4):52–53.
Filatova IA, Verigo EN, Pryakhina IA, Sadovskaya EP. The role of anatomical and clinical manifestations of trauma in choosing the method of eye removal. Russian Ophthalmological Journal. 2014;7(4):52–53 (In Russ.).
- Jordan DR, Stoica B. Evisceration With Implant Placement Posterior to Posterior Sclera; Ophthalmic Plastic Reconstructive Surgery. 2016 May/June;32(3):178–182. doi: 10.1097/IOP.0000000000000452.
- Филатова ИА, Харлампиди МП. Смена приоритетов в выборе метода удаления глаза: энуклеация или эквисцерация. Вестник офтальмологии. 2019;2:16–22.
Filatova IA, Kharlampidi MP. Changing priorities in choosing the method of eye removal: enucleation or evisceration. Bulletin of Ophthalmology. 2019;2:16–22 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma201913502116.
- Вериги ЕН, Гундорова РА, Садовская ЕП. Сравнительная характеристика подвижности культи и протеза в зависимости от метода удаления глазного яблока. Российский офтальмологический журнал. 2012;2:14–19.
Verigo EN, Gundorova RA, Sadovskaya EP. Comparative characteristics of the mobility of the stump and prosthesis depending on the method of removal of the eyeball. Russian Ophthalmological Journal. 2012;2:14–19 (In Russ.).
- Smith R, Prazeres S, Fauquier S, Malet T. Complications of Two Scleral Flaps Evisceration Technique: Analysis of 201 Procedures. Ophthalmic Plastic Reconstructive Surgery. 2011 July/August;27(4):227–231. doi: 10.1097/IOP.0b013e3181c6f671.
- Mahoney RN, Grant MP, Iliff NT, Merbs SL. Exposure Rate of Smooth Surface Tunnel Porous Polyethylene Implants After Enucleatio. Ophthalmic Plastic Reconstructive Surgery. 2014 Nov/Dec;30(6):492–498. doi: 10.1097/IOP.0000000000000155.
- Perry A.C. Integrated Orbital Implants. Adv. Ophthalmic. Plast. Reconstr. Surg. 1990;8:75–81.
- Chalasani R, Poole-Warren L, Conway RM, Ben-Nissan B. Surv. Ophthalmol. 2007 Mar-Apr;52(2):145–155. doi: 10.1016/j.survophthal.2006.12.007.
- Blaydon SM, Shepler TR, Neuhaus RW, Shore JW. The porous polyethylene (Medpor) spherical orbital implant: a retrospective study of 136 cases. Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. 2003;19:364–371. doi: 10.1097/01.IOP.0000083643.36461.84.
- Ma X, Schou KR, Maloney-Schou M, Harwin FM, Ng JD. The porous polyethylene/bioglass spherical orbital implant: a retrospective study of 170 cases. Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. 2011;27(1):21–27. doi: 10.1097/IOP.0b013e3181de01a7.
- Jordan DR. Anophthalmic Orbital Implants. Ophthalmology Clinics of North America. 2000;13(4):587–608. doi: 10.1016/S0896-1549(05)7-219-4.
- Naik MN, Murthy RK, Honavar SG. Comparison of vascularization of Medpor and Medpor-Plus orbital implants: a prospective, randomized study. Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. 2007;23(6):463–467. doi: 10.1097/IOP.0b013e318158ec8e.
- Филатова ИА, Мохаммад ИМ, Шеметов СА. Модификация операции эквисцерации глазного яблока с использованием методики радиоволновой хирургии. Российский офтальмологический журнал. 2017;10(3):84–92.
Filatova IA, Mohammad IM, Shemetov SA. Modification of the eyeball evisceration operation using radiowave surgery techniques; Russian Ophthalmological Journal. 2017;10(3):84–92 (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-3-84-92.
- Филатова ИА, Мохаммад ИМ, Шеметов СА, Братов БМ. Радиоволновая технология в хирургии век и удалении глаза — современный подход к хирургическому лечению и реабилитации. Head and Neck. Голова и шея. 2017;10(3):25–32.
Filatova IA, Mohammad IM, Shemetov SA, Bratov BM. Radio wave technology in eyelid surgery and eye removal — a modern approach to surgical treatment and rehabilitation. Head and Neck. Head and neck. 2017;10(3):25–32 (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-3-84-92.
- Филатова ИА, Мохаммад ИМ. Способ эквисцерации глазного яблока. Патент RU 2611932, 01.03.2017.
Filatova IA, Mohammad IM. Method of eyeball evisceration. Patent RU 2611932, 01.03.2017 (In Russ.).
- Филатова ИА, Мохаммад ИМ, Шеметов СА. Способ эквисцерации при субатрофии глазного яблока. Патент RU 2629245, 28.08.2017.
Filatova IA, Mohammad IM, Shemetov SA. Method of evisceration in subatrophy of the eyeball. Patent RU 2629245, 28.08.2017 (In Russ.).
- Филатова ИА, Мохаммад ИМ. Модифицированная методика эквисцерации при буфтальме с использованием комбинации орбитальных имплантатов. Российская педиатрическая офтальмология. 2017;12(4):210–215.
Filatova IA, Mohammad IM. Modified evisceration technique for buphtalmos using a combination of orbital implants. Russian pediatric ophthalmology. 2017;12(4):210–215 (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-2-59-64.
- Филатова ИА, Харб АХ. Способ формирования опорно-двигательной культи для глазного протеза. Патент RU 2337652, 09.08.2007.
Filatova IA, Harb AH. Method of formation of a musculoskeletal stump for an eye prosthesis. Patent RU 2337652, 09.08.2007 (In Russ.).
- Чеглаков ЮА, Лясковик АЦ. Формирование опорно-двигательной культи с имплантацией эластичного экплантовкладыша при энуклеации глаза. Офтальмохирургия. 1997;1:62–66.
Cheglakov YuA, Lyaskovik ATs. Formation of a musculoskeletal stump with implantation of an elastic implant during enucleation of the eye. Ophthalmic Surgery. 1997;1:62–66 (In Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Филатова Ирина Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела
пластической хирургии и глазного протезирования
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Шеметов Сергей Александрович
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела
пластической хирургии и глазного протезирования
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Мохаммад Ихаб Мохаммадович
кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела
пластической хирургии и глазного протезирования
ул. Садовая-Черногрозская 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кондратьева Юлия Петровна
кандидат медицинских наук, заведующая клиникой
отдела пластической хирургии и глазного протезирования
ул. Садовая-Черногрозская 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases
Filatova Irina A.
MD, Professor, head of the Plastic surgery and eye prosthetics department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases
Shemetov Sergey A.
PhD, researcher of the Plastic surgery and eye prosthetics department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, 105062, Moscow, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases
Mohammad Ihab M.
PhD, researcher of the Plastic surgery and eye prosthetics department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, 105062, Moscow, Russian Federation

Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases
Kondratieva Julia P.
PhD, head of the Plastic Surgery and Eye Prosthetics clinic
postgraduate student at Plastic surgery and ocular prosthetics department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Разработка модели сегментации капилляров глазной поверхности по снимкам с офтальмологической щелевой лампы с использованием инструментов искусственного интеллекта

В.В. Нероев^{1,2}А.А. Брагин¹О.В. Зайцева^{1,2}Е.В. Яни¹

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):100–106

Обоснование и цель исследования. Изменения сосудов глазной поверхности нередко ассоциированы с наличием различных системных или глазных заболеваний. Сегментация сосудов глазной поверхности с использованием инструментов искусственного интеллекта (ИИ) представляет высокую актуальность в аспекте повышения качества ранней диагностики. Цель работы — разработка модели сегментации капилляров глазной поверхности по снимкам с офтальмологической щелевой лампы с использованием инструментов ИИ и языка Python. **Материалы и методы.** В исследовании использован датасет (700 глаз), находящийся в открытом доступе в сети Интернет и включающий в себя фотографии с офтальмологической щелевой лампы, размеченные вручную. С помощью метода аугментации данный набор для исследования увеличен в несколько раз. Система сегментации капилляров глаза на снимках с офтальмологической щелевой лампы построена на основе обученной нейронной сети U-net. **Результаты.** Основным результатом исследования является разработка алгоритма для автоматической сегментации капилляров глаз на снимках с офтальмологической щелевой лампы. Метрика в ходе обучения модели нейронной сети достигла 85 %. **Заключение.** Показаны высокая эффективность и потенциал методов ИИ при построении системы автоматической сегментации капилляров глазной поверхности на снимках в рамках разрабатываемой в ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России автоматизированной системы принятия врачебных решений. Данный сервис в перспективе может быть использован с целью повышения эффективности ранней диагностики и мониторинга лечения заболеваний глаз в условиях сниженной доступности первичной офтальмологической помощи на части территорий Российской Федерации, в том числе на доврачебном этапе.

Ключевые слова: глазная поверхность, воспалительные заболевания переднего отдела глаза, синдром сухого глаза, васкулит, искусственный интеллект, диагностика, сервис

Для цитирования: Нероев В.В., Брагин А.А., Зайцева О.В., Яни Е.В. Разработка модели сегментации капилляров глазной поверхности по снимкам с офтальмологической щелевой лампы с использованием инструментов искусственного интеллекта. *Офтальмология*. 2024;21(1):100–106. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-100-106>

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

Конфликт интересов отсутствует.



Development of a Model of Segmentation of the Capillaries of the Ocular Surface Based on Images from an Ophthalmological Slit Lamp Using Artificial Intelligence Tools

V.V. Neroev^{1,2}, A.A. Bragin¹, O.V. Zaytseva^{1,2}, E.V. Yani¹

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

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):100–106

Justification and purpose of the study. Changes in the vessels of the ocular surface are often associated with the presence of various systemic or ocular diseases. Segmentation of the vessels of the ocular surface using artificial intelligence (AI) tools is highly relevant in terms of improving the quality of early diagnosis of pathology. Purpose: to develop a model of segmentation of the capillaries of the ocular surface based on images from an ophthalmic slit lamp using AI tools using Python. **Materials and methods.** The study used a dataset (700 eyes), which is publicly available on the Internet and includes photos from an ophthalmological slit lamp, marked up manually. With the help of the augmentation method, this set for research has been increased several times. The system of segmentation of the capillaries of the eye in the images from the ophthalmological slit lamp is based on the trained neural network Unet. **Results.** The main result of the study is the development of an algorithm for automatic segmentation of eye capillaries in images from an ophthalmic slit lamp. The metric reached 85% during the training of the neural network model. **Conclusion.** The high efficiency and potential of all methods in the construction of an automatic segmentation system of the capillaries of the ocular surface in the images within the framework of the developed in the Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases automated system of medical decision-making. In the future, this service can be used to improve the effectiveness of early diagnosis and monitoring of treatment of eye diseases in conditions of reduced availability of primary ophthalmological care in part of the territories of the Russian Federation, including at the pre-medical stage.

Keywords: ocular surface, inflammatory diseases of the anterior eye, dry eye syndrome, vasculitis, artificial intelligence, diagnostics, service

For citation: Neroev V.V., Bragin A.A., Zaytseva O.V., Yani E.V. Development of a Model of Segmentation of the Capillaries of the Ocular Surface Based on Images from an Ophthalmological Slit Lamp Using Artificial Intelligence Tools. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):100–106. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-100-106>

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

There is no conflict of interests.

ОБОСНОВАНИЕ И ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Заболевания глазной поверхности составляют весомую часть всех видов офтальмопатологии и являются одной из наиболее частых причин обращений пациентов за офтальмологической помощью [1]. Спектр этиологических причин, в результате которых развивается то или иное заболевание, достаточно широк и может быть представлен как местными, так и системными факторами, в результате воздействия которых формируется ответ с соответствующей клинической картиной. Патологические изменения могут развиваться в любой оболочке глазного яблока — конъюнктиве, склере, роговице — и обеспечивать характерный симптомокомплекс заболевания, заставляющий пациента обратиться к врачу. Чаще всего воспалительные заболевания глазной поверхности начинаются остро с быстрым развитием клинической картины и нарастанием субъективных жалоб. Диагностика данных состояний, как правило, не представляет сложности и включает в себя анализ анамнестических данных, клинической картины, инструментальных и лабораторных методов исследования. В настоящее время оснаще-

ние офтальмологических кабинетов позволяет провести широкий спектр диагностических манипуляций, а также, при необходимости, дополнительное высокотехнологичное обследование.

В то же время существует огромный пласт заболеваний глазной поверхности, имеющих вялотекущее, хроническое, медленно прогрессирующее течение. Как правило, эти патологические процессы в начальной стадии своего развития протекают бессимптомно и не имеют ярко выраженной клинической картины и, соответственно, своевременно не диагностируются офтальмологами.

К таким патологическим процессам относятся изменения сосудов глазной поверхности при системных заболеваниях, например васкулитах. В основе этой группы заболеваний лежит иммунопатологическое воспаление сосудистой стенки с последующей ее деструкцией. В зависимости от заболевания возможно поражение сосудов различного калибра. При этом исследование глазной поверхности может быть информативно для раннего выявления сосудистых изменений [2–4].

Болезнь Бехчета, синдром Когана чаще всего ассоциируются с развитием ирита, переднего и заднего увеита,

V.V. Neroev, A.A. Bragin, O.V. Zaytseva, E.V. Yani

Contact information: Bragin Aleksei A. bragin_aa@igb.ru

Development of a Model of Segmentation of the Capillaries of the Ocular Surface...

хориоретинита. Однако васкулит мелких сосудов конъюнктивы и склеры может предшествовать развитию внутриглазного воспаления [5–9].

В случае системных васкулитов клинические проявления изменений сосудов глазной поверхности неярки и сложны в диагностике [10–12].

В других случаях выраженные субъективные жалобы пациентов не коррелируют с минимальными видимыми при биомикроскопии клиническими изменениями или показателями диагностических проб. Наиболее характерным примером является синдром сухого глаза. В случае стертой клинической картины врачу-офтальмологу бывает сложно принять решение, а запоздалая диагностика не дает возможности вовремя начать адекватную терапию.

Хотя патологические изменения переднего отдела глаза полностью доступны для биомикроскопии, мельчайшие субклинические признаки изменений сосудов подчас не регистрируются специалистами.

В настоящее время для решения сложных диагностических задач разрабатывается Система поддержки принятия врачебных решений (СППВР) — программное обеспечение, позволяющее путем сбора и анализа информации содействовать врачу на этапах диагностики и выработки тактики ведения пациента с целью снижения риска ошибок и повышения качества оказываемой медицинской помощи.

В настоящее время для диагностики патологических изменений глаза используется целый спектр манипуляций, вынуждающих офтальмологов вручную обрабатывать огромное количество данных, проводить типовые измерения, их анализ и расчеты. Распространенность и многообразие патологий глазной поверхности, минимальные клинические изменения в начальных стади-

ях ряда заболеваний, индивидуальные анатомические особенности капиллярной сети предъявляют высокие требования к квалификации врача-офтальмолога, проводящего осмотр. В последние годы развивается новое направление диагностики, связанное с компьютерной обработкой цифровых снимков глаза, полученных с помощью специализированного офтальмологического оборудования (цифровых фотощелевых ламп), основанной на методах машинного обучения [13–17].

Уникальность настоящей разработки заключается в новой диагностической методике на основе сегментации сосудов глазной поверхности с применением технологии компьютерного зрения, позволяющей производить эту сегментацию автоматически.

В ходе исследования была разработана модель семантической сегментации капилляров глазной поверхности человека по снимкам, полученным с помощью офтальмологической фотощелевой лампы. Данная модель должна помочь в распознавании начальных, субклинических патологических изменений капилляров, что позволит офтальмологу получать максимально точную информацию о данных клинических изменениях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании использовался датасет (700 глаз), включающий в себя снимки глаз с щелевой лампы, размеченные вручную. К каждому изображению было прикреплено по маске в формате geojson. Разрешение изображений: (1232, 1624, 3). Тестовая выборка: 300 изображений разрешения (1232, 1624, 3).

Примеры неразмеченных и размеченных изображений снимков глаз представлены на рисунках 1 и 2.

Модель нейронной сети, использовавшаяся для сегментации капилляров глаз, изображена на рисунке 3.

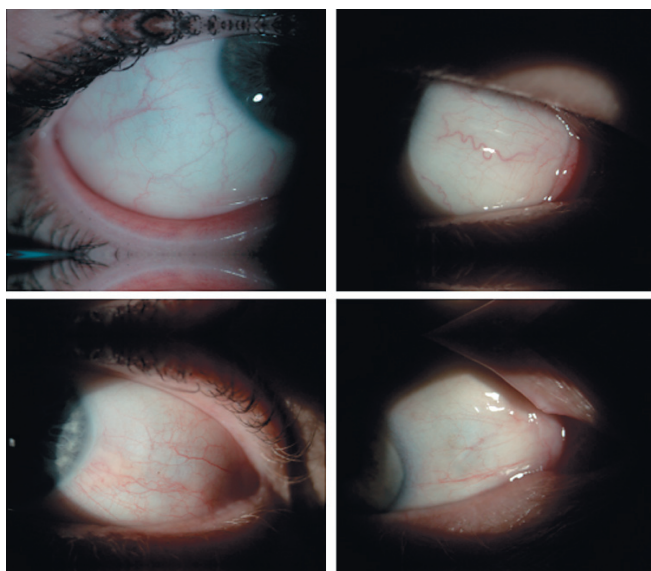


Рис. 1. Примеры неразмеченных снимков глаз

Fig. 1. Examples of unmarked eye shots

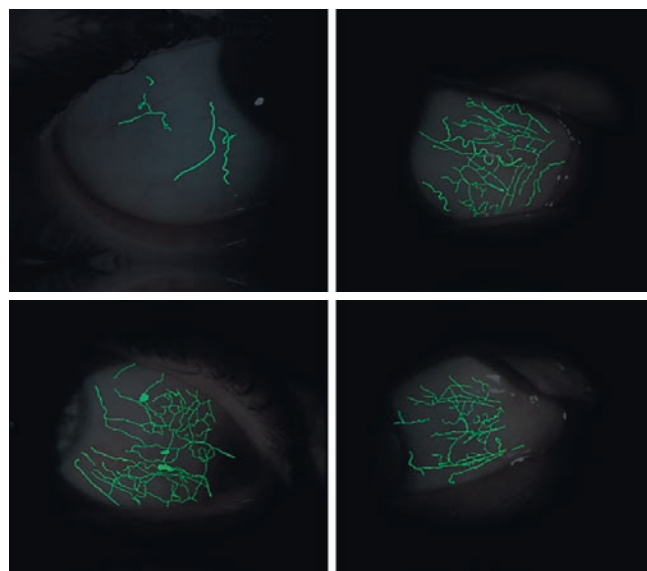


Рис. 2. Примеры размеченных снимков глаз

Fig. 2. Examples of posted eye shots

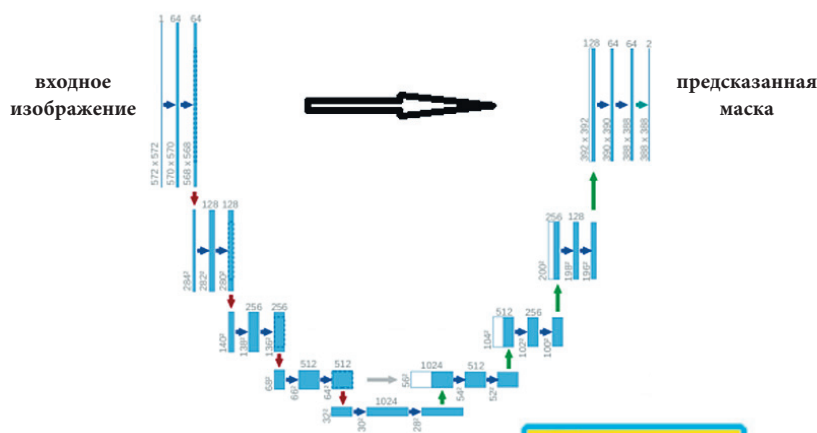


Рис. 3. Модель нейронной сети U-Net

Fig. 3. The U-Net neural network model

$$F = \frac{2TP}{(TP + FN) + (TP + FP)}$$

Рис. 4. Формула и графическая интерпретация метрики

Fig. 4. Formula and graphical interpretation of the metric

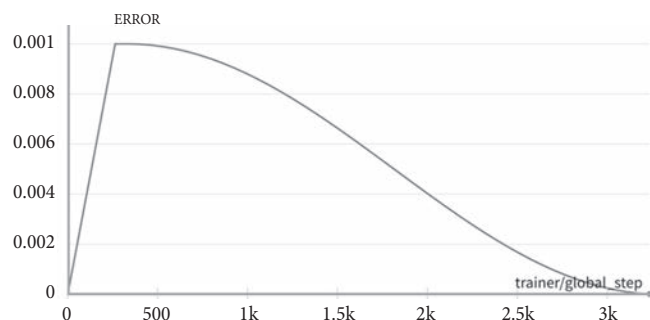
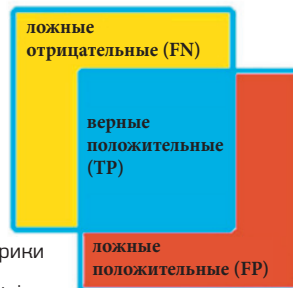


Рис. 5. График изменения ошибки в процессе обучения нейронной сети

Fig. 5. Graph of error changes in the neural network learning process

Формула метрики для оценки качества обучения (F) и графическая интерпретация представлены на рисунке 4.

Исследование включало в себя пре-процессинг данных и сохранение масок в формате .png, визуальную оценку разметки изображений, создание последовательности для обучения нейронной модели на фрагментах изображения размером 896×896, прогон изображений размером 1232×1624 через нейронную сеть с помощью выделения фрагментов на сетке 2×3 из тестовых изображений, обучение модели нейронной сети с EfficientNet энкодером, аугментацию в виде горизонтального поворота и сдвига разметки, кросс-валидацию на 5 фолдах, оценку качества на валидации, подбор гиперпараметров модели нейронной сети, построение ансамбля моделей, обученных на различных фолдах, прогон моделей и визуальную оценку предсказаний моделей.

В результате сравнительного анализа энкодера EfficientNet [18, 19] по отношению к другим типам энкодеров (ResNet34, ResNet50, ResNeXt) был сделан вывод о том, что энкодер EfficientNet показывает лучшие значения метрики по сравнению с другими типами.

В процессе обучения применялся оптимизатор Adam с начальным шагом обучения 10^{-4} и плавным уменьшением шага обучения до 0 по полиномиальному закону убывания с коэффициентом 0,5. Обучение длилось 3500 эпох. Процесс обучения продемонстрирован на графике изменения ошибки (рис. 5).

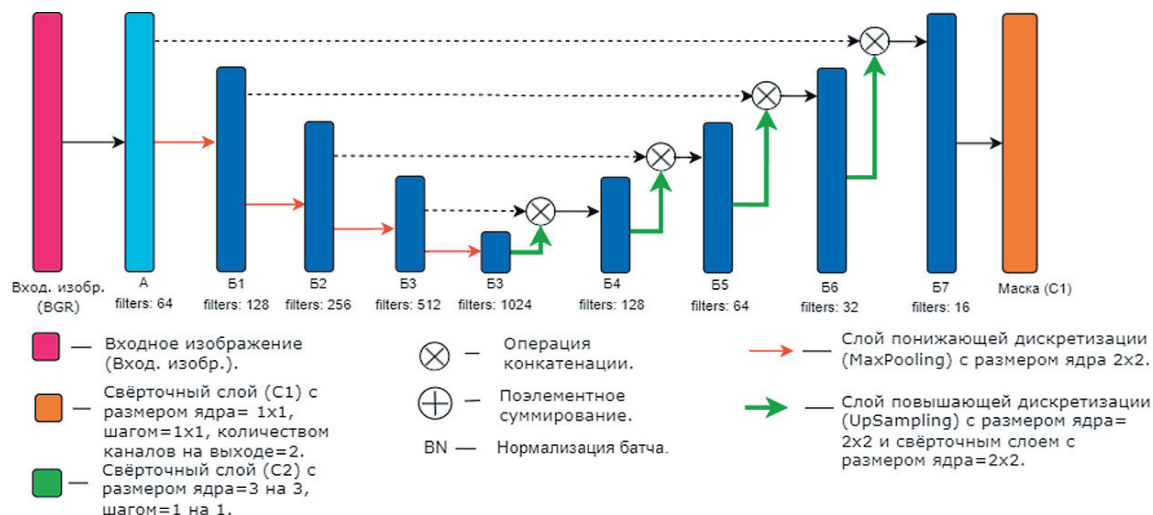


Рис. 6. Архитектура нейронной сети

Fig. 6. Neural network architecture

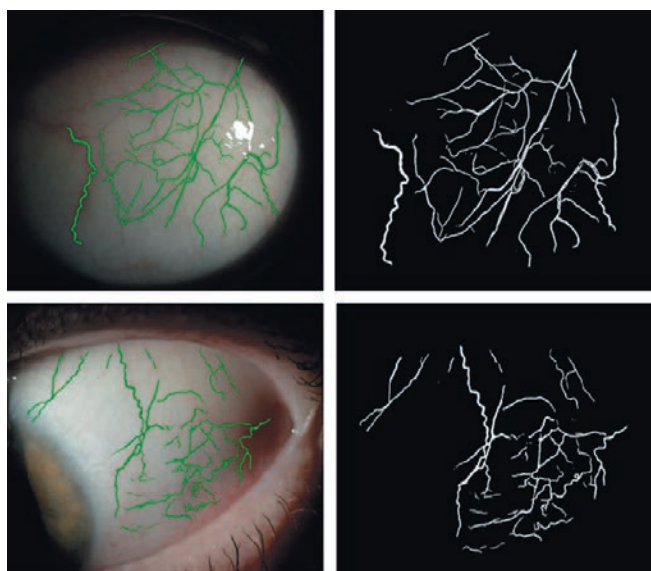


Рис. 7. Результат предсказания капилляров с помощью нейронной сети, пример 1

Fig. 7. The result of capillary prediction using a neural network, example 1

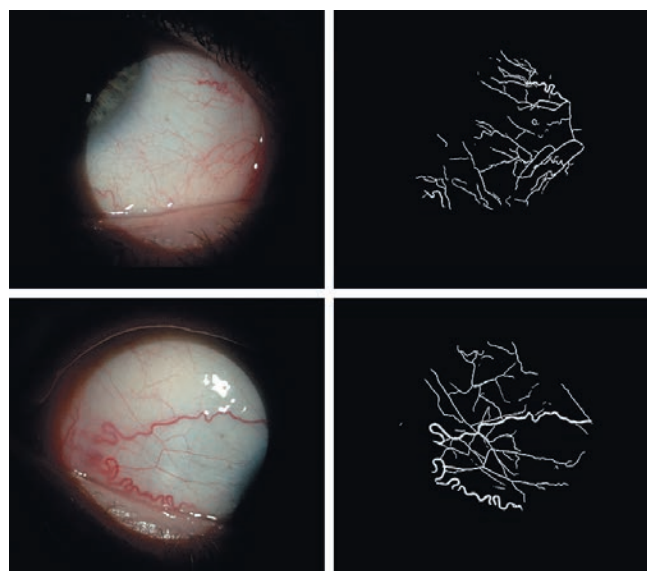


Рис. 8. Результат предсказания капилляров с помощью нейронной сети, пример 2

Fig. 8. The result of capillary prediction using a neural network, example 2

Работа дообученной нейронной сети продемонстрирована на рисунке 6. Рисунки 7 и 8 иллюстрируют результаты работы нейронной сети на тестовой выборке изображений. Анализ предсказываемых масок с капиллярами говорит о том, что ИИ качественно выделяет кровеносные сосуды, в том числе очень мелкие капилляры (благодаря обучению глубокой архитектуры на снимках с высоким разрешением). Предсказываемые границы сосудов довольно точны, и это видно на черно-белом изображении маски.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведенного исследования был собран набор данных для экспериментов, обучена нейронная сеть Unet для автоматической сегментации капилляров глазной поверхности на снимках с офтальмологической щелевой лампы. Полученное значение метрики качества модели — 85 % на тестовой выборке, и это не предел для ИИ. Вероятность ложных срабатываний сервиса, соответственно, равна 15 % на тестовой выборке. Разработанный механизм сегментации капилляров глазной поверхности на снимках позволит в дальнейшем автоматизировать процесс диагностики различных заболеваний, сопровождающихся изменениями архитектоники микрососудистого русла. В дальнейшем планируется проводить обучение нейронной сети на снимках реальных пациентов НМИЦ ГБ им. Гельмгольца. Проведенные исследования еще раз продемонстрировали высокий потенциал методов машинного обучения в офтальмологии и заложили фундамент для разрабатываемой в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца автоматизированной системы принятия врачебных решений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Попытки применять ИИ в медицине предпринимаются с каждым годом все чаще. Самыми распространенными задачами ИИ являются задачи классификации с целью диагностики различных заболеваний. Так, диагностике патологий глазного дна в офтальмологии уделяется особое внимание в различных работах [13, 20, 21]. Вторая, не менее распространенная задача ИИ — это задача сегментации. Исследованиям в области использования машинного обучения для сегментации капилляров глаза посвящено большое количество работ. Значительная часть из них ориентирована на сегментацию капилляров сетчатки. Градиентные методы [20, 24], морфологические приемы [20], классификатор К-ближайших соседей [23], методы среднего [22, 23], алгоритмы сверхточных нейронных сетей [20, 21] направленные на сегментацию сосудов на изображениях сетчатки, не отличаются высокой производительностью и не применялись к сегментации передней поверхности глаза, что подтверждает актуальность и своевременность проведенного исследования.

Настоящее исследование, в отличие от существующих, направлено на разработку инструмента для автоматической сегментации капилляров глазной поверхности на снимках с офтальмологической щелевой лампы с помощью методов ИИ. Данное направление диагностики имеет широкие перспективы применения в клинической практике с целью выявления и локализации расширения капилляров, изменения их хода и диаметра, паттерна сосудистого рисунка, выявления аномальных сосудов, в том числе ассоциированных с наличием новообразований.

Локализация сегментов расширения капилляров информативна в начальных стадиях изменения конъюнктивы при патологиях, носящих характер хронического воспалительного процесса, как, например, при синдроме сухого глаза или экспозиционной кератопатии. Крайне информативна также оценка изменений хода и диаметра сосудов, связанных с их поражением при системных васкулитах. Сегментация капилляров глазной поверхности по снимкам с офтальмологической щелевой лампы с использованием инструментов ИИ позволит повысить скорость, мобильность диагностики и сократить нагрузку на бюджет в будущем в рамках разрабатываемой в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца автоматизированной Системы принятия врачебных решений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование ИИ в офтальмологической практике имеет широкие перспективы для дальнейшего применения, так как обладает рядом преимуществ. Использование ИИ для диагностики патологий, характеризующихся медленно прогрессирующим началом и длительным периодом бессимптомного течения, а также сложностью выявления ранних изменений капиллярного русла в ходе рутинного осмотра пациента, с применением сегментации капилляров глаза человека по снимкам, сделанным офтальмологической фотощелевой лампой, позволит своевременно заподозрить серьезную проблему, иногда требующую помощи врачей других специальностей. Использование методов ИИ высоко информативно для проведения дистанционных консультаций и консилиумов, необходимых для жителей отдаленных территорий страны.

Проведенное исследование продемонстрировало высокий потенциал методов машинного обучения, спо-

собных с высокой чувствительностью отслеживать миллионы признаков изображений за считанные секунды. Фоторегистрация переднего отдела глаза пациента в рамках скрининга либо с установленным диагнозом при регулярном мониторинге может быть проведена техническим или средним медицинским персоналом. Дальнейшая обработка изображений с помощью ИИ позволит выявлять наличие признаков, свидетельствующих о появлении/прогрессировании патологических изменений, что даст возможность вовремя направлять пациента в специализированную медицинскую организацию офтальмологического профиля. Данная технология в перспективе может снизить нагрузку на бюджет за счет частичной замены высококвалифицированных кадров искусственным интеллектом.

В ходе дальнейших этапов исследования планируется повысить чувствительность модели нейронной сети за счет выбора оптимальных метрик обучения нейронной сети, более тонкой настройки ее параметров и повышения достоверности исследуемого набора медицинских данных.

Описанная в статье технология предназначена для обработки фотографических изображений переднего отдела глаза, полученных с помощью обычной фотощелевой лампы, и может являться информативным инструментом мониторинга эффективности терапевтического ведения больного.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Нероев В.В. — формулировка идеи, цели и задач исследования, окончательное редактирование и утверждение публикуемой версии рукописи; Брагин А.А. — статистическая обработка, разработка прототипа сервиса, написание текста; Зайцева О.В. — сбор и систематизация данных для научной работы, лабораторная проверка датасета на достоверность и его разметка, написание и редактирование текста; Яни Е.В. — написание и редактирование текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Всемирный доклад о проблемах зрения. ВОЗ; 2017. World report on vision. WHO; 2017 (In Russ.). <https://www.who.int/ru/news/item/08-10-2019-who-launches-first-world-report-on-vision>
2. Бекетова ТВ. Современная классификация системных васкулитов. Терапевтический архив. 2014;86(5):94–98. Beketova TV. Modern classification of systemic vasculitis. Therapeutic archive. 2014;86(5):94–98 (In Russ.).
3. Garrity JA. Ocular manifestations of small-vessel vasculitis. Clev. Clin. J. Med. 2012;79(3):31–33. doi: 10.3949/ccjm.79.s3.07.
4. Ausayakhun S, Louthrenoo W, Aupapong S. Ocular diseases in patients with rheumatic diseases. J. Med. Assoc. Thailand. 2002;85(8):855–862.
5. De Smit E, O'Sullivan E, Mackey DA, Hewitt AW. Giant cell arteritis: ophthalmic manifestations of a systemic disease. Graefes Archiv J. Ophthalmologie. 2016;254(12):2291–2306. doi: 10.1007/s00417-016-3434-7.
6. Шостак НА, Клименко АА. Системные васкулиты: новое в классификации, диагностике и лечении. Клиницист. 2015;9(2):8–12. Shostak NA, Klimentenko AA. Systemic vasculitis: new in classification, diagnosis and treatment. A clinician. 2015;9(2):8–12 (In Russ.). doi: 10.17650/1818-8338-2015-9-2-8-12.
7. Butel N, Noel N, Touitou V, Champion E, Fardeau C, Phuc LeHoang P, Bodaghi B. Takayasu arteritis and ocular manifestations: about seven cases. Invest. Ophthalmol. Vis. Science. 2014;55:675.
8. Grasland A, Pouchot J, Hachulla E, Bléry O, Papo T, Vinceneux P. Typical and atypical Cogan's syndrome: 32 cases and review of the literature. Rheumatology (Oxford). 2004;43(8):1007–1015. doi: 10.1093/rheumatology/keh228.
9. Matsuo T, Itami M, Nakagawa H, Nagayama M. The incidence and pathology of conjunctival ulceration in Behcet syndrome. Br. J. Ophthalmol. 2002;86(2):140–143. doi: 10.1136/bjo.86.2.140.
10. Шейх ЖВ, Нуднов НВ, Кармазановский ГГ, Асланиди ИП, Дунаев АП. Системные васкулиты: возможности современной медицинской визуализации: учебное пособие. М.: Крафт+; 2019.
11. Sheikh JV, Nudnov NV, Karmazanovsky GG, Aslanidi IP, Dunaev AP. Systemic vasculitis: the possibilities of modern medical imaging: A textbook. Moscow: Крафт+; 2019 (In Russ.).
12. Nataraja A, Mukhtyar C, Hellmich B, Langford C, Luqmani R. Outpatient assessment of systemic vasculitis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2007;21(4):713–732. doi: 10.1016/j.berh.2007.01.004.
13. Нероев ВВ, Брагин АА, Зайцева ОВ. Разработка прототипа сервиса для диагностики диабетической ретинопатии по снимкам глазного дна с использованием методов искусственного интеллекта. Национальное здравоохранение. 2021;2(2):64–72.
14. Nataraja A, Miyazaki D, Nakagawa Y, Ayatsuka Y, Miyake H, Ehara F, Shin-ichi Sasaki S-I, Shimizu Y, Inoue Y. Determination of probability of causative pathogen in infectious keratitis using deep learning algorithm of slit-lamp images. Scientific Reports. 2021;11:22642. doi: 10.1038/s41598-021-02138-w.
15. Zhang Z, Wang H, Shigeng W, Liang Q, Zhang Y, Wang Z, Chen K, Ou Z, Liang Q. Deep learning-based classification of infectious keratitis on slit-lamp images. Ther Adv Chronic Dis. 2022;13:0406223221136071. doi: 10.1177/ 20406223221136071.
16. Kuo MT, Hsu BW, Lin YS, Fang P-C, Yu H-J, Chen A, Yu M-S, Tseng VS. Comparisons of deep learning algorithms for diagnosing bacterial keratitis via external eye photographs. Sci Rep. 2021;11(1):24227. doi: 10.1038/s41598-021-03572-6.
17. Hung N, Shih AK, Lin C, Kuo M-T, Hwang Y-S, Wu W-C, Kuo C-F, Kang E-Y-C, Hsiao C-H. Using slit-lamp images for deep learning-based identification of bacterial and fungal keratitis: model development and validation with different convolutional neural networks. Diagnostics. 2021;11(7):1246.

18. Джулли А, Пал С. Библиотека Keras — инструмент глубокого обучения. М.: ДМК Пресс; 2017:294.
Julli A, Pal S. Deep learning with Keras. Moscow: DMK Press, 2017: 294 (In Russ.).
19. He K, Zhang X, Ren S, Sun J. Deep residual learning for image recognition. Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition. 2016:770–778.
20. Faust O, Acharya RU, Ng EYK, Ng KH, Suri JS. Algorithms for the automated detection of diabetic retinopathy using digital fundus images: a review. Journal of Medical Systems. 2012;36(1):145–157. doi: 10.1007/s10916-010-9454-7.
21. Kirbas C, Quek F. A review of vessel extraction techniques and algorithms. ACM Computing Surveys (CSUR). 2004;36(2):81–121. doi: 10.1145/1031120.1031121.
22. Ricci E, Perfetti R. Retinal Blood Vessel Segmentation Using Line Operators and Support Vector Classification. IEEE Transactions on Medical Imaging. 2007;26(10):1357–1365. doi: 10.1109/TMI.2007.898551.
23. Fraz MM, Remagnino P, Hoppe A, Uyyanonvara B, Rudnicka AR, Owenc CG. Blood vessel segmentation methodologies in retinal images—A survey. Computer Methods and Programs in Biomedicine. 2012;108(1):407–433. doi: 10.1016/j.cmpb.2012.03.009.
24. Chutatape O, Member S, Zheng L, Krishnan SM. Retinal blood vessel detection and tracking by matched Gaussian and Kalman filters. Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 1998;20(6):3144–3149.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Нероев Владимир Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ, заведующий кафедрой глазных болезней ФДПО ФГБОУ
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-8480-0894>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Брагин Алексей Александрович
кандидат технических наук, начальник отдела информационных технологий
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-5331-632X>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Зайцева Ольга Владимировна
кандидат медицинских наук, заместитель директора по организационно-методической работе ФГБУ, доцент кафедры глазных болезней ФДПО ФГБОУ
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4530-553X>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Яни Елена Владимировна
кандидат медицинских наук, исполняющая обязанности начальника отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз, доцент кафедры непрерывного медицинского образования
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-1527-9414>

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Neroev Vladimir V.
MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Science, director of Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Head of Chair of the Department of eye diseases of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-8480-0894>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Bragin Aleksei A.
PhD in Engineering, head of the Information technology department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5331-632X>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Zaytseva Olga V.
PhD, deputy director of Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Associate Professor of the Department of eye diseases, Moscow State Medical Stomatological University
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
Delegatskaya str., 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4530-553X>

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Yani Elena V.
PhD, acting head of the Department of infectious and allergic eye diseases, Associate Professor of the Department of continuing medical education
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1527-9414>

Динамика структурно-функциональных параметров у пациентов с сухой формой ВМД после каскадной плазмодифльтрации



А.А. Воложев



А.Н. Куликов



А.Н. Бельских



Д.С. Мальцев

С.Е. Беднова, Е.Н. Николаенко

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):107–116

Актуальность. Одним из социально значимых офтальмологических заболеваний является сухая форма возрастной макулярной дегенерации (сВМД). Ключевая особенность сВМД — медленно прогрессирующее повреждение пигментного эпителия и формирование друз, однако базовые механизмы патогенеза в настоящее время остаются не до конца изученными. Факторы риска сВМД включают возраст, наследственность, образ жизни и другие вызывающие нарушение обмена веществ сдвиги гемореологических показателей, способствующие активации процессов друзогенеза, неоваскулогенеза. Исходом сВМД является географическая атрофия пигментного эпителия сетчатки и хориокапиллярного слоя, сопровождающаяся потерей центрального зрения. Высокоэффективным методом коррекции метаболических и реологических нарушений, применяемым в нашей стране, является каскадная плазмодифльтрация (КПФ). Ее применение у пациентов с сВМД является патогенетически аргументированным, но в доступной литературе корректный анализ эффективности и безопасности применения каскадной плазмодифльтрации у пациентов с промежуточной стадией сВМД представлен единичными публикациями. **Цель:** изучить по данным ОКТ, ОКТ-ангиографии, визометрии, микропериметрии и электроретинографии динамику структурно-функциональных параметров макулярной зоны у пациентов с сухой формой возрастной макулярной дегенерации после применения каскадной плазмодифльтрации. **Пациенты и методы.** В исследование были включены 63 пациента (94 глаза) с промежуточной стадией сВМД. Пациенты случайным образом были разделены на две группы. В первую группу (основную) вошли 34 пациента (52 глаза), которым выполняли КПФ с помощью аппарата OctoNova с использованием плазмодифльтра Plasmaflo и фракционатора Cascadeflo EC40 в количестве 4 процедур с периодичностью 1 раз в неделю в течение 1 месяца. Во вторую группу (контрольную) вошли 29 пациентов (42 глаза), которые не получали никакого специфического лечения. Пациентам основной группы до курса КПФ, после курса КПФ (через 1 месяц от начала наблюдения), через 6 и 12 месяцев наряду со стандартным офтальмологическим обследованием дополнительно проводили ОКТ, ОКТ-ангиографию, микропериметрию и электроретинографию. Пациентам контрольной группы аналогичное обследование также выполняли в указанные сроки — через 1, 6, 12 месяцев от начала наблюдения. **Результаты.** Было выявлено, что по данным оптической когерентной томографии, оптической когерентной томографии-ангиографии, визометрии, микропериметрии и электроретинографии наблюдается положительная динамика структурно-функциональных показателей макулярной зоны на фоне применения каскадной плазмодифльтрации в лечении пациентов с сухой формой ВМД. При этом статистически значимая разница между двумя группами начиналась с 1 месяца и сохранялась до 12 месяцев наблюдения, что указывает на стабилизацию патологического процесса в течение указанного срока. **Заключение.** Было показано, что после применения каскадной плазмодифльтрации у пациентов с сухой формой возрастной макулярной дегенерации наблюдается улучшение структурно-функциональных показателей макулярной зоны, заключающееся в уменьшении объема ДОПЭС и стабилизации светочувствительности сетчатки.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, лечение сухой формы ВМД, каскадная плазмодифльтрация

Для цитирования: Воложев А.А., Куликов А.Н., Бельских А.Н., Мальцев Д.С., Беднова С.Е., Николаенко Е.Н. Динамика структурно-функциональных параметров у пациентов с сухой формой ВМД после каскадной плазмодифльтрации. *Офтальмология*. 2024;21(1):107–116. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-107-116>

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

Конфликт интересов отсутствует.



Dynamics of Structural and Functional Changes of Patients with Dry Form Age-related Macular Degeneration after Double Filtration Plasmapheresis

A.A. Volozhev, A.N. Kulikov, A.N. Belskih, D.S. Maltsev, S.E. Bednova, E.N. Nikolaenko

S.M. Hiron Military Medical Academy
Academician Lebedev str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):107–116

Actuality. One of the significant ophthalmic diseases is a dry form age-related macular degeneration (dAMD). The issues of etiology and pathogenesis are not completely cleared nowadays and they signify the subject of discussion. There are risk factors of dAMD (age, heredity, lifestyle etc.) which can cause metabolic disorders, changes hemorheological parameters which promote activation of druseogenesis and as a result an angiogenesis. Mostly an outcome of dAMD is geographical atrophy and decrease of central visual acuity. At the same time, it is known that similar metabolic and rheological disorders detected in other diseases are effectively corrected by extracorporeal rheoafesis, in particular, using double filtration plasmapheresis. Thus, using of extracorporeal rheoafesis with dAMD patients is pathogenetically well-reasoned, but in the available literature, a correct analysis of the effectiveness and safety of double filtration plasmapheresis in patients with intermediate stage of dAMD is presented poorly. **Objective.** To study along with data of OCT, OCT angiography, visometry, microperimetry and electroretinography structural and functional changes in the macular zone in patients with a dry form of age-related macular degeneration after the using of double filtration plasmapheresis. **Patients and methods.** The study included 63 patients (94 eyes) with an intermediate stage of dAMD. The patients were separated into two groups randomly. The first (main) group included 34 patients (52 eyes) who were performed double filtration plasmapheresis (DFPP) on an OctoNova device using a Plasmaflo plasma filter and a Cascadeflo EC40 fractionator in the amount of 4 procedures with a frequency of 1 time per week for 1 month. The second group (control) included 29 patients (42 eyes) who did not receive any specific treatment. In the main group of patients, OCT, OCT angiography, microperimetry and electroretinography were additionally performed in addition to standard ophthalmological examination before the DFPP course, after the DFPP course (1 month after the start of follow-up), 6 and 12 months later. Patients in the control group also underwent a similar examination at the specified time — 1, 6, 12 months after the start of follow-up. **Results.** In this study we found according to optical coherence tomography, optical coherence tomography-angiography, visometry, microperimetry and electroretinography, positive dynamics of structural and functional parameters of the macular retina is observed in patients with a dry form of age-related macular degeneration with using double filtration plasmapheresis. At the same time, a statistically significant difference between the two groups begins at 1 month and persists for 12 months of follow-up, which points to stabilization of the pathological process during the specified period. **Conclusions.** This study showed that after applying the double filtration plasmapheresis in patients with dry form of age-related macular degeneration, there is an improvement in structural and functional parameters of the macular zone, consisting in a decrease volume DOPES and stabilization of retinal light sensitivity.

Keywords: age-related macular degeneration, treatment of dry AMD, double filtration plasmapheresis.

For citation: Volozhev A.A., Kulikov A.N., Belskih A.N., Maltsev D.S., Bednova S.E., Nikolaenko E.N. Dynamics of Structural and Functional Changes of Patients with Dry Form Age-related Macular Degeneration after Double Filtration Plasmapheresis. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):107–116. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-107-116>

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

Conflict of interests: There is no conflict of interests.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — хроническое прогрессирующее многофакторное заболевание, связанное с преимущественным поражением хориокапилляров, комплекса мембраны Бруха, пигментного эпителия сетчатки и фоторецепторов центральной области глазного дна, что является основной причиной потери центрального зрения у пациентов старшей возрастной группы [1]. Ключевой характеристикой ВМД является повреждение пигментного эпителия и формирование друз. Впервые друзы сетчатки как «коллоидные тельца» были описаны F.C. Donders в 1855 г. [2]. Однако как самостоятельное заболевание ВМД впервые была описана S.J. Hutchinson в 1874 году как «симметричное центральное хориоретинальное заболевание, происходящее у пожилых лиц» [3]. В 1885 г. О. Нааб впервые применил термин «сенильная макулярная дегенерация» для описания

центральной дистрофии сетчатки [4]. Позднее в 1908 году он опубликовал атлас по офтальмологии, в котором были подробно описаны признаки ВМД [5]. В 1973 г. J.D. Gass описал ВМД как хроническое дистрофическое заболевание с преимущественным поражением хориокапиллярного слоя, мембраны Бруха и пигментного эпителия сетчатки с последующим вовлечением фоторецепторов [6].

В настоящее время ВМД является наиболее частой причиной прогрессирующего снижения зрения, ведущего к потере трудоспособности у лиц пожилого возраста. По последним данным, в России заболеваемость ВМД составляет более 15 на 1000 населения [7]. Распространенность ВМД среди населения в возрасте старше 65 лет составляет 15 %, а среди лиц старше 85 лет превышает 30 %. Проявления ВМД на парном глазу выявляются в течение 5 лет после регистрации заболевания

на одном глазу, что говорит о системном течении патологических процессов [8]. В 2020 г. в мире насчитывалось около 200 млн человек с признаками ВМД [9]. При этом распространенность ВМД в общей популяции больше среди лиц европеоидной расы (12,3 %), чем у лиц азиатского (7,4 %) и африканского (7,5 %) происхождения. Значимого гендерного влияния на распространенность ВМД не выявлено [10].

Прогрессирование заболевания сопровождается увеличением числа и размера друз, что сопровождается умеренным снижением зрения. На поздних стадиях сВМД в макулярной области развивается атрофия ПЭС либо как самостоятельный процесс, либо как результат распада крупных друз. Потеря пигментного эпителия сетчатки и хориокапиллярного слоя сопровождается полной наружной ретиальной атрофией и потерей светочувствительности сетчатки в этой зоне [11]. Таким образом, друзы являются не только важным диагностическим признаком заболевания, но и ключевым звеном его патогенеза, ответственным за зрительный исход. Контроль над прогрессированием друз может изменить течение сВМД и повлиять на риск тяжелой необратимой потери центрального зрения в результате этого заболевания.

На патоморфологическом уровне друзы представляют собой внеклеточные отложения (между пигментным эпителием сетчатки и мембраной Бруха). Исследования, изучающие состав друзы, показывают, что она содержит модифицированные белки, иммуноассоциированные элементы и факторы воспаления (С-реактивный белок, иммуноглобулины), холестерин, апополипротеин и дериваты липидов, полученные преимущественно из плазмы крови через сосудистую оболочку и плазму [12, 13]. Таким образом, коррекция состава плазмы крови может быть патогенетически обоснованным подходом к контролю прогрессирования друз.

Высокоэффективным методом коррекции острых и хронических метаболических нарушений является каскадная плазмофильтрация (КПФ) — высокотехнологичная процедура, при которой происходит избирательное удаление из крови пациента преимущественно патогенных компонентов. При этом практически все полезные и важные метаболиты возвращаются в кровоток. Кроме того, КПФ обладает плеiotропными эффектами: противовоспалительным (снижение СРБ, фибриногена, ферритина, гомоцистеина), антитромботическим (снижение фактора Виллибранда, PAI-1, протромбинового индекса), ангиопротективным (снижение sE-, sP-, sL-селектина, sICAM), реокорригирующим (снижение вязкости крови и плазмы) [14]. Применение КПФ у пациентов с сВМД является патогенетически аргументированным, но эффективность и безопасность применения ее у пациентов с промежуточной стадией сВМД исследованы ограниченно.

Цель исследования: изучить по данным ОКТ, ОКТ-ангиографии, визометрии, микропериметрии и электро-ретинографии динамику структурно-функциональных

параметров макулярной зоны у пациентов с сухой формой возрастной макулярной дегенерации после применения каскадной плазмофильтрации.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В это проспективное рандомизированное контролируемое интервенционное исследование были включены 63 последовательных пациента (94 глаза) с промежуточной стадией сВМД. Пациенты случайным образом были разделены на две группы. В первую группу (основную) вошли 34 пациента (52 глаза), которым была выполнена каскадная плазмофильтрация с помощью аппарата OctoNova с использованием плазмодифильтра Plasmaflo и фракционатора Cascadeflo EC40 с нерегулярным расположением пор размером 30 нм. Курс лечения включал 4 процедуры КПФ с периодичностью 1 раз в неделю в течение 1 месяца (стандартный подход, реализуемый при лечении заболеваний со сходными с сВМД метаболическими и реологическими нарушениями). Объем перфузии при каждой процедуре составлял 1,0 объем циркулирующей плазмы. Во вторую группу (контрольную) вошли 29 пациентов (42 глаза) с сВМД для оценки естественного течения заболевания, которые не получали какого-либо специфического лечения. Пациентам основной группы до курса КПФ, после курса КПФ (через 1 месяц от начала наблюдения), через 6 и 12 месяцев наряду со стандартным офтальмологическим обследованием дополнительно проводили оптическую когерентную томографию (ОКТ), ОКТ-ангиографию (ОКТ-А), микропериметрию и электроретинографию. Пациентам контрольной группы аналогичное обследование выполняли в те же сроки.

Критериями включения пациентов в исследование были: промежуточная стадия ВМД (AREDS 3) с наличием друзы, диаметром ≥ 125 микрон; прозрачные оптические среды изучаемого глаза. Критерии не включения в исследование: наличие в анамнезе офтальмологической патологии, влияющей на функцию сетчатки и зрительного нерва (амблиопия, закрытые и открытые травмы глаза, диабетическая ретинопатия, глаукома, отслойка сетчатки, посттромботическая ретинопатия и др.), противопоказания к проведению КПФ; критерии исключения: изменение прозрачности оптических сред изучаемого глаза в период наблюдения (понижение коэффициента прозрачности оптических сред на 1 единицу и более), нежелание пациента продолжать участие в исследовании, неявка в срок на контрольное обследование.

ОКТ и ОКТ-А выполняли с помощью томографа RTVue XR Avanti (Optovue Inc., США). В исследовании применялись протоколы сканирования Angio Retina 6 mm и Retina Map. Для оценки структурно-анатомических изменений, используя программное обеспечение прибора, фиксировали максимальную высоту наиболее крупной друзеноидной отслойки ПЭС (ДОПЭС) в мкм. Расчет площади ДОПЭС проводили при помощи программного пакета обработки изображений ImageJ (NIH,

США). Для расчета использовалась структурная анфас проекция пласта между двумя линиями сегментации мембраны Бруха в позиции 0 и 10 мкм. Исследуемый участок ДОПЭС выделялся вручную с результатом измерений, представленным в мм² (рис. 1).

Максимальную корригированную остроту зрения (МКОЗ) исследовали по таблицам Головина — Сивцева, фиксируя результат в десятичном исчислении, и таблицам ETDRS, отмечая количество распознанных знаков.

Исследование световой чувствительности (СЧ) выполняли с помощью фундус-микропериметра МР-3 (Nidek, Япония) по протоколу «AMD» — 76 точек стандартным объектом белого цвета (Goldmann III) длительностью 200 мс. В качестве объекта для фиксации взгляда использовали фигуру красного цвета размером 1° шириной линией 0,2°. После обследования фиксировали общую среднюю СЧ (рис. 2).

Исследование топографии биоэлектрической активности сетчатки было выполнено с помощью электрофизиологической системы ЕР-1000 Multifocal (Tomey Corporation, Япония) с помощью мультифокальной ЭРГ (мфЭРГ) в соответствии с рекомендациями ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision). Для оценки параметров мфЭРГ использовали программу анализа «по кольцам», фиксируя показатель «ретиальной плотности биоэлектрической активности» в пяти зонах (РПБА₁₋₅, нВ/град²) (рис. 3). Для достоверной интерпретации результатов исследования была определена возрастная норма мфЭРГ. Для этой цели обследованы 27 пациентов (27 глаз), имеющих остроту зрения 0,9–1,0 и не имеющих по данным офтальмоскопии

и ОКТ патологических изменений макулярной сетчатки. Медиана возраста пациентов составила 69 [64; 76] лет. Рассчитанные параметры границы нормальных значений исследуемых электрофизиологических показателей приведены в таблице 7.

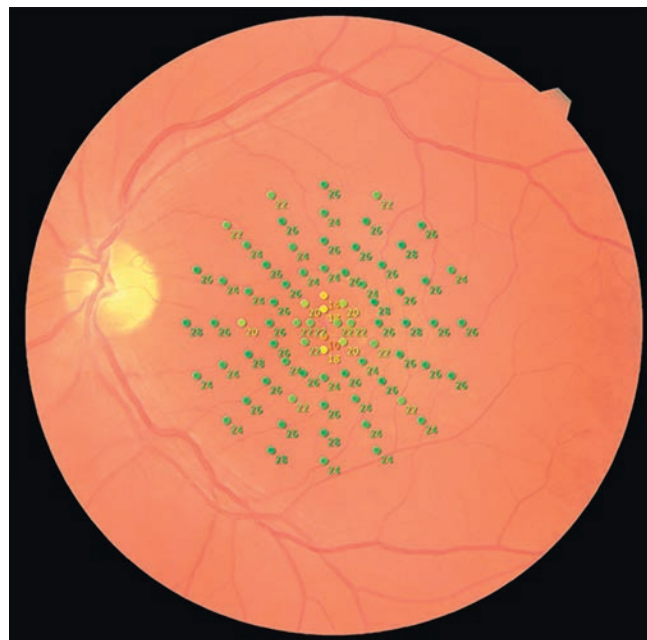


Рис. 2. Пример топографии СЧ у пациента с сВМД. Цветная фототопография глазного дна с нанесенной картой порога СЧ

Fig. 2. Example of light sensitivity topography in a patient with dAMD. Color photograph of the fundus with a map of the light sensitivity threshold

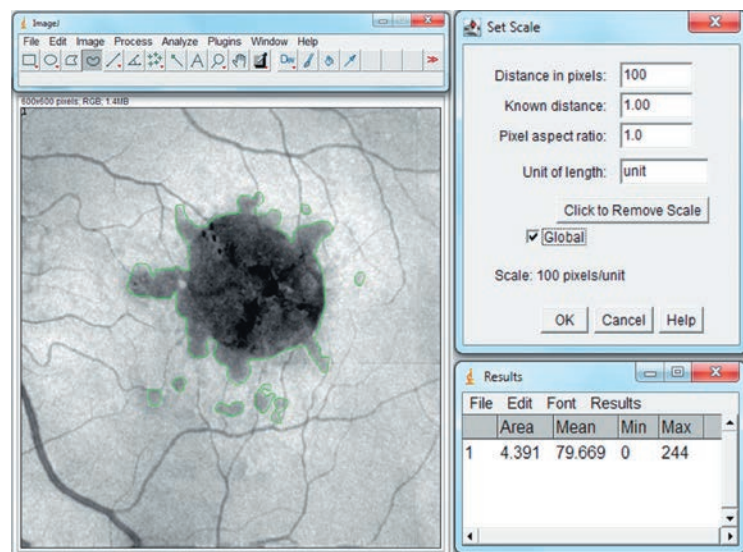


Рис. 1. Репрезентативный пример вычисления площади ДОПЭС у пациента с сВМД. Структурная En Face проекция скана протокола «HD Angio Retina 6 mm»

Fig. 1. Example of estimation an area drusenoid detachment of the retinal pigment epithelium (DDRPE) in patients with dAMD. Structural En Face scan of protocol "HD Angio Retina 6 mm"

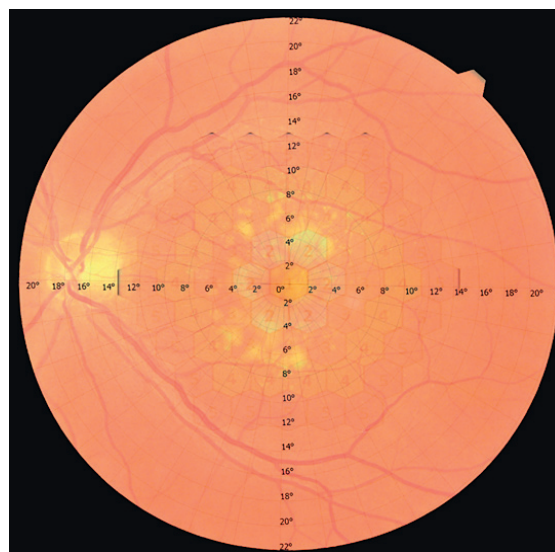


Рис. 3. Пример топографии зон РПБА у пациента с сВМД. Цветная фототопография глазного дна с нанесенной схемой колец РПБА

Fig. 3. Example of the topography of RD zones in a patient with dAMD. Color photograph of the fundus with a diagram of the RD rings applied

Статистический анализ проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc.). Для оценки нормальности распределения использовали графические данные построения гистограммы и критерий Шапиро — Уилка при выборке менее 50 наблюдений, при большей выборке — критерий Колмогорова — Смирнова. Все показатели, получившие распределение, отличное от нормального, были представлены медианой и квартильным размахом в виде $Me [Q_1; Q_3]$. Для сравнения групп применяли критерий Манна — Уитни, для сравнения параметров в динамике внутри каждой группы — критерий Уилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-демографические характеристики пациентов в начале исследования не имели статистических различий и представлены в таблице 1.

При анализе динамики структурно-анатомических изменений в исследуемых группах по данным ОКТ, ОКТ-А, представленной в таблицах 2 и 3 (рис. 5 и 6), нами было выявлено, что в основной группе после курса КПФ (1 месяц от начала наблюдения) отмечается статистически значимое снижение максимальной высоты и площади ДОПЭС, регистрируемые в течение всего срока наблюдения — 12 месяцев (с 211,5 до 147,5 мкм, $p < 0,01$, и с 6,25 до 3,7 мм², $p < 0,01$, соответственно). В контрольной группе динамика максимальной высоты и площади ДОПЭС не имела статистической значимости ($p > 0,05$). Данные изменения нашли подтверждение в статистически достоверном различии между основной и контрольной группами на 6-й месяц (158,5 и 195,0 мкм, $p < 0,01$ по высоте отслойки и 3,70 и 5,70 мм², $p < 0,01$ по площади

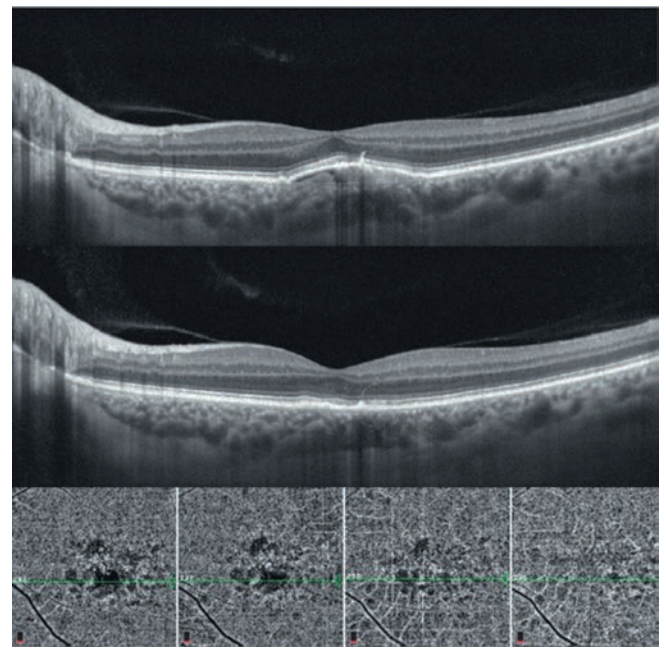


Рис. 4. Пример динамики структурно-анатомических изменений при применении КПФ у пациентов с сВМД по данным ОКТ, ОКТ-А

Fig. 4. Example of dynamic structural and anatomical changes after the using of double filtration plasmapheresis in patients with dAMD along with OCT and OCT-A

отслойки) и 12-й месяц наблюдения (147,5 и 195,5, $p < 0,01$ по высоте отслойки и 3,70 и 5,85 мм², $p < 0,01$ по площади отслойки) соответственно. У одного пациента контрольной группы было отмечено прогрессирование ВМД с переходом во влажную форму и необходимостью проведения антиангиогенной терапии.

Таблица 1. Исходные клинико-демографические параметры пациентов, включенных в исследование

Table 1. Baseline clinical and demographic data in the study.

Параметр / Parameters	Основная группа / Main group (n = 52)	Группа контроля / Control group (n = 42)	p
Пол ж/м / Gender w/m	19/15	16/13	—
Возраст, лет / Age, years	70,5 [63; 78]	71,5 [65; 77]	0,6
Срок наблюдения, мес. / Duration of following, month	12	12	—
Максимальная высота ДОПЭС, мкм / Max height of DDRPE, μm	211,5 [168,0; 263,0]	195,0 [166,0; 220,0]	0,25
Площадь ДОПЭС, мм ² / Area of DDRPE mm ²	6,25 [3,7; 7,3]	5,7 [4,5; 6,8]	0,54
МКОЗ по таблице Головина — Сивцева / BCVA, Golovina — Sivtcev	0,7 [0,6; 0,7]	0,7 [0,6; 0,7]	0,47
МКОЗ по таблице ETDRS, количество знаков / BCVA ETDRS	78,0 [76,0; 79,0]	79,0 [76,0; 81,0]	0,43
Световая чувствительность, дБ / Light sensitivity, dB	19,15 [18,1; 21,5]	19,85 [19,0; 21,2]	0,72
Ретинальная плотность биоэлектрической активности, нВ/град ² / retinal density nV/deg^2			
РПБА ₁ , нВ/град ² / RD ₁ , nV/deg^2	92 [82; 103]	99,5 [90; 109]	0,11
РПБА ₂ , нВ/град ² / RD ₂ , nV/deg^2	41,5 [37; 56]	42 [35; 46]	0,44
РПБА ₃ , нВ/град ² / RD ₃ , nV/deg^2	25 [22; 27]	26,5 [24; 29]	0,17
РПБА ₄ , нВ/град ² / RD ₄ , nV/deg^2	14,5 [13; 17]	16 [14; 17]	0,52
РПБА ₅ , нВ/град ² / RD ₅ , nV/deg^2	13 [11; 14]	12 [11; 14]	0,38

Таблица 2. Динамика площади ДОПЭС в изучаемых группах

Table 2. Dynamic of area DDRPE at groups

Площадь ДОПЭС, мм ² / Area DDRPE, mm ²	Основная группа / Main group (n = 52)	Группа контроля / Control group (n = 42)	p
Начало наблюдения: Площадь ДОПЭС, мм ² / Onset of observation. Area DDRPE, mm ²	6,25 [3,7; 7,3]	5,70 [4,5; 6,8]	0,54
1 мес. Площадь ДОПЭС, мм ² / In 1 month. Area DDRPE, mm ²	4,15* [3,6; 6,7]	5,70 [4,5; 6,8]	0,28
6 мес. Площадь ДОПЭС, мм ² / In 6 month. Area DDRPE, mm ²	3,70* [2,2; 4,8]	5,70 [4,5; 6,8]	<0,01
12 мес. Площадь ДОПЭС, мм ² / In 12 months. Area DDRPE, mm ²	3,70* [1,0; 4,3]	5,85 [4,4; 6,8]	<0,01
Итоговая динамика, p / Final dynamic, p	<0,01	0,06	—

Примечание: * статистически значимое различие относительно начала наблюдения (критерий Уилкоксона).
Note: * statistically significant difference relative to the beginning of observation (Wilcoxon test).

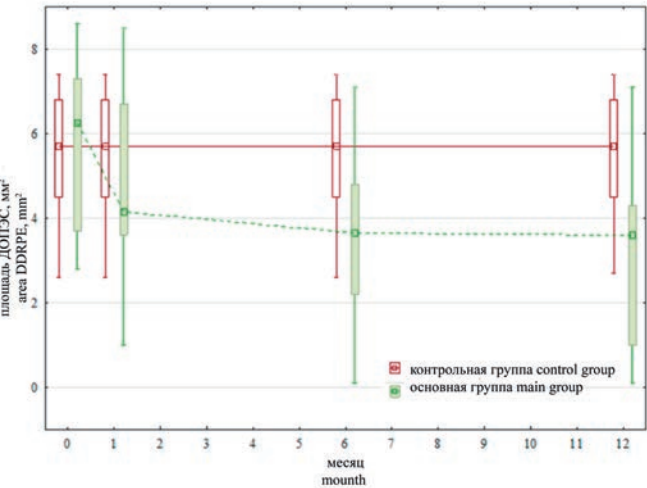


Рис. 5. Динамика площади ДОПЭС в изучаемых группах

Fig. 5. Dynamic of area DDRPE at groups

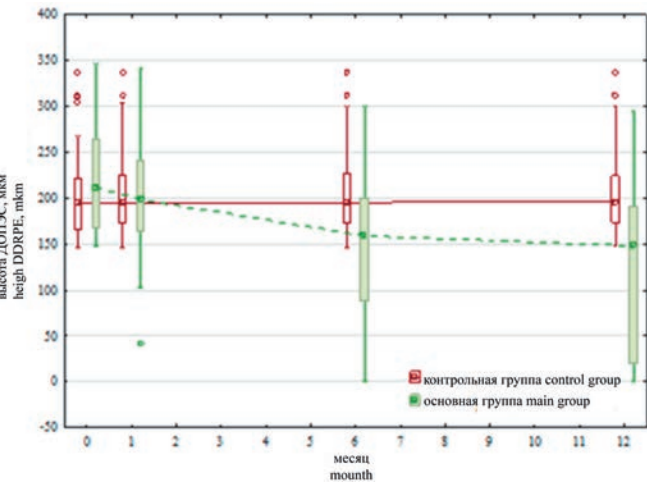


Рис. 6. Динамика высоты ДОПЭС в изучаемых группах

Fig. 6. Dynamic of height DDRPE at groups

Таблица 3. Динамика высоты ДОПЭС в изучаемых группах

Table 3. Dynamic of height DDRPE at groups.

Максимальная высота ДОПЭС, мкм / height DDRPE, µm	Основная группа / Main group (n = 52)	Группа контроля / Control group (n = 42)	p
Начало наблюдения. Площадь ДОПЭС, мкм / Onset of observation. Height DDRPE, µm	211,5 [168; 263]	195,0 [166; 220]	0,25
1 мес. Площадь ДОПЭС, мкм / In 1 month. Height DDRPE, µm	199,0* [163; 240]	194,5 [173; 225]	0,91
6 мес. Площадь ДОПЭС, мкм / In 6 month. Height DDRPE, µm	158,5* [88;200]	195,0 [173; 226]	<0,01
12 мес. Площадь ДОПЭС, мкм / In 12 months. Height DDRPE, µm	147,5* [20;191]	195,5 [173; 224]	<0,01
Итоговая динамика, p / Final dynamic, p	<0,01	0,12	—

Примечание: * статистически значимое различие относительно начала наблюдения (критерий Уилкоксона).
Note: * statistically significant difference relative to the beginning of observation (Wilcoxon test).

При анализе динамики остроты зрения, представленной в таблице 4 (рис. 7), установлено, что в основной группе после курса КПФ (1 месяц от начала наблюдения) отмечается статистически значимое повышение МКОЗ к 6-му месяцу (с 78,0 до 80,5 знака, $p < 0,04$) и сохранением значений до 12-го месяца. В контрольной группе отмечалось достоверное снижение МКОЗ с 6-го до 12-го месяца включительно (с 79,0 до 77,0 знака, $p < 0,01$). Данные изменения нашли подтверждение в достоверном различии по ETDRS при сравнении между основной и контрольной группами на 6-й месяц (80,5 и 78,0 знака, $p = 0,02$) и 12-й месяц (80,0 и 77,0 знака, $p < 0,01$) соответственно.

Сравнительная оценка динамики МКОЗ с помощью менее чувствительного метода исследования по таблицам Сивцева — Головина позволила выявить лишь понижение остроты зрения у пациентов контрольной группы по сравнению с основной через 12 месяцев наблюдения (0,6 и 0,7), но это различие не было статистически значимым ($p = 0,08$).

При анализе динамики СЧ, представленной в таблице 5, выявлено, что в основной группе после курса КПФ с 1 месяца отмечается статистически значимое повышение общей средней СЧ (с 19,5 до 20,0 дБ, $p < 0,01$) с сохранением тенденции вплоть до 12-го месяца. В контрольной группе, соответственно, отмечалось достоверное снижение общей средней СЧ на 12-й месяц (с 19,85 до 19,45 дБ, $p < 0,01$). Данные изменения нашли подтверждение в достоверном различии между основной и контрольной группами на 12-й месяц (с 21,3 до 19,45 дБ, $p = 0,03$).

При анализе динамики мФЭРГ в исследуемых группах, представленной в таблице 6, отмечено, что в основной группе после курса КПФ (1 месяц от начала наблюдения) отмечается статистически значимое повышение РПБА первой (с 92,0 до 103,0 нВ/град², $p = 0,02$) и третьей зоны (с 25,0 до 28,0 нВ/град², $p = 0,02$) с сохранением значений вплоть до 12-го месяца. В контрольной группе на 12-й месяц отмечалось достоверное

Таблица 4. Динамика остроты зрения в изучаемых группах**Table 4.** Dynamic of visual acuity at groups

Показатель МКОЗ / Parameter of BCVA	Основная группа / Main group (n = 52)	Группа контроля / Control group (n = 42)	p
Начало наблюдения / Onset of monitoring по табл. Головина — Сивцева / tab. Golovin — Sivtsev по табл. ETDRS / tab. ETDRS	0,7 [0,6; 0,7] 78,0 [76; 79]	0,7 [0,6; 0,7] 79,0 [76; 81]	0,47 0,43
1 мес. / In 1 month по табл. Головина — Сивцева / tab. Golovin — Sivtsev по табл. ETDRS / tab. ETDRS	0,7 [0,6; 0,7] 78,5 [76; 80]	0,7 [0,6; 0,7] 79,0 [76; 80]	0,67 0,83
6 мес. / In 6 month по табл. Головина — Сивцева / tab. Golovin — Sivtsev по табл. ETDRS / tab. ETDRS	0,7* [0,7; 0,8] 80,5* [78; 83]	0,7 [0,6; 0,7] 78,0* [76; 79]	0,10 0,02
12 мес. / In 12 month по табл. Головина — Сивцева / tab. Golovin — Sivtsev по табл. ETDRS / tab. ETDRS	0,7* [0,6; 0,8] 80,0* [78; 82]	0,6* [0,6; 0,7] 77,0* [75; 79]	0,08 <0,01
Итоговая динамика, p / Final dynamic, p по табл. Головина — Сивцева / tab. Golovin — Sivtsev по табл. ETDRS / tab. ETDRS	0,04 <0,01	<0,01 <0,01	—

Примечание: * статистически значимое различие относительно начала наблюдения (критерий Уилкоксона).

Note: * statistically significant difference relative to the beginning of observation (Wilcoxon test).

Таблица 6. Динамика показателей мФЭРГ в изучаемых группах**Table 6.** Dynamic of mfERG parameter at groups

Параметры мФЭРГ / parameter mfERG	Основная группа / Main group (n = 52)	Группа контроля / Control group (n = 42)	p
Начало наблюдения / Onset of monitoring			
РПБА ₁ , нВ/град ² / RD ₁ , ηV/deg ²	92,0 [82; 103]	99,5 [90; 109]	0,11
РПБА ₂ , нВ/град ² / RD ₂ , ηV/deg ²	41,5 [37; 56]	42,0 [35; 46]	0,44
РПБА ₃ , нВ/град ² / RD ₃ , ηV/deg ²	25,0 [22; 27]	26,5 [24; 29]	0,17
РПБА ₄ , нВ/град ² / RD ₄ , ηV/deg ²	14,5 [13; 17]	16,0 [14; 17]	0,52
РПБА ₅ , нВ/град ² / RD ₅ , ηV/deg ²	13,0 [11; 14]	12,0 [11; 14]	0,38
1 мес. / In 1 month			
РПБА ₁ , нВ/град ² / RD ₁ , ηV/deg ²	103,0* [97; 116]	101,5 [92; 110]	0,67
РПБА ₂ , нВ/град ² / RD ₂ , ηV/deg ²	44,5 [39; 50]	41,0 [36; 46]	0,10
РПБА ₃ , нВ/град ² / RD ₃ , ηV/deg ²	28,0* [24; 29]	26,0 [22; 28]	0,11
РПБА ₄ , нВ/град ² / RD ₄ , ηV/deg ²	15,5 [13; 19]	15,0 [14; 17]	0,70
РПБА ₅ , нВ/град ² / RD ₅ , ηV/deg ²	12,5 [11; 14]	12,0 [11; 14]	0,76
6 мес. / In 6 month			
РПБА ₁ , нВ/град ² / RD ₁ , ηV/deg ²	107,0* [98; 109]	100,0 [89; 107]	0,07
РПБА ₂ , нВ/град ² / RD ₂ , ηV/deg ²	46,5 [41; 50]	42,0 [35; 48]	0,06
РПБА ₃ , нВ/град ² / RD ₃ , ηV/deg ²	28,0* [25; 30]	25,0 [21; 29]	0,04
РПБА ₄ , нВ/град ² / RD ₄ , ηV/deg ²	16,0 [14; 18]	16,0 [14; 18]	0,88
РПБА ₅ , нВ/град ² / RD ₅ , ηV/deg ²	12,0 [10; 14]	11,0 [10; 14]	0,60
12 мес. / In 12 month			
РПБА ₁ , нВ/град ² / RD ₁ , ηV/deg ²	103,5* [98; 109]	99,0 [92; 106]	0,10
РПБА ₂ , нВ/град ² / RD ₂ , ηV/deg ²	47,5 [45; 51]	40,0 [34; 47]	0,01
РПБА ₃ , нВ/град ² / RD ₃ , ηV/deg ²	29,0* [25; 31]	22,0* [21; 27]	0,01
РПБА ₄ , нВ/град ² / RD ₄ , ηV/deg ²	15,5 [14; 18]	16,0 [14; 18]	0,92
РПБА ₅ , нВ/град ² / RD ₅ , ηV/deg ²	11,5 [11; 14]	11,0 [11; 13]	0,65
Итоговая динамика, p / Final dynamic, p			
РПБА ₁ , нВ/град ² / RD ₁ , ηV/deg ²	0,03	0,14	—
РПБА ₂ , нВ/град ² / RD ₂ , ηV/deg ²	0,65	0,43	—
РПБА ₃ , нВ/град ² / RD ₃ , ηV/deg ²	0,02	0,01	—
РПБА ₄ , нВ/град ² / RD ₄ , ηV/deg ²	0,20	0,37	—
РПБА ₅ , нВ/град ² / RD ₅ , ηV/deg ²	0,06	0,06	—

Примечание: * статистически значимое различие относительно начала наблюдения (критерий Уилкоксона).

Note: * statistically significant difference relative to the beginning of observation (Wilcoxon test).

Таблица 5. Динамика общей и средней световой чувствительности в изучаемых группах**Table 5.** Dynamic of light sensitivity at groups

Общая средняя световая чувствительность, дБ / Light sensitivity, dB	Основная группа / Main group (n = 52)	Группа контроля / Control group (n = 42)	p
Начало наблюдения: / Onset of monitoring	19,15 [18,1; 21,5]	19,85 [19,0; 21,2]	0,71
1 мес. / In 1 month	20,0* [18,4; 22,1]	19,85 [19,0; 21,0]	0,65
6 мес. / In 6 month	21,0* [18,4; 22,3]	19,75 [19,0; 21,0]	0,28
12 мес. / In 12 month	21,3* [18,9; 22,3]	19,45* [18,4; 20,5]	0,03
Итоговая динамика, p / Final dynamic, p	<0,01	<0,01	—

Примечание: * статистически значимое различие относительно начала наблюдения (критерий Уилкоксона).

Note: * statistically significant difference relative to the beginning of observation (Wilcoxon test).

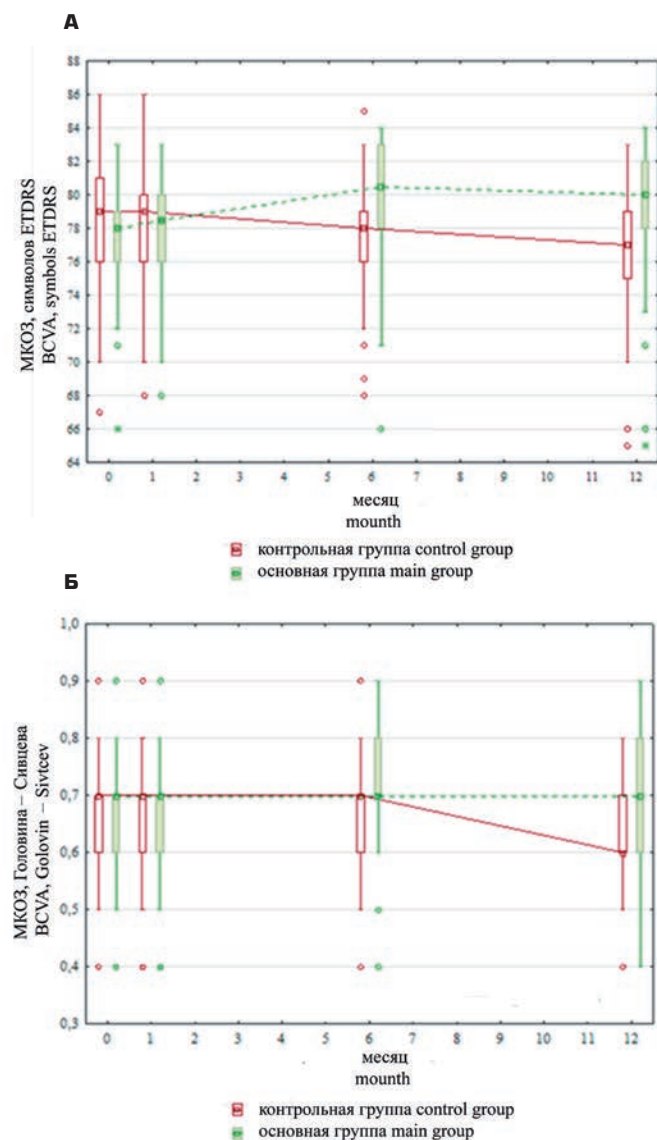
**Рис. 7.** Динамика остроты зрения в изучаемых группах: **А** — по таблицам ETDRS; **Б** — по таблицам Головина — Сивцева**Fig. 7.** Dynamic of visual acuity at groups: **A** — along with ETD table; **B** — along with Golovin — Sivtsev table

Таблица 7. Границы расчетной нормы мфЭРГ**Table 7.** Limits of the calculated norm mfERG

Параметр мфЭРГ / Parameter mfERG	Нижняя граница / Lower limit	Верхняя граница / Upper limit
РПБА ₁ , нВ/град ² / RD ₁ , nV/deg ²	103,0	151,0
РПБА ₂ , нВ/град ² / RD ₂ , nV/deg ²	41,0	59,0
РПБА ₃ , нВ/град ² / RD ₃ , nV/deg ²	28,0	34,0
РПБА ₄ , нВ/град ² / RD ₄ , nV/deg ²	14,0	20,0
РПБА ₅ , нВ/град ² / RD ₅ , nV/deg ²	11,0	16,0

снижение РПБА третьей зоны (с 26,5 до 22,0 нВ/град², $p < 0,01$) и более низкие показатели РПБА второй зоны (42,0 и 40,0 нВ/град², $p > 0,05$), но без статистически значимой разницы. Данные изменения нашли подтверждение в достоверном различии между группами в третьей зоне на 6-й месяц (28,0 и 25,0 нВ/град², $p = 0,04$) и второй (47,5 и 40,0 нВ/град², $p < 0,01$), третьей (29,0 и 22,0, $p < 0,01$) зоне на 12-й месяц соответственно. При анализе РПБА 4-й и 5-й зон статистически значимых различий между показателями в обеих группах не было выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация — хроническое заболевание сетчатки полиэтиологичной природы с прогрессирующим течением, приводящее к необратимой потере центрального зрения. Риск потери зрения связан с поздними стадиями ВМД, ассоциированными с атрофией сетчатки и ПЭС (сВМД) или хориоидальной неоваскуляризацией (неоваскулярная ВМД). По данным исследования AREDS2, 10-летний риск развития поздней стадии ВМД (категория 4) у пациентов с промежуточной стадией (категория 3) достигает 49 % [15]. В соответствии с этим вектор лечения промежуточной стадии ВМД направлен на снижение риска прогрессирования заболевания до поздней стадии и стабилизацию зрительных функций. Рекомендован прием препаратов антиоксидантного действия (витаминно-минеральные комплексы, т.н. AREDS формула), полиненасыщенных жирных кислот (коррекция липидного обмена). Среди более активных подходов рассматривается микроимпульсная лазерная терапия [16] и лазерное омоложение сетчатки (selective laser therapy) [17], направленные на реактивацию функций ПЭС, который участвует в резорбции друзеноидного материала. Альтернативная стратегия предусматривает улучшение микроциркуляции и элиминацию из крови определенного спектра высокомолекулярных соединений, включая патофизиологически значимые факторы риска развития ВМД. Два контролируемых рандомизированных клинических исследования продемонстрировали безопасность и эффективность реофереза для лечения пациентов с ВМД, особенно при сухой форме [18–20].

В нашей стране широко и с большим успехом с целью коррекции липидного обмена применяются процедуры экстракорпорального реофереза (каскадная плазмо-

фльтрация, гепарин-индуцированная преципитация липопротеидов, липидная фильтрация, иммуносорбция липопротеидов). Процедуры экстракорпорального реофереза обладают не только выраженным гиполипидемическим эффектом, но также следующими плеiotропными эффектами [14]:

- снижение провоспалительных пептидов (в том числе цитокинов) и прокоагуляционных факторов, обеспечивая тем самым ангиопротективное действие;

- улучшение вязкости цельной крови, стимулирование эндотелия опосредованной вазодилатацией, с положительным влиянием на гемореологическую картину, улучшением перфузии в микроциркуляторном русле.

Способность экстракорпорального реофереза (в том числе КПФ) в короткие сроки вызывать выраженные положительные изменения в метаболическом, реологическом, воспалительном, антиоксидантном профиле плазмы крови позволяет рассматривать его применение у пациентов с сВМД.

В нашем исследовании при комплексной оценке структурно-функциональных изменений центральной зоны глазного дна после применения каскадной плазмифльтрации у пациентов с сВМД выявлена достоверная положительная динамика. Курс КПФ определил положительную тенденцию анатомических изменений макулярной зоны, выраженной в достоверном снижении высоты и площади ДОПЭС. При этом в зоне разрешения ДОПЭС основной группы не наблюдалось обширных очагов географической атрофии. В контрольной группе при тенденции у некоторых пациентов к естественному разрешению ДОПЭС отмечались соответствующие атрофические изменения ПЭС, НЭС и собственно сосудистой оболочки. Кроме того, у некоторых пациентов контрольной группы зарегистрировано повышение показателей высоты и площади ДОПЭС. У одного пациента имело место прогрессирование ВМД с переходом во влажную форму и необходимостью проведения антиангиогенной терапии.

Структурно-анатомические изменения макулярной зоны определили изменения функциональных показателей. Так, в основной группе отмечено достоверное повышение центральной световой чувствительности, ретинальной плотности биоэлектрической активности (достоверно в 1-й и 3-й зонах), что топографически соответствует зонам разрешения ДОПЭС.

Ограничением этого исследования является относительно короткий период наблюдения (до 1 года), что не позволяет оценить отсроченные исходы. Это особенно важно с учетом неуклонно прогрессирующей природы заболевания. Однако важной стороной КПФ является возможность регулярного повторения курса лечения, что помогло бы контролировать долгосрочные исходы. Сильной стороной этого исследования является комплексное изучение структурно-функционального статуса пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании было показано, что после применения каскадной плазмодифiltrации у пациентов с сухой формой возрастной макулярной дегенерации наблюдается улучшение структурно-функциональных показателей макулярной зоны, заключающееся в уменьшении объема ДОПЭС и стабилизации светочувствительности сетчатки.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Воложев А.А. — сбор и анализ данных, написание статьи;
Куликов А.Н. — концепция и дизайн исследования, заключительное редактирование статьи;
Бельских А.Н. — критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания;
Мальцев Д.С. — математическое моделирование, техническое редактирование;
Беднова С.Е. — техническое редактирование, оформление библиографии;
Николаенко Е.Н. — редактирование статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Измайлов АС. Лечение «сухой» формы возрастной макулярной дегенерации. РМЖ «Клиническая Офтальмология». 2017;1:56–60.
- Izmaylov AS. Treatment of a “dry” form of age-related macular degeneration. Russian Medical Journal. Clinical Ophthalmology. 2017;1:56–60 (In Russ.). doi: 10.21689/2311-7729-2017-1-56-60.
- Donders FC. Beiträge zur pathologischen Anatomie des Auges. Contributions to the pathologic anatomy of the eye. Archiv für Ophthalmologie. 1855;106–118.
- Hutchinson J. Symmetrical central choroido-retinal disease occurring in senile persons. The Royal London Ophthalmic Hospital records and journal of ophthalmic medicine and surgery. 1874;231–244.
- Haab O. Erkrankungen der Macula lutea. Disaes of the macula lutea. Centralblatt für praktische Augenheilkunde. 1885;384–391.
- Haab O. Atlas und Grundriss der Ophthalmoskopie und ophthalmoskopischen Diagnostik. Atlas and outline of ophthalmoscopy and ophthalmoscopic diagnostics. Lehmann: München, 1908;2.
- Gass JD. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. Arch Ophthalmol. 1973 Sep;90(3):206–217. doi: 10.1001/archoph.1973.01000050208006.
- Либман ЕС, Шахова ЕВ. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России. Вестник офтальмологии. 2006;122(1):209–214.
- Liebman ES, Shakhova EV. Blindness and disability due to pathology of the organ of vision in Russia. The Russian Annals of Ophthalmology. 2006;122(1):209–214 (In Russ.).
- Коняев ДА, Попова ЕВ, Титов АА, Агарков НМ, Яблоков ММ, Аксёнов ВВ. Распространённость заболеваний глаза у пожилых — глобальная проблема современности. Здравоохранение Российской Федерации. 2021;65(1):62–68.
- Konyaev DA, Popova EB, Titov AA, Agarkov NM, Yablokov MM, Aksenov VV. The prevalence of eye diseases in the elderly population is a global problem of modernity. Health care of the Russian Federation. 2021;65(1):62–68 (In Russ.). doi: 10.47470/0044-197X-2021-65-1-62-68.
- Stahl A. The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. Dtsch Arztebl Int. 2020 Jul 20;117(29–30):513–520. doi: 10.3238/arztebl.2020.0513.
- Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2014 Feb;2(2):e106–116. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
- Roh M, Lains I, Shin HJ, Park DH, Mach S, Vavvas DG, Kim IK, Miller JW, Husain D, Miller JB. Microperimetry in age-related macular degeneration: association with macular morphology assessed by optical coherence tomography. Br J Ophthalmol. 2019 Dec;103(12):1769–1776. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313316.
- Johnson PT, Lewis JP, Talaga KC, Brown MN, Kappel PJ, Fisher SK, Anderson DH, Johnson LV. Drusen-Associated Degeneration in the Retina. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003;44(10):4481–4488.
- De Jong PTVM. Elusive drusen and changing terminology of AMD. Eye (Lond). 2018 May;32(5):904–914. doi: 10.1038/eye.2017.298.
- Мануилов АС, Бардаков СН, Апчел АВ, Бельских АН, Захаров МВ, Тишко ВВ, Иванов АМ. Опыт применения каскадной плазмодифiltrации в комбинированном лечении системной красной волчанки на фоне программного гемодиализа. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2018;20(2):115–119.
- Manuilov AS, Bardakov SN, Apchel AV, Belskih AN, Zakharov MV, Tishko VV, Ivanov AM. The experience of using cascade plasmofiltration in combined treatment with systemic lupus erythematosus on the background of programmed hemodialysis. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2018;20(2):115–119 (In Russ.). doi: 10.17816/brmma12278.
- Chew EY, Clemons TE, Agrón E, Domalpally A, Keenan TDL, Vitale S, Weber C, Smith DC, Christen W; AREDS2 Research Group. Long-term Outcomes of Adding Lutein/Zeaxanthin and ω -3 Fatty Acids to the AREDS Supplements on Age-Related Macular Degeneration Progression: AREDS2 Report 28. JAMA Ophthalmol. 2022 Jul 1;140(7):692–698. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2022.1640.
- Huang Z, Deng KY, Deng YM, Hui YN, Song YP. Long-term outcomes of drusenoid pigment epithelium detachment in intermediate AMD treated with 577 nm subthreshold micropulse laser: a preliminary clinical study. Int J Ophthalmol. 2022 Mar 18;15(3):474–482. doi: 10.18240/ijo.2022.03.16.
- Guymer RH, Wu Z, Hodgson LAB, Caruso E, Brassington KH, Tindill N, Aung KZ, McGuinness MB, Fletcher EL, Chen FK, Chakravarthy U, Arnold JJ, Heriot WJ, Durkin SR, Lek JJ, Harper CA, Wickremasinghe SS, Sandhu SS, Baglin EK, Sharanagan P, Braat S, Luu CD. Laser Intervention in Early Stages of Age-Related Macular Degeneration Study Group. Subthreshold Nanosecond Laser Intervention in Age-Related Macular Degeneration: The LEAD Randomized Controlled Clinical Trial. Ophthalmology. 2019 Jun;126(6):829–838. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.09.015.
- Brunner R, Widder RA, Walter P, Luke C, Godehardt E, Bartz-Schmidt K-U, et al. Influence of membrane differential filtration on the natural course of age-related macular degeneration—a randomized trial. Retina. 2000;20:483–491.
- Swartz M, Rabetoy G. Treatment of non-exudative age-related macular degeneration using membrane differential filtration apheresis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999;40:319.
- Klingel R, Fassbender C, Heibges A, Koch F, Nasemann J, Engelmann K, Carl T, Meinke M, Erdtracht B. RheoNet registry analysis of rheopheresis for microcirculatory disorders with a focus on age-related macular degeneration. Ther Apher Dial. 2010 Jun;14(3):276–286. doi: 10.1111/j.1744-9987.2010.00807.x.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации
Воложев Александр Аркадьевич
адъюнкт кафедры офтальмологии им. профессора В.В. Волкова
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-5446-5063>

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации
Куликов Алексей Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры (клиники)
офтальмологии им. профессора В.В. Волкова
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-5274-6993>

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации
Бельских Андрей Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
заведующий кафедрой нефрологии и эфферентной терапии
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-0421-3797>

ABOUT THE AUTHORS

S.M. Kirov Military Medical Academy
Volochev Aleksandr A.
adjunct of the Ophthalmology department named after professor V.V. Volkov
Academician Lebedev str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-5446-5063>

S.M. Kirov Military Medical Academy
Kulikov Aleksey N.
MD, Professor, head of the Ophthalmology department named
after professor V.V. Volkov
Academician Lebedev str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-5274-6993>

S.M. Kirov Military Medical Academy
Belskih Andrey N.
MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences,
head of the Nephrology and Blood Purification department
Academician Lebedev str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-0421-3797>

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации
Мальцев Дмитрий Сергеевич
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
им. профессора В.В. Волкова
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-6598-3982>

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации
Беднова Светлана Евгеньевна
врач клиники нефрологии и эфферентной терапии
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация
<https://orcid.org/0009-0006-3960-7346>

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»
Министерства обороны Российской Федерации
Николаенко Евгения Николаевна
кандидат медицинских наук, врач клиники офтальмологии
ул. Академика Лебедева, 6, Санкт-Петербург, 194044, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-9596-5504>

S.M. Kirov Military Medical Academy
Maltsev Dmitrii S.
MD, Professor of the Ophthalmology department named
after Professor V.V. Volkov
Academician Lebedev str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6598-3982>

S.M. Kirov Military Medical Academy
Bednova Svetlana E.
researcher, of the Nephrology and blood purification department
Academician Lebedev str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation
<https://orcid.org/0009-0006-3960-7346>

S.M. Kirov Military Medical Academy
Nikolaenko Evgeniia N.
PhD, ophthalmologist of the Ophthalmology department named
after Professor V.V. Volkov
Academician Lebedev str., 6, Saint Petersburg, 194044, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9596-5504>

Системная артериальная гипертензия и офтальмогипертензия как независимые факторы риска плохого ответа на антиангиогенную терапию препаратами 1-й линии при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации

В.Г. Лихванцева^{1,2}А.С. Геворкян²С.Г. Капкова^{1,2}С.И. Рычкова^{3,4}Т.Е. Борисенко⁵

¹ ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, 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, 125310, Российская Федерация

³ Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН
Большой Каретный переулок, 19, Москва, 127051, Российская Федерация

⁴ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ «Федеральный
медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

⁵ ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):117–127

Цель исследования: оценка системной артериальной гипертензии и офтальмогипертензии в качестве факторов риска плохого ответа на антиангиогенную терапию. **Пациенты и методы.** Изучали системное артериальное давление у 84 пациентов (92 глаза) с возрастной макулярной дегенерацией, которых лечили интравитреальными инъекциями Эйлеа в фиксированном режиме.

Результаты. Установлено, что достоверно чаще плохой ответ на лечение в виде частичной нереспонденции или прогрессирования заболевания, несмотря на лечение, ассоциируется с повышенными показателями диастолического артериального давления (ДАД, $p = 0,01$). Повышение систолического (САД) артериального давления у больных с артериальной гипертензией и нВМД сопровождается повышением глазного перфузионного давления ($p < 0,01$), что, по-видимому, ухудшает всасывание ангиостатика и обуславливает плохой ответ на лечение. По результатам исследования наиболее благоприятный коридор значений САД, ассоциированный с идеальной респонденцией, находится в диапазоне значений 104–140 мм рт. ст., а ДАД — в диапазоне 68–80 мм рт. ст., что следует принять за рекомендуемые параметры АД у больных нВМД, получающих курс лечения Эйлеа. Внутриглазное давление (ВГД) продемонстрировало себя в качестве второго модифицируемого самостоятельного и независимого фактора риска плохого ответа на лечение нВМД препаратами 1-й линии анти-VEGF-терапии. Биомаркером, ассоциированным с идеальным ответом, был показатель ВГД 12,6 мм рт. ст., а коридор рекомендуемых значений — 11–21 мм рт. ст. Повышение офтальмотонуса с выходом персонализированных значений за указанный коридор, по-видимому, ухудшит исход лечения.

Заключение. Выявление модифицируемых факторов риска имеет чрезвычайно важное значение в практической офтальмологии, поскольку раскрывает возможность повышения шансов пациента на лучший исход лечения. Модифицируемые факторы риска — ценные действенные инструменты, пополняющие наш арсенал. Информация о них важна не только при лечении ВМД, но и может стать мотивацией пациента для перехода к здоровому образу жизни и снижению риска развития заболевания.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, антиангиогенная терапия, фактор риска плохого ответа на лечение, артериальная гипертензия, офтальмогипертензия



Для цитирования: Лихванцева В.Г., Геворгян А.С., Капкова С.Г., Рычкова С.И., Борисенко Т.Е. Системная артериальная гипертензия и офтальмогипертензия как независимые факторы риска плохого ответа на антиангиогенную терапию препаратами 1-й линии при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмология*. 2024;21(1):117–127. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-117-127>

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Systemic Arterial Hypertension and Ophthalmohypertension as Independent Risk Factors for Poor Response to Antiangiogenic Therapy with Line 1 Drugs in Neovascular Age-related Macular Degeneration

V.G. Likhvantseva^{1,2}, A.S. Gevorgyan¹, S.G. Kapkova^{1,2}, S.I. Rychkova^{3,4}, T.E. Borisenko⁵

¹ A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency
15 Gamalei str., Moscow, 123098, Russian Federation

² Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical Biological Agency
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

³ A.A. Kharkevich Institute for Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences
Bolshoy Karetny lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation

⁴ Medico-Biological University of Innovation and Continuing Education of Russian State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

⁵ Research Institute of Eye Diseases named after M.M. Krasnov
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):117–127

Purpose: to assess hypertension as a risk factor for a poor response to antiangiogenic therapy. **Patients and methods.** Systemic blood pressure was studied in 84 patients (92 eyes) with age-related macular degeneration who were treated with intravitreal injections of Eylea in a fixed mode. **Results.** It was found that significantly more often a poor response to treatment in the form of partial non-responsing or progression of the disease, despite treatment, is associated with elevated diastolic blood pressure (DBP, $p = 0.01$). An increase in systolic (SBP) blood pressure in patients with arterial hypertension and AMD is accompanied by an increase in eye perfusion pressure ($p < 0.01$), which apparently worsens the absorption of angiostatics and causes a poor response to treatment. According to the results of the study, the most favorable corridor of SBP values associated with ideal response is in the range of values of 104–140 mm Hg, and DBP is in the range of 68–80 mm Hg st., which should be taken as the recommended parameters of blood pressure in patients with nVMD receiving a course of treatment for Eylea. Intraocular pressure (IOP) has demonstrated itself as a second modifiable independent and independent risk factor for poor response to treatment with nVMD with line 1 anti-VEGF therapy drugs. Intraocular pressure (IOP) has demonstrated itself as a second modifiable independent and independent risk factor for poor response to nVMD treatment with line 1 anti-VEGF therapy drugs. The biomarker associated with the ideal response was — 12.6 mm Hg, and the corridor of recommended values — 11–21 mm Hg. An increase in ophthalmotonus with the output of personalized values beyond this corridor seems to worsen the outcome of treatment. **Conclusion.** The identification of modifiable risk factors is extremely important in practical ophthalmology, as it opens up the possibility of increasing the patient's chances of a better treatment outcome. Modifiable risk factors are valuable and powerful tools that replenish our arsenal. Information about them is important not only in the treatment of AMD, but can also be the patient's motivation for switching to a healthy lifestyle and reducing the risk of developing the disease.

Keywords: age-related macular degeneration, antiangiogenic therapy, risk factor for poor response to treatment, arterial hypertension, ophthalmohypertension

For citation: Likhvantseva V.G., Gevorgyan A.S., Kapkova S.G., Rychkova S.I., Borisenko T.E. Systemic Arterial Hypertension and Ophthalmohypertension as Independent Risk Factors for Poor Response to Antiangiogenic Therapy with 1 Line Drugs in Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):117–127. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-117-127>

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

There is no conflict of interest.

В.Г. Лихванцева, А.С. Геворгян, С.Г. Капкова, С.И. Рычкова, Т.Е. Борисенко

Контактная информация: Лихванцева Вера Геннадьевна likhvantseva-4@yandex.ru

Системная артериальная гипертензия и офтальмогипертензия как независимые факторы...

Системная артериальная гипертензия и возрастная макулярная дегенерация (ВМД) часто сопутствуют друг другу. Влияние гипертонии на заболеваемость ВМД изучали с конца прошлого столетия. Однако результаты оказались противоречивыми. Фрамингемское исследование выявило повышенный риск ВМД при наблюдении в течение 25 лет за участниками с артериальной гипертензией. Сила связи увеличивалась с увеличением продолжительности гипертензии [1]. Этот вывод подтверждали другие [2, 3], но не все популяционные исследования ВМД [4, 5]. В крупном проспективном когортном исследовании сообщалось, что повышение систолического артериального давления на 10 мм рт. ст. по сравнению с исходными показателями сопровождается 20 % увеличением риска неоваскулярной ВМД через 10 лет [3]. В другом исследовании подтвердили повышение риска ВМД на 10 % и усиление связи с увеличением тяжести артериальной гипертензии [2]. Связь между системной гипертензией и ВМД показали популяционные перекрестные исследования и исследования типа «случай-контроль» [6–11], а также 10-летнее исследование Beaver Dam Eye (BDES) [12]. Выявлены различия между влиянием повышенного систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) на течение ВМД: САД показало положительную связь как с нВМД, так и с сухой ВМД [13], в то время как ДАД обратно коррелировало с развитием ранней сухой ВМД [12]. Исследования «случай-контроль» и популяционные исследования, напротив, не подтвердили статистически значимую взаимосвязь между ВМД и гипертонией [14–31]. При этом если связь между системной артериальной гипертонией и ВМД изучали, то связь артериальной гипертонии с ответом на лечение нВМД осталась вне фокуса внимания офтальмологического сообщества. Это и послужило обоснованием для нашего исследования.

Цель исследования: проанализировать артериальную гипертензию в качестве самостоятельного и независимого фактора риска плохого ответа на антиангиогенную терапию больных нВМД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование имело ретроспективный когортный дизайн и включало 84 пациента (29 мужчин, 55 женщин; 92 глаза) с впервые поставленным диагнозом нВМД (макулярная неоваскуляризация, МНВ) и признаками активности заболевания. Возраст пациентов варьировался от 52 до 97 лет ($M_{cp} = 73,4 \pm 8,5$ года). У 18 (19,5 %) человек процесс носил двусторонний характер. Из 92 глаз с МНВ в 55,5 % глаз присутствовал собственный хрусталик, у 44,5 % — интраокулярная линза.

При проведении исследования особое внимание уделяли возможным модифицируемым факторам риска ВМД. В связи с этим были проанализированы анамнестические данные, при этом учитывались перенесенные инфаркт миокарда, инсульт, тромбозы, атеросклероз, гипертоническая болезнь, заболевания

желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, легочные заболевания, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, гипотиреоз, диффузно-токсический зоб, тиреоидит и другие аутоиммунные и наследственные заболевания. В исходную базу данных вносили показатели систолического и диастолического артериального давления, рассчитывали пульсовое давление, глазное перфузионное давление по формулам:

$$\text{СГПД1} = \frac{2}{3}(\text{САД} - \text{ВГД})$$

$$\text{СГПД2} = \text{ДАД} + \frac{1}{3}(\text{САД} - \text{ДАД})$$

Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Протокол исследований был одобрен Этическим комитетом ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства. Исследование проходило в рамках НИР (шифр: Профтруд -2; №10.020.21.800).

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Критерии включения: пациенты старше 55 лет; все экссудативные формы ВМД (1–3-й типы МНВ); обязательная верификация МНВ методами ОКТ/ОКТ-А, ФАГ; отсутствие предшествующего лечения (лазеротерапия, ФДТ, интравитреальная и антиоксидантная терапия, БАДы, ретробульбарные инъекции пептидов); острота зрения должна была быть между 20/30 и 20/320 (ETDRS).

Критерии не включения: наличие МНВ иного генеза, отличного от ВМД (осложненная миопия высокой степени); наличие сопутствующей макулопатии, приводящей к потере зрения (ЦСХ, диабетический отек макулы); лазерное вмешательство на глазном дне, хирургическое вмешательство на глазу с МНВ по поводу витреоретинальной патологии или катаракты за 6 мес. до настоящего исследования; серозная отслойка РПЭ без других признаков МНВ; хирургическое лечение катаракты за 6 месяцев до настоящего исследования; наличие в анамнезе коронарного шунтирования, операций на опорно-двигательном аппарате, диктующих прием антикоагулянтов; трансплантация органа, пероральный прием химиотерапевтических агентов или иммунодепрессантов, а также моноклональных антител или иммуноглобулинов; наличие противопоказаний к введению ангиостатиков; наличие любой патологии сетчатки или зрительного нерва, вызывающей снижение зрения; любое снижение прозрачности оптических сред, способное повлиять на функциональный результат.

Диагностику проводили в соответствии с МКБ-10 (H35.3). Выполняли полное офтальмологическое обследование: определяли максимально скорректированную остроту зрения (МКОЗ) по таблице Снеллена, измеряли внутриглазное давление (ВГД), проводили биомикроскопию переднего и заднего сегментов глаза, офтальмо-скопию, оптическую когерентную томографию сетчатки (ОКТ) (DRI OCT Triton plus, Topcon Corporation, Япония, Swept Source; скорость сканирования 100 000 А-сканов

в сек, 1050 нм). По данным ОКТ верифицировали тип МНВ в соответствии с последней международной классификацией [32]. Выделяли тип 1 МНВ (под пигментным эпителием сетчатки), тип 2 (субретиальный) и тип 3 (интратретиальный). Активность заболевания верифицировали по центральной толщине сетчатки, наличию суб- и интратретиальной жидкости, отслойки пигментного эпителия, свежего кровоизлияния и протечки красителя на ФАГ. Выполняли фоторегистрацию глазного дна, ангиографию с красителями (ФАГ) и аутофлюоресценцию. Активность заболевания верифицировали по ОКТ-данным: центральной толщине сетчатки (CRT), субретиальной и интратретиальной жидкости (SRF, IRF) и PED на каждом визите пациента. Глаза, демонстрирующие свежее кровоизлияние офтальмоскопически, ОКТ-признаки жидкости в виде SRF, IRF или sub-RPE и протечку красителя на ФАГ, классифицировали как имеющие активную МНВ. Таких пациентов лечили ангиостатиками [33, 34].

Больных с активной МНВ лечили с помощью интравитреального введения (ИВИ) Афлиберцепта в соответствии с инструкцией к препарату и Федеральными национальными рекомендациями: 40 мг/мл в фиксированном режиме («Эйлеа», Bayer, Германия). В обязательном порядке выполняли 3 загрузочные инъекции. ИВИ осуществлял сертифицированный хирург в условиях операционной. Контроль лечения проводили спустя 4 недели после каждой инъекции. Определяли МКОЗ, ОКТ, ФАГ на каждом визите. В отсутствие функционального улучшения и положительной динамики морфоструктурных показателей после трех загрузочных ИВИ лечение Эйлеа прекращали и переходили на другой препарат. Ежемесячные инъекции продолжали до достижения сухости макулы. Инъекции Эйлеа повторяли на глазах с признаками персистирующей активности (свежее кровоизлияние, SRF, IRF или жидкость суб-RPE). Глаза, показавшие полную регрессию или резорбцию экссудата при последовательном обследовании до или после завершения 3-х загрузочных инъекций, классифицировали как «хорошо реагирующие» (синоним: респонденты); глаза с рецидивом, персистированием экссудации или прогрессирующим ухудшением после 3-х инъекций классифицировали как «плохо реагирующие» (синоним: плохие респонденты).

Все 84 пациента (92 глаза, 100 %) завершили исследование и были включены в анализ результатов. Продолжительность исследования составила 12 месяцев.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА

Результаты анализировали с помощью пакета прикладных статистических программ IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик — IBM Corporation). Для показателей, измеренных по интервальной (количественной) шкале и имеющих нормальное распределение, рассчитывали среднее значение, среднеквадратическое отклонение и ошибку среднего. При сравнении групп по количественным пока-

зателям использовался критерий Стьюдента (t -критерий), коэффициенты корреляции рассчитывали по методу Пирсона. При сравнении групп по номинальным показателям применялся критерий хи-квадрат или критерий Фишера (при малых частотах).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Идеальными респондентами на ИВИ антиангиогенного препарата Эйлеа показали себя 19 из 92 глаз (21,7 %) — 1-я группа пациентов. Остальные 73 глаза сформировали 2-ю группу — нереспондентов. Достоверных межгрупповых различий между 1-й и 2-й группами по среднегрупповым показателям САД и ДАД мы не обнаружили. В связи с этим ранжировали терапевтический ответ и распределили нереспондентов на 5 типов [35]:

- зависимые от анти-VEGF (регрессия экссудата сразу после ИВИ, при интервале между ИВИ более 4-х недель развивается рецидив SRF/IRF, экссудат суб-РПЭ или PED);
- тахифилаксия (изначально хороший ответ со временем снижается);
- частичные нереспонденты (≤ 15 % регрессии SRF и/или IRF; слабое снижение активности на фоне лечения);
- истинные нереспонденты (не изменяется активность по SRF, IRF, остается экссудат под РПЭ);
- ухудшение с прогрессированием (увеличение SRF/IRF, высоты и площади PED, свежие кровоизлияния).

Распределение на подгруппы позволило выявить некоторые закономерности. Так, обнаружена слабоотрицательная связь между ответом на лечение и САД, ДАД и среднепульсовым АД (рис. 1), при этом самые низкие средние значения указанных показателей оказались характерными для группы респондентов (5-я подгруппа).

В таблице 1 представлены значения коэффициента корреляции связей между САД и ДАД, с одной стороны, и типом терапевтического ответа — с другой. Достоверная корреляция выявлена лишь между САД и ответом на лечение (респондент/ нереспондент).

Таблица 1. Коэффициенты корреляции показателей систолического и диастолического артериального давления с типом фармакологического ответа

Table 1. Correlation coefficients of systolic and diastolic blood pressure with the type of pharmacological response

Коэффициент корреляции r , p — стат. достоверность / Correlation coefficient, p — stat. authenticity		RESP	RESP_GR
Систол. АД / Systol Blood Pressure	r	-0,2062	-0,14096
	p	0,0486	0,1802
Диаст. АД / Diast Blood Pressure	r	-0,1578	-0,11517
	p	0,1331	0,2743

Примечание: RESP — группы респондентов (код 0 против 1), RESP_GR — в анализе присутствуют все типы ответа: 0 — ухудшение, 1 — тахифилаксия, 2 — истинный нереспондент, 3 — анти-VEGF-зависимый, 4 — частичный нереспондент, 5 — хороший ответ.

Note: RESP — the difference between the group of respondents and non-respondents (code 0 vs. 1), RESP_GR — all types of response are present in the analysis: 0 — deterioration, 1 — tachyphylaxis, 2 — true non-responder, 3 — anti-VEGF-dependent, 4 — partial non-responder, 5 — good answer.

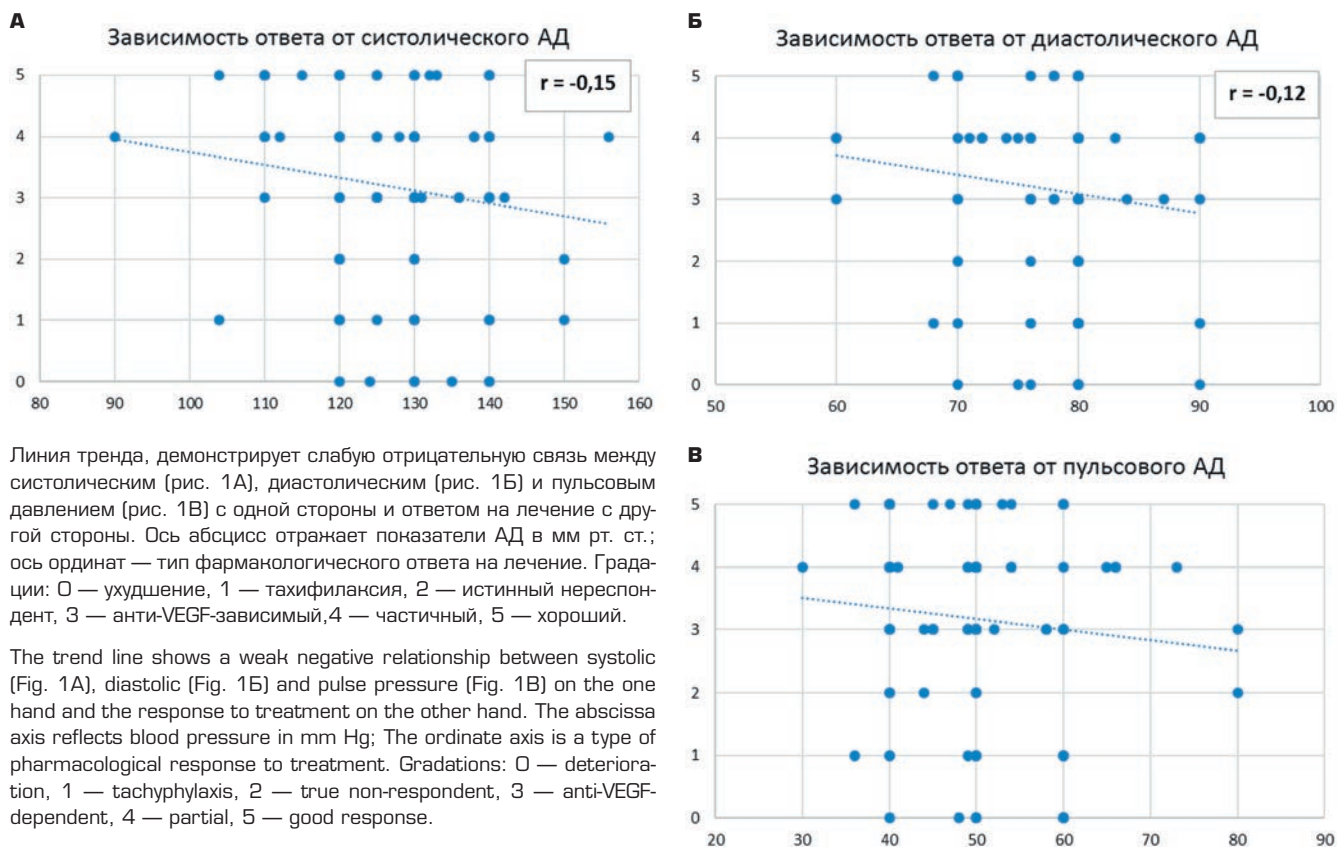


Рис. 1 А–В. Линия тренда демонстрирует небольшой угол наклона с подтверждением слабоотрицательной связи между ответом на лечение и САД, ДАД и среднепульсовым АД

Fig. 1 А–В. The trend line showed a slight angle of inclination, which also confirmed a weakly negative association between the response to treatment and SBP, DBP and average pulse blood pressure

Как следует из таблицы 2, значения показателей САД и среднего пульсового АД в группе респондентов были почти достоверно ($P = 0,059$) ниже, чем в подгруппе частичных нереспондентов, и составили, соответственно, $123,4 \pm 11,48$ мм рт. ст. (среднее $\pm$ стандартное отклонение) против $129,4 \pm 7,6$ мм рт. ст.; $91,6 \pm 6,8$ мм рт. ст. против $95,3 \pm 5,0$ мм рт. ст. ($P = 0,059$).

Во всех подгруппах нереспондентов частота пациентов с артериальной гипертензией (ДАД) по сравнению с группой идеальных респондентов была выше. И хотя достоверность межгрупповых различий с группой идеальных респондентов ($n = 19$) по этому показателю из-за малочисленных подгрупп нереспондентов не получена, тем не менее очевидно, что существует определенная закономерность. Она прослеживается на графике, отображающем 95 % ДИ в подгруппах (рис. 2).

В связи с этим на следующем этапе мы распределили все глаза пациентов, получивших лечение ИВИ анти-VEGF-препарата, на 2 группы, различающиеся наличием или отсутствием

артериальной гипертензии. Так, группа 1 была представлена 20 глазами пациентов с артериальной гипертензией, во 2-ю группу вошли 72 глаза пациентов с нормальными показателями систолического и диастолического АД.

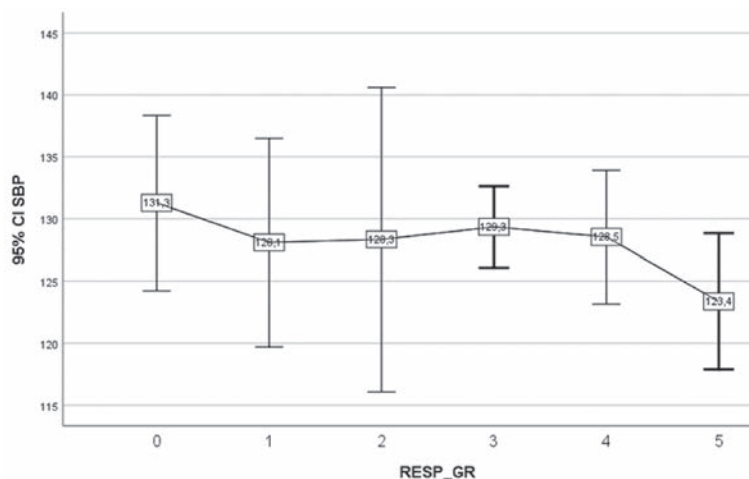


Рис. 2. Средние значения и 95 % ДИ средних значений САД по подгруппам ответа на терапевтическое лечение

Fig. 2. Mean values and 95 % CI of mean SBP values by subgroups of response to therapeutic treatment

Таблица 2. Распределение показателей систолического (САД), диастолического (ДАД), пульсового (ПАД) артериального давления, глазного перфузионного (ПГД) давления и внутриглазного давления (ВГД) в подгруппах с различным ответом на лечение

Table 2. Distribution of systolic (SBP), diastolic (DBP), pulse (CBP) blood pressure, eye perfusion (GPA) pressure and intraocular pressure (IOP) in subgroups with different response to treatment

Показатели /Indicators		Истинный респондент / True respondent	Ухудшение / Progression	Тахифилаксия / Tachyphylaxis	Истинный нереспондент / True non-respondent	Частичный нереспондент / Partial non-respondent	Зависимый от лечения / Treatment-dependent
Кол-во глаз / Number of eyes	n = 92	n = 19	n = 7	n = 11	n = 6	n = 23	n = 26
САД / SBP	Коридор АД / Corridor AD	104–140	120–140	104–150	120–150	90–156	110–142
	M ± m	123,3 ± 2,6	131,3 ± 2,9 p = 0,103	128,1 ± 3,8 p = 0,3	128,3 ± 4,8 p = 0,4	129,3 ± 1,6 p = 0,059	128,5 ± 2,6 p = 0,17
	Частота повышенного САД / Frequency of increased SAD	15,8 %	28,6 %	27,3 %	16,7 %	17,4 %	26,9 %
ДАД / DBP	Коридор АД / Corridor AD	68–80	70–90	68–90	70–80	60–90	60–90
	M ± m	75,8 ± 1,8	78,7 ± 2,3	78,5 ± 1,5 p = 0,2	77,7 ± 1,7 p = 0,4	78,3 ± 1,3 p = 0,15	77,9 ± 1,5 p = 0,27
	Частота повышения САД (90+) / Frequency of increased SAD (90+)	0 %	14,3 % p = 0,219	9,0 % p = 0,1	0 % н/д	15,3 % p = 0,147	4,3 % p = 0,31
Среднее АД / Average blood pressure	M ± m	91,6 ± 1,6	96,2 ± 2,1 p = 0,12	95,1 ± 1,3 p = 0,10	94,6 ± 1,0 p = 0,13	95,3 ± 1,0 p = 0,059	94,8 ± 1,8 p = 0,189
ЧСС / HR	Коридор АД / Corridor AD	65–78	60–96	60–82	70–88	62–96	54–86
	M ± m	73,0 ± 1,0	75,5 ± 4,8 p = 0,4	71,5 ± 1,6 p = 0,4	77,0 ± 2,7 p = 0,2	73,0 ± 1,3 p = 0,4	72,6 ± 1,4 p = 0,8
ПГД / Perfusion eye pressure	Коридор АД / Corridor AD	59–86	68–87	62–89	67–98	52–96	65–87
	M ± m	73,7 ± 1,8	76,6 ± 2,8 p = 0,4	75,9 ± 2,5 p = 0,5	75,4 ± 3,5 p = 0,6	76,0 ± 1,8 p = 0,4	76,6 ± 1,1 p = 0,18
ВГД / Intraocular pressure	Коридор АД / Corridor AD	11–21	10–24	10–21	12–20	11–25	10–23
	M ± m	12,8 ± 0,6	16,4 ± 1,9 p = 0,1	14,3 ± 1,2 p = 0,2	15,2 ± 1,2 p = 0,07	14,5 ± 0,7 p = 0,090	14,6 ± 0,74 p = 0,089

Примечание: p — достоверность отличий от группы истинных респондентов.
Note: p — reliability of differences from the group of true respondents.

Таблица 3. Распределение показателей артериального давления (САД, ДАД), глазного перфузионного (ПГД) и внутриглазного давления (ВГД) у пациентов с артериальной гипертензией

Table 3. Distribution of blood pressure (SBP, DAD), ocular perfusion (PGD) and intraocular pressure (IOP) in patients with arterial hypertension

Показатели /Indicators		Группа 1. Пациенты с ВМД без артериальной гипертензии /Group 1. Patients with AMD without arterial hypertension	Группа 2. Пациенты с артериальной гипертензией / Group 2 Patients with arterial hypertension	P, Достоверность различий / P, Confidence of differences
		n = 72	n = 20	
САД / SBP	Коридор / Corridor	90–138	140–156	
	M ± m	123,0 ± 1,0	141,9 ± 1,0	<0,001
ДАД / DBP	Коридор / Corridor	60–87	60–95	
	M ± m	76,5 ± 0,6	82,5 ± 1,8	<0,01
ПГД / GPA	Коридор / Corridor	52–84	77–96	
	M ± m	73,0 ± 0,7	85,4 ± 0,4	<0,001
ВГД / IOP	Коридор / Corridor	10–24	10–25	
	M ± m	14,5 ± 0,5	13,8 ± 0,8	н/д

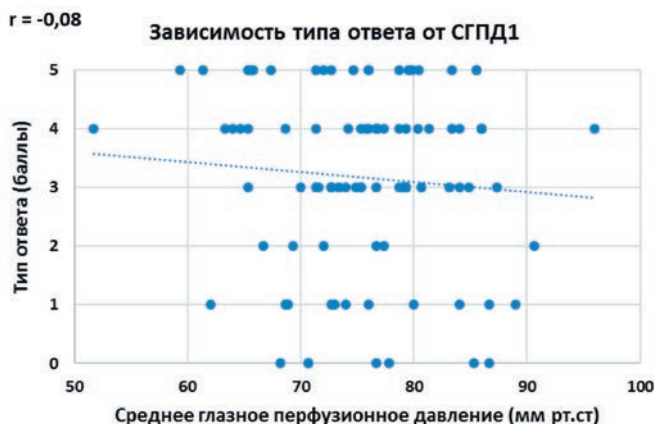


Рис. 3. Линия тренда, отражающая слабую отрицательную зависимость типа ответа на лечение от глазного перфузионного давления (СГПД1), рассчитанного по формуле: $\text{СГПД1} = \text{ДАД} + \frac{1}{3}(\text{САД} - \text{ДАД})$

Fig. 3. A trend line reflecting a weak negative dependence of the type of response to treatment from eye perfusion pressure [EPP1], calculated by the formula: $\text{EPP1} = \text{DAD} + \frac{1}{3}(\text{SAD} - \text{DAD})$



Рис. 4. Линия тренда, отражающая корреляционную зависимость типа терапевтического ответа на лечение от глазного перфузионного давления (СГПД2), рассчитанного по формуле: $\text{СГПД2} = \frac{2}{3}(\text{САД} - \text{ВГД})$

Fig. 4. A trend line reflecting the correlation dependence of the type of therapeutic response to treatment for eye perfusion pressure [PEP2], calculated by the formula: $\text{PEP2} = \frac{2}{3}(\text{SAD} - \text{IOP})$

Наряду с ожидаемой межгрупповой разницей между показателями САД и ДАД в группах 1 и 2 выявились не менее достоверные различия показателей перфузионного давления. Принимая во внимание известный факт, что САД и ДАД определяют показатели глазного перфузионного давления, что, собственно, отражают формулы $\text{СГПД1} = \text{ДАД} + \frac{1}{3}(\text{САД} - \text{ДАД})$ и $\text{СГПД2} = \frac{2}{3}(\text{САД} - \text{ВГД})$, следующим этапом мы выяснили, что статистически значимая связь между этими двумя показателями глазного перфузионного давления СГПД1 и СГПД2 и типом ответа на лечение отсутствует.

Слабый угол наклона отражает слабоотрицательную и статистически незначимую связь на линии тренда (рис. 3).

С другой стороны, перфузионное давление, рассчитанное по второй известной формуле ($\text{СГПД2} = \frac{2}{3}(\text{САД} - \text{ВГД})$), продемонстрировало достоверную связь с ВГД (рис. 4).

Таблица 4. Коэффициенты корреляции (Ро Спирмена) показателей глазного перфузионного давления и ВГД

Table 4. Correlation coefficients (Rho Spearman indicators) of ocular perfusion pressure and IOP

Ро — коэффициент корреляции, Р — стат. достоверность / Po is the correlation coefficient, P is the stat. authenticity		ВГД / IOP
СГПД1 / EPP1	Ро	-0,325
	Р	0,002
СГПД2 / EPP2	Ро	0,000
	Р	0,997

Примечание: ** корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).
Note: ** the correlation is significant at the level of 0.01 (bilateral).

При этом вполне объяснимо наличие достоверной корреляции между ВГД и перфузионным внутриглазным давлением (код ОРР) — коэффициент линейной связи $k = -0,325$, $p < 0,01$.

На следующем этапе была проверена связь между ответом на лечение и среднегрупповыми показателями внутриглазного давления. Несмотря на то что в группе респондентов было самое низкое ВГД ($12,8 \pm 0,6$ мм рт. ст.), статистически достоверное различие между отдельными подгруппами нереспондентов и группой респондентов отсутствовало. Различия оказались статистически не достоверны ($p < 0,1$) по причине малочисленности групп сопоставления. Коридор варибельности значений

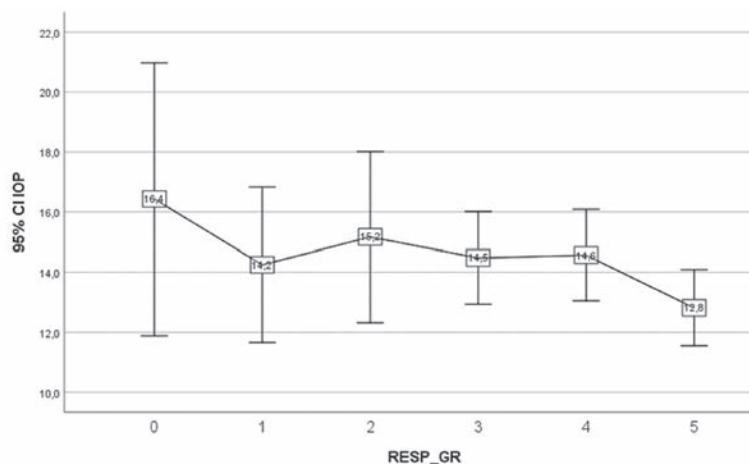


Рис. 5. Средние значения и 95 % ДИ средних значений ВГД по подгруппам ответа на терапевтическое лечение

Fig. 5. Mean values and 95 % CI of mean IOP values by subgroups of response to therapeutic treatment

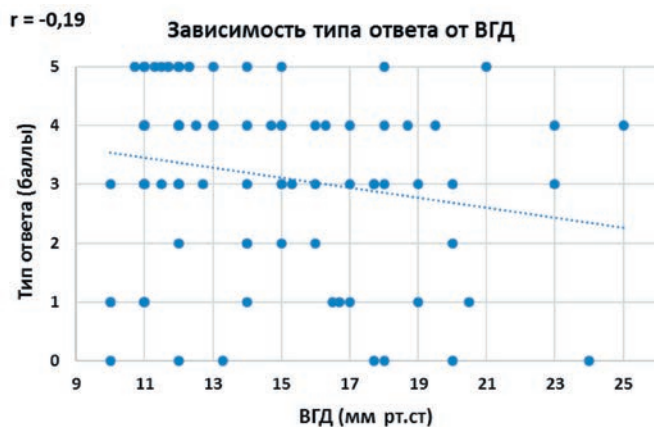


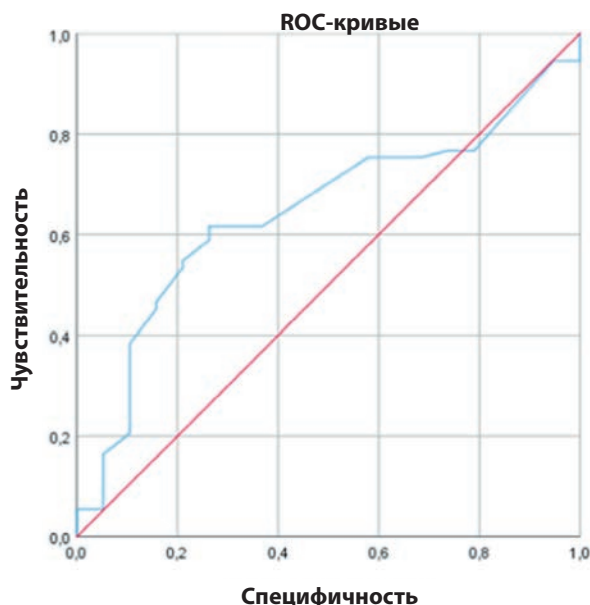
Рис. 6. Линия тренда, отражающая достоверную корреляционную зависимость типа ответа на лечение от внутриглазного давления

Fig. 6. A trend line reflecting a reliable correlation of the type of response to treatment on intraocular pressure

офтальмотонуса на глазах идеальных респондентов находился в диапазоне значений: 11–21 мм рт. ст. На рисунке 5 представлен графически 95 % ДИ и средние значения в подгруппах.

При этом корреляционная связь между значениями ВГД и подгруппами ответа на терапевтическое лечение была близка к значимой ($P = 0,058$, $r = -0,198$), что отражает линия тренда (рис. 6).

Корреляционный анализ связи количественных показателей ВГД с ответом на лечение (респондент — код 1, все остальные — нереспонденты, код 0) выявил статисти-



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рис. 7. ROC-кривая с оценкой специфичности и чувствительности ВГД в качестве фактора риска плохого ответа на лечение

Fig. 7. ROC-curve assessing the specificity and sensitivity of IOP as a risk factor for poor response to treatment

Таблица 5. Отношение шансов и границы 95 % доверительного интервала маркера ВГД < 12,6 мм рт. ст.

Table 5. Odds ratio and boundary of 95 % of the IOP marker confidence interval < 12.6 mmHg

Показатель ВГД < 12,6 мм рт. ст. / IOP < 12.6 mm Hg	Значение / Meaning
Шанс найти показатель риска в группе респондентов / Chance to find a risk score in a group of respondents	1,5
Шанс найти показатель риска в группе нереспондентов / Chance to find a risk score in the non-respondent group	0,4
Отношение шансов / Odds ratio, OR	4,2
Нижняя граница 95 %-го ДИ / Lower limit of 95 % CI	1,4
Верхняя граница 95 %-го ДИ / Upper limit of 95 % CI	13,1

стически значимую обратную линейную корреляцию ($r = -0,216$, $p = 0,038$). Выявленный факт позволил отнести ВГД к самостоятельным факторам риска плохого ответа на лечение. В связи с этим мы провели ROC-анализ с оценкой чувствительности и специфичности плохого ответа на лечение (код 0) в зависимости от ВГД (рис. 7).

Площадь области под кривой составила 0,645, что свидетельствует о значимом, умеренном влиянии ВГД на исход. В качестве маркера было выбрано ВГД = 12,6 мм рт. ст. — точка баланса, в которой чувствительность и специфичность плохого ответа примерно совпадают. При этом значении ВГД чувствительность плохого ответа составила 0,603, а специфичность — 0,737. В группе нереспондентов с ВГД < 12,6 мм рт. ст. было 40 % наблюдений, а в группе респондентов — 74 %. Таким образом, если ВГД превышает 12,5 мм рт. ст., то шансы плохого ответа увеличиваются примерно в 4 раза (табл. 5). Границы ДИ не пересекаются, что свидетельствует о достоверности полученных результатов: $p = 0,00784$ ($p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД), как и артериальная гипертензия, утяжеляются с возрастом и часто идут в тандеме (коморбидные заболевания). Теоретически устойчивая и неадекватно контролируемая артериальная гипертензия может способствовать развитию и прогрессированию ВМД несколькими путями. Гипертония увеличивает риск ВМД за счет повреждения сосудов сетчатки [35] или сосудистой дисфункции [36]. Сужение артерий сетчатки в результате хронической гипертензии может привести к снижению хориоидального кровотока и нарушению сосудистого гомеостаза сетчатки, что вызывает географическую атрофию (ГА, сухая форма ВМД) или стимулирует хориоидальную неоваскуляризацию (ключевой признак влажной ВМД) [37].

Помимо перечисленных эффектов, которые повышенное артериальное давление оказывает на сосудистую систему органа зрения, включая сетчатку, выделяют еще один механизм, связывающий гипертонию и ВМД. Он включает повышенную активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС), в частности, ее основного

компонента ангиотензина II (Ang II), на который влияет высокая активность ренина в плазме, наблюдаемая у 70 % всех гипертоников [38]. Системная активация РАС при гипертензии взаимодействует с локальной РАС в сетчатке и способствует воспалению и неоваскуляризации — двум ключевым компонентам патогенеза нВМД. В частности, посредством активации рецепторов ангиотензина II типа 1, экспрессируемых в сетчатке, Ang II оказывает сосудосуживающее действие на капиллярную сеть сетчатки и вызывает апоптоз эндотелиальных клеток, индуцируя неоваскуляризацию вследствие нарушения кровообращения в сетчатке [37, 40]. Кроме того, Ang II может потенцировать неоваскуляризацию за счет усиления секреции фактора роста эндотелия сосудов — VEGF [37, 39–41].

Однако многочисленные эпидемиологические исследования системной артериальной гипертензии в сочетании с ВМД показали противоречивые результаты. Одни эксперты считают, что большая продолжительность системной гипертензии ассоциируется с более высокой распространенностью ранней ВМД [11]. Проявлена связь ВМД с повышенным САД [10] и повышенным ДАД [42]. Положительная связь между ДАД и влажной ВМД подтверждена исследованием AREDS [12]. Однако несколько крупных обсервационных исследований с охватом более чем 4000 пациентов опровергли связь между ВМД и гипертензией [20]. При этом если системная гипертензия экспертами все-таки считается фактором риска развития ВМД, то этот же системный показатель в качестве фактора риска плохого ответа на лечение ВМД не изучен. В соответствии с этим мы провели собственное ретроспективное когортное исследование с оценкой роли артериальной гипертензии в исходе лечения анти-VEGF-препаратом Эйлеа при ВМД.

Наше исследование по своей сути является первым исследованием по изучению роли артериального давления в исходе терапевтического ответа на лечение ИВИ антиангиогенными препаратами, в частности Эйлеа. Полученные данные позволяют говорить о том, что достоверно чаще плохой ответ на лечение в виде частичной нереспонденции или прогрессирования заболевания ассоциируется с повышенными показателями ДАД ($p = 0,01$). Повышение САД у больных с артериальной гипертензией и нВМД сопровождается повышением глазного перфузионного давления, что, по-видимому, создает плохие условия для всасывания ангиостатика и обуславливает плохой ответ на лечение.

Учитывая, что артериальная гипертензия является модифицируемым фактором, вполне очевидно, что в этом аспекте могут быть предприняты совместные усилия с терапевтом-кардиологом. Наиболее благоприятный коридор значений САД, ассоциированный с иде-

альной респонденцией, находится в диапазоне значений 104–140 мм рт. ст., а ДАД — в диапазоне 68–80 мм рт. ст., что следует принять за рекомендуемые параметры АД у больных нВМД, получающих курс лечения Эйлеа.

ВГД продемонстрировало себя в качестве второго модифицируемого самостоятельного и независимого фактора риска плохого ответа на лечение нВМД препаратами 1-й линии анти-VEGF-терапии. Биомаркером, ассоциированным с идеальным ответом на лечение, следует считать 12,6 мм рт. ст., а коридор рекомендуемых значений — 11–21 мм рт. ст. Повышение офтальмотонуса с выходом персонифицированных значений за этот коридор, по-видимому, ухудшит исход лечения. В свою очередь, это может стать инструментом для снижения риска плохого ответа на лечение.

Выявление модифицируемых факторов риска имеет чрезвычайно важное значение в практической офтальмологии, поскольку раскрывает возможность повышения шансов пациента на лучший исход лечения. Модифицируемые факторы риска — ценные действенные инструменты, пополняющие наш арсенал. Информация о них важна не только при лечении ВМД, но и может стать мотивацией пациента для перехода к здоровому образу жизни и снижению риска развития заболевания.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Одно из них связано с малочисленностью подгрупп с разным типом ответа на лечение, что не позволяет получить статистическую достоверность различий. Кроме того, мы не изучали вопрос о роли антигипертензивной терапии, применяемой пациентами, во взаимосвязи с ответом на лечение. Этот аспект еще подлежит отдельному изучению. В-третьих, мы не модифицировали офтальмотонус на глазах с ВГД, превышающим рекомендуемые показатели. Этот вопрос также подлежит отдельному изучению.

ВЫВОДЫ

Выявлены два модифицируемых фактора риска плохого ответа на лечение анти-VEGF-препаратом больных нВМД: артериальная гипертензия и офтальмогипертензия.

Установлены коридоры оптимальных значений САД (104–140 мм рт. ст.) и ДАД (68–80 мм рт. ст.), а также ВГД (11–21 мм рт. ст.), ассоциированные с хорошим ответом, что является ценной информацией, имеющей важное практическое значение для офтальмологов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Лихванцева В.Г. — дизайн статьи, осмысление и интерпретация результатов, редактирование текста;
Геворгян А.С. — сбор данных и оформление библиографии;
Капкова С.Г. — сбор материала, написание статьи;
Рычкова С.И. — статистический анализ результатов, подготовка графиков;
Борисенко Т.Е. — статистический просчет результатов, участие в интерпретации результатов

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sperduto RD, Hiller R. Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Archives of ophthalmology*. 1986;104(2):216–219. doi: 10.1001/archophth.1986.01050140070022.
2. van Leeuwen R, Ikram MK, Vingerling JR, Witteman JCM, Hofman A, de Jong PTVM. Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2003;44(9):3771–3777. doi: 10.1167/iovs.03-0121.
3. Klein R, Klein BEK, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2003;110(4):636–643. doi: 10.1016/S0161-6420(02)01448-3.
4. Tan JSL, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1143–1150. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.09.033.
5. Park SJ, Lee JH, Woo SJ, Ahn J, Shin JP, Song SJ, Kang SW, Park KH; Age-related macular degeneration: prevalence and risk factors from Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2008 through 2011. *Ophthalmology*. 2014;121(9):1756–1765. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.03.022.
6. Klein R, Klein BE, Jensen SC, Cruickshanks KJ, Lee KE, Danforth LG, Tomany SC. Medication use and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Archives of Ophthalmology*. 2001;119(9):1354–1359. doi: 10.1001/archophth.119.9.1354.
7. Risk factors associated with age-related macular degeneration: a case-control study in the age-related eye disease study: age-related eye disease study report Age-Related Eye Disease Study Research Group. *Ophthalmology*. 2000;107(3):2224–2232. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00409-7.
8. Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JB, Kini MM, Colton T, Nickerson RS, The Framingham Eye Study. I. Outline and major prevalence findings. *Am. J. Epidemiol.* 1977;106:17–32. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a112428.
9. Duan Y, Mo J, Klein R, Scott IU, Lin HM, Caulfield J. Age-related macular degeneration is associated with incident myocardial infarction among elderly Americans. *Ophthalmology*. 2007;114:732–737. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.07.045.
10. Goldberg J, Flowerdew G, Smith E, Brody JA, Tso MO. Factors associated with age-related macular degeneration. An analysis of data from the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* 1988;128:700–710. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115023.
11. Sperduto RD, Hiller R. Systemic hypertension and age-related maculopathy in the Framingham Study. *Arch. Ophthalmol.* 1986;104:216–219. doi: 10.1001/archophth.1986.01050140070022.
12. Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Arch. Ophthalmol.* 2000;118:351–358. doi: 10.1001/archophth.118.3.351.
13. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2003;110:1273–1278. doi: 10.1001/archophth.118.3.351.
14. Klein R, Deng Y, Klein BE, Hyman L, Seddon J, Frank RN. Cardiovascular disease, its risk factors and treatment, and age-related macular degeneration: Wom-AMD: Epidemiology and Risk Factors 31 en's Health Initiative Sight Exam ancillary study. *Am. J. Ophthalmol.* 2007;143:473–483. doi: 10.1016/j.ajo.2006.11.058.
15. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE. Risk factors for age-related macular degeneration: Pooled findings from three continents. *Ophthalmology*. 2001;108:697–704. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00580-7.
16. Hyman LG, Lilienfeld AM, Ferris FL III, Fine SL. Senile macular degeneration: a case-control study. *Am. J. Epidemiol.* 1983;118:213–227. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113629.
17. Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL. III. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report. *Ophthalmology*. 2005;112(19):533–559. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.10.047.
18. Vinding T, Appleyard M, Nyboe J, Jensen G. Risk factor analysis for atrophic and exudative age-related macular degeneration. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol. (Copenh)*. 1992;70:66–72. doi: 10.1111/j.1755-3768.1992.tb02093.x.
19. Smith W, Mitchell P, Leeder SR, Wang JJ. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Arch. Ophthalmol.* 1998;116:583–587. doi: 10.1001/archophth.116.5.583.
20. Klein R, Clegg L, Cooper LS, Hubbard LD, Klein BE, King WN. Prevalence of age-related maculopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch. Ophthalmol.* 1999;117:1203–1210. doi: 10.1001/archophth.117.9.1203.
21. Delcourt C, Diaz JL, Ponton-sanchez A, Papoz L. Smoking and age-related macular degeneration. The POLA Study. *Pathologies Oculaires Liees a l'Age. Arch. Ophthalmol.* 1998;116:1031–1035. doi: 10.1001/archophth.116.8.1031.
22. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2003;110:1273–1280. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00599-2.
23. Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology*. 2004;111:1280–1287. DOI: 10.1016/j.ophtha.2003.11.010.
24. Buch H, Vinding T, la Cour M, Jensen GB, Prause JU, Nielsen NV. Risk factors for age-related maculopathy in a 14-year follow-up study: the Copenhagen City Eye Study. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2005;83:409–418. doi: 10.1111/j.1600-0420.2005.00492.x.
25. Xu L, Li Y, Zheng Y, Jonas JB. Associated factors for age related maculopathy in the adult population in China: the Beijing eye study. *Br. J. Ophthalmol.* 2006;90:1087–1090. doi: 10.1136/bjo.2006.096123.
26. McCarty CA, Mukesh BN, Fu CL, Mitchell P, Wang JJ, Taylor HR. Risk factors for age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. *Arch. Ophthalmol.* 2001;119:1455–1462. doi: 10.1001/archophth.119.10.1455.
27. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch. Ophthalmol.* 2003;121:785–792. doi: 10.1001/archophth.121.6.785.
28. Krishnaiah S, Das T, Nirmalan PK, Nutheti R, Shamanna BR, Rao GN. Risk factors for age-related macular degeneration: findings from the Andhra Pradesh eye disease study in South India. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005;46:4442–4449. doi: 10.1167/iovs.05-0853.
29. Leske MC, Wu SY, Hennis A, Nemesure B, Yang L, Hyman L. Nine-year incidence of age-related macular degeneration in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2006;113:29–35. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.08.012.
30. Blumenkranz MS, Russell SR, Robey MG, Kott-blumenkranz R, Penneys N. Risk factors in age-related maculopathy complicated by choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1986;93:552–558. doi: 10.1016/s0161-6420(86)33702-3.
31. Klein R, Klein BE, Jensen SC. The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1997;104:1804–1812. doi: 10.1016/s0161-6420(97)30023-2.
31. Spaide RF, Jaffe GJ. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data. *Ophthalmology*. 2020;127:616–636. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.11.004.
32. Нероев ВВ, Коротких СА, Бобыкин ЕВ. Информационный лифлет для пациентов, получающих лечение с применением интравитреального введения лекарственных препаратов. Рекомендации Экспертного совета по заболеваниям сетчатки и зрительного нерва Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей офтальмологов». Российский офтальмологический журнал. 2021;14(52):7–19.
32. Nereov VV, Short SA, Bobykin EV. Information leaflet for patients receiving treatment with intravitreal drug administration. Recommendations of the Expert Council on Diseases of the Retina and Optic Nerve of the All-Russian Public Organization "Association of Ophthalmologists". *Russian Ophthalmological Journal*. 2021;14(52):7–19 (In Russ.).
33. Barış ME, Menteş J, Afrashi F. Subgroups and Features of Poor Responders to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Turk J Ophthalmol.* 2020;50(5):275–282. doi: 10.4274/tjo.galenos.2020.38488.
34. Liew G, Mitchell P, Leeder SR, Smith W, Wong TY, Wang JJ. Regular aspirin use and retinal microvascular signs: the Blue Mountains Eye Study. *Journal of hypertension*. 2006;24(7):1329–1335. doi: 10.1097/01.jjh.0000234113.33025.33.
35. Yun C, Ahn J, Kim M, Hwang S-Y, Kim S-W, Oh J. Ocular perfusion pressure and choroidal thickness in early age-related macular degeneration patients with reticular pseudodrusen. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2016;57(15):6604–6609. doi: 10.1167/iovs.16-19989.
36. Katsi VK, Marketou ME, Vrachatis DA, Manolis AJ, Nihoyannopoulos P, Tousoulis D, Vardas PE, Kallikazaros I. Essential hypertension in the pathogenesis of age-related macular degeneration: a review of the current evidence. *Journal of hypertension*. 2015;33(12):2382–2388. doi: 10.1097/HJH.0000000000000766.
37. Blumenfeld JD, Laragh JH. Renin system analysis: a rational method for the diagnosis and treatment of the individual patient with hypertension. *American journal of hypertension*. 1998;11(7):894–896. doi: 10.1016/s0895-7061(98)00080-6.
38. Barro-Soria R, Stindl J, Müller C, Foeckler R, Todorov V, Castrop H. Angiotensin-2-mediated Ca²⁺ signaling in the retinal pigment epithelium: role of angiotensin-receptor-associated-protein and TRPV2 channel. *PLoS one*. 2012;7(11):e49624. doi: 10.1371/journal.pone.0049624.
39. Hikichi T, Mori F, Takamiya A, Sasaki M, Horikawa Y, Takeda M. Inhibitory effect of losartan on laser-induced choroidal neovascularization in rats. *American journal of ophthalmology*. 2001;132(4):587–589. doi: 10.1016/s0002-9394(01)01139-4.
40. Vidaurri JS, Péter J, Halfon ST. Association between drusen and some of the risk factors for coronary artery disease. *Ophthalmologica*. 1984;188:243–247. doi: 10.1159/000309370.
41. Klein R, Klein BE, Franke T. The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1993;100:406–414. doi: 10.1016/s0161-6420(93)31634-9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
АПО ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Лихванцева Вера Геннадьевна
доктор медицинских наук, консультант клинко-диагностического центра офтальмологии; профессор кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

АПО ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Геворкян Армине Сейрановна
соискатель кафедры офтальмологии
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
АПО ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Капкина Светлана Георгиевна
заведующая офтальмологическим отделением; доцент кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ФГБУН «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича» Российской академии наук
Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Рычкова Светлана Игоревна
доктор медицинских наук, доцент; ведущий научный сотрудник лаборатории «Зрительные системы»
Большой Каретный переулок, 19, Москва, 127051, Российская Федерация;
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени Краснова»
Борисенко Татьяна Евгеньевна
консультант по доказательной медицине
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России
Наумова Виктория Игоревна
врач-офтальмолог отделения офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Burnazyan Federal Biophysical Center of FMBA of Russia
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 of the Ophthalmology department; consultant of A.I. Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamsk highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2708-7217>

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia
Gevorgyan Armine S.
postgraduate of the Ophthalmology department
Volokolamsk highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of FMBA of Russia
Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia
Kapkova Svetlana G.
head of the Department of ophthalmology, Assistant Professor of the Ophthalmology Department
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamsk highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

A.A. Kharkevich Institute for Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences
A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of FMBA of Russia
Rychkova Svetlana I.
MD, leading research officer
Bolshoy Karetny Lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases named after Krasnov
Borisenko Tatyana E.
consultant on evidence-based medicine
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Burnazyan Federal Biophysical Center of FMBA of Russia
Naumova Victoria I.
ophthalmologist, Department of ophthalmology
Gamalei Str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

Ожирение как фактор риска неэффективности антиангиогенного лечения неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации

В.Г. Лихванцева^{1,2}А.С. Геворкян²С.Г. Капкива^{1,2}С.И. Рычкова^{3,4}Т.Е. Борисенко⁵

¹ ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»
Федерального медико-биологического агентства
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, 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, 125310, Российская Федерация

³ Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН
Большой Каретный переулок, 19, Москва, 127051, Российская Федерация

⁴ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ «Федеральный
медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

⁵ ФГБУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова»
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):128–137

Цель исследования: оценка ожирения как фактора риска плохого исхода (неэффективности) антиангиогенного лечения больных неоваскулярной ВМД. **Пациенты и методы.** Был изучен индекс массы тела (ИМТ) у 84 пациентов (92 глаза) с неоваскулярной ВМД, которых лечили интравитреальными инъекциями Эйлеа в фиксированном режиме. **Результаты.** Было установлено, что плохой исход лечения в подгруппе с прогрессированием заболевания ассоциировался с ожирением 1–2-й степени; средние показатели ИМТ в этой подгруппе (с ухудшением морфоструктурных показателей сетчатки) достоверно превышают показатели идеальных респондентов: $31,5 \pm 0,8$ против $28,6 \pm 1,1$ ($p = 0,04$); частота лиц с ожирением доминирует: 72 %. Вместе с тем обнаружена умеренная обратная достоверная связь ИМТ с другим фактором риска — систолическим артериальным давлением (САД). Было выдвинуто предположение, что ожирение опосредованно влияет на исход лечения, поскольку связано с влиянием на систолическое артериальное давление ($p = 0,01$). Аргументом в пользу этого предположения служит и более высокий коэффициент корреляции САД с исходом лечения. Ожирение способствует развитию артериальной гипертензии, повышая риск плохого исхода лечения нВМД. Это объясняет связь ожирения с прогрессированием морфоструктурных изменений в сетчатке в группе нереспондентов с нВМД. **Заключение.** Продемонстрирована причинно-следственная связь ожирения с исходом антиангиогенного лечения больных с нВМД. Полученные данные позволяют отнести ожирение к факторам умеренного риска плохого исхода антиангиогенного лечения больных с нВМД. Принимая во внимание тот факт, что ожирение — модифицируемый фактор, который можно устранить, у этих пациентов появляются возможности для снижения риска неблагоприятного исхода лечения нВМД.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, антиангиогенная терапия, фактор риска плохого ответа на лечение, ожирение

Для цитирования: Лихванцева В.Г., Геворкян А.С., Капкива С.Г., Рычкова С.И., Борисенко Т.Е. Ожирение как фактор риска неэффективности антиангиогенного лечения неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмология*. 2024;21(1):128–137. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-128-137>

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

Конфликт интересов отсутствует.



Obesity as a Risk Factor for the Ineffectiveness of Antiangiogenic Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration

V.G. Likhvantseva^{1,2}, A.S. Gevorgyan¹, S.G. Kapkova^{1,2}, S.I. Rychkova^{3,4}, T.E. Borisenko⁵

¹ A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency
15 Gamalei str., Moscow, 123098, Russian Federation

² Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized
Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical Biological Agency
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

³ A.A. Kharkevich Institute for Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences
Bolshoy Karetny lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation

⁴ Medico-Biological University of Innovation and Continuing Education of Russian State Research Center —
Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

⁵ Research Institute of Eye Diseases named after M.M. Krasnov
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):128-137

Purpose: evaluation of obesity as a risk factor for poor outcome (ineffectiveness) of antiangiogenic treatment of patients with neovascular AMD. **Patients and methods.** Body mass index (BMI) was studied in 84 patients (92 eyes) with neovascular AMD who were treated with intravitreal injections of Eilex in a fixed mode. **Results.** It was found that a poor treatment outcome in the subgroup with disease progression was associated with obesity of 1–2 degrees; the average BMI in this subgroup (with a deterioration in the morpho-structural parameters of the retina) significantly exceeds the indicators of ideal respondents, for comparison: 31.5 ± 0.8 versus 28.6 ± 1.1 ($p = 0.04$); and the incidence of obese individuals is dominant: 72 %. At the same time, a moderate inverse reliable relationship of BMI with another risk factor — systolic blood pressure (SBP) was found. In this regard, we suggested that obesity indirectly affects the outcome of treatment, since it is "tied" to systolic blood pressure ($p = 0.01$). An argument in favor of this assumption is a higher correlation coefficient of SAD with the outcome of treatment. The authors hypothesized that obesity contributes to the development of hypertension by increasing the risk of poor outcome of nAMD treatment. The hypothesis explained the association of obesity with the progression of morphostructural changes in the retina in the group of non-respondents with nAMD. **Conclusion.** Studies have demonstrated a causal relationship between obesity and the outcome of antiangiogenic treatment of patients with nAMD. The data obtained allow us to attribute OBESITY to moderate risk factors for a poor outcome of antiangiogenic treatment of patients with nAMD. Taking into account the fact that OBESITY is a modifiable factor that can be eliminated with certain efforts, opportunities are revealed to reduce the risk of an unfavorable outcome of treatment of patients with nAMD.

Keywords: age-related macular degeneration, antiangiogenic therapy, risk factor for poor response to treatment, obesity

For citation: Likhvantseva V.G., Gevorgyan A.S., Kapkova S.G., Rychkova S.I., Borisenko T.E. Obesity as a Risk Factor for the Ineffectiveness of Antiangiogenic Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):128-137. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-128-137>

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

There is no conflict of interests.

ВВЕДЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — мультифакторное заболевание нейродегенеративного характера, поражающее лиц пожилого возраста. ВМД развивается в результате сложного взаимодействия генетических, биологических и экологических факторов риска [1]. Факторами риска (ФР) называют «потенциально опасные для здоровья факторы экологического и социального характера, окружающей и производственной среды, среды обитания, а также поведенческие, биологические, генетические (индивидуальные) факторы, повышающие вероятность развития заболеваний,

их прогрессирования и неблагоприятного исхода» [2]. Отнесение того или иного фактора к факторам риска требует подтверждения наличием причинно-следственной связи между фактором и изучаемым заболеванием. При ВМД к факторам риска, наряду с возрастом, наследственностью, курением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, атеросклеротическим поражением сонных артерий, относят ожирение. Связь ожирения с повышением вероятности развития ранней или поздней ВМД отражена в различных популяционных исследованиях: Blue Mountains Eye Study [3–6], Rotterdam Eye study [7, 8], POLA [9, 10], Los Angeles

Latinos Eye Study [11], Reykjavik Eye Study [12, 13], Beijing eye study [14], Copenhagen City Eye Study [15, 16], Andhra Pradesh Eye Disease Study [17], Hisayama [18, 19] и др. [20, 21]. Однако истинный характер причинно-следственной связи между ожирением и ВМД так и не раскрыт до конца. Так, отсутствуют исследования, посвященные оценке ожирения в качестве фактора риска плохого ответа на лечение больных с неоваскулярной ВМД (нВМД). Это и стало целью настоящего исследования.

Цель работы: дать оценку ожирению как фактору риска плохого исхода (неэффективности) антиангиогенного лечения больных нВМД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное когортное исследование, которое включало 84 пациента (92 глаза; 29 мужчин и 55 женщин) с впервые выявленным диагнозом неоваскулярной ВМД (макулярная неоваскуляризация, МНВ) и признаками активности заболевания, возрастной диапазон от 52 до 97 лет. Большинство глаз (55,5 %) было факичными, реже (44,5 %) — артифакичными.

Из данных анамнеза учитывали перенесенный инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболии, атеросклероз, гипертоническую болезнь, заболевания желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, легочные заболевания, гиперхолестеринемию, сахарный диабет, гипотиреоз, диффузно-токсический зоб, тиреодит и другие аутоиммунные и наследственные заболевания. Тип ожирения у пациентов не дифференцировали, рассчитывали по формуле Кетле индекс массы тела (ИМТ) пациента и его градации: ожирению присваивали код 0 при нормальном весе ($\text{ИМТ} < 25$), код 1 при $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$; кроме того, выделяли 0,5-градацию ожирения; 1–3-я степень ожирения. Вес тела остался неизвестен у трех пациентов.

Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Протокол исследований был одобрен Этическим комитетом ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства. Исследование проходило в рамках НИР (шифр: Профтруд-2; № 10.020.21.800). Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Критерии включения: пациенты старше 55 лет; все экссудативные формы ВМД (1–3-й тип МНВ); диагноз МНВ должен быть верифицирован ОКТ/ОКТ-А, ФАГ; отсутствие в анамнезе предшествующего лечения (лазеротерапия, фотодинамическая терапия, интравитреальная и антиоксидантная терапия, витамины и биологически активные добавки, ретробульбарные инъекции пептидов); острота зрения между 20/30 и 20/320 (ETDRS).

Критерии неключения: наличие МНВ иного генеза, отличного от ВМД (осложненная миопия высокой степени); наличие сопутствующей макулопатии, приводящей к потере зрения (ЦСХ, диабетический отек макулы); лазерное вмешательство на глазном дне, хирургическое

вмешательство на глазу с МНВ по поводу витреоретинальной патологии или катаракты за 6 мес. до настоящего исследования; серозная отслойка РПЭ без признаков МНВ; хирургическое лечение катаракты за 6 месяцев до настоящего исследования; наличие в анамнезе коронарного шунтирования, операций на опорно-двигательном аппарате, требующих длительного приема антикоагулянтов; наличие в анамнезе трансплантации органа, перорального приема химиотерапевтических агентов или иммунодепрессантов, а также моноклональных антител или иммуноглобулинов; наличие противопоказаний к введению ангиостатиков; любая патология сетчатки или зрительного нерва, вызывающая снижение зрения; любое снижение прозрачности оптических сред, способное повлиять на функциональный результат.

Все 84 пациента (92 глаза, 100 %) завершили исследование и были включены в анализ результатов. Срок наблюдения составил 12 месяцев.

Диагностику проводили по МКБ-10 (H35.3). Пациентам выполняли полное офтальмологическое обследование: определение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) по таблице Снеллена, внутриглазного давления (ВГД), выполнение биомикроскопии переднего и заднего сегмента глаза, офтальмоскопии глазного дна, оптической когерентной томографии сетчатки (ОКТ, DRI OCT Triton plus, Topcon Corporation, Япония, Swept Source; 100 000 А-сканов в секунду, 1050 нм). По данным ОКТ верифицировали тип МНВ в соответствии с последней международной классификацией [22]. Выделяли тип 1 МНВ (под пигментным эпителием сетчатки, subRPE), тип 2 (субретиальный) и тип 3 (интратретиальный). Активность заболевания верифицировали по центральной толщине сетчатки (CRT), суб- и интратретиальной жидкости (SRF, IRF, sub-RPE), отслойке пигментного эпителия (PED), свежим кровоизлияниям, выявляемым при офтальмоскопии и методом флуоресцентной ангиографии (ФАГ, протечка красителя). Использовали мультимодальный метод мониторинга (цветная фоторегистрация глазного дна, фоторегистрация ФАГ и аутофлуоресценции).

Активность заболевания верифицировали по центральной толщине сетчатки (CRT), субретиальной и интратретиальной жидкости (SRF, IRF) и PED на каждом визите пациента [32]. Глаза, демонстрирующие свежее кровоизлияние офтальмоскопически, ОКТ-признаки жидкости в виде SRF, IRF или sub-RPE и протечку красителя на ФАГД, классифицировали как имеющие активную МНВ. Этих пациентов лечили ангиостатиками.

Больных активной МНВ лечили ИВИ Афлиберцепта в соответствии с инструкцией к препарату и Федеральными национальными рекомендациями: 40 мг/мл в фиксированном режиме («Эйлеа», Bayer, Германия). В обязательном порядке осуществляли 3 загрузочные инъекции. ИВИ выполнял сертифицированный хирург в условиях операционной [23].

Контроль лечения осуществляли через 4 недели после каждой инъекции. Проверяли МКОЗ, ОКТ, ФАГ на каждом визите.

В отсутствие улучшения остроты зрения и анатомических показателей после трех загрузочных ИВИ лечение Эйлеа прекращали и переходили на другой препарат. Ежемесячные инъекции продолжали до полного «осушения» макулы. Инъекции Эйлеа повторяли на глазах с признаками персистирующей активности (свежее кровоизлияние, SRF, IRF или жидкость суб-RPE). Глаза, показавшие полную регрессию или резорбцию экссудата при последовательном обследовании до или после завершения 3-х загрузочных инъекций, классифицировали как «хорошо реагирующие» (респонденты); глаза с рецидивом, персистированием экссудации или прогрессирующим ухудшением после 3-х инъекций классифицировали как «плохо реагирующие» (плохие респонденты).

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА

Результаты анализировали с помощью пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, США) и IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик — IBM Corporation). Для показателей, измеренных по интервальной (количественной) шкале и имеющих нормальное распределение, рассчитывали среднее значение, среднее квадратическое отклонение и ошибку среднего. При сравнении групп по количественным показателям использовался критерий Стьюдента (t -критерий), а коэффициенты корреляции рассчитывались по методу Пирсона. При сравнении групп по номинальным показателям применялся критерий хи-квадрат или критерий Фишера (при малых частотах).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Идеальными респондентами на ИВИ антиангиогенного препарата Афлиберцепт проявили себя 19 из 92 глаз (21,7 %), которые составили 1-ю группу пациентов. Остальные пациенты (73 глаза) сформировали

Таблица 1. Распределение ожирения среди респондентов и нереспондентов

Table 1. Distribution of obesity among respondents and non-respondents

Количество / Quantity		Тип респондентности / Type of responsiveness		Всего / Total
		Нереспондент / Non-Responder	Респондент / Respondent	
Ожирение / Obesity	Нет / No	47	10	57
	Есть / Yes	23	9	32
Всего / Total		70	19	89

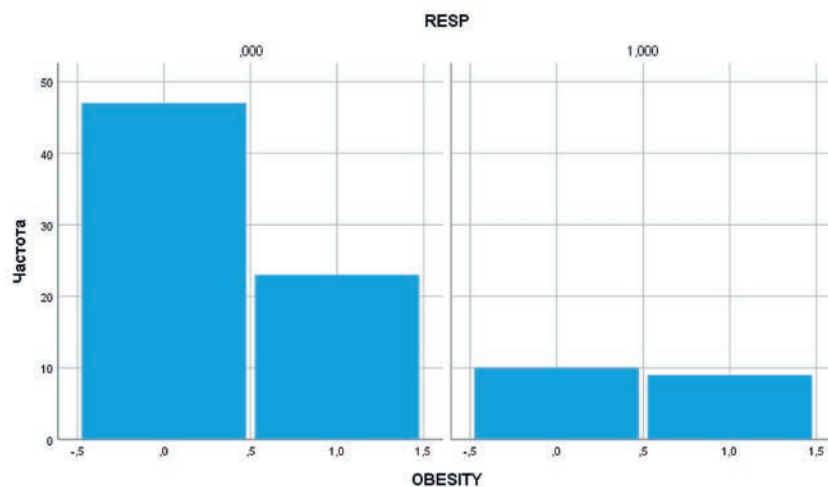


Рис. 1. Частота распределения ожирения среди респондентов (код 1) и нереспондентов (код 0)

Fig. 1. Frequency of obesity distribution among respondents (code 1) and non-respondents (code 0)

2-ю группу нереспондентов. В таблице 1 представлен анализ распространенности ожирения среди истинных респондентов и в общей группе ВМД, объединяющей разные типы нереспондентов, выявленных при лечении Афлиберцептом. Достоверных межгрупповых различий между 1-й и 2-й группами по частоте распространенности ИМТ ≥ 30 не было обнаружено ($p > 0,1$).

Более наглядно распределение лиц с ожирением в зависимости от ответа на лечение представлено на рисунке 1.

На следующем этапе анализа проведено ранжирование нереспондентов в ответ на лечение ИВИ на 5 представленных ниже типов [24]:

- зависимые от анти-VEGF (регрессия экссудата сразу после ИВИ, при интервале между ИВИ более 4-х недель развивается рецидив SRF/IRF, экссудат суб-РПЭ или PED);
- тахифилаксия (изначально хороший ответ со временем снижается);
- частичные нереспонденты (≤ 15 % регрессии SRF и/или IRF; слабое снижение активности во время лечения);
- истинные нереспонденты (не изменяется активность по SRF, IRF, остается экссудат под РПЭ, свежее кровоизлияние во время лечения);
- ухудшение с прогрессированием (рост SRF/IRF, высоты и площади PED, свежие кровоизлияния).

В соответствии с изложенной выше градацией ответа на лечение 6 глаз (6,5 %) с МНВ были классифицированы как истинные нереспонденты, 25 (27,2 %) — как частичные нереспонденты, 23 (25 %) — как глаза, зависимые от ИВИ анти-VEGF-препарата, 7 (7,6 %) глаз продемонстрировали анатомическое ухудшение, несмотря на лечение, а 11 (11,9 %) — снижение ответа с течением времени на ИВИ (феномен тахифилаксии) (табл. 2). В выделенных подгруппах ИМТ распределился по-разному (табл. 2 и 3).

Таблица 2. Распределение градации ИМТ при разных типах ответа на лечение у больных ВМД**Table 2.** Distribution of BMI gradation in different types of response to treatment in patients with AMD

Градация ИМТ / BMI gradation	Истинный респондент, кол-во глаз / True respondent, number of eyes (%) <i>n</i> = 19 (21,9 %)	Зависимый от лечения, кол-во глаз / Treatment-dependent, number of eyes (%) <i>n</i> = 22 (25 %)	Тахифилаксия, кол-во глаз / Tachyphylaxis, number of eyes (%) <i>n</i> = 10 (11,9 %)	Частичный нереспондент, кол-во глаз / Partial nonrespondent, number of eyes (%) <i>n</i> = 25 (27,2 %)	Истинный нереспондент, кол-во глаз / True nonrespondent, number of eyes (%) <i>n</i> = 6 (6,5 %)	Ухудшение, кол-во глаз / Deterioration, number of eyes (%) <i>n</i> = 7 (7,6 %)	Итого / Total 89
0,0	7 (36,8)	3 (13,6)	3 (30,0)	5 (20,0)	1 (16,7)	0 (0,00)	19
0,5	3 (15,8)	12 (54,6)	5 (50,0)	11 (44,0)	5 (83,3)	2 (28,6)	38
1,0	8 (42,1)	3 (13,6)	2 (20,0)	7 (28,0)	0 (0,0)	4 (57,1)	24
2,0	1 (5,3)	4 (18,2)	0 (0,0)	2 (8,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	8
Всего / Total	19	22	10	25	6	7	89

Статистика	DF	Величина	Значимость
Хи-квадрат	15	22,687	0,091
Хи-квадрат отн. правдоподобия	15	26,477	0,033
Хи-квадрат по Mantel — Haenszel	1	0,020	0,887
Коэффициент связи «Фи»		0,505	
Коэффициент сопряженности		0,451	
Коэффициент связи V по Cramer		0,291	

Данные позволили выявить некоторые статистически подтвержденные закономерности, раскрывающие связь ответа на лечение с ожирением. В частности, в небольшой группе глаз с морфоструктурным ухудшением состояния сетчатки, несмотря на проводимое лечение, в 5 случаях из 7 (71,4 %) событие ассоциировалось с ожирением 1–2-й степени. В этой же подгруппе усредненный ИМТ достоверно превышал аналогичный показатель группы истинных респондентов — $31,5 \pm 0,8$ против $28,6 \pm 1,1$ ($p = 0,040$, табл. 3).

Наглядно связь с показателем ожирения ИМТ в группе нереспондентов с признаками морфоструктурного ухудшения состояния сетчатки, несмотря на проводимое лечение, отражает рисунок 2, на котором приведены данные средних значений и 95 % доверительный интервал для индекса массы тела в 2-х подгруппах нереспондентов (0 — ухудшение в 7 наблюдениях, 2 — истинный нереспондент в 6 наблюдениях) и подгруппе идеальных респондентов (5-я подгруппа, 19 наблюдений).

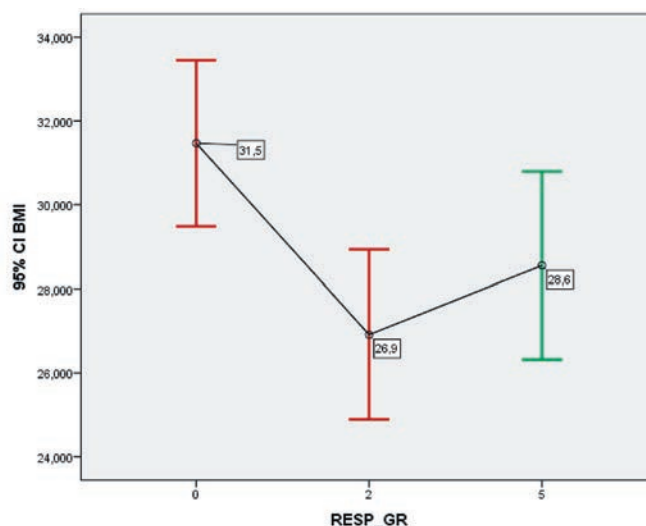


Рис. 2. Средние значения и 95 % доверительный интервал для ИМТ для 2-х подгрупп нереспондентов (0 — ухудшение в 7 наблюдениях, красный цвет; 2 — истинный нереспондент в 6 наблюдениях, красный цвет) и подгруппы респондентов (5-я подгруппа, 19 наблюдений, зеленый цвет)

Fig. 2. Average values and 95 % confidence interval for BMI for 2 subgroups of non-respondents (0 — deterioration — 7 observations, red color; 2 — true non-respondent — 6 observations, red color) and subgroups of respondents (5 subgroup, 19 observations, green color)

Таблица 3. Частота ожирения и средний показатель ИМТ ($M \pm m$) в подгруппах с различным типом ответа на лечение**Table 3.** Obesity rate and mean BMI ($M \pm m$) in subgroups with different type of response to treatment

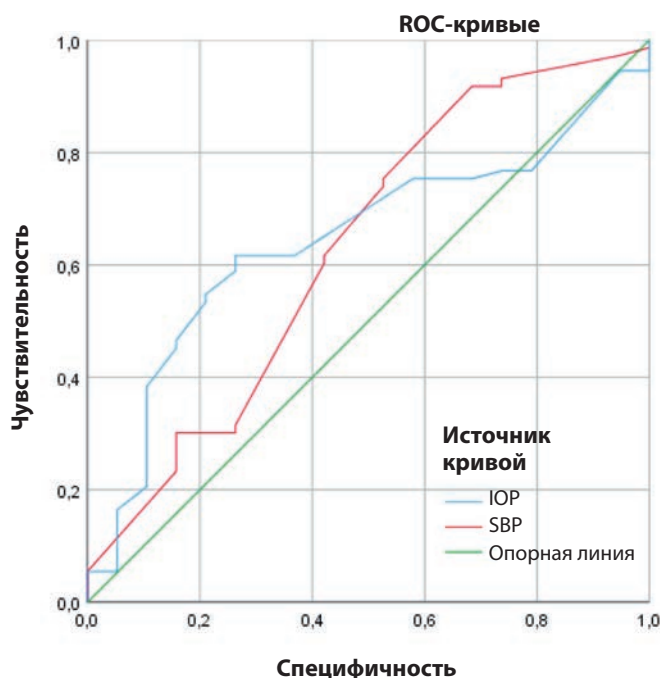
Показатель / Index	Истинный респондент / True respondent, number of eyes (%) <i>n</i> = 19 (21,9 %)	Зависимый от лечения / Treatment-dependent, number of eyes (%) <i>n</i> = 22 (25 %)	Тахифилаксия / Tachyphylaxis, number of eyes (%) <i>n</i> = 10 (11,9 %)	Частичный нереспондент / Partial nonrespondent, number of eyes (%) <i>n</i> = 25 (27,2 %)	Истинный нереспондент / True nonrespondent, number of eyes (%) <i>n</i> = 6 (6,5 %)	Ухудшение / Deterioration, number of eyes (%) <i>n</i> = 7 (7,6 %)	Достоверность различий / Reliability of differences: <i>P</i>
	1	2	3	4	5	6	
Частота лиц с ожирением / Frequency of obese individuals (%)	47 %	31,9 %	20 %	36 %	0,0 %	72 %	
ИМТ / BMI, $M \pm m$	$28,6 \pm 1,1$	$29,1 \pm 1,1$	$26,9 \pm 1,0$	$28,4 \pm 0,8$	$26,9 \pm 0,8$	$31,5 \pm 0,8$	$P_{1,6} = 0,040$
Min-Max	20,7–37,5	21,8–39,4	18,8–32,0	20,4–35,3	24,5–29,8	29,3–35,5	

Примечание: $M \pm m$ — среднее $\pm$ ошибка среднего.
Note: $M \pm m$ is the average $\pm$ average error.

Статистически значимое различие по ИМТ выявлено только между подгруппой 0 и группой респондентов (критерий Стьюдента, $p = 0,04$), что, возможно, связано с немногочисленностью подгруппы, тем не менее связь вполне очевидна.

На следующем этапе мы провели корреляционный анализ по поиску связей между ИМТ и другими потенциальными факторами риска, такими как внутриглазное давление (ВГД) и систолическое артериальное давление (САД). Результаты представлены в таблице 4.

Выявлены статистически значимые обратные корреляции между типом респонденции и ВГД ($r = -0,216$), а также между типом респонденции и САД ($r = -0,206$). Причем САД значимо коррелировал с ИМТ ($r = 0,270$), чего нельзя было сказать о показателе ВГД, который не коррелировал с ИМТ и был самостоятельным и независимым фактором риска исхода лечебного ответа. Следует отметить, что более высокие и достоверные коэффициенты корреляции ВГД и САД с исходом позволяют считать, что ответ на лечение в большей степени зависит от ВГД и САД, чем от ИМТ. В связи с этим мы предположили, что ожирение опосредованно влияет на исход лечения, поскольку связано с воздействием на систолическое артериальное давление ($p = 0,01$). Аргументом в пользу этого предположения служит и более высокий коэффициент корреляции САД с исходом лечения. Для проверки гипотезы построены ROC-кривые (рис 3).



Диагональные сегменты, сгенерированные связями.

Рис. 3. ROC-кривые САД и ВГД, определяющие исход лечения

Fig. 3. ROC-curves of SAD and IOP, determining the outcome of treatment

Таблица 4. Корреляции между ИМТ и факторами риска, потенциально влияющими на состояние «нереспондент» и ИМТ ($n = 92$)

Table 5. Correlations between BMI and risk factors potentially affecting the state of “non-responder” and BMI ($n = 92$)

Показатель / Index	ВГД / IOP	САД / SBP	ИМТ / BMI
Тип респонденции / Type of response	$r = -0,216$ $P = 0,038$	$r = -0,206$ $P = 0,049$	$r = 0,094$ $P = 0,375$
ИМТ / BMI	$r = 0,136$ $P = 0,203$	$r = 0,270$ $P = 0,011$	

Примечание: r — коэффициент корреляции Пирсона, P — значимость.
Note: r — Pearson correlation coefficient, P is the significance.

Площадь области под кривой ВГД составила 0,645, что свидетельствует о значимом, умеренном влиянии ВГД на исход. В качестве маркера было выбрано ВГД = 12,6 мм рт. ст. — точка баланса, в которой чувствительность и специфичность плохого ответа примерно совпадают. При этом значении ВГД чувствительность плохого ответа составила 0,603, а специфичность — 0,737. В группе нереспондентов с ВГД < 12,6 мм рт. ст. было 40 % наблюдений, а в группе респондентов — 74 %. Таким образом, если ВГД превышают 12,5 мм рт. ст., то шансы плохого ответа увеличиваются примерно в 4 раза (табл. 5).

Площадь области под кривой САД составила 0,630 ($P = 0,081$), что свидетельствует об умеренном и значимо меньшем влиянии САД на исход, чем ВГД. В качестве маркера было выбрано САД < 130 мм рт. ст. — точка баланса, в которой чувствительность и специфичность плохого ответа примерно совпадают. При этом значении САД чувствительность плохого ответа составила 0,603, а специфичность — 0,579. В группе нереспондентов наблюдений САД < 130 мм рт. ст. было 40 %, а в группе респондентов — 58 %, при этом статистически значимого различия между группой респондентов и нереспондентов по этому признаку не выявлено. Границы ДИ не пересекаются, что свидетельствует о достоверности полученных результатов и обосновывает сделанный вывод: $p = 0,00784$ ($p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ожирение — результат формирования аномальных или чрезмерных жировых отложений, которые могут наносить значительный вред здоровью. В диагностике ожирения используется Индекс массы тела (ИМТ), который рассчитывается как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$). ИМТ является наиболее удобной мерой оценки степени ожирения и избыточного веса в популяции, поскольку он одинаков для обоих полов и для всех возрастных категорий взрослых. Согласно классификации ВОЗ при ИМТ ≥ 25 имеется избыточный вес, в случае ИМТ ≥ 30 — ожирение. Однако ИМТ считается приблизительным критерием, так как у разных людей и лиц разной гендерной принадлежности он имеет разную степень полноты тела. Поэтому наряду с ИМТ массу тела отражают и другими

показателями, такими как окружность талии (ОТ) и соотношение объема талии к объему бедер (ОТТ). Однако в КИ чаще других используется ИМТ [25–28].

Ожирение является доказанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, гипертонической болезни и липидных нарушений и, следовательно, предрасполагает к атеросклерозу [28, 29].

Ожирение стали изучать в контексте проверки научной гипотезы, согласно которой ожирение является общим предшественником как сердечно-сосудистых заболеваний, так и ВМД. Было проведено несколько полноценных поперечных (однократных) и продольных (продолжительных) обсервационных, многократных) клинических исследований (КИ), результаты которых оказались неоднозначными.

В 2003 г. большое когортное КИ показало, что более высокий ИМТ в значительной степени связан с риском прогрессирования ВМД от ранней к поздней стадии [25–27]. В поперечном срезе КИ Beaver Dam Eye Study ИМТ был фактором высокого риска для распространенных пигментных аномалий сетчатки у женщин, но не для распространенной поздней ВМД [30]. Проспективное КИ Beaver Dam также показало, что через пять лет случайные пигментные изменения сетчатки (но не другие конечные точки ВМД) чаще встречались у лиц с ожирением, чем среди людей с нормальным весом [32]. В поперечном КИ POA [9, 10] у участников с ИМТ > 30 был в 2 раза повышен риск поздней ВМД по сравнению с субъектами с ИМТ < 25, кроме того, было отмечено, что при ИМТ > 30 был повышен риск ранней ВМД в виде пигментных изменений макулы [32, 33]. В поперечном исследовании КИ Blue Mountains Eye Study высокий и низкий ИМТ ассоциировались с повышенным риском распространенности ранней ВМД [4, 5]. Проспективное КИ Physicians' Health Study, проведенное в США, сообщило о 2-кратном увеличении ранней ВМД среди лиц с ожирением [36]. Это же исследование установило, что самые худые мужчины (ИМТ < 22) также испытывают повышенный риск ранней ВМД, независимо от других потенциальных смешанных переменных. Установленный факт выявил образную связь ИМТ с риском ВМД. Проспективное продольное исследование Hisayama [18], а также объединенные данные КИ глаза Beaver Dam [31], Blue Mountains [5] и Rotterdam [8], напротив, не подтвердили связь между повышенным ИМТ и развитием ВМД. Таким образом, убедительных доказательств того, что ИМТ представляет риск для ВМД, все еще недостаточно, хотя появляется все больше доказательств в поддержку мнения о том, что ожирение является важной детерминантой развития и/или прогрессирования ВМД.

Обсервационные (продольные, многократно повторяющиеся) КИ предоставили доказательства связи ВМД с ИМТ. Так, выявлена положительная связь между ранней ВМД и высоким ИМТ [34, 35]. В исследовании AREDS было обнаружено, что увеличение массы тела связано с повышением риска возникновения ГЛС после

среднего периода наблюдения 6,3 года [36]. J.M. Seddon, оценивая прогрессирование от ранней или промежуточной до поздней ВМД, продемонстрировал повышенный риск для лиц с более высоким ИМТ [27]. Были определены положительные связи между высоким ИМТ и развитием ранней ВМД [37, 39, 40] или даже конкретной формой ВМД — географической атрофией и в других исследованиях [34, 37, 38]. Однако объединенные анализы 3 крупных популяционных продольных исследований опровергли связь между ИМТ и ВМД [3, 6].

Таким образом, повышенный ИМТ фигурировал в тандеме с повышенной вероятностью развития ВМД практически в половине исследований [3, 6, 12, 29, 36–40]. По сравнению с лицами с нормальным весом (ИМТ 20–25) у лиц с ожирением (ИМТ > 30) повышен также риск развития поздней ВМД (ОШ 1,2–2,2) [15, 22]. Тем не менее другая половина исследований не подтвердила эту связь [1, 2, 47].

Анализировались и другие показатели, отражающие массу тела, такие как окружность талии (ОТ) и соотношение талии к бедрам (ОТТ), которые подтвердили связь между массой тела и прогрессированием ВМД [1, 13]. ОТТ подтвердило ассоциативную связь ожирения с развитием ранней ВМД у женщин [13]. ОТТ анализировали с целью выявления наиболее значимого типа ожирения. Дело в том, что ожирение делится на 2 типа: висцеральное и подкожное. При висцеральном типе жир накапливается в брюшной полости (вокруг внутренних органов), при подкожном — в подкожной клетчатке. Полагают, что именно висцеральный тип ожирения наиболее вреден для здоровья. Висцеральный жир секретирует различные биологически активные вещества (например, фактор некроза опухоли альфа, ростовые факторы и др.). При висцеральном типе ожирения эта секреция становится аномальной. В результате повышается уровень сахара в крови, артериальное давление, уровень «плохого холестерина» (липопротеиды низкой плотности) и т.д. Чем больше нарушается обмен веществ, тем быстрее прогрессирует атеросклероз и повышается риск развития инфаркта миокарда или инсульта.

В аспекте объяснения причин связи ожирения с ВМД предложена гипотеза, согласно которой у лиц с ожирением повышены провоспалительные факторы, такие как компоненты комплемента и цитокины [25]. Эти провоспалительные молекулы поддерживают воспаление в тканях глаза и нарушают функции ретинального пигментного эпителия, способствуя развитию и прогрессированию ВМД. У людей с ожирением также снижено потребление важных питательных веществ, которые, как считается, защищают от ВМД [33]. Известно, что жировая ткань является главным местом хранения защищающих сетчатку каротиноидов, которые по мере увеличения массы тела все больше будут поглощаться адипоцитами. Как следствие, меньшее количество этих каротиноидов будет поступать в макулу [33, 34].

Отсюда снижение барьерных функций на глазах пациентов с ожирением и их повышенная чувствительность к фото- и окислительным стрессам [33–43].

Мы предположили, что провоспалительные факторы, депонированные в жире при ожирении, могут смещать ангиогенный фенотип МНВ от ключевого молекулярного драйвера — сосудистого фактора роста эндотелия VEGF — в сторону провоспалительных молекул. В таких условиях анти-VEGF-зависимые препараты 1-й линии могут оказаться неэффективными. Для проверки гипотезы были предприняты настоящие исследования.

По сути, наше исследование — первое КИ, направленное на оценку связи ожирения с ответом на исход антиангиогенной терапии больных нВМД. Благодаря проведенным исследованиям были выявлены некоторые закономерности. Так, было установлено, что средние показатели ИМТ ($M_{\text{ср}} = M \pm m$) в подгруппе с ухудшением морфоструктурных показателей сетчатки достоверно превышают показатели идеальных респондентов, а частота лиц с ожирением в этой группе доминирует (72 %). Вместе с тем корреляционный анализ выявил умеренную обратную достоверную связь ИМТ с другим фактором риска — САД. Коэффициент корреляции между САД и исходом лечения превышал коэффициент корреляции ИМТ с исходом, поэтому мы предположили, что ожирение, наряду с воспалением, способствует развитию артериальной гипертензии, что также обуславливает плохой исход (прогрессирование и ухудшение нВМД) антиангиогенного лечения. Обе версии могут объяснить связь ожирения с прогрессированием морфоструктурных изменений в сетчатке в группе нереспондентов с ухудшением ВМД ($p < 0,05$).

Таким образом, теоретически ожирение может поддерживать несколько патогенных механизмов, способствующих развитию и прогрессированию ВМД, а также неблагоприятному исходу антиангиогенной терапии больных с нВМД:

- поддержание хронического воспаления (повышение уровня комплемента, ФНОα, провоспалительных цитокинов) [44, 45];
- снижение антиоксидантной защиты за счет перераспределения каротиноидов (депонирование в адипоцитах и снижение в макуле) [33, 42];

- повышение АД (нарушение перфузии в хориоиде и кровотока в сетчатке) [45–47];
- повышение чувствительности к окислительному стрессу и фотострессу [34, 48, 49].

Соответственно, нормализация ИМТ теоретически может устранить эти патогенные механизмы и улучшить исход заболевания. По результативности работа с этим модулируемым фактором риска может заменить собой целый арсенал фармакологических препаратов. Подтверждением служит популяционное КИ, продемонстрировавшее, что снижение веса тела сопровождается снижением заболеваемости любой формой ВМД (на 3 % снижения WHR, ОШ 0,71). Эффект проявляется сильнее у лиц с исходным ожирением (на 3 % снижения WHR, ОШ 0,41) [43].

Наше КИ имеет ограничения, связанные с малочисленностью подгрупп с различным исходом, что затрудняет статистический анализ и поиск закономерностей.

Вторым серьезным недостатком работы является отсутствие данных о типе ожирения (висцеральный, подкожный), между тем было бы важно понять, какой тип ожирения представляет наибольшую угрозу здоровью глаз.

ВЫВОДЫ

Проведенные исследования продемонстрировали причинно-следственную связь ожирения с исходом антиангиогенного лечения больных с нВМД.

Полученные данные позволяют отнести ожирение к факторам умеренного риска плохого исхода антиангиогенного лечения больных с нВМД.

Принимая во внимание тот факт, что ожирение — модифицируемый фактор, который можно при определенных усилиях устранить, раскрываются возможности для снижения риска неблагоприятного исхода лечения больных нВМД.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Лихванцева В.Г. — дизайн статьи, осмысление и интерпретация результатов, редактирование текста;
Геворгян А.С. — сбор данных и оформление библиографии;
Капкова С.Г. — сбор материала, написание статьи;
Рычкова С.И. — статистический анализ результатов, подготовка графиков;
Борисенко Т.Е. — статистический просчет результатов, участие в интерпретации результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kai JY, Zhou M, Li DL, Zhu KY, Wu Q, Zhang XF, Pan CW. Smoking, dietary factors and major age-related eye disorders: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses Br J Ophthalmol. 2023 Dec 18;108(1):51–57. doi: 10.1136/bjo-2022-322325
2. Шиган ЕЕ. История возникновения понятия «риск здоровью» и его место в развитии профилактической медицины. Журнал «Анализ риска здоровью». 2016;2:4–9.
3. Shigan EE. The history of the concept of “health risk” and its place in the development of preventive medicine. Journal Of Health Risk Analysis. 2016;2:4–9 (In Russ). doi: 10.21668/health.risk/2016.2.01.
3. Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR, Klein BE, Smith W, De Jong PT. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. Ophthalmology. 2004;111(7):1280–1287. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.11.010.
4. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age-related maculopathy in Australia: the blue mountains eye study. Ophthalmology. 1995;102(10):1450–1460. doi: 10.1016/s0161-6420(95)30846-9.
5. Mitchell P, Wang JJ, Foran S, Smith W. Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: the Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology. 2002;109(6):1092–1097. doi: 10.1016/s0161-6420(02)01055-2.
6. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CC, Klein BE, Hofman A, Jensen S, Wang JJ, de Jong PT. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. Ophthalmology. 2001;108(4):697–704. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00580-7.
7. Klaver CC, Assink JJ, van Leeuwen R, Wolfs RC, Vingerling JR, Stijnen T, Hofman A, de Jong PT. Incidence and progression rates of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2001;42(10):2237–2241.
8. van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PTVM. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. Archives of Ophthalmology. 2003;121(4):519–526. doi: 10.1001/archophth.121.4.519.
9. Delcourt C, Cristol J-P, Tessier F, Léger CL, Descomps B, Papoz L. Age-related macular degeneration and antioxidant status in the POLA study. Archives of Ophthalmology. 1999;117(10):1384–1390. doi: 10.1001/archophth.117.10.1384.

10. Delcourt C, Lacroux A, Carrière I. The three-year incidence of age-related macular degeneration: the "pathologies Oculaires Liées à l'Age" (POLA) prospective study. *American Journal of Ophthalmology*. 2005;140(5):924–926. doi: 10.1016/j.ajo.2005.05.002.
11. Varma R, Fraser-Bell S, Tan S, Klein R, Azen SP. Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology*. 2004;111(7):1288–1297. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.01.023.
12. Arnarsson A, Sverrisson T, Stefánsson E, Sigurdsson H, Sasaki H, Jonasson F. Risk factors for five-year incident age-related macular degeneration: the Reykjavik Eye Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2006;142(3):419–428.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2006.04.015.
13. Jonasson F, Arnarsson A, Peto T, Sasaki H, Sasaki K, Bird AC. 5-year incidence of age-related maculopathy in the Reykjavik Eye Study. *Ophthalmology*. 2005;112(1):132–138. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.07.020.
14. Xu L, Li Y, Zheng Y, Jonas JB. Associated factors for age related maculopathy in the adult population in China: the Beijing eye study. *British Journal of Ophthalmology*. 2006;90(9):1087–1090. doi: 10.1136/bjo.2006.096123.
15. Buch H, Nielsen NV, Vinding T, Jensen GB, Prause JU, La Cour M. 14-year incidence, progression, and visual morbidity of age-related maculopathy: the Copenhagen City Eye Study. *Ophthalmology*. 2005;112(5):787–798. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.11.040.
16. Buch H, Vinding T, La Cour M, Jensen GB, Prause JU, Nielsen NV. Risk factors for age-related maculopathy in a 14-year follow-up study: the Copenhagen City Eye Study. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2005;83(4):409–418. doi: 10.1111/j.1600-0420.2005.00492.x.
17. Krishniah S, Das T, Nirmalan PK, Nutheti R, Shamanna BR, Rao GN, Thomas R. Risk factors for age-related macular degeneration: findings from the Andhra Pradesh Eye Disease Study in south India. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005;46(12):4442–4449. doi: 10.1167/iovs.05-0853.
18. Miyazaki M, Kiyohara Y, Yoshida A, Iida M, Nose Y, Ishibashi T. The 5-year incidence and risk factors for age-related maculopathy in a general Japanese population: the Hisayama study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005;46(6):1907–1910. doi: 10.1167/iovs.04-0923.
19. Miyazaki M, Nakamura H, Kubo M, Kiyohara Y, Oshima Y, Ishibashi T, Nose Y. Risk factors for age related maculopathy in a Japanese population: the Hisayama study. *British Journal of Ophthalmology*. 2003;87(4):469–472. doi: 10.1136/bjo.87.4.469.
20. McCarty CA, Mukesh BN, Fu CL, Mitchell P, Wang JJ, Taylor HR. Risk factors for age-related maculopathy: the visual impairment project. *Archives of Ophthalmology*. 2001;119(10):1455–1462. doi: 10.1001/archophth.119.10.1455.
21. Mukesh BN, Dimitrov PN, Leikin S, Wang JJ, Mitchell P, McCarty CA, Taylor HR. Five-year incidence of age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. *Ophthalmology*. 2004;111(6):1176–1182. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.08.042.
22. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurengi G, Waheed NK, Chakravarthy U, Rosenfeld PJ, Holz FG, Souied EH, Cohen SY, Querques G, Ohno-Matsui K, Boyer D, Gaudric A, Blodi B, Bauman CR, Li X, Coscas GJ, Brucker A, Singerman L, Luthert P, Schmitz-Valckenberg S, Schmidt-Erfurth U, Grossniklaus HE, Wilson DJ, Guymer R, Yannuzzi LA, Chew EY, Csaky K, Monés JM, Pauleikhoff D, Tadayoni R, Fujimoto J. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data. *Ophthalmology*. 2020; 127: 616–636. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.11.004.
23. Нероев ВВ, Коротких СА, Бобыкин ЕВ, Зайцева ОВ. Информационный лифлет для пациентов, получающих лечение с применением интравитреального введения лекарственных препаратов. Рекомендации Экспертного совета по заболеваниям сетчатки и зрительного нерва Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей офтальмологов». Российский офтальмологический журнал. 2021;14(S2):7–19.
24. NEROEV VV, Short SA, Bobykin EV, Zaitseva OV. Information leaflet for patients receiving treatment with intravitreal drug administration. Recommendations of the Expert Council on Diseases of the Retina and Optic Nerve of the All-Russian Public Organization "Association of Ophthalmologists". *Russian Ophthalmological Journal*. 2021;14(S2):7–19 (In Russ.).
25. Bariş ME, Menteş J, Afrashi F. Subgroups and Features of Poor Responders to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Turk J Ophthalmol*. 2020;50(5):275–282. doi: 10.4274/tjo.galenos.2020.38488.
26. De Lorenzo A, Del Gobbo V, Premrov MG, Bigioni M, Galvano F, Di Renzo L. Normal-weight obese syndrome: early inflammation? *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2007;85(1):40–45. doi: 10.1093/ajcn/85.1.40.
27. Schauberg DA, Christen WG, Hankinson SE, Glynn RJ. Body mass index and the incidence of visually significant age-related maculopathy in men. *Archives of Ophthalmology*. 2001;119(9):1259–1265. doi: 10.1001/archophth.119.9.1259.
28. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Archives of Ophthalmology*. 2003;121(6):785–792. doi: 10.1001/archophth.121.6.785.
29. Friedman E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*. 2000;130(5):658–663. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00643-7.
30. Friedman E. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology*. 1997;124(5):677–682. doi: 10.1016/s0002-9394(14)70906-7.
31. Klein BEK, Klein R, Jensen SC, Ritter LL, Burton TC. Are sex hormones associated with age-related maculopathy in women? The Beaver Dam Eye Study. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1994;92:289–297.
32. Klein BEK, Klein R, Lee KE. Reproductive exposures, incident age-related cataracts, and age-related maculopathy in women: the Beaver Dam Eye Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2000;130(3):322–326. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00474-8.
33. Defay R, Delcourt C, Ranvier M, Lacroux A, Papoz L. Relationships between physical activity, obesity and diabetes mellitus in a French elderly population: the POLA study. *Liées à l'Age. International Journal of Obesity*. 2001;25(4):512–518. doi: 10.1038/sj.ijo.0801570.
34. Nolan JM, Stack J, O'Connell E, Beatty S. The relationships between macular pigment optical density and its constituent carotenoids in diet and serum. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007;48(2):571–582. doi: 10.1167/iovs.06-0864.
35. Smith W, Mitchell P, Leeder SR, Wang JJ. Plasma fibrinogen levels, other cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116: 583–587. doi: 10.1001/archophth.116.5.583.
36. Klein BE, Klein R, Lee KE, Jensen SC. Measures of obesity and age-related eye diseases. *Ophthalmic Epidemiol*. 2001;8:251–262. doi: 10.1076/opep.8.4.251.1612.
37. Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL III. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS). AREDS report. *Ophthalmology*. 2005;112(19):533–539. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.10.047.
38. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2003;110:1273–1280. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00599-2.
39. Schaumburg DA, Christen WG, Hankinson SE, Glynn RJ. Body mass index and the incidence of visually significant age-related maculopathy in men. *Arch. Ophthalmol*. 2001;119:1259–1265. doi: 10.1001/archophth.119.9.1259.
40. Klein R, Deng Y, Klein BE, Hyman L, Seddon J, Frank RN, Wallace RB, Hendrix SL, Kuppermann BD, Langer RD, Kuller L, Brunner R, Johnson KC, Thomas AM, Haan M. Cardiovascular disease, its risk factors and treatment, and age-related macular degeneration: Women's Health Initiative Sight Exam ancillary study. *Am J Ophthalmol*. 2007 Mar;143(3):473–83. doi: 10.1016/j.ajo.2006.11.058.
41. Seddon JM, Cote J, Davis N, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch. Ophthalmol*. 2003;121:785–792. doi: 10.1001/archophth.121.6.785.
42. Dongre Manoj B. Correlation study of modifiable risk factors and age related Maculopathy Indian. *Journal of Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2017;3(2):132–137. doi: 10.18231/2395-1451.2017.0034.
43. Nolan J, O'Donovan O, Kavanagh H, Stack J, Harrison M, Muldoon A, Mellerio J, Beatty S. . Macular pigment and percentage of body fat. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2004;45(11):3940–3950. doi: 10.1167/iovs.04.0273.
44. Christen WG, Glynn RJ, Manson JE, Ajani UA, Buring JE. A prospective study of cigarette smoking and risk of age-related macular degeneration in men. *Journal of the American Medical Association*. 1996;276(14):1147–1151.
45. Athyros VG, Kakafika AI, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Do we need to consider inflammatory markers when we treat atherosclerotic disease? *Atherosclerosis*. 2008;200(1):1–12. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.02.026.
46. Wilund KR. Is the anti-inflammatory effect of regular exercise responsible for reduced cardiovascular disease? *Clinical Science*. 2007;112(11–12):543–555. doi: 10.1042/CS20060368.
47. Smith JK. Exercise and atherogenesis. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 2001; 29(2):49–53. doi: 10.1097/00003677-200104000-00002.
48. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *Journal of the American Medical Association*. 1999;281(18):1722–1727. doi: 10.1001/jama.281.18.1722.
49. Knudsen MD, Klein R, Klein BEK. Physical activity and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *British Journal of Ophthalmology*. 2006;90(12):1461–1463. doi: 10.1136/bjo.2006.103796.
50. Connell PP, Keane PA, O'Neill EC, Altaie RW, Loane E, Neelam K, Nolan JM, Beatty S. Risk Factors for Age-Related Maculopathy. *J Ophthalmol*. 2009;2009: 360764. doi: 10.1155/2009/360764.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
АПО ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий»
Федерального медико-биологического агентства
Лихванцева Вера Геннадьевна
доктор медицинских наук, консультант клинко-диагностического центра офтальмологии; профессор кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

АПО ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий»
Федерального медико-биологического агентства
Геворкян Армине Сейрановна
соискатель кафедры офтальмологии
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
АПО ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий»
Федерального медико-биологического агентства
Капкова Светлана Георгиевна
заведующая офтальмологическим отделением; доцент кафедры офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ФГБУН «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича»
Российской академии наук
Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Рычкова Светлана Игоревна
доктор медицинских наук, врач-офтальмолог, ведущий научный сотрудник лаборатории «Зрительные системы»
Большой Каретный переулок, 19, Москва, 127051, Российская Федерация
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
Наумова Виктория Игоревна
врач-офтальмолог отделения офтальмологии
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени Краснова»
Борисенко Татьяна Евгеньевна
консультант по доказательной медицине
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Burnazyan Federal Biophysical Center of FMBA of Russia
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.
consultant A.I., MD, Professor of the Ophthalmology department
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamsk highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2708-7217>

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia
Gevorgyan Armine S.
postgraduate of the Ophthalmology department
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of FMBA of Russia
Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of FMBA of Russia
Kapkova Svetlana G.
head of the Department of ophthalmology, Assistant Professor of the Ophthalmology department
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

A.A. Kharkevich Institute for Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences
A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of FMBA of Russia
Rychkova Svetlana .I
MD, leading research officer
Bolshoy Karetny lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

Burnazyan Federal Biophysical Center of FMBA of Russia
Naumova Victoria I.
ophthalmologist, Department of ophthalmology
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

Research Institute of Eye Diseases named after Krasnov
Borisenko Tatyana E.
consultant on evidence-based medicine
Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation

Сравнительный анализ оптотипов таблиц Сивцева — Головина и инфракрасной видеонистагмографии

З.И. Мамедов¹И.А. Лоскутов¹Е.П. Поручикова²

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научный-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация

² ООО «Исток Аудио Лабс»
территория «Сколково», бульвар Большой, 42, стр. 1, пом. 838,
Москва, 121205, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):138–144

Визометрия — один из фундаментальных диагностических методов оценки остроты зрения, при помощи которого в том числе оценивается эффективность лечения глазной патологии. В соответствии с этим вопрос о детальном определении остроты зрения очень важен. В течение длительного времени остроту зрения определяют с помощью оптотипов оптометрических таблиц (в России и странах СНГ таблицы Сивцева — Головина получили наибольшее распространение). С развитием технологий «Eye tracking» и созданием высокочастотных мониторов с детализированным дисплеем появилась возможность определения остроты зрения при помощи индукционного физиологического нормального нистагма с последующим анализом и заключением о наличии нистагма в ответ на определенные оптотипы. Одним из определяющих факторов достоверности определения остроты зрения является правильный расчет размера и движения оптотипов, анализ которых проведен в данном обзоре.

Ключевые слова: визометрия, нистагм, нистагмография, острота зрения, оптокинетический нистагм, оптотипы

Для цитирования: Мамедов З.И., Лоскутов И.А., Поручикова Е.П. Сравнительный анализ оптотипов таблиц Сивцева — Головина и инфракрасной видеонистагмографии. *Офтальмология*. 2024;21(1):138–144. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-138-144>

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

Конфликт интересов отсутствует.



Comparative analysis of optotypes of Sivtsev, Golovin tables and infrared videonystagmography

Z.I. Mamedov¹, I.A. Loskutov¹, E.P. Poruchikova²

¹ Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

² Istok Audio Labs LLC
territory of the Skolkovo Innovation Center, Bolshoy blvd, 42–1, room 838,
Moscow, 121205, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):138–144

Visiometry is one of the fundamental diagnostic methods for assessing visual acuity, including the evaluation of the effectiveness of eye pathology treatment. Therefore, a precise determination of visual acuity is crucial. For a long time, visual acuity has been determined by reading optotypes on optometric charts (in Russia and the CIS countries, the Sivtsev — Golovin chart is the most widely used). With the advancement of "Eye tracking" technologies and the development of high-frequency and detailed monitors, it has become possible to determine visual acuity using induction of normal physiological nystagmus, followed by an analysis and conclusion about the presence of nystagmus on specific presented optotypes. One of the key factors in the accuracy of visual acuity determination is the correct calculation of the size and movement of optotypes, which is analyzed in this review.

Keywords: visometry, nystagmus, nystagmography, visual acuity, optokinetic nystagmus, optotypes

For citation: Mamedov Z.I., Loskutov I.A., Poruchikova E.P. Comparative Analysis of Optotypes of Sivtsev, Golovin Tables and Infrared videonystagmography. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):138–144. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-138-144>

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

There is no conflict of interest.

Визометрия является одним из фундаментальных методов диагностического исследования, позволяет оценивать зрительные функции и стать отправной точкой для диагностики патологии глаза. Однако диагностика остроты зрения не всегда была столь простой, поскольку метод определения остроты зрения при помощи таблиц Сивцева и Головина был предложен только в 1925 году и отражен в брошюре «Таблица для исследования остроты зрения»¹.

Вопрос определения остроты зрения человека как способа оценки состояния глаза ставился с древних времен, при этом оценивали возможность дальнего видения, определения двух близлежащих точек или звезд и т.д. Роберт Гук, используя идею о различении двух близлежащих точек как независимых объектов, провел ряд работ и доказал, что минимальное расстояние между двумя звездами, доступное для их разделенного восприятия через телескоп, равняется 1 угловой минуте [1].

Со временем стали приходиться к выводу, что определение остроты зрения требует стандартизации. Так, немецкий врач Генрих Кюхлер, а затем его ученик Германн Снеллен, работая в области диагностики остроты зрения, предложили формулу, в которой острота зрения определяется как отношение расстояния, с которого оптоотипы на таблице видит испытуемый, к расстоянию, с которого видит те же оптоотипы человек с нормальной остротой зрения. Из этой формулы следует, что лица с одинаковой остротой зрения могут различать две точки, угловое расстояние между которыми равно 1 угловой минуте. На основе этих выводов Германн Снеллен предложил свой вариант оптоотипов и таблицы для определения остроты зрения (рис. 1).

В России и странах бывшего Советского Союза наибольшую популярность получили таблицы Д.А. Сивцева и С.С. Головина, причем

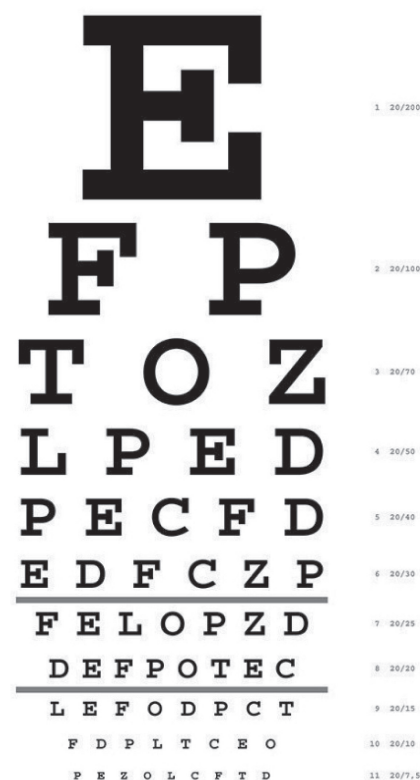


Рис. 1. Таблица Снеллена

Fig. 1. Snellen table

¹ Головин С. С., Сивцев Д. А. Таблицы для исследования остроты зрения. М. — Л.: Госиздат, 1925. 8 с. 1000 экз.

оптотипы этих систем часто находят-ся вместе, на одной таблице. В таблице Сивцева оптотипами являются буквы из кириллического алфавита, а в таблице Головина используются оптотипы в виде колец Ландольта, при этом и в той и другой таблице сохраняется классический метод в выборе параметров оптотипов: одинаковые ширина, длина оптотипа, а разрывы между 2 точками равны 1 угловой минуте. В 1925 году были объединены две таблицы, которые стали известны как «таблица Сивцева — Головина» (рис. 2). В левой части этой таблицы указано расстояние в метрах (D), при котором символы каждого ряда могут быть хорошо различимы при нормальном зрении. Например, для верхней строки оптимальное расстояние составляет 50 метров, а для нижней — 2,5 метра. Таблица Сивцева — Головина содержит 12 строк и использует семь букв в качестве оптотипов: Ш, Б, М, Н, К, Ы, И. В правой части таблицы указана острота зрения (V), которая была установлена экспериментально и выражается как отношение расстояния, на котором проводится диагностика, к расстоянию, на котором человек с нормальным зрением может различать символы данного ряда. Результаты исследований выражаются в условных единицах [2].

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПОСТРОЕНИЯ ОПТОТИПОВ ТАБЛИЦ

Дробь Снеллена

$$Vis = I/n, MV = 1/M,$$

где I^* — расстояние, при котором проводится измерение,
 n^* — предельное расстояние, при котором человек с условно нормальным зрением еще может узнавать знаки, пороговые для испытуемого,

V^o — острота зрения по Дондерсу,

M^* — magnification, коэффициент увеличения линейных размеров букв, необходимый для того, чтобы размеры узнаваемых оптотипов соответствовали результатам стандартного глаза.

Десятичная дробь

$$Vis = 1'/MAR,$$

где MAR^* — Minimal Angel of Resolution.

Логарифм минимального угла разрешения

$$Vis = \log MAR.$$

Главным недостатком таблицы Сивцева — Головина является плотное расположение букв в нижних рядах и равномерные интервалы между строками, что создает дополнительную нагрузку на орган зрения при чтении

ТАБЛИЦА Д. А. СИВЦЕВА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ОСТРОТЫ ЗРЕНИЯ

D = 50,0	Ш	Б	V = 0,1						
D = 25,0	М	Н	К	V = 0,2					
D = 16,67	Ы	М	Б	Ш	V = 0,3				
D = 12,5	Б	Ы	Н	К	М	V = 0,4			
D = 10,0	И	Н	Ш	М	К	V = 0,5			
D = 8,33	Н	Ш	Ы	И	К	Б	V = 0,6		
D = 7,14	Ш	И	Н	Б	К	Ы	V = 0,7		
D = 6,25	К	Н	Ш	М	Ы	Б	И	V = 0,8	
D = 5,56	Б	К	Ш	М	И	Ы	Н	V = 0,9	
D = 5,0	Н	К	И	Б	М	Ш	Ы	Б	V = 1,0
D = 3,33	Ш	И	Н	К	М	И	Ы	Б	V = 1,5
D = 2,5	И	М	Ш	Ы	Н	Б	М	К	V = 2,0

Рис. 2. Таблица Сивцева — Головина

Fig. 2. Sivtsev-Golovin table

ТАБЛИЦА ГОЛОВИНА ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ОСТРОТЫ ЗРЕНИЯ

D = 50,0			V = 0,1				
D = 25,0				V = 0,2			
D = 16,67					V = 0,3		
D = 12,5						V = 0,4	
D = 10,0						V = 0,5	
D = 8,33							V = 0,6
D = 7,14							V = 0,7
D = 6,25							V = 0,8
D = 5,56							V = 0,9
D = 5,0							V = 1,0
D = 3,33							V = 1,5
D = 2,5							V = 2,0

нижних строк. Кроме того, размеры оптотипов уменьшаются непропорционально. Математический анализ размеров оптотипов показывает данные, представленные на диаграмме, в сантиметрах к остроте зрения (рис. 3) и с процентными значениями уменьшения (рис. 4).

Как следует из вышеуказанных диаграмм, уменьшение размера оптотипов происходит не плавно и неравномерно. Уменьшение размера оптотипов при низкой остроте

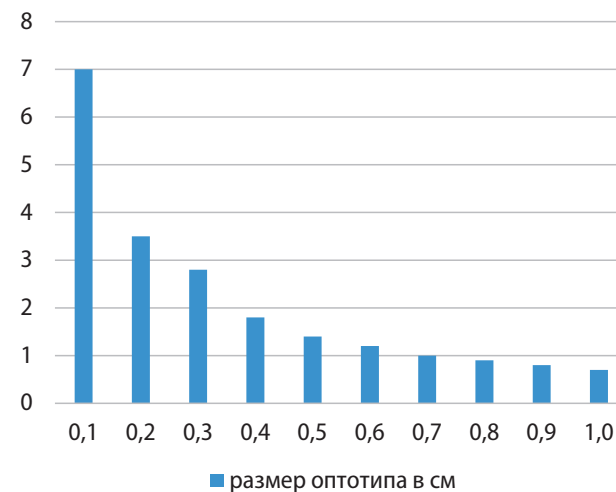


Рис. 3. Изменение размера оптотипа к остроте зрения (в см)

Fig. 3. Change in optotype size to visual acuity (in cm)

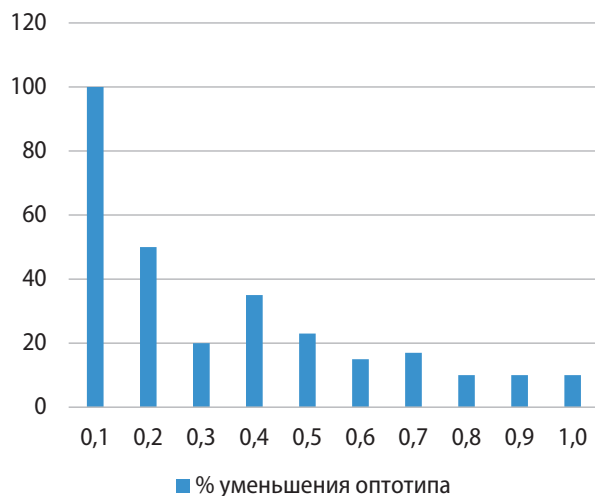


Рис. 4. Изменение размера каждого оптотипа к предыдущему оптотипу (в %)

Fig. 4. Change in size of each optotype to the previous optotype (in %)

зрения: наиболее неравномерные — от 0,1 к 0,2 (уменьшение размера на 50 %), от 0,3 к 0,4 — уменьшение размера на 35%, наименее неравномерно — от 0,7 к 0,8, от 0,8 к 0,9, от 0,9 к 1,0 (в этих строчках — изменение размера оптотипа равномерно на 10 % от предыдущего значения).

Следующим недостатком определения остроты зрения при помощи таблицы Сивцева — Головина является шаг остроты зрения (V), равный 0,1, что является достаточно большим шагом, особенно при измерении динамики остроты зрения при консервативном лечении пациента, при котором изменение остроты зрения является постепенным и иногда даже с небольшими «шагами». В частности, при лечении таких патологий, как ВМД (возрастная макулярная дегенерация) влажная форма и ДМО (диабетический макулярный отек), при помощи AntiVEGF-препаратов, при котором часто острота зрения находится в диапазоне наиболее неравномерного изменения остроты зрения с огромным процентным уменьшением оптотипа, определение динамики отрицательного или положительного изменения остроты зрения является принципиально важным элементом наблюдения за состоянием зрения пациента.

ИК ВНГ (инфракрасная видеонистагмография) — объективный метод определения остроты зрения. В основе принципа ИК ВНГ лежит видеорегистрация рефлекторного движения глаза (оптокинетического нистагма) в ответ на демонстрацию определенных оптотипов (картинок, имеющих заданные параметры и движущихся с заданной скоростью) с дальнейшим проведением анализа полученных данных. Во время исследования методом ИК ВНГ пациент смотрит на экран монитора, на котором демонстрируются движущиеся оптотипы различного вида, размеры которых соответствуют определенной остроте зрения. В ходе исследования выполняют запись рефлекторных движений глаз с по-

мощью инфракрасных видеокамер (рис. 5). Полученные данные подвергаются анализу посредством разработанного программного обеспечения. При этом результатом становится построение специфического графика, отражающего медленные и быстрые фазы оптокинетического нистагма. Программное обеспечение КАП ВИЗИОН (ООО «Криптомед») позволяет выделять нистагменные комплексы в ручном и автоматическом режиме. По итогам исследования делается заключение об объективной остроте зрения.

Исследование проводится в затемненном помещении после 5–10-минутной темновой адаптации с расстояния 4,32–5,50 м до демонстрационного монитора. В начале исследования пациента усаживают на стул перед монитором, на котором демонстрируются оптотипы, и просят смотреть на центр монитора, на экране которого демонстрируются решетчатые стимулы с синусоидальным профилем оптической плотности вертикальной ориентации с площадью проекции 6° (рис. 4), скорость движения оптотипов варьирует в зависимости от размера оптотипа. Соотношение размеров оптотипов, скорости их движения и расстояния от пациента до монитора были обоснованы зависимостью между минимальными размерами пикселей экрана используемого монитора и величиной ошибки размеров демонстрируемых оптотипов. По окончании исследования программа осуществляет анализ данных, результатом которого является сопоставление момента появления при демонстрации стимулов достоверного ОКН (оптокинетического нистагма) на основе показателей средней амплитуды и частоты саккад. ОКН не возникает в случае, если острота зрения пациента не позволяет ему видеть стимул. За объективную остроту зрения принимается минимальная пространственная частота стимула, индуцирующего ОКН, после этого делается пересчет углового размера стимула в условных единицах. Результаты сравниваются с показателями остроты зрения.



Рис. 5. Маска с инфракрасными видеокамерами для определения и записи движения глазных яблок КАП ВИЗИОН (ООО «Криптомед»)

Fig. 5. A mask with infrared video cameras to detect and record of the eyeballs movement HSC VISION (Kriptomed LTD)



Рис. 6. Решетчатый стимул с синусоидальным профилем с ограниченным углом демонстрации (6°) — один из нескольких вариантов оптотипов при инфракрасной нистагмографии

Fig. 6. Grating stimulus with a sinusoidal profile with a limited angle of presentation (6°) — one of several optotype options for infrared nystagmography

Фундаментальным исследованием в области ОКН стал труд G. Gunter [3]. Несколько позднее Н.И. Шибинская, используя модификацию этого метода, представила математические расчеты величин ОЗ и обоснование выбранного расстояния от пациента до оптотипов [5, 6], ранее эти параметры подбирались эмпирически [7–13]. Чуть позже отечественные авторы, опираясь на работы Н.И. Шибинской, смогли обосновать эффективность применения данной методики в практике офтальмологов экспертных комиссий, не оставляя при этом попыток конструирования нистагмографов [4, 14–16].

ФОРМУЛА ДЛЯ РАСЧЕТА РАЗМЕРОВ ОПТОТИПА

Для расчета величины оптотипов исходили из общепринятого положения Дондерса – Снеллена, согласно которому при определении остроты зрения необходимо пользоваться знаками, видимыми под углом зрения в одну минуту. Эту величину легко определить из формулы:

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{x}{h},$$

где x — величина объекта 1 (мм), h — расстояние от исследуемого до объекта (3,5 м), отсюда:

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{1}{3500} = 0,000286, \alpha = 1',$$

т.е. если зрительный знак величиной 1 мм виден под углом в 1 минуту с расстояния 3,5 м, то острота зрения равна 1,0. Пересчет для зрительных знаков 6×6, 3×3, 1,5×1,5 мм указывает, что они видны под углом зрения 1' с расстояния 20 м для 6-миллиметрового зрительного объекта, 5,2 м для 1,5-миллиметрового зрительного объекта (1,5×1,5 мм знак соответствует примерно остроте зрения 0,7 (3,5/5,2 = 0,67)).

При сохранении принципа Снеллена за единицу остроты принят квадрат со стороной 1,0×1,0 мм или вертикальная полоса шириной 1 мм, расстояние между тест-объектом и пациентом рассчитывают по формуле:

$$D = \frac{5 \times 0,001}{0,0014} = 3,57 \text{ м},$$

где D — искомое расстояние исследования,
5 — стандартное расстояние исследования (м),

0,0014 — линейная величина одной дуговой минуты на расстоянии 5 м.

Расчет величины квадратов или ширины полос, которые должны соответствовать определенной остроте зрения при исследовании с данного расстояния, можно произвести по формуле:

$$a = \frac{l}{V},$$

где a — искомая величина стороны квадрата или ширина вертикальной полосы (мм),

V — степень остроты зрения, которую можно выразить и в обычно употребляемых цифрах таблицы, построенной в десятичной системе (0,1, 0,2 и т.д.).

Так, например, сторона шахматного квадрата, необходимая для исследования остроты зрения 0,5, должна быть равна $1/0,5 = 2$ мм, для остроты зрения 0,06 — $1/0,06 = 16$ мм.

И обратно, если известна сторона квадрата, то всегда можно найти, какой остроте зрения этот растр соответствует:

$$V = \frac{l}{a}.$$

Например, если сторона квадрата шахматного растра равна 1,75 мм, то таким тестом исследуется острота зрения $1/1,75 = 0,57$, т.е. около 0,6. А если сторона квадрата равна 4 см (40 мм) — $1/40 = 0,025$, т.е. 2–3 строчки.

ОБОСНОВАНИЕ СКОРОСТИ ДВИЖЕНИЯ ОПТОТИПОВ

Обязательными и важными являются сведения о характеристиках монитора при проекции оптотипов, которые включают значения диагонали, яркости, скорости отклика пикселей и частоты обновления экрана. Эти параметры обязательны в связи необходимостью учета обязательных переменных, участвующих в расчете размера и скорости оптотипов, таких как фи-феномен, яркость, контрастность и частота обновления экрана; диагональ экрана, который покрывает угол зрения, тем самым дает возможность показывать определенные размеры оптотипов; размер пикселей — обеспечивает возможность демонстрации оптотипов разных размеров, и др.

Выбранные параметры монитора позволили обеспечить плавность движения оптотипов без возникновения фи-феномена и стробоскопических явлений.

Основные принципы:

— чем меньше размер пикселя, тем более высокую остроту зрения мы можем проверить;

— чем меньше время отклика, тем ближе реально отображаемый в динамике оптотип к теоретическому значению;

— яркость имеет влияние на минимально различимые объекты. При недостаточной яркости испытуемый не будет отличать два близкорасположенных оптотипа даже при хорошем зрении.

Учитывая принципы, были подобраны оптимальные скорости движения.

Проекция прототипов



Рис. 7. Основные характеристики проектора оптоотипов и подсчитанная дистанция и скорость движения оптоотипов

Fig. 7. Main characteristics of the optotype projector and the calculated distance and optotypes speed movement

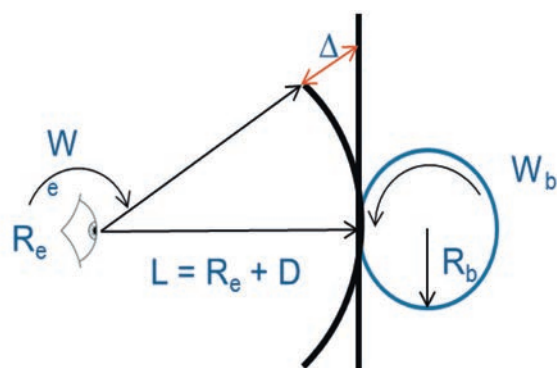


Рис. 8. Чувствительность к расстоянию, дискретизации, скорости переключения L — расстояние от центра глаза пациента до оптоотипа, R_e — средний радиус глаза, R_b — радиус барабана для вызывания ОКН, W_e — угловая скорость вращения глаза, W_b — угловая скорость вращения барабана, D — дистанция от пациента до монитора, Δ — прибавка к L в случае плоского монитора.

Fig. 8. Sensitivity to distance, sampling, switching speed L — расстояние от центра глаза пациента до оптоотипа, R_e — средний радиус глаза, R_b — радиус барабана для вызывания ОКН, W_e — угловая скорость вращения глаза, W_b — угловая скорость вращения барабана, D — дистанция от пациента до монитора, Δ — прибавка к L в случае плоского монитора.

Линейная скорость движения оптоотипа и соотношение размера подобраны так, чтобы граница из переключающихся пикселей на выбранном дисплее не оказывала существенного влияния на угловой размер оптоотипа, воспринимаемого глазом.

Время отклика каждого пикселя, их размеры и линейная скорость движения и размеры оптоотипов позволили нивелировать возникновение «серого шлейфа» при движении оптоотипов. Полученные данные нашли подтверждение при проведении доклинических исследований, в ходе которых пациентам предлагалось субъективно оценить качество движущейся с разной скоростью картинки с оптоотипами различных размеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительный анализ классических методов определения остроты зрения, таких как таблицы Сивцева и Головина, и методики инфракрасной видеонистагмографии позволяет раскрыть интересные различия в принципах и точности этих методов. Классические таблицы, такие как таблицы Сивцева и Головина, предоставляют простой и доступный способ определения остроты зрения, но их применение имеет свои ограничения. Расстояние между строками и оптоотипами на этих таблицах, хотя и рассчитано на основе



Рис. 9. Зависимость отклонения заданной величины от дистанции от дисплея

Fig. 9. Dependence of deviation from a given value on the distance from the display

определенных принципов, оказывается неравномерным при изменении остроты зрения. Это создает сложности при проведении точных измерений, особенно когда острота зрения находится в пределах низких значений.

С другой стороны, ИК ВНГ предоставляет более высокую степень точности и надежности при определении остроты зрения. В данном методе оптоотипы рассчитываются с учетом углового размера, что делает возможным более точные измерения. Размеры оптоотипов и скорость их движения выбираются так, чтобы минимизировать факторы, влияющие на результаты исследования, такие как фифеномен и стробоскопические эффекты. Дополнительно при использовании ИК ВНГ можно контролировать параметры монитора, такие как яркость и время отклика, что способствует лучшей адаптации методики под конкретные условия и потребности исследования.

Методика ИК ВНГ представляет собой значительный шаг в области офтальмологической диагностики. Ее применение дает возможность проводить объективную и точную оценку остроты зрения у пациентов, при этом обеспечивая высокую степень достоверности результатов.

ИК ВНГ особенно востребована при долгосрочном наблюдении за пациентами с различной патологией глаза, когда даже малейшие изменения в остроте зрения могут иметь решающее значение при оценке эффективности лечения.

Основными особенностями, которые следует учитывать при проведении и анализе ИК ВНГ, являются расчет размеров оптоотипов, параметры монитора, такие как яркость и время отклика, а также скорость движения оптоотипов. Надлежащий подбор и согласование этих параметров играют критическую роль в обеспечении точности измерений и минимизации влияния факторов, которые могли бы исказить результаты.

Информация, предоставленная в данной статье, позволяет лучше понять методику ИК ВНГ и ее важность в клинической практике офтальмологов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Мамедов З.И. — сбор и обработка материала, оформление, написание статьи, редактирование;
Лоскутов И.А. — концепция и дизайн исследования, научное редактирование;
Поручикова Е.П. — сбор и обработка материала.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Свердлик А.Я. Оптометрия для начинающих оптометристов. Нижний Новгород, 2017:372.
Sverdlik AY. Optometry for beginner optometrists. Nizhny Novgorod, 2017:372.
- Кушель Т.Г. Справочник медицинского оптика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016:192.
Kushel TG. Directory of medical optics. Moscow: GEOTAR-Media, 2016:192.
- Коскин СА, Ковальская АА. Объективное определение остроты зрения на основе оптокинетического нистагма. Современные методы нистагмографии. Офтальмологические ведомости. 2012;5(1):52–57.
Koskin SA, Kovalskaya AA. Objective determination of visual acuity based on optokinetic nystagmus. Modern methods of nystagmography. Ophthalmological statements. 2012;5(1):52–57.
- Шибинская НИ. Оптокинетический нистагм как метод объективного определения остроты зрения. Офтальмологический журнал. 1959;5:306–312.
Shibinskaya NI. Optokinetic nystagmus as a method for objective determination of visual acuity. Ophthalmological Journal. 1959;5:306–312.
- Шибинская НИ. Наши дальнейшие наблюдения по объективному определению остроты зрения. Офтальмологический журнал. 1959;1:20–24.
Shibinskaya NI. Our further observations on the objective determination of visual acuity. Ophthalmological Journal. 1959;1:20–24.
- Bárány R. Untersuchungen über den vom Vestibularapparat des Ohres reflektorisch ausgelösten rhythmischen Nystagmus und seine Begleiterscheinungen. Mschr Otorhinol. 1906;191–297. Google scholar
- Testing for Optokinetic Nystagmus. pp. 109–111. in Laroche, G. Robert (2011). "Examining the Visual System". In Goldbloom, Richard B. (ed.). Pediatric Clinical Skills. pp. 101–121. doi:10.1016/B978-1-4377-1397-8.00008-3.
- Ohm J. Optokinetic nystagmus in the objective examination of blindness. Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol. 1950;150(5–6):572–579, doi: 10.1007/bf00681119.
- OHM J. Die objektive Sehschärfenbestimmung bei Nystagmus [Objective determination of visual acuity in nystagmus]. Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild. 1950;116(6):646–650. Undetermined Language.
- Ohm J. Nystagmus in the blind. AMA Arch Ophthalmol. 1951;151(3–4):293–326, doi: 10.1007/bf00680848.
- Ohm J. Elementary principles of optokinetic nystagmus. Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol. 1957;158(5):485–494. doi: 10.1007/bf00684903.
- Goldmann H. Bemerkungen über objektive Sehschärfenbestimmung [Observations on objective determination of distance vision]. Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild. 1950;117(6):570–573.
- Кисляков ВА, Неверов ВП. Реакция глазодвигательной системы на движение объектов в поле зрения. Оптокинетический нистагм М.-Л.: Наука, 1966:14.
Kislyakov VA, Neverov VP. Reaction of the oculomotor system to the movement of objects in the visual field. Optokinetic nystagmus Moscow-Leningrad: Publishing House Nauka, 1966:14.
- Вязовский ИА. Прибор для объективного определения остроты зрения. Офтальмологический журнал. 1962;7:391–395.
Vyazovsky IA. A device for objective determination of visual acuity. Ophthalmological Journal. 1962;7:391–395.
- Меньшикова ГЯ, Ковалев А.И. Роль нистагмических движений глаз в формировании иллюзии движения собственного тела. Вестник Московского университета. Серия 14. Психология. 2018;4:135–146 doi: 10.11621/vsp.2018.04.135.
Menshikova GYA, Kovalev AI. The role of nystagmus eye movements in the formation of the illusion of one's own body movement. Bulletin of Moscow University. Series 14. Psychology. 2018;4:135–146. doi: 10.11621/vsp.2018.04.135.
- Фильвинский ЕИ. Портативный прибор для объективного и субъективного определения остроты зрения. Вестник офтальмологии. 1967;4:73–76.
Filvinsky EI. Portable device for objective and subjective determination of visual acuity. Annals of Ophthalmology. 1967;4:73–76.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБУЗ МО «Московский областной научной-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»
Мамедов Заур Иса оглы
врач-офтальмолог, младший научный сотрудник
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация
<https://orcid.org/0009-0000-4921-1798>

ГБУЗ МО «Московский областной научной-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»
Лоскутов Игорь Анатольевич
доктор медицинских наук, профессор, врач-офтальмолог, заведующий и руководитель офтальмологического отделения
ул. Щепкина, 61/2, Москва, 129110, Российская Федерация

ООО «Исток Аудио Лабс»,
Поручикова Евгения Павловна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог,
территория «Сколково», бульвар Большой, 42, стр. 1, пом. 838,
Москва, 121205, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Mamedov Zaur Isa ogly
Ophthalmologist, junior researcher
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation
<https://orcid.org/0009-0000-4921-1798>

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
Loskutov Igor A.
MD, ophthalmologist, leading researcher, head of the Ophthalmology department
Shchepkina str., 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation

Istok Audio Labs LLC
Poruchikova Evgeniya P.
PhD, ophthalmologist
territory of the Skolkovo Innovation Center, Bolshoi blvd, 42–1, room 838,
Moscow, 121205, Russian Federation

З.И. Мамедов, И.А. Лоскутов, Е.П. Поручикова

Контактная информация: Мамедов Заур Иса оглы zaur9108@gmail.com

Сравнительный анализ оптоотипов таблиц Сивцева — Головина и инфракрасной видеонистагмографии

Факторы, ассоциированные со степенью миопии у студентов



Д.Ю. Плотников



С.Т. Аглиуллина



Д.Д. Красильникова

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Бутлерова, 49, Казань, 420012, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):145–151

Цель исследования: установить наиболее значимые факторы, ассоциированные с миопической рефракцией у студентов медицинского вуза, которые можно использовать как маркеры раннего прогнозирования и предотвращения развития миопии. **Материалы и методы.** Использовались данные анкетирования студентов 1–6-го курсов различных факультетов Казанского государственного медицинского университета и сведения о рефракции глаз пациентов, полученные из данных «Медицинской карты пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» (учетная форма № 025/у). Рефракция глаза у каждого из участников рассчитывалась как среднее значение сферозэквивалента правого и левого глаз. **Результаты.** По данным осмотра офтальмолога близорукость была выявлена у 219 (69 %) опрошенных студентов. Слабую степень миопии имеют 134 (42 %) студента, среднюю степень миопии — 66 (21 %), высокую степень — 19 (6 %). Среди миопов очки носят 73 % студентов (160/219), контактные линзы — 41 % респондентов (90/219). Медиана возраста начала ношения очков составила 13 лет (Q1–Q3 = 10–26). Медиана рефракции правого глаза (дптр) составила -2,50 (Q1–Q3 = -1,5...-4,0), левого глаза -2,75 (Q1–Q3 = -1,6...-4,0). Ранний возраст начала ношения очков является фактором, наиболее значимо ассоциированным с миопической рефракцией (+0,23 дптр/год, $p = 1,30 \times 10^{-11}$), и важным прогностическим признаком развития миопии высокой степени. Факторами, ассоциированными с более сильной миопической рефракцией, являются высокий рост и низкий вес, а также меньшая физическая активность. **Заключение.** Необходимо учитывать антропометрические и поведенческие особенности пациента при разработке индивидуального плана профилактики и лечения миопии во избежание развития осложнений, ведущих к потере зрения.

Ключевые слова: миопия, степень миопии, факторы риска, прогноз, студенты

Для цитирования: Плотников Д.Ю., Аглиуллина С.Т., Красильникова Д.Д. Факторы, ассоциированные со степенью миопии у студентов. *Офтальмология*. 2024;21(1):145–151. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-145-151>

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

Конфликт интересов отсутствует.



Factors Associated with the Myopia Degree in Students

D.Yu. Plotnikov, S.T. Agliullina, D.D. Krasilnikova

Hazan State Medical University
Butlerova str., 49, Kazan, 420012, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):145–151

Purpose: to identify the most significant factors associated with myopic refraction in medical university students, which can be used for early prediction and prevention of myopia. **Materials and methods.** The survey data of students of 1–6 courses of Kazan State Medical University and the data on refraction of patients' eyes obtained from the "Medical record of a patient receiving medical care on an outpatient basis" (registration form No. 025/y) were used. The refraction of the eye in each of the participants was calculated as the average value of the spherical equivalent of the right and left eyes. **Results.** According to the ophthalmologist's examination, myopia was detected in 219 (69 %) of the surveyed students. 134 (42 %) students had mild myopia, 66 (21 %) had moderate myopia, 19 (6 %) were highly myopic. Among myopes, 73 % of students wear glasses (160/219), contact lenses — 41 % of respondents (90/219). The median age of onset of spectacle wear was 13 years (Q1–Q3 = 10–26). The median refraction of the right eye (D) was -2.50 D (Q1–Q3 = -1.5...-4.0), the left eye -2.75 D (Q1–Q3 = -1.6...-4.0). The early age of onset of spectacle wear is the factor most significantly associated with myopic refraction (+0.23 D/year, $p = 1.30 \times 10^{-11}$), and an important prognostic sign of the development of high myopia. Factors associated with stronger myopic refraction are high height and low weight, as well as less physical activity. **Conclusion.** It is necessary to take into account the anthropometric and behavioral features of the patient when developing an individual plan for the prevention and treatment of myopia, in order to avoid the development of complications leading to vision loss.

Keywords: myopia, degree of myopia, risk factors, prognosis, students

For citation: Plotnikov D.Yu., Agliullina S.T., Krasilnikova D.D. Factors associated with the myopia degree in students. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):145–151. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-145-151>

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

There is no conflict of interests.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается значительный рост распространенности миопии, что, по мнению ряда исследователей, носит характер эпидемии. Согласно имеющимся данным, до четверти взрослого населения европейских стран страдает миопией [1]. В детском и подростковом возрасте эти значения колеблются от 20 % в странах Европы [2, 3] до 80–90 % в странах Юго-Восточной Азии [4].

В настоящее время считается, что миопия является комплексным, мультифакториальным заболеванием, в патогенезе которого принимают участие как генетические [5, 6], так и средовые факторы [7]. Миопия, обусловленная только генетическими факторами, чаще всего относится к синдромальной и нехарактерна для большинства случаев заболевания. Наибольший интерес для современной офтальмологии представляет изучение факторов внешней среды, способных самостоятельно или во взаимодействии с генетической предрасположенностью приводить к возникновению и прогрессированию близорукости [7, 8].

К важным факторам риска развития миопии относятся интеллектуальные способности и уровень образования [9], работа на близком расстоянии [10, 28], антропометрические показатели [11, 12], время, проведенное на открытом воздухе, и физические нагрузки [13].

Развитие компьютерных технологий и постоянное использование гаджетов среди молодежи приводят к снижению физических нагрузок и увеличению нагрузки на глаза вследствие продолжительной работы на близком расстоя-

нии, что может объяснить рост числа миопов, в том числе с высокой степенью близорукости [14, 15]. Процесс миопизации в данном случае можно объяснить как попытку адаптации глаз к постоянной и вынужденной аккомодационно-конвергенционной нагрузке. Вместе с тем О.М. Филькина и соавт. установили, что использование цифровых устройств 6 часов и более в течение рабочего времени повышает риск развития миопии в 1,8 раза [16].

Целью исследования было установить наиболее значимые факторы, ассоциированные с миопической рефракцией, у студентов медицинского вуза для возможного использования в качестве маркеров раннего прогнозирования и предотвращения развития миопии.

МАТЕРИАЛЫ И СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Было проведено анкетирование студентов 1–6-го курсов различных факультетов ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Данные о рефракции глаз пациентов были получены из «Медицинской карты пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях» (учетная форма № 025/у). Рефракция глаза у каждого из участников рассчитывалась как среднее значение сферозэквивалента правого и левого глаза.

Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова — Смирнова (при числе исследуемых более 50). При отсутствии нормального

распределения количественные данные описывали с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. При сравнении нескольких выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовали критерий Краскела — Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. В том случае если рассчитанное значение критерия Краскела — Уоллиса превышало критическое, различия показателей считались статистически значимыми. В противном случае признавалась верной нулевая гипотеза.

При обнаружении статистически значимых различий между группами дополнительно проводилось парное сравнение совокупностей при помощи апостериорного критерия Данна, сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности — с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Для оценки значимости факторов, ассоциированных с рефракцией глаза у миопов, была построена многофакторная линейная модель с использованием всех имеющихся предикторов (*полная модель*). Далее был проведен подбор оптимального набора предикторов с использованием процедуры пошаговой регрессии. Сокращение числа предикторов уменьшает размерность модели и позволяет бороться с проблемой мультиколлинеарности, когда несколько признаков дублируют информацию. В результате была

построена модель с оптимальным числом факторов, статистически значимо ассоциированных с рефракцией у миопов. Статистический анализ проводился с помощью программ StatTech v. 3.0.9, R v4.1.2.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 5 от 24.05.2022 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 323 человека (270 девушек и 53 юноши). По данным осмотра офтальмолога близорукость была выявлена у 219 (69 %) студентов, 2 % имели другие заболевания глаз. Слабую степень миопии имеют 134 (42 %) студента, среднюю — 66 (21 %), высокую — 19 (6 %). 29 % опрошенных не страдают заболеваниями глаз. Описательная статистика признаков в группе миопов представлена в таблице 1.

Проведено сравнение распределения ряда признаков у лиц со слабой, средней и высокой степенями миопии.

При сопоставлении времени наибольшей работоспособности и наличия миопии не удалось выявить статистически значимые различия ($p = 0,295$) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона). Шансы работоспособных во вторую половину дня в группе имеющих миопию были выше в 1,287 раза по сравнению с группой студентов, не имеющих миопии, различия шансов не были статистически значимыми (95 % ДИ: 0,803–2,063) (табл. 2).

Таблица 1. Описательная статистика признаков в группе миопов

Table 1. Descriptive statistics of characteristics in a group of students with myopia

Признак / Characteristic	Описательная статистика / Descriptive statistics
Возраст, полных лет / Age, years	21 (19–22)
Пол (женский) / Gender (female)	183 (84 %)
Рост, см / Height, cm	165 (160–195)
Вес, кг / Weight, kg	55 (50–65)
Индекс массы тела / Body Mass Index	33,5 (30,5–66,1)
Наличие родных братьев/сестер / The presence of siblings	178 (81 %)
Наличие хронических заболеваний / The presence of chronic diseases	67 (31 %)
Рефракция правого глаза (дптр) / Refraction of the right eye (D)	-2,50 (-1,5...-4,0)
Рефракция левого глаза (дптр) / Refraction of the left eye (D)	-2,75 (-1,6...-4,0)
Ношение очков / Wearing glasses	160 (73 %)
Ношение контактных линз / Wearing contact lenses	90 (41 %)
Возраст начала ношения очков, лет / Age of onset of spectacle wear, years	13 (10–26)
Наличие астигматизма / The presence of astigmatism	22 (10 %)

Таблица 2. Анализ времени наибольшей работоспособности в зависимости от наличия миопии

Table 2. Greatest working capacity time analysis the depending on the myopia

Категории времени наибольшей работоспособности / Categories of the time of the greatest working capacity	Наличие миопии / The presence of myopia		p
	Не имеющие миопии / Persons who do not have myopia	Имеющие миопию / Persons who have myopia	
Работоспособные в первую половину дня / Productive in morning hours	50 (49,5 %)	96 (43,2 %)	0,295
Работоспособные во вторую половину дня / Productive in afternoon	51 (50,5 %)	126 (56,8 %)	

Таблица 3. Анализ продолжительности сна (в будни) в зависимости от наличия миопии

Table 3. Analysis of sleep duration (on weekdays) depending on the presence of myopia

Категории продолжительности сна (в будни) / Categories of sleep duration (on weekdays)	Наличие миопии / The presence of myopia		p
	Не имеющие миопии / Persons who do not have myopia	Имеющие миопию / Persons who have myopia	
Менее 6 часов / Less than 6 hours	16 (15,8 %)	46 (20,7 %)	0,030
6–7 часов / 6–7 hours	50 (49,5 %)	133 (59,9 %)	
8 часов / 8 hours	32 (31,7 %)	40 (18,0 %)	
Более 8 часов / More than 8 hours	3 (3,0 %)	3 (1,4 %)	

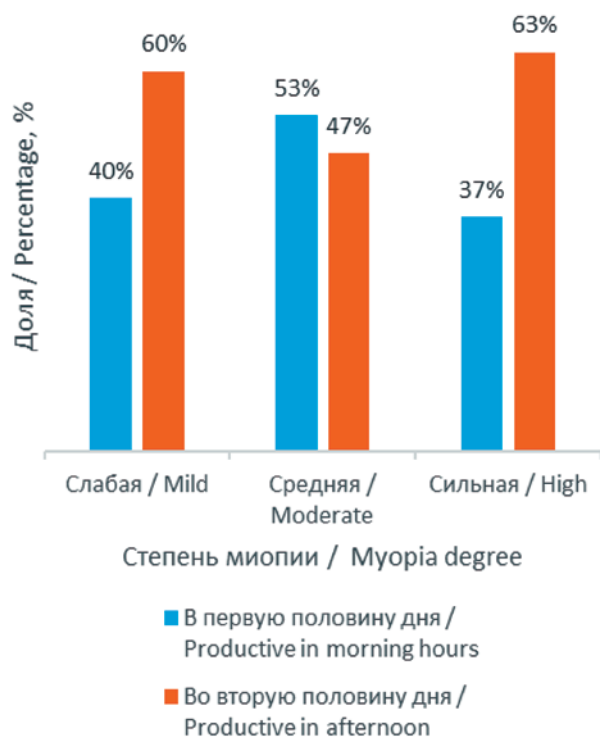


Рис. 1. Доля студентов с различным временем наибольшей работоспособности в зависимости от степени миопии (%)

Fig. 1. The percentage of students with different times of the greatest working capacity depending on the myopia degree (%)

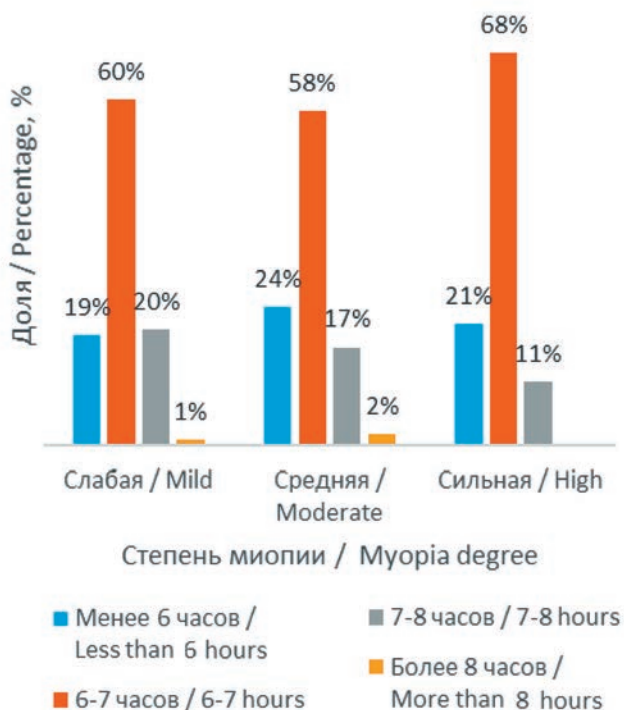


Рис. 2. Доля студентов с различной продолжительностью сна (в будни) в зависимости от степени миопии (%)

Fig. 2. The percentage of students with different sleep duration (on weekdays) depending on the myopia degree (%)

При анализе распределения этого признака между группами степени миопии не было выявлено статистически значимых различий ($p = 0,16$; используемый метод: хи-квадрат Пирсона) (рис. 1).

При анализе продолжительности сна (в будни) в зависимости от наличия миопии были установлены статистически значимые различия ($p = 0,030$) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона) (табл. 3).

Сравнение продолжительности сна в будни между группами миопов не выявило статистически значимых различий ($p = 0,90$) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона) (рис. 2).

При анализе наличия близорукости хотя бы у одного из родителей в связи с наличием миопии у студента не удалось выявить статистически значимых различий ($p = 0,119$) (используемый метод: хи-квадрат Пирсона) (табл. 4).

При анализе данного показателя в зависимости от степени миопии выявлено, что у миопов слабой степени наличие миопии у родителей отмечалось значительно реже, чем в других группах ($p = 0,008$) (рис. 3).

Анализ возраста начала использования средств оптической коррекции в зависимости от степени миопии выявил значимые различия между группами ($p = 1,75 \times 10^{-9}$) (используемый метод: критерий Краскела — Уоллиса). Парное сравнение совокупностей при помощи критерия Данна показало значимое различие между группами слабой и средней степени миопии ($p = 0,00058$) и между группами слабой и высокой степеней миопии ($p = 0,0000009$) (рис. 4). Группы средней и высокой степени миопии не различались по данному показателю ($p = 0,09$).

Проведенный многофакторный регрессионный анализ и последующая пошаговая регрессия позволили определить факторы, значимо ассоциированные с рефракцией глаза у миопов. Регрессионные коэффициенты и уровни значимости представлены в таблице 5.

Анализ показал, что ранний возраст начала ношения очков является фактором, наиболее значимо ассоциированным с миопической рефракцией ($+0,23$ дптр/год, $p = 1,30 \times 10^{-11}$).

Таблица 4. Анализ наличия близорукости хотя бы у одного из родителей в зависимости от наличия миопии

Table 4. Analysis of the presence of myopia in at least one of the parents, depending on the presence of myopia

Категории наличия близорукости хотя бы у одного из родителей / Categories of the presence of myopia in at least one of the parents	Наличие миопии / The presence of myopia		p
	не имеющие миопии / Persons who do not have myopia	имеющие миопию / Persons who have myopia	
Лица, у которых родители не имеют миопии / Parents don't have myopia	57 (60,6 %)	105 (51,0 %)	0,119
Лица, у которых родитель(-и) имеет(-ют) миопию / Parent(s) have myopia	37 (39,4 %)	101 (49,0 %)	

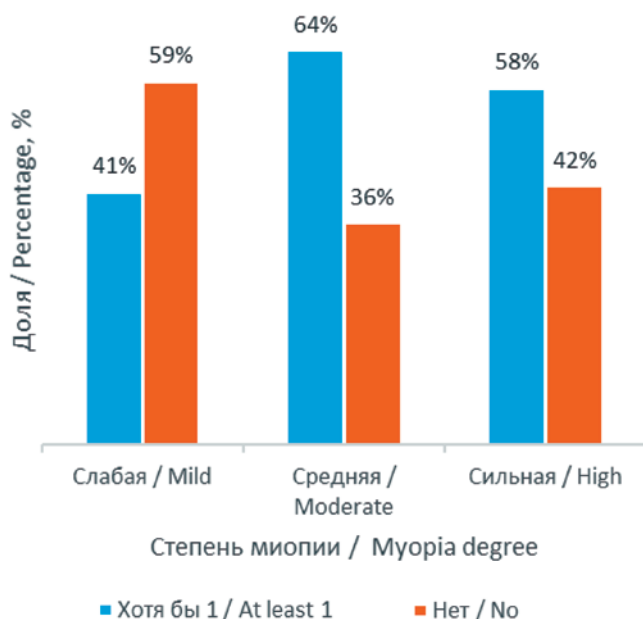


Рис. 3. Наличие близорукости хотя бы у одного из родителей в зависимости от степени миопии (%)

Fig. 3. Parental myopia, depending on the myopia degree (%)

Таблица 5. Результаты многофакторного регрессионного анализа

Table 5. Regression coefficients

Фактор риска / Risk factor	Регрессионный коэффициент / Regression coefficient	p
Рост, см / Height, cm	-0,18	0,03
Вес, кг / Weight, kg	0,54	0,01
Возраст начала ношения очков, лет / Age of the beginning of wearing glasses, years	0,23	1,30E ⁻¹¹
Время отхода ко сну / Bedtime	-0,49	0,01
Количество шагов, пройденных в день / Number of steps completed per day	0,47	0,002
Наличие хронических заболеваний / The presence of chronic diseases	0,59	0,02

ОБСУЖДЕНИЕ

По нашим данным, миопия встречалась у 69 % студентов-медиков, что соответствует результатам некоторых отечественных и зарубежных исследований, касающихся распространенности близорукости. В ряде стран Азии распространенность среди студентов составляет от 70 % [17] до 90 % [18, 19]. По результатам

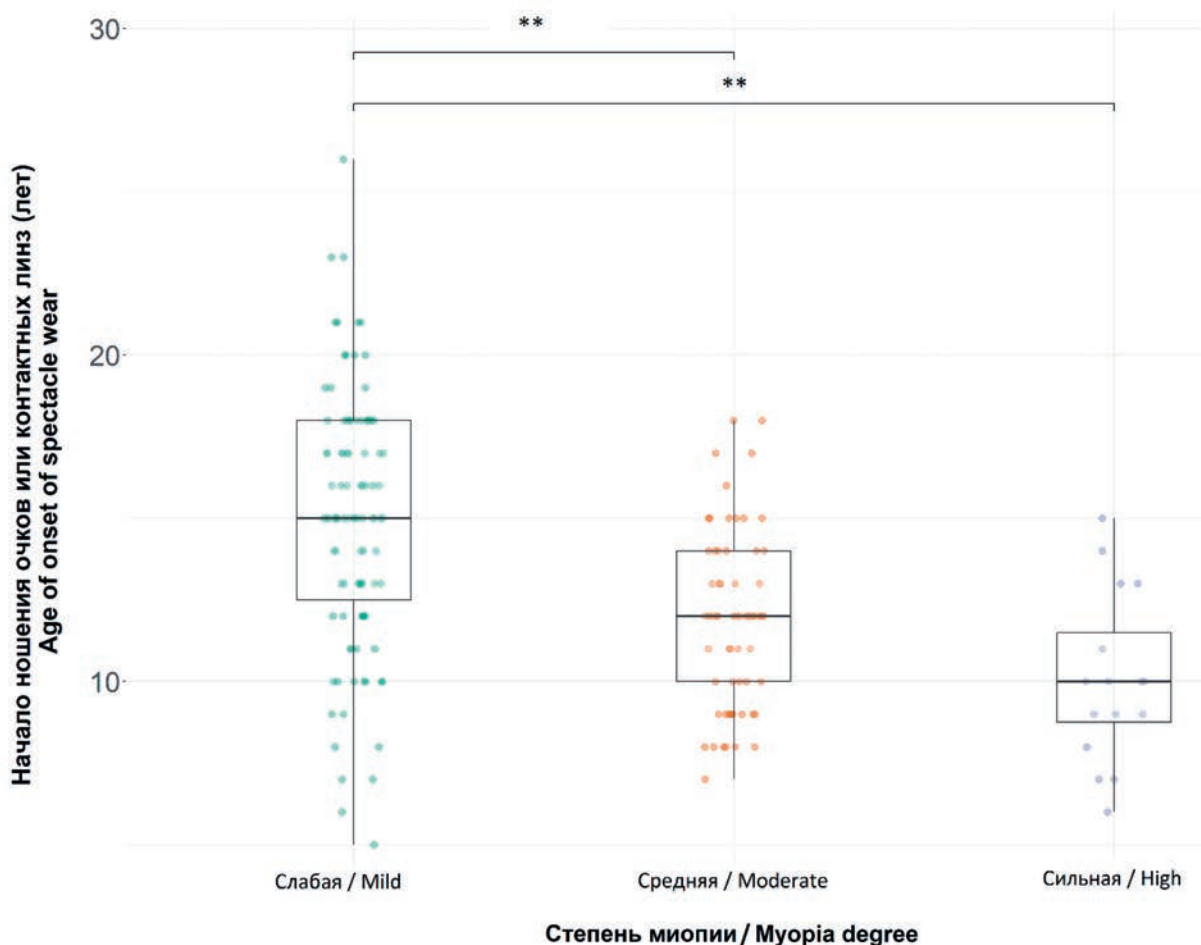


Рис. 4. Возраст начала ношения очков или контактных линз в зависимости от степени миопии (полных лет)

Fig. 4. Age of wearing glasses onset, depending on the myopia degree (years)

отечественных исследований миопия имеет место у каждого третьего студента медицинского вуза, в 15,9 % случаев встречается легкая степень миопической рефракции [20].

Зависимость степени миопии от возраста начала ношения средств оптической коррекции рассматривалась в ряде исследований. В работе Iribarren и соавт. [21] было показано, что более позднее начало ношения очков ассоциировано с более положительной рефракцией, что подтверждается результатами другого исследования [22], в котором было выявлено преобладание миопии слабой степени среди лиц, у которых заболевание началось в возрасте 20 лет и старше. Более молодой возраст начала ношения очков был выявлен в группе индивидов с близорукостью высокой степени по сравнению с лицами, страдающими миопией слабой степени [22]. Наше исследование также выявило значимую ассоциацию раннего начала ношения средств оптической коррекции с более выраженной миопической рефракцией, что говорит о том, что раннее ношение очков может быть прогностическим признаком развития миопии высокой степени.

Согласно результатам, полученным в ходе работы, выявлено, что больший вес среди близоруких студентов ассоциирован с меньшей миопической рефракцией, что подтверждает данные ранее опубликованных исследований [23]. Имеется ряд работ, доказывающих увеличение при миопии числа девушек в возрасте от 12 до 17 лет с астеническим соматотипом [24]. Одной из возможных причин этого является разный объем ретробульбарной клетчатки у лиц с разным весом, таким образом, у лиц с ожирением, как правило, отмечается более гиперметрическая рефракция и снижение размеров стекловидной камеры [25]. В нашем исследовании мы установили прямую корреляционную связь между более выраженной миопической рефракцией и ростом.

В ряде работ была также обнаружена ассоциация роста с переднезадней длиной глаза, обусловленная ремоделированием склеры, что приводит к увеличению размера глаза и миопизации [11, 26].

В ходе проведенного нами научного исследования было определено, что большее количество шагов, пройденных в день, значимо связано с меньшей миопической рефракцией. Кроме того, в ряде исследований была показана эффективность регулярных занятий спортом, в том числе бадминтоном [27], и положительное влияние на связочный аппарат хрусталика и тонуса цилиарной мышцы глаз. Физическая активность на свежем воздухе является важным признаком, снижающим риск прогрессирования миопии [28, 29], причем исследователи полагают, что именно время, проведенное вне закрытого помещения, является ключевым фактором, вероятно, благодаря выбросу дофамина в ответ на более яркое естественное освещение [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование показало, что ранний возраст начала ношения очков является важным прогностическим признаком развития миопии высокой степени. Среди факторов, ассоциированных с более сильной миопической рефракцией, стоит отметить высокий рост и низкий вес, а также небольшую физическую активность. Необходимо учитывать вышесказанные антропометрические и поведенческие особенности пациента во время разработки индивидуального плана профилактики и лечения миопии во избежание развития осложнений, ведущих к потере зрения.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Плотников Д.Ю. — дизайн исследования, сбор и анализ данных, написание текста, редактирование рукописи, поиск литературы;
Аглиуллина С.Т. — дизайн исследования, сбор и анализ данных, написание текста;
Красильникова Д.Д. — сбор и анализ данных, поиск литературы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Williams KM, Bertelsen G, Cumberland P. Increasing Prevalence of Myopia in Europe and the Impact of Education. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1489–1497. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.03.018.
- Logan NS, Shah P, Rudnicka AR, Gilmartin B, Owen CG. Childhood ethnic differences in ametropia and ocular biometry: the Aston Eye Study: Refractive error in UK multi-ethnic children. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2011;31(5):550–558. doi: 10.1111/j.1475-1313.2011.00862.x.
- O'Donoghue L, McClelland JF, Logan NS, Rudnicka AR, Owen CG, Saunders KJ. Refractive error and visual impairment in school children in Northern Ireland. *British Journal of Ophthalmology*. 2010;94(9):1155–1159. doi: 10.1136/bjo.2009.176040.
- Dolgin E. The myopia boom. *Nature*. 2015;519(7543):276–278. doi: 10.1038/519276a.
- Тарутта ЕП, Маркосян ГА, Вассерман НН, Тверская СМ, Пантелеева ОА, Поляков АВ. Генетика миопии: современные аспекты проблемы. *Глаз*. 2005;6:7–10. Tarutta EP, Markossian GA, Vasserman NN, Tverskaya SM, Panteleeva OA, Polyakov AV. Genetics of myopia: modern aspects of the problem. *Eye in Russia = Glaz*. 2005;6:7–10 (In Russ.).
- Пантелеева ОА, Тарутта ЕП, Маркосян ГА. Наследственные факторы в развитии миопии. *Российский офтальмологический журнал*. 2009;2(3):48–50. Panteleeva OA, Tarutta EP, Markossian GA. Genetic factors of myopia development. *Russian Ophthalmological Journal in Russia* 2009;2(3):48–50 (In Russ.).
- Pan CW, Ramamurthy D, Saw SM. Worldwide prevalence and risk factors for myopia: Prevalence and risk factors for myopia. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2012;32(1):3–16. doi: 10.1111/j.1475-1313.2011.00884.x.
- Foster PJ, Jiang Y. Epidemiology of myopia. *Eye*. 2014;28(2):202–208. doi: 10.1038/eye.2013.280.
- Jung SK, Lee JH, Kakizaki H, Jee D. Prevalence of Myopia and its Association with Body Stature and Educational Level in 19-Year-Old Male Conscripts in Seoul, South Korea. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(9):5579. doi: 10.1167/iovs.12-10106.
- Saw SM, Hong CY, Chia KS, Stone RA, Tan D. Nearwork and myopia in young children. *The Lancet*. 2001;357(9253):390. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71520-8.
- Ojaimi E, Morgan IG, Robaei D. Effect of Stature and Other Anthropometric Parameters on Eye Size and Refraction in a Population-Based Study of Australian Children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005;46(12):4424. doi: 10.1167/iovs.05-0077.
- Rosner M, Laor A, Belkin M. Myopia and Stature: Findings in a Population of 106,926 Males. *European Journal of Ophthalmology*. 1995;5(1):1–6. doi: 10.1177/112067219500500101.
- Jones LA, Sinnott LT, Mutti DO, Mitchell GL, Moeschberger ML, Zadnik K. Parental History of Myopia, Sports and Outdoor Activities, and Future Myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007;48(8):3524. doi: 10.1167/iovs.06-1118.
- Милушкина ОЮ, Маркелова СВ, Скоблина НА, Моисеев АВ, Аль-Сабунчи АА, Татаринчик АА, Савчук ПО, Иевлева ОВ. Оценка эффективности гигиенического воспитания школьников и студентов по формированию навыков безопасного использования электронных устройств. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2020;6:149–155. Milushkina OYu, Markelova SV, Skobolina NA, Moiseev AB, Alsabunchi AA, Tatarinchik AA, Savchuk PO, Ievleva OV. Evaluation of Efficacy of Providing Hygiene Education to Schoolchildren and Students in the Process of Development of the Safe Electronic Device Use Skills. *Bulletin of the Russian State Medical University in Russia* 2020;6:149–155 (In Russ.). doi: 10.24075/vrgmu.2020.086.
- Юрова ОВ, Анджелова ДВ, Чайка АА. Воздействие регулярных физических нагрузок на зрительный анализатор и общее состояние детей и подростков. *Офтальмология*. 2018;15(3):303–308.

- Yurova OV, Andzhelova DV, Chayka AA. Effects of Regular Physical Activity on the Visual Analyzer and the General Condition of Children and Adolescents. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya*. 2018;15(3):303–308 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2018-3-303-308.
16. Филькина ОМ, Воробьева ЕА, Долотова НВ, Кочерова ОЮ, Малышкина АИ. Длительность использования цифровых устройств как один из факторов риска развития миопии у школьников. Анализ риска здоровью. 2020;4:76–83. Filkina OM, Vorobyova EA, Dolotova NV, Kocherova OYu, Malysheva AI. Long Use of Digital Devices as a Risk Factor that Causes Myopia Occurrence in Schoolchildren. *Health Risk Analysis in Russia*. 2020;4:76–83 (In Russ.). doi: 10.21668/health.risk/2020.4.08.
 17. Wang L, Du M, Yi H, Prevalence of and Factors Associated with Myopia in Inner Mongolia Medical Students in China, a cross-sectional study. *BMC Ophthalmology*. 2017;17(1):52. doi:10.1186/s12886-017-0446-y.
 18. Lv L, Zhang Z. Pattern of myopia progression in Chinese medical students: a two-year follow-up study. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2013;251(1):163–168.
 19. Woo WW, Lim KA, Yang H, Refractive errors in medical students in Singapore. *Singapore Medical Journal*. 2004;45(10):470–474.
 20. Апрелев АЕ, Сетко НП, Коршунова РВ. Частота миопии и функциональные показатели органа зрения у студентов медицинского вуза. Практическая медицина. 2017;9(110):21–24. Aprelev AE, Setko NP, Korshunova RV. Frequency of Myopia and Functional Indicators of Visual Organ in Students of a Medical Institution. *Practical medicine in Russia* 2017;9(110):21–24 (In Russ.).
 21. Iribarren R, Cortinez MF, Chiappe JP. Age of First Distance Spectacle Prescription for Manifest Hyperopia. *Current Eye Research*. 2010;35(5):385–388. doi: 10.3109/02713680903569661.
 22. Chiang WY, Chen YW, Liu YP, Liu YH, Wu PC. Early Age of the First Myopic Spectacle Prescription, as an Indicator of Early Onset of Myopia, Is a Risk Factor for High Myopia in Adulthood. *Journal of Ophthalmology*. 2021;2021:1–9. doi: 10.1155/2021/6612116.
 23. Wu HM, Gupta A, Newland HS, Selva D, Aung T, Casson RJ. Association between stature, ocular biometry and refraction in an adult population in rural Myanmar: the Meiktila eye study: Adult stature and ocular biometry and refraction. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2007;35(9):834–839. doi: 10.1111/j.1442-9071.2007.01638.x.
 24. Левченко ЮС, Никель ВВ, Браун ВН, Николаев ВГ. Особенности типа телосложения у девушек с различными видами рефракции. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022;16(1):93–98. Levchenko YuS, Nikel VV, Braun VN, Nikolaev VG. Features of the Body Type in Girls with Different Types of Refraction. *Journal of New Medical Technologies, eEdition in Russia* 2022;16(1):93–98 (In Russ.). doi: 10.24412/2075-4094-2022-1-3-1.
 25. Wong TY, Foster PJ, Johnson GJ, Klein BE, Seah SK. The relationship between ocular dimensions and refraction with adult stature: the Tanjong Pagar Survey. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2001;42(6):1237–1242.
 26. McBrien NA, Lawlor P, Gentle A. Scleral remodeling during the development of and recovery from axial myopia in the tree shrew. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2000;41(12):3713–3719.
 27. Тарутта ЕП, Тарасова НА, Маркосян ГА, Ходжабекян НВ, Арутюнян СГ, Георгиев С. Состояние и динамика волнового фронта глаза у детей с различной рефракцией на фоне регулярных занятий спортом (бадминтоном). Российский офтальмологический журнал. 2019;12(2):49–58. Tarutta EP, Tarasova NA, Markossian GA, Khodzhabekyan NV, Harutyunyan SG, Georgiev S. The State and Dynamics of the Wavefront of the Eye in Children with Different Refractions Engaged in Regular Sport Activities (badminton). *Russian ophthalmological journal* 2019;12(2):49–58 (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-49-5.
 28. He M, Xiang F, Zeng Y. Effect of Time Spent Outdoors at School on the Development of Myopia Among Children in China: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(11):1142. doi: 10.1001/jama.2015.10803.
 29. Wu PC, Tsai CL, Wu HL, Yang YH, Kuo HK. Outdoor Activity during Class Recess Reduces Myopia Onset and Progression in School Children. *Ophthalmology*. 2013;120(5):1080–1085. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.11.009.
 30. Morgan IG, Ashby RS. Bright Light Blocks the Development of Form Deprivation Myopia in Mice, Acting on D1 Dopamine Receptors. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2017;58(4):2317. doi: 10.1167/iov.17-21871.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Плотников Денис Юрьевич
кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией интегративной
эпидемиологии Центральной научно-исследовательской лаборатории,
врач-офтальмолог
ул. Бутлерова, 49, Казань, 420012, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-9950-8992>

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Аглиуллина Саида Тахировна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии
и доказательной медицины, врач-эпидемиолог
ул. Бутлерова, 49, Казань, 420012, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-4733-6911>

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Красильникова Дарья Дмитриевна
ординатор кафедры офтальмологии
ул. Бутлерова, 49, Казань, 420012, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7393-294X>

ABOUT THE AUTHORS

Kazan State Medical University
Plotnikov Denis Yu.
PhD, head of the Laboratory of integrative epidemiology
of the Central research laboratory, ophthalmologist
Butlerova str., 49, Kazan, 420012, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-9950-8992>

Kazan State Medical University
Agliullina Saida T.
PhD, Associate Professor of Epidemiology and EBM department,
epidemiologist
Butlerova str., 49, Kazan, 420012, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-4733-6911>

Kazan State Medical University
Krasilnikova Daria D.
resident of Ophthalmology department
Butlerova str., 49, Kazan, 420012, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-7393-294X>

Результаты количественной и качественной оценки цветового зрения у пациентов с врожденной частичной атрофией зрительного нерва

С.И. Рычкова^{1,2}В.Г. Лихванцева^{2,3}Р.И. Сандимиров⁴

¹ ФГБУН «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича» Российской академии наук
Большой Каретный переулок, 19, Москва, 127051, Российская Федерация

² ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский биофизический центр
имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

³ ФПН «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр
специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий»
Федерального медико-биологического агентства
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

⁴ ФГАОВ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):152–161

Врожденная частичная атрофия зрительного нерва (ЧАЗН) является одной из основных причин слепоты и слабовидения у пациентов с патологией глазного дна. В диагностике и мониторинге зрительных функций важное значение имеет исследование цветового зрения. **Цель** — разработать собственный способ комплексной диагностики цветового зрения с количественной и качественной оценкой нарушений цветовосприятия и раскрыть его возможности у пациентов с частичной атрофией зрительного нерва. **Пациенты и методы.** Под наблюдением находились 55 пациентов в возрасте от 8 до 20 лет с врожденной частичной атрофией зрительного нерва (ЧАЗН) и типичной для данного заболевания картиной глазного дна, характерными показателями ЭФИ. Контрольная группа включала 116 человек того же возраста без патологии глазного дна и с нормальной остротой зрения. Для исследования цветового зрения в обеих группах использовали классический дихотомический тест Фарнsworthа — Манселла D-15 (Farnsworth-Munsell Dichotomous D15 Test) и разработанный собственный способ количественной и качественной оценки цветового зрения. **Результаты.** Разработанный способ позволил выявить нарушения цветовосприятия разной степени выраженности у большинства (около 90 %) пациентов с ЧАЗН, в то время как более 70 % человек контрольной группы продемонстрировали нормальное цветовосприятие. Количественная оценка цветового зрения при помощи разработанного нами способа показывает достоверно более высокие показатели суммарной ошибки восприятия цветовых тонов у пациентов с ЧАЗН ($35,6 \pm 3,2$ градуса для лучше видящего глаза и $39,9 \pm 3,3$ градуса для хуже видящего глаза) по сравнению с исследуемыми контрольной группы ($6,2 \pm 1,1$ градуса для лучше видящего глаза и $7,5 \pm 1,3$ градуса для хуже видящего глаза). Выраженность нарушений цветовосприятия у пациентов с ЧАЗН не зависит от возраста, но имеет достоверную обратную зависимость от остроты зрения. В группе пациентов с ЧАЗН при исследовании как лучше видящего, так и хуже видящего глаза выявляются нарушения восприятия всех цветовых тонов с небольшим преобладанием нарушений восприятия красного, зеленого и синего. Разработанный способ имеет высокую чувствительность и специфичность, сопоставимые с классическим тестом Фарнsworthа — Манселла D-15. **Заключение.** Разработанный способ позволяет эффективно осуществлять количественную и качественную оценку цветовосприятия у пациентов с ЧАЗН.

Ключевые слова: частичная атрофия зрительного нерва, цветовое зрение, методы диагностики цветового зрения

Для цитирования: Рычкова С.И., Лихванцева В.Г., Сандимиров Р.И. Результаты количественной и качественной оценки цветового зрения у пациентов с врожденной частичной атрофией зрительного нерва. *Офтальмология*. 2024;21(1):152–161. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-152-161>

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

Конфликт интересов отсутствует.



С.И. Рычкова, В.Г. Лихванцева, Р.И. Сандимиров

Контактная информация: Рычкова Светлана Игоревна iana.rych@mail.ru

Результаты количественной и качественной оценки цветового зрения у пациентов...

Results of Quantitative and Qualitative Assessment of Color Vision in Patients with Congenital Partial Atrophy of the Optic Nerve

S.I. Rychkova^{1,2}, V.G. Likhvantseva³, R.I. Sandimirov⁴

¹ A.A. Kharkevich Institute for Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences
Bolshoy Karetny lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation

² Medical and Biological University of Innovation and Continuing Education of Russian State Research Center —
Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical and Biological Agency
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

³ Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance
and Medical Technologies of Federal Medical and Biological Agency of Russia
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

⁴ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):152–161

Background. Congenital partial atrophy of the optic nerve is one of the main causes of blindness and low vision in patients with fundus pathology, and the study of color vision is important in diagnosis and monitoring visual functions in patients with this disease. Purpose: to study the possibilities of using the own developed method of quantitative and qualitative assessment of color vision in patients with partial optic nerve atrophy. **Materials and methods.** 55 patients aged from 8 to 20 years with congenital partial atrophy of the optic nerve (PAON) with a typical fundus pattern and EFI indicators for this disease were observed. The control group included 116 people of the same age without fundus pathology and with normal visual acuity. To study color vision in both groups, the classic Farnsworth-Munsell Dichotomous D15 Test and the own developed method for quantitative and qualitative assessment of color vision were used. **Results.** The method developed by us made it possible to identify color perception disorders of varying severity in the majority (about 90 %) of patients with PAON. In the control group, no color perception disorders were detected in more than 70 % of the subjects. Quantitative assessment of color vision conducted using the method developed by us demonstrates significantly higher indicators of the total error of perception of color tones in patients with PAON (35.6 ± 3.2 degrees for a better-seeing eye and 39.9 ± 3.3 degrees for a worse-seeing eye) in comparison with the subjects of the control group (6.2 ± 1.1 degrees for a better-seeing eye and 7.5 ± 1.3 degrees for a worse-seeing eye). The severity of color perception disorders in patients with PAON does not depend on age, but has a significant inverse relationship with visual acuity. In the group of patients with PAON, when examining both better-seeing eye and worse-seeing eye, perception disorders of all color tones are detected with a slight predominance of disorders of perception of red, green and blue. The method developed by us has sufficiently higher sensitivity and specificity in comparison with the classic Farnsworth-Munsell D-15 test. **Conclusion.** The method developed by us makes it possible to effectively carry out a quantitative and qualitative assessment of the state of color perception in patients with PAON.

Keywords: partial atrophy of the optic nerve, color vision, diagnostic methods of color vision

For citation: Rychkova S.I., Likhvantseva V.G., Sandimirov R.I. Results of Quantitative and Qualitative Assessment of Color Vision in Patients with Congenital Partial Atrophy of the Optic Nerve. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):152–161. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-152-161>

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

There is no conflict of interests.

ВВЕДЕНИЕ

Атрофия зрительного нерва представляет собой дегенеративный процесс в аксонах третьего нейрона зрительного пути начиная от ганглиозных клеток сетчатки до латерального колленчатого тела. По степени снижения зрительных функций атрофия зрительного нерва подразделяется на полную и частичную (ЧАЗН), а по времени возникновения — на врожденную и приобретенную. Причиной врожденной ЧАЗН часто является перинатальная патология: внутриутробная инфекция, ишемически-гипоксическая энцефалопатия, гидроцефально-гипертензионный синдром, внутричерепные

кровоизлияния при тяжелом родоразрешении, кровоизлияния в оболочки зрительного нерва и сетчатку, хроническая гипоксия и вторичные нарушения микроциркуляции тканей глаза и мозговых структур [1–5].

ЧАЗН является одной из основных причин слепоты и слабовидения у пациентов с патологией глазного дна [6]. Заболевание сопровождается выраженным угнетением всех зрительных функций: наряду со значительным снижением остроты зрения и сужением полей зрения у пациентов могут выявляться и нарушения цветовосприятия [7, 8]. В связи с этим актуальность проблемы исследования цветового зрения у пациентов с ЧАЗН не вызывает

S.I. Rychkova, V.G. Likhvantseva, R.I. Sandimirov

Contact information: Rychkova Svetlana I. iana.rych@mail.ru

Results of Quantitative and Qualitative Assessment of Color Vision in Patients...

сомнений. Между тем эффективная диагностика цветового зрения у пациентов разного возраста с офтальмопатологией осложнена тем, что, несмотря на свою простоту и доступность применения, многие существующие способы (табличные тесты, некоторые компьютерные программы, упрощенные панельные тесты ранжировки цветов) дают возможность только качественной, а не количественной оценки нарушений цветового зрения, что снижает информативность их применения в мониторинге. Другие методы (аномалоскопия, цветовая кампиметрия, регистрация ЭРГ и ЗВП на цветовые стимулы) предназначены в основном для диагностики цветового зрения взрослых и детей старшего возраста или требуют специального оборудования [9–19].

Одним из наиболее востребованных и информативных методов диагностики цветового зрения является ранжировочный 100-оттеночный тест Фарнsworth — Манселла (Farnsworth — Munsell 100 hue test) [19]. Тест представляет собой четыре набора (панели) цветных фишек (по 25 фишек в каждом) с поверхностями (дисками), цветовой тон которых последовательно меняется. Пациент должен расставить в каждой панели фишки в порядке изменения оттенка. Окончательное расположение цветных фишек характеризует его способность различать цветовые оттенки. Нарушения цветовосприятия оценивают по количеству случаев, когда фишка стоит не на «своем» месте, и по величине смещения фишки от правильного положения. Таким образом, тест позволяет осуществлять качественную и количественную оценку цветового зрения.

Недостатками 100-оттеночного теста Фарнsworth — Манселла являются его трудоемкость (требуется правильно расставить 100 фишек) и затратность по времени (длительность обследования составляет не менее 10 минут), что затрудняет его использование при массовых амбулаторных обследованиях пациентов.

В связи с этим был разработан сокращенный вариант — 15-оттеночный панельный тест Фарнsworth — Манселла, состоящий из контрольной голубой фишки и 15 съемных фишек с постепенным изменением

цветовых тонов [20]. Перед проведением теста съемные фишки перемешивают и просят пациента расставить (ранжировать) их по изменению оттенка. О состоянии цветовосприятия судят по успешности ранжировки фишек. По результатам качественной оценки цветового зрения в этом тесте обследуемых делят на две группы: 1) пациенты с тяжелыми и умеренными нарушениями цветового зрения; 2) пациенты с нормальным цветовосприятием и легкими нарушениями. В связи с этим тест был назван дихотомическим [20]. 15-оттеночный тест Фарнsworth — Манселла оказался более быстрым и удобным для скрининговых исследований, чем 100-оттеночный, однако недостаточно информативным в определении характера и выраженности нарушений цветового зрения. Таким образом, проблема разработки простых и доступных способов эффективной комплексной диагностики цветового зрения с качественной и количественной оценкой нарушений при разной офтальмопатологии, включая ЧАЗН, является одной из актуальных проблем современной офтальмологии.

Цель — разработать собственный способ комплексной диагностики цветового зрения с количественной и качественной оценкой нарушений цветовосприятия и раскрыть его возможности у пациентов с частичной атрофией зрительного нерва.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Наблюдали 55 пациентов в возрасте от 8 до 20 лет с врожденной частичной атрофией зрительного нерва (ЧАЗН) с типичной для данного заболевания клинической картиной (бледный диск зрительного нерва с четкими границами, низкая скорректированная острота зрения, сужение границ полей зрения) и характерными показателями ЭФИ. Контрольная группа включала 116 человек аналогичного возрастного коридора (8–20 лет) с нормальным состоянием глазного дна и скорректированной (в случае аметропии) остротой зрения не ниже 0,9. Клинические характеристики исследуемых групп представлены в таблице 1.

Нужно отметить, что в группе пациентов с ЧАЗН среднее значение остроты зрения для лучше видящего

Таблица 1. Клинические характеристики исследуемых групп

Table 1. Clinical characteristics of the examined groups

Клинические характеристики / Clinical characteristics		Группа пациентов с ЧАЗН (n = 55)/ Group of patients with PAON (n = 55)	Контрольная группа обследуемых (n = 116)/ Control group of subjects (n = 116)
Возраст (годы $M \pm m$) / Age (years $M \pm m$)		14,3 $\pm$ 0,5	13,6 $\pm$ 0,3
Количество обследуемых женского/мужского пола / Number of boys/girls (%)		36/19 (65,4/34,6)	56/60 (48,3/51,7)
Распределение обследуемых в зависимости от вида рефракции / Distribution of subjects depending on the type of refraction (%)	Эмметропическая / Emmetropic	0	35 (30,2)
	Миопическая / Myopic	31 (56,3)	68 (58,6)
	Гиперметропическая / Hypermetropic	16 (29,2)	13 (11,2)
	Смешанный астигматизм / Mixed astigmatism	5 (9,1)	0
	Афакия / Aphakia	3 (5,4)	0
Острота зрения (с коррекцией в случаях аметропии), $M \pm m$, усл. ед. / Visual acuity (with correction in cases of ametropia), $M \pm m$, conventional units	Лучше видящего глаза / Better seeing eye	0,280 $\pm$ 0,020	0,980 $\pm$ 0,003
	Хуже видящего глаза / Worse seeing eye	0,200 $\pm$ 0,020	0,970 $\pm$ 0,003
Распределение обследуемых по наличию/отсутствию девиации, абс. число (%) / Distribution of subjects by presence/absence of deviation, abs. number (%)	Ортотропия / Orthotropia	18 (32,7)	116 (100)
	Сходящееся косоглазие / Convergent strabismus	25 (45,5)	0
	Расходящееся косоглазие / Divergent strabismus	12 (21,8)	0



Рис. 1. Дихотомический тест Фарнsworth — Манселла D-15

Fig. 1. Farnsworth — Munsell Dichotomous D-15 test

глаза рассчитывали для 55 глаз, а для хуже видящего глаза — для 49 глаз (острота зрения хуже видящих глаз у шести пациентов соответствовала правильной проекции света).

В обеих группах средние значения остроты зрения лучше видящего и хуже видящего глаза пациентов были сопоставимы ($p > 0,05$). Средние значения лучше и хуже видящих глаз с ЧАЗН были достоверно ниже аналогичных показателей глаз контрольной группы ($p < 0,001$).

Цветовое зрение в обеих группах оценивали с помощью классического дихотомического теста Фарнsworth — Манселла D-15 (Farnsworth — Munsell Dichotomous D15 Test) и разработанного собственного способа количественной и качественной оценки цветового зрения.

Дихотомический тест Фарнsworth — Манселла D-15 (Farnsworth-Munsell Dichotomous D15 Test) представляет собой набор из цветных фишек: контрольной голубой и 15 съемных, характеризующихся постепенным изменением цветовых тонов (рис. 1).

Перед проведением теста съемные фишки перемещали. В задачи тестирования входила расстановка (ранжировка) их в ряд по изменению цветового оттенка начиная от контрольной фишки. Результаты заносили в оценочный лист. Каждый глаз исследовали отдельно, тестирование правого/левого глаза меняли в случайном порядке. При наличии аметропии тестирование проводили в очках или контактных линзах при одинаковой для всех освещенности 700 лк. Нарушения цветового зрения регистрировали при неправильном порядке ранжирования фишек в ряду. Время тестирования не ограничивали, обычно оно составляло 2–3 минуты.

Разработанный способ количественной и качественной оценки цветового зрения предусматривает предъявление обследуемому пациенту на экране монитора компьютера изображения, включающего 30 контрольных (неподвижных, расположенных по кругу) и 6 тестовых (перемещаемых при помощи мыши компьютера) цветных кружков на черном фоне соответственно цветовой модели HSL – яркость и насыщенность всех кружков L 50 %, S 100 %. Цветовые тона (H) всех соседних контрольных кружков различаются на 12°. Цветовые тона тестовых кружков соответствуют красному — H 0°, желтому — H 60°, зеленому — H 120°, голубому — H 180°, синему — H 240°, пурпурному — H 300° (рис. 2).

Каждый глаз исследовали отдельно (порядок тестирования правого/левого глаза меняли в случайном порядке) в условиях оптимальной оптической коррекции (в очках или контактных линзах) при одинаковой освещенности 700 лк. Тестовое изображение предъявляли на экране монитора на расстоянии 70 см от глаз. Предварительно проводили цветовую калибровку дисплея при помощи спектрофотометра i1pro (Rev. E) фирмы X-Rite и программы DisplayCal. Задачей обследования было поставить каждый из тестовых кружков (перемещая их при помощи мыши компьютера) на экране монитора рядом с тем контрольным кружком, с которым он воспринимается одинаковым по цветовому тону. Время выполнения теста не ограничивали, обычно обследуемому ребенку было достаточно 1–2 минуты.

При оценке цветового зрения учитывали: 1) количество ошибок в сопоставлении контрольного и тестового кружков; 2) цветовой тон, в определении которого ошибается обследуемый; 3) величину смещения (в градусах) тестового кружка от соответствующего ему контрольного. В тех случаях, когда обследуемый правильно устанавливал все тестовые кружки рядом с соответствующими им контрольными кружками, отмечали

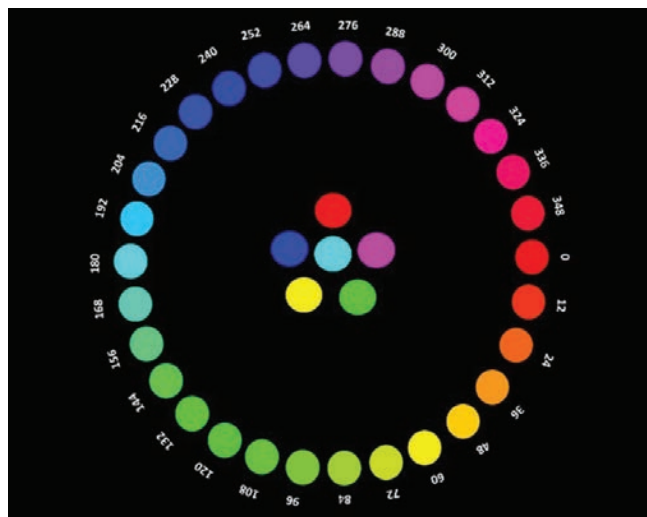


Рис. 2. Разработанный способ количественной и качественной оценки цветового зрения

Fig. 2. The developed method of quantitative and qualitative assessment of color vision

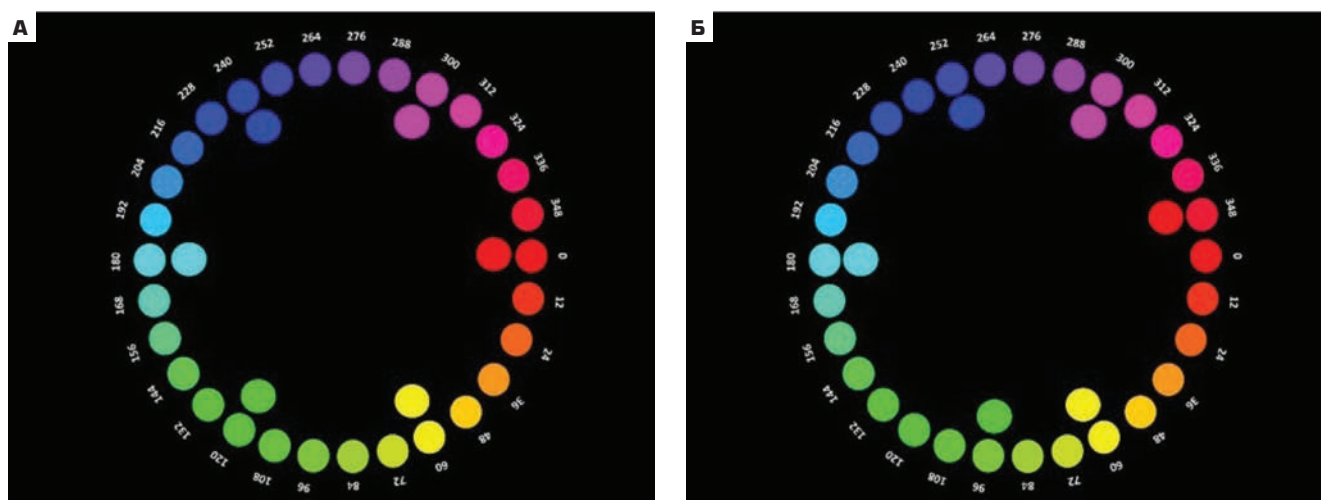


Рис. 3. Примеры выполнения обследуемыми разработанного теста: А) все тестовые кружки правильно сопоставлены с соответствующими им контрольными кружками — нормальная трихромазия, Б) зеленый тестовый кружок смещен на 24° в сторону желто-зеленых оттенков, синий — на 12° в сторону фиолетовых оттенков, красный — на 12° в сторону пурпурных оттенков, суммарная ошибка восприятия цветовых тонов, таким образом, составляет 48°

Fig. 3. Examples of the test developed by the subjects: А) all test circles are correctly compared with their corresponding control circles — normal trichromasia, Б) the green test circle is shifted by 24° towards yellow-green shades, blue — by 12° towards purple shades, red — by 12° in the side of purple shades, the total error of perception of color tones in this way is 48°

нормальную трихромазию. Если обследуемый помещал тестовый кружок рядом с несоответствующим контрольным кружком, отмечали нарушение восприятия данного цветового тона, его выраженность оценивали в градусах (рис. 3).

Результаты анализировали отдельно для лучше видящего и хуже видящего глаза. В случаях, когда острота зрения правого и левого глаза при исследовании по таблице Сивцева — Головина была одинаковой, лучше видящим считали доминантный (ведущий) глаз. Доминантность глаза определяли, используя классический тест «карточка с отверстием» [21, 22].

Для сравнения выраженности нарушения цветовосприятия использовали суммарную ошибку восприятия разных цветовых тонов. Например, если при исследовании одного глаза пациент ошибался в определении красного тона на 12 градусов и синего тона на 24 градуса, то суммарной ошибкой цветовосприятия этого глаза считали 36 градусов.

Статистическую обработку материала проводили при помощи программы SPSS. Статистическая значимость была установлена на уровне 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнение суммарных ошибок восприятия цветовых тонов выявило достоверную разницу между показателями группы пациентов с ЧАЗН и контрольной группы ($p < 0,001$). Для лучше видящего глаза среднее значение суммарных ошибок составляло: в группе пациентов с ЧАЗН — $35,6 \pm 3,2$ градуса; в группе контроля — $6,2 \pm 1,1$ градуса; для хуже видящего глаза в группе пациентов с ЧАЗН — $39,9 \pm 3,3$ градуса, в группе

контроля — $7,5 \pm 1,3$ градуса. При сравнении показателей лучше видящего и хуже видящего глаза в обеих группах достоверной разницы не выявлено ($p > 0,05$).

Определено нормальное восприятие всех цветовых тонов большинством обследуемых контрольной группы: 74,1 % для лучше видящего глаза и 72,4 % для хуже видящего глаза. В группе пациентов с ЧАЗН в большинстве случаев наблюдали нарушение восприятия двух-трех цветовых тонов: 56,4 % для лучше видящего глаза и 75,6 % для хуже видящего глаза (рис. 4).

Корреляционный анализ связи величины суммарной ошибки восприятия цветовых тонов с возрастом детей контрольной группы демонстрирует слабую отрицательную корреляцию при исследовании как лучше видящего глаза ($r = -0,2$, $p = 0,04$), так и хуже видящего глаза ($r = -0,23$, $p = 0,01$) (рис. 5).

При исследовании аналогичной связи между величиной суммарной ошибки восприятия цветовых тонов и возрастом пациентов с ЧАЗН не выявлено достоверной корреляции ($r = 0,04$, $p = 0,77$ для лучше видящего глаза и $r = 0,01$, $p = 0,93$ для хуже видящего глаза) (рис. 6).

Корреляционный анализ связи величины суммарной ошибки восприятия цветовых тонов с остротой зрения у пациентов с ЧАЗН демонстрирует статистически достоверную отрицательную корреляцию ($r = -0,53$, $p < 0,001$ для лучше видящего глаза и $r = -0,38$, $p = 0,007$ для хуже видящего глаза) (рис. 7). В контрольной группе анализ связи выраженности нарушений цветовосприятия с остротой зрения не проводили из-за высокой остроты зрения на всех глазах.

В контрольной группе при исследовании лучше видящего глаза нарушения восприятия цветовых тонов

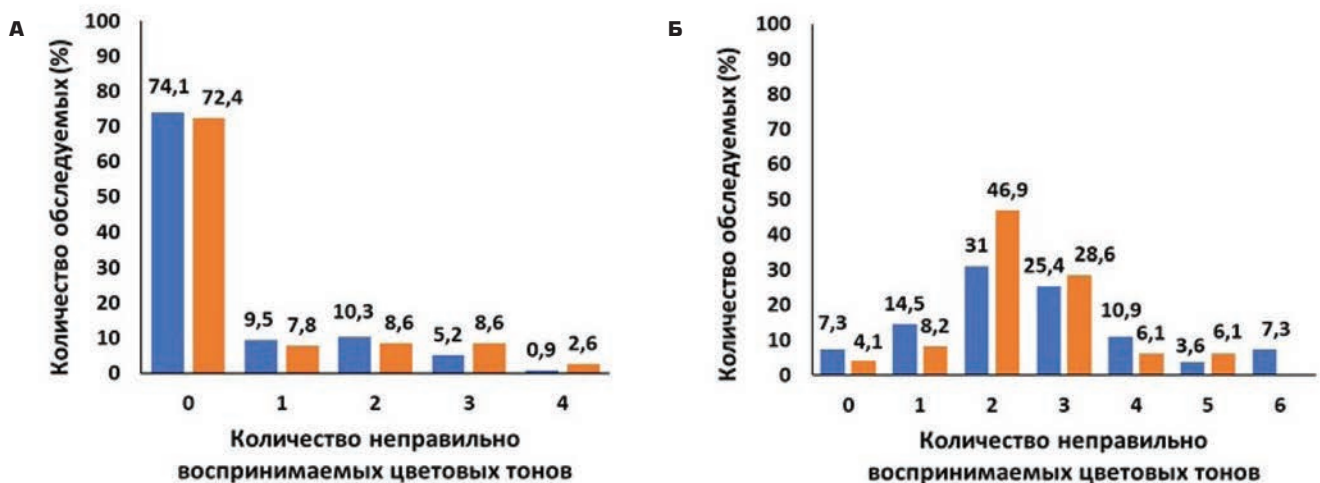


Рис. 4. Распределение обследуемых контрольной группы (А) и группы с ЧАЗН (Б) в зависимости от количества неправильно воспринимаемых цветовых тонов при исследовании лучше видящего глаза (данные обозначены синим цветом) и хуже видящего глаза (данные обозначены оранжевым цветом). По горизонтальной оси: 0 — нет ошибок в восприятии цветовых тонов, 1 — один неправильно воспринимаемый тон, 2 — два неправильно воспринимаемых тона, 3 — три неправильно воспринимаемых тона, 4 — четыре неправильно воспринимаемых тона, 5 — пять неправильно воспринимаемых тонов, 6 — шесть неправильно воспринимаемых тонов

Fig. 4. Distribution of the subjects of the control group (A) and the group with PAON (B) depending on the number of incorrectly perceived color tones in the study of the better-seeing eye (data indicated in blue and the worse-seeing eye (data indicated in orange). On the horizontal axis: 0 — there are no errors in the perception of color tones, 1 — one incorrectly perceived tone, 2 — two incorrectly perceived tones, 3 — three incorrectly perceived tones, 4 — four incorrectly perceived tones, 5 — five incorrectly perceived tones, 6 — six incorrectly perceived tones

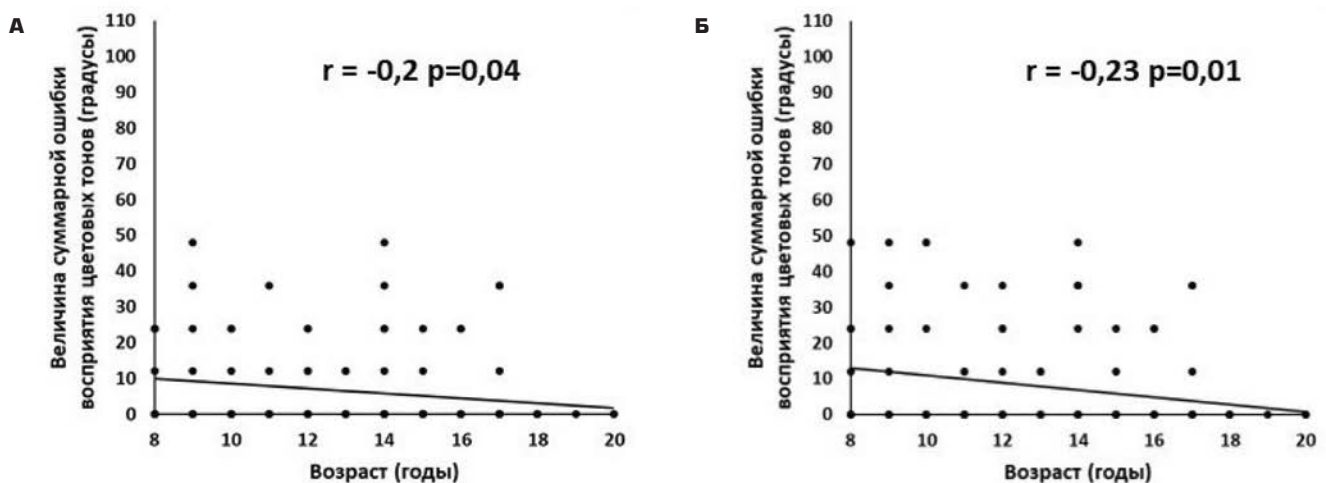


Рис. 5. Зависимость суммарной величины ошибок восприятия цветовых тонов от возраста обследуемых в контрольной группе при исследовании: А) лучше видящего глаза (количество глаз $n = 116$), Б) хуже видящего глаза ($n = 116$)

Fig. 5. The dependence of the total amount of errors in the perception of color tones on the age of subjects in the control group during the study: А) better seeing eye (number of eyes $n = 116$), Б) worse seeing eye ($n = 116$)

довольно равномерно распределялись в отношении красного, зеленого, голубого, синего и пурпурного с небольшим преобладанием нарушений восприятия синего и зеленого тонов, восприятие желтого цвета не нарушалось. Похожую картину наблюдали при исследовании хуже видящего глаза — немного чаще встречались нарушения восприятия синего и зеленого тонов, ошибку в восприятии желтого тона выявили только у одного обследуемого (рис. 8).

В группе пациентов с ЧАЗН при исследовании как лучше видящего, так и хуже видящего глаз наблюдали

нарушения восприятия всех цветовых тонов с небольшим преобладанием нарушений восприятия красного, зеленого и синего (рис. 9).

Сравнение данных, полученных нашим способом оценки цветовосприятия и классическим тестом D-15, выявило совпадение результатов тестирования — 202 (87,1 %) глаз контрольной группы: в 39 случаях (16,8 % глаз) обоими способами были выявлены нарушения восприятия цветовых тонов, а в 163 случаях (70,2 % глаз) — их отсутствие. При этом в 19 случаях (8,2 % глаз)

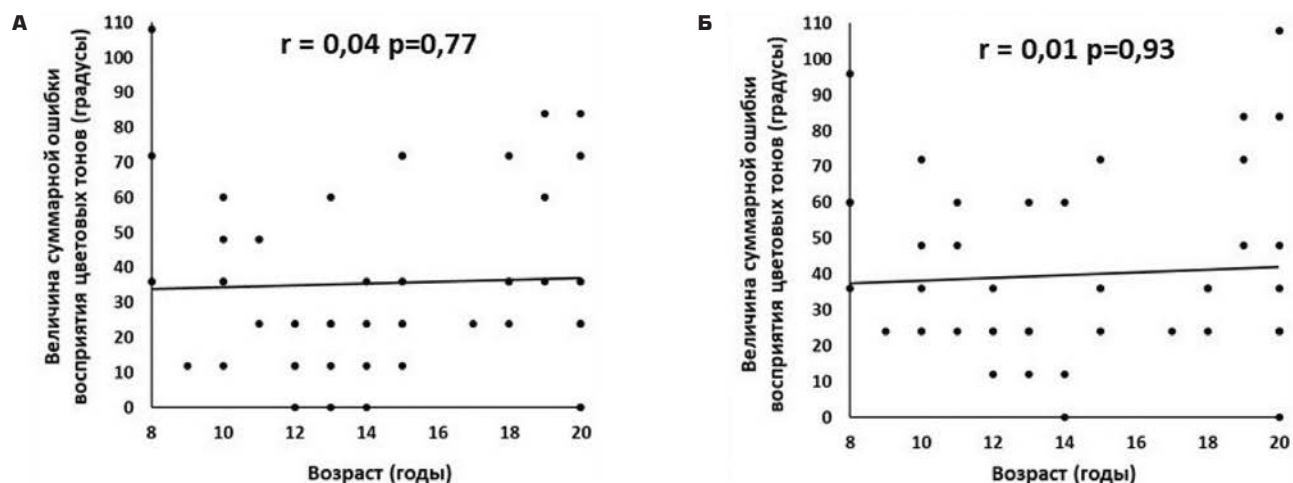


Рис. 6. Зависимость суммарной величины ошибок восприятия цветовых тонов от возраста пациентов с ЧАЗН при исследовании: А) лучше видящего глаза (количество глаз $n = 55$), Б) хуже видящего глаза ($n = 49$)

Fig. 6. The dependence of the total amount of errors in the perception of color tones on the age of patients with PAON during the study: А) better seeing eye (number of eyes $n = 55$), Б) worse seeing eye ($n = 49$)

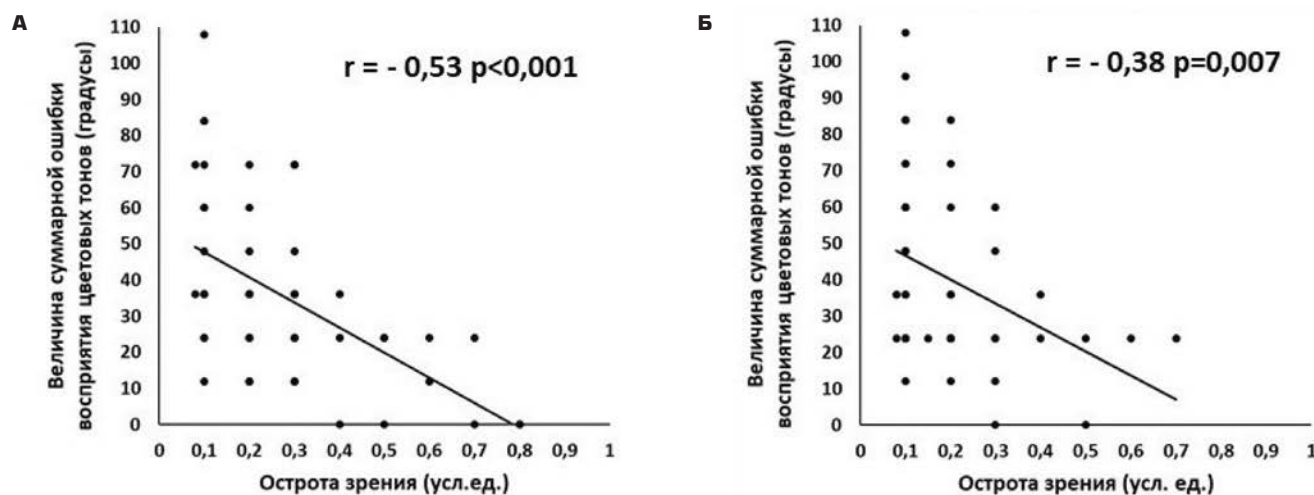


Рис. 7. Зависимость суммарной величины ошибок восприятия цветовых тонов от остроты зрения пациентов с ЧАЗН при исследовании: А) лучше видящего глаза (количество глаз $n = 55$), Б) хуже видящего глаза ($n = 49$)

Fig. 7. Dependence of the total amount of errors in the perception of color tones on the visual acuity of patients with PAON during the study: А) better seeing eye (number of eyes $n = 55$), Б) worse seeing eye ($n = 49$)

Таблица 2. Чувствительность и специфичность способа оценки цветового зрения в сравнении с чувствительностью и специфичностью теста Фарнsworth — Манселла D-15 в контрольной группе

Table 2. Sensitivity and specificity of our method of assessing color vision in comparison with the sensitivity and specificity of the Farnsworth — Mansell D-15 test in the control group

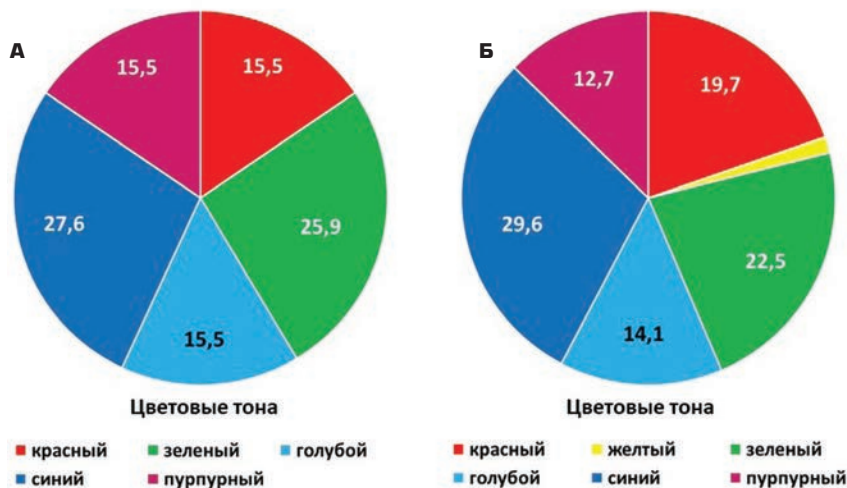
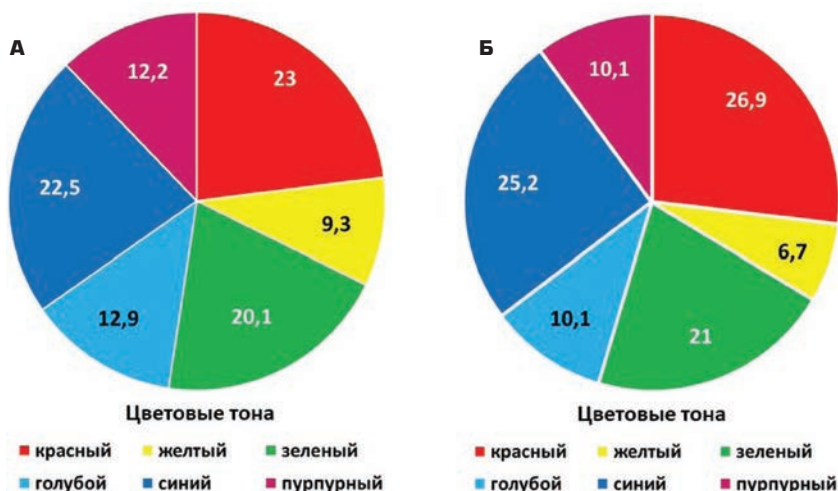
Тесты / Tests	Наш тест / Our test		
D-15 test	Совпадающие «+». 39 глаз / Coinciding «+». 39 eyes	Наш тест «+» D-15 test «-». 24 глаза / Our test «+» D-15 test «-». 24 eyes	Чувствительность D-15 test 61,9 % / Sensitivity of D-15 test 61.9 %
	Наш тест «-» D-15 test «+». 6 глаз / Our test «-» D-15 test «+». 6 eyes	Совпадающие «-». 163 глаза / Coinciding «-». 163 eyes	Специфичность D-15 test 96,4 % / Specificity of D-15 test 96.4 %
	Чувствительность нашего теста 86,7 % / Sensitivity of our test 86.7 %	Специфичность нашего теста 87,2 % / Specificity of our test 87.2 %	Общее число глаз 232 / Total number of eyes 232

Примечание: «+» — случаи выявленных нарушений цветового зрения, «-» — случаи невыявленных нарушений цветового зрения.
Note: «+» — cases of detected color vision deficiency, «-» — cases of undetected color vision deficiency.

Таблица 3. Чувствительность и специфичность нашего способа оценки цветового зрения в сравнении с чувствительностью и специфичностью теста Фарнsworthа — Манселла D-15 в группе пациентов с ЧАЗН**Table 3.** Sensitivity and specificity of our method of assessing color vision in comparison with the sensitivity and specificity of the Farnsworth — Mansell D-15 test in the group of patients with PAON

Тесты / Tests	Наш тест / Our test		
D-15 test	Совпадающие «+». 71 глаз / Coinciding «+». 71 eyes	Наш тест «+» D-15 test «-». 23 глаза / Our test «+» D-15 test «-». 23 eyes	Чувствительность D-15 test 75,5 % / Sensitivity of D-15 test 75.5 %
	Наш тест «-» D-15 test «+». 3 глаза / Our test «-» D-15 test «+». 3 eyes	Совпадающие «-». 7 глаз / Coinciding «-». 7 eyes	Специфичность D-15 test 70 % / Specificity of D-15 test 70 %
	Чувствительность нашего теста 95,9 % / Sensitivity of our test 95.9 %	Специфичность нашего теста 76,7 % / Specificity of our test 76.7 %	Общее число глаз 104 / Total number of eyes 104

Примечание: «+» — случаи выявленных нарушений цветового зрения, «-» — случаи невыявленных нарушений цветового зрения.
 Note: «+» — cases of detected color vision deficiency, «-» — cases of undetected color vision deficiency.

**Рис. 8.** Процентное соотношение количества ошибок восприятия цветовых тонов у обследуемых контрольной группы при исследовании: А) лучше видящего глаза (количество глаз $n = 116$), Б) хуже видящего глаза ($n = 116$)**Fig. 8.** Percentage ratio of the number of errors in the perception of color tones in the subjects of the control group in the study: А) better seeing eye (number of eyes $n = 116$), Б) worse seeing eye ($n = 116$)**Рис. 9.** Процентное соотношение количества ошибок восприятия цветовых тонов у пациентов с ЧАЗН при исследовании: А) лучше видящего глаза (количество глаз $n = 55$), Б) хуже видящего глаза ($n = 49$)**Fig. 9.** Percentage ratio of the number of errors in the perception of color tones in patients with PAON in the study: А) better seeing eye (number of eyes $n = 55$), Б) worse seeing eye ($n = 49$)

нарушения цветовосприятия, выявленные обоими способами, представляли собой 1–2 ошибки на 12 градусов при определении цветовых тонов нашим способом и 1–2 ошибки ранжировки соседних фишек при выполнении теста D-15. Более значимые ошибки в восприятии цветовых тонов выявлялись обоими способами у 10 человек (7 мужчин и 3 женщины), что составляло 8,6 % от количества обследуемых.

Следует подчеркнуть, что согласно правилам оценки теста D-15, приведенным в других работах, допускается 1–2 ошибки при ранжировке соседних фишек нормальными трихроматами, а нарушения цветового зрения фиксируют в случае более двух ошибок в ранжировке и/или в случае, если «сдвиг» составляет более одной фишки [19, 20, 23]. При таком подходе наши результаты сопоставимы с данными других авторов, сообщающих о 2,2–8,3 % случаев выявления нарушений цветового зрения в группе контроля в отсутствие патологии глазного дна [10, 11, 17, 18, 23–27]. Кроме того, отмечают более высокую частоту выявления нарушений цветовосприятия среди мужчин, что также согласуется с нашими данными [23–25].

Чувствительность и специфичность нашего метода определяли в общей группе обследуемых детей по методу Байеса для условных вероятностей. Чувствительность вычисляли по формуле $Ч = ИП / (ИП + ЛО) \times 100 \%$, где Ч — чувствительность, ИП — истинно положительный результат, ЛО — ложноотрицательный результат. Специфичность вычисляли по формуле $С = ИО / (ИО + ЛП) \times 100 \%$,

где С — специфичность, ИО — истинно отрицательный результат, ЛП — ложноположительный результат. Результаты анализа представлены в таблицах 2 и 3.

Анализируя представленные данные, следует отметить высокую чувствительность и специфичность нашего способа оценки цветовосприятия в сравнении с классическим тестом D-15 в обеих исследуемых группах. При этом чувствительность нашего способа (86,7 % в контрольной группе и 95,97 % в группе пациентов с ЧАЗН) превышала аналогичный показатель теста D-15 (61,9 % в контрольной группе и 75,5 % в группе пациентов с ЧАЗН) ($p < 0,05$). Специфичность обоих способов оценки цветовосприятия была сопоставима в обеих группах ($p > 0,05$).

Таким образом, преимуществами нашего теста являются доступность и простота использования, более короткое время исследования (1–2 минуты против 10 в тесте D-15) и возможность не только качественной, но и количественной оценки нарушений цветовосприятия у детей и взрослых пациентов с ЧАЗН.

ВЫВОДЫ

1. В сравнении с классическим тестом Фарнsworth — Манселла D-15, разработанный нами способ при аналогичной специфичности демонстрирует более высокую чувствительность, позволяя эффективно диагностировать спектральные (тоновые) нарушения цветовосприятия при минимальной затратности времени (2 минуты)

на амбулаторном приеме и предоставить полноценную информацию о выраженности этих нарушений (суммарная ошибка восприятия цветовых тонов).

2. Результаты оценки цветового зрения с помощью разработанного нами способа демонстрируют 90 % частоту нарушений цветовосприятия всех тонов разной степени выраженности с небольшим преобладанием нарушений восприятия красного, зеленого и синего у пациентов с ЧАЗН.

3. Количественная оценка нарушений цветового зрения с помощью разработанного нами способа демонстрирует достоверно более высокие показатели суммарной ошибки восприятия цветовых тонов у пациентов с ЧАЗН ($35,6 \pm 3,2$ градуса для лучше видящего глаза и $39,9 \pm 3,3$ градуса для хуже видящего глаза) по сравнению с контрольной группой ($6,2 \pm 1,1$ градуса для лучше видящего глаза и $7,5 \pm 1,3$ градуса для хуже видящего глаза).

4. Выраженность нарушений цветовосприятия у пациентов с ЧАЗН не связана с возрастом, но обратно коррелирует с остротой зрения ($r = -0,53$, $p < 0,001$ для лучше видящего глаза и $r = -0,38$, $p = 0,007$ для хуже видящего глаза).

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Рычкова С.И. — участие в сборе и статистической обработке материала, подготовка иллюстраций и текста;
Лихванцева В.Г. — обсуждение результатов, редактирование текста;
Сандимиров Р.И. — участие в сборе и статистической обработке материала, подготовка иллюстраций, поиск литературы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Федорова СН, Белова ОВ. Структура и причины врожденных атрофий зрительного нерва в Хабаровском крае. Вестник Оренбургского государственного университета. 2004;S(38):225–227.
Fedorova SN, Belova OV. Structure and causes of congenital atrophy of the optic nerve in the Khabarovsk territory. Annals of Orenburg State University. 2004;S(38):225–227 (In Russ.).
- Закирова ГЗ, Миннегалиева АЗ. Хирургическое лечение атрофии зрительного нерва у детей: методики, эффективность. Тихоокеанский медицинский журнал. 2021;3(85):67–70.
Zakirova GZ, Minnegalieva AZ. Surgical treatment of optic nerve atrophy in children: methods, effectiveness. Pacific Medical Journal. 2021;3(85):67–70 (In Russ.).
- Аветисов СЭ, Егоров ЕА, Мошетова ЛК. Офтальмология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 944 с.
Avetisov SE, Egorov EA, Moshetova LK. Ophthalmology: national guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 944 p. (In Russ.).
- Brodsky MC. Optic atrophy in children. Pediatric Neuro-Ophthalmology. N.Y.: Springer; 2016. 199 p.
- Turan KE, Sekeroglu HT, Koc I, Sanac AS. Bilateral optic disc pathologies as an accompanying feature of comitant strabismus in children. International Ophthalmology. 2018;38(2):425–428. doi: 10.1007/s10792-017-0474-x.
- Егорова ТС. Значение индивидуальной программы реабилитации (абилитации) для детей — инвалидов по зрению. Российский офтальмологический журнал. 2018;11(1):67–73.
Egorova TS. The importance of an individual rehabilitation program (habilitation) for visually impaired children. Russian ophthalmological journal. 2018;11(1):67–73 (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-1-67-73.
- Пономарчук АВ, Храменко НИ. Цветослабость при врожденных нарушениях цветоощущения различной степени тяжести. Офтальмологический журнал. 2018;4:39–43.
Ponomarchuk AV, Khramenko NI. Color weakness in congenital color perception disorders of varying severity. Journal of Ophthalmology (Ukraine). 2018;4:39–43 (In Russ.).
- Аветисов СЭ, Кашченко ТП, Шамшинова АМ. Зрительные функции и их коррекция у детей: руководство для врачей. М.: Медицина; 2005. 872 с.
Avetisov SE, Kashchenko TP, Shamshinova AM. Visual functions and their correction in children: A guide for doctors. Moscow: Medicine; 2005. 872 p. (In Russ.).
- Kuriki I. Emergence and separation of color categories: an NIRS study in prelingual infants and a k-means analysis on Japanese color-naming data. Current Opinion in Behavioral Sciences. 2019;30:21–27. doi: 10.1016/j.cobeha.2019.04.012.
- Tang T. ColourSpot, a novel gamified tablet-based test for accurate diagnosis of color vision deficiency in young children. Behavior Research Methods. 2021;1–13. doi: 10.3758/s13428-021-01622-5.
- Kerber KL. Testing Color Vision in Children. The Pediatric Eye Exam Quick Reference Guide. IGI Global; 2022. 378 p. doi: 10.4018/978-1-7998-8044-8.ch002.
- Agarwal A. Colour vision standards: Past, present, and future. Indian Journal of Aerospace Medicine. 2020; 64(2):93–99. doi: 10.25259/IJASM_44_2020.
- Рабкин ЕБ. Полихроматические таблицы для исследования цветоощущения. М.: Медицина; 1971. 72 с.
Rabkin EB. Polychromatic tables for the study of color perception. Moscow: Medicine; 1971. 72 p. (In Russ.).
- Ishihara S. Tests for Colour Blindness. Tokyo, Japan: Kanehara Shupper Co. Ltd.; 1972.
- Ngente Z. Prevalence of color vision anomalies among dental professionals. Middle East African Journal of Ophthalmology. 2021;28(3):169–173. doi: 10.4103/meajo.meajo_529_20.
- Lombu F, Panggabean E. Building Systems Testing Method Using Ishihara Color Blindness. Journal of Computer Networks, Architecture and High Performance Computing. 2020;2(2):218–221.
- Neitz M., Neitz J. A new mass screening test for color-vision deficiencies in children. Color Research & Application. 2001;26(S1):S239–S249. doi: 10.1002/1520-6378(2001)26:1+<aid-col51>3.0.co;2-l.
- Макаров ИА. Распространенность наследственных нарушений цветовосприятия. Офтальмология. 2020;17(3):414–421.
Makarov IA. Prevalence of hereditary color perception disorders. Ophthalmology in Russia 2020;17(3):414–421 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2020-3-414-421.
- Farnsworth D. The Farnsworth-Munsell 100-Hue and Dichotomous Tests for Color Vision. Journal of the Optical Society of America. 1943;33(10):568–578. doi: 10.1364/JOSA.33.000568.
- Farnsworth D. The Farnsworth Dichotomous Test for Color Blindness, Panel D-15 Manual. New York: The Psychological Corporation; 1947.
- Доброхотова ТА, Брагина НН. Функциональные асимметрии человека. М.: Медицина; 1988.
Dobrokhotova TA, Bragina NN. Human functional asymmetries. Moscow: Medicine; 1988 (In Russ.).
- Рычкова СИ, Лихванцева ВГ, Сандимиров РИ. Латеральные фенотипы у детей с офтальмопатологией. Офтальмология. 2022;19(3):617–623.
Rychkova SI, Likhvantseva VG, Sandimirov RI. Lateral phenotypes in children with

С.И. Рычкова, В.Г. Лихванцева, Р.И. Сандимиров

Контактная информация: Рычкова Светлана Игоревна lana.rych@mail.ru

Результаты количественной и качественной оценки цветового зрения у пациентов...

- ophthalmopathology. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(3):617–623 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2022-3-617-623.
23. Shrestha RK, Shrestha GS. Assessment of color vision among school children: a comparative study between the Ishihara test and the farnsworth D-15 test. *J Nepal Med Assoc*. 2015;53(200):266–269.
 24. Shrestha RK, Joshi MR, Shakya S, Ghising R. Color vision defects in school going children. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2010;50:264–266.
 25. Kim HB, Lee SY, Choe JK. The incidence of congenital color deficiency among Koreans. *J Korean Med Sci*. 1989;4:117–120. doi: 10.3346/jkms.1989.4.3.117.
 26. Zein ZA. Gene frequency and type of color blindness in Ethiopians. *Ethiop Med J*. 1990; 28:73–75.
 27. Birch J. Pass rates for the Farnsworth D15 colour vision test. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2008;28(3):259–264. doi: 10.1111/j.1475-1313.2008.00566.x.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУН «Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича»
Российской академии наук
ФГБУ Государственный научный центр «Федеральный медицинский
биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального
медико-биологического агентства
Рычкова Светлана Игоревна
доктор медицинских наук, врач-офтальмолог, ведущий научный сотрудник
лаборатории «Зрительные системы»; доцент кафедры «Глазные болезни»
Большой Каретный переулок, 19, Москва, 127051, Российская Федерация
ул. Гамалеи, 15, Москва, 123098, Российская Федерация

ФПК «Академия постдипломного образования» ФГБУ «Федеральный
научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства
Лихванцева Вера Геннадьевна
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры «Офтальмология»
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125310, Российская Федерация

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский
университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
Сандимиров Роман Игоревич
студент
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Kharkevich Institute for Information Transmission Problems of RAS
A.I. Burnazyan Federal Biophysical Center of Federal Medical and Biological Agency
Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center
for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical
and Biological Agency
Rychkova Svetlana I.
MD, ophthalmologist, leading researcher of the laboratory of the “Visual system”;
lecturer of the Department of “Eye diseases”
Bolshoy Karetny lane, 19, Moscow, 127051, Russian Federation
Gamalei str., 15, Moscow, 123098, Russian Federation

Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center
for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of Federal Medical
and Biological Agency of Russia
Likhvantseva Vera G.
MD, Professor of the Department of ophthalmology
Volokolamskoe highway, 91, Moscow, 125310, Russian Federation

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Sandimirov Roman I.
student
Ostrovityanova str., 1 Moscow, 117997, Russian Federation

Хирургическое лечение катаракты при синдроме Фогта — Коянаги — Харада (клиническое наблюдение)



И.Ю. Разумова



А.С. Стоюхина



Л. Алхарки



Е.Н. Коробов



Е.Д. Хачатурова

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):162–166

В статье описывается клинический случай синдрома Фогта — Коянаги — Харада с офтальмологической картиной двустороннего гранулематозного панuveита и воронкообразной серозной отслойкой сетчатки, осложненной катарактой, с клиническими проявлениями в виде алопеции и полиоза, а также приведены результаты проведенной фактоэмульсификации с имплантацией ИОЛ.

Ключевые слова: синдром Фогта — Коянаги — Харада, фактоэмульсификация катаракты, имплантация ИОЛ, экссудативная отслойка сетчатки, увеит

Для цитирования: Разумова И.Ю., Стоюхина А.С., Алхарки Л., Коробов Е.Н., Хачатурова Е.Д. Хирургическое лечение катаракты при синдроме Фогта — Коянаги — Харада (клиническое наблюдение). *Офтальмология*. 2024;21(1):162–166. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-162-166>

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

Конфликт интересов отсутствует.

Cataract Surgery in Vogt — Koyanagi — Harada Syndrome (Clinical Case)

I.Yu. Razumova, A.S. Stoyukhina, L. Alharki, E.N. Korobov, E.D. Khachaturova

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

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):162–166

The article describes a clinical case of the Vogt — Koyanagi — Harada syndrome with an ophthalmic manifestations: bilateral granulomatous panuveitis with funnel-shaped serous retinal detachment complicated by cataracts, clinical manifestations in the form of alopecia and poliosis, as well as the results of phacoemulsification with IOL implantation.

Keywords: Vogt — Koyanagi — Harada syndrome, phacoemulsification, IOL implantation, exudative retinal detachment, uveitis

For citation: Razumova I.Yu., Stoyukhina A.S., Alharki L., Korobov E.N., Khachaturova E.D. Cataract surgery in Vogt — Koyanagi — Harada syndrome (Clinical Case). *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):162–166. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-162-166>

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

There is no conflict of interests.



И.Ю. Разумова, А.С. Стоюхина, Л. Алхарки, Е.Н. Коробов, Е.Д. Хачатурова

Контактная информация: Разумова Ирина Юрьевна torazumova@gmail.com

Хирургическое лечение катаракты при синдроме Фогта — Коянаги — Харада...

Синдром Фогта — Коянаги — Харада (СФКХ) — увеоэнцефаломенингеальный синдром — редкое заболевание, относящееся к группе аутоиммунных полигенных органоспецифических и неорганоспецифических системных заболеваний. Синдром был впервые описан A. Vogt в 1906 году, а в 1928 и 1929 гг. дополнен E. Harada и Y. Kawanagi. Для СФКХ характерны явления менингоэнцефалита, двустороннее поражение глаз, временное нарушение слуха (дизакузия), очаговая депигментация кожи (витилиго), локальное поседение волос и ресниц (полиоз), а также выпадение волос (алопеция) [1, 2]. Заболевание поражает представителей народов с выраженной пигментацией: азиатского, индийского, индийского происхождения или европейцев со смуглой кожей и темными волосами с предрасполагающим генетическим фоном. Доказано, что клинические проявления СФКХ обусловлены Т-лимфоцитарно-опосредованным ответом, направленным против антигенов, ассоциированных с меланоцитами в органах-мишенях. Наряду с Т-лимфоцитами центральную роль в развитии и распространении ряда аутоиммунных заболеваний играют аутореактивные В-клетки [3].

J. Xu и соавт. в 2021 году при исследовании внутриглазной жидкости с помощью сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии у больных с СФКХ и болезнью Бехчета показали, что метаболизм аминокислот, а также 2 жирных кислот (пальмитиновой и олеиновой) может быть вовлечен в патогенез данных заболеваний [4].

Одним из основных симптомов СФКХ является поражение глаз, которое проявляется тяжелым двусторонним гранулематозным панувеитом, хориоидальным васкулитом с множественными округлыми пигментированными участками в заднем полюсе и равномерно рассеянными по периферии глазного дна [3, 5–9].

В острый период в хориоиде развивается не некротизирующее гранулематозное воспаление с периферической диффузной обильной лимфоцитарной инфильтрацией, окружающей скопления многоядерных гигантских

и эпителиоидных клеток, содержащих гранулы меланина, что приводит к утолщению хориоидеи [10].

Воспалительный процесс носит рецидивирующий характер и в остром периоде осложняется серозной отслойкой сетчатки, образованием круговой задней синехии с развитием в последующем осложненной катаракты и вторичной глаукомы. По данным ряда авторов, менингеальные симптомы могут проявляться незначительно, а остальные вышеперечисленные симптомы — присутствовать не полностью и варьировать в различных сочетаниях [3, 5–9].

Представленное описание клинического наблюдения касается результатов хирургического лечения катаракты при СФКХ.

Больная Г., 56 лет, азербайджанка по национальности, проживающая в Тульской области, обратилась в ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова» с жалобами на резкое снижение зрения обоих глаз. При обследовании острота зрения обоих глаз — движения руки у лица, внутриглазное давление в пределах нормальных значений. Биомикроскопически на обоих глазах отмечена выраженная смешанная инъекция, «запотелость» эндотелия роговицы с множественными гранулематозными крупными преципитатами, эффект Тиндаля влаги передней камеры, субатрофия радужки с грубыми круговыми задними синехиями, а также умеренные помутнения хрусталика во всех слоях, препятствующие детальному осмотру глазного дна. При проведении ультразвукового исследования (В-сканирование) на обоих глазах была выявлена деструкция и клеточная инфильтрация стекловидного тела, утолщение хориоидеи (до 2,4 мм), а также серозная V-образная отслойка сетчатки (рис. 1). По результатам обследования был поставлен следующий диагноз: двусторонний гранулематозный панувеит неясной этиологии, серозная отслойка сетчатки, незрелая катаракта.

С целью купирования воспалительного процесса больной была назначена комплексная противовоспалительная терапия, включающая парабулбарные инъекции бетаметазона натрия фосфата (всего 3 инъекции с интервалом 7 дней), инстилляций дексаметазона 0,1% (3 раза в день), нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) (бромфенак 0,09% 1 раз в день) и мидриатика (фенилэфрина гидрохлорид + тропикамид 0,8% 3 раза в день). Кроме того, перорально был назначен системный НПВП (Мелоксикам 15 мг в день). Через 3 недели в результате проведенной противовоспалительной терапии отмечена положительная динамика в виде повышения остроты зрения обоих глаз до 0,4. Однако в этот же период времени пациентка отметила обильное выпадение волос: при визуальном осмотре имели место значительные участки облысения головы (алопеция) и односторонняя частичная депигментация брови и ресниц верхнего века слева (полиоз) (рис. 2, 3). При биомикроскопии обоих глаз передний отрезок глаза

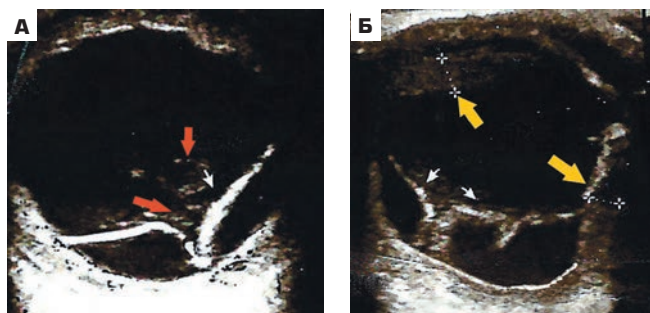


Рис. 1. УЗИ правого (А) и левого (Б) глаза. Стрелки: белые — серозная отслойка сетчатки, красные — воспалительные элементы (взвесь в стекловидном теле), желтые — утолщенная хориоида

Fig. 1. Ultrasound of right (A) and left (B) eyes. Arrows: white — serous retinal detachment, red — inflammatory elements (suspension in the vitreous body), yellow — thickened choroid



Рис. 2. Частичная алопеция

Fig. 2. Partial alopecia



Рис. 3. Полиоз ресниц и брови

Fig. 3. Eyelashes and eyebrow polyosis

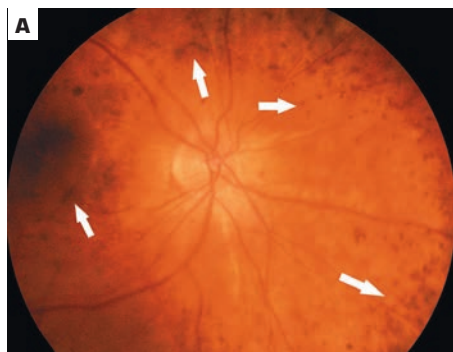


Рис. 4. Фото глазного дна правого (А) и левого (Б) глаза после фактоэмульсификации. Стрелки — скопления пигмента

Fig. 4. Fundus photo of right (A) left (B) eyes after phacoemulsification. Arrows — pigment foci

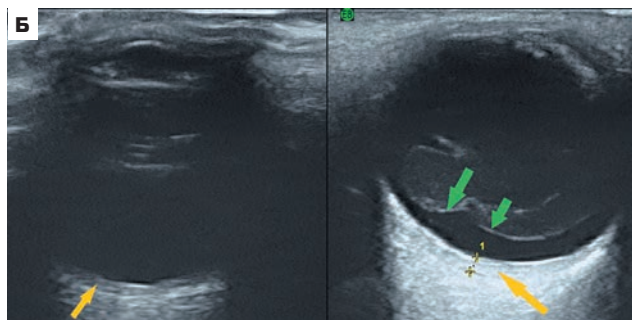
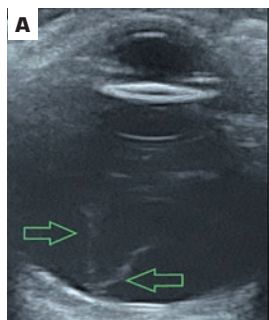


Рис. 5. УЗИ правого (А) и левого (Б) глаза после фактоэмульсификации. Стрелки: зеленые — ЗОСТ, желтые — утолщенная хориоида

Fig. 5. Ultrasound of right (A) and left (B) eyes after phacoemulsification. Arrows: green — posterior vitreous detachment, yellow — thickened choroid.

спокоен, инъекция глазного яблока и «запотелость» роговицы отсутствовали, преципитаты резорбировались, феномен Тиндаля отсутствовал, задние синехии частично «разорвались».

При офтальмоскопии обоих глаз: рефлекс глазного дна розовый, значительные деструктивные изменения в стекловидном теле, отслойка задней гиаловидной мембраны, диск зрительного нерва монотонный, сосудистый пучок в центре. Сетчатка прилегла, в макулярной области имеются дистрофические изменения, по всей периферии множественные пигментированные очажки. Остальные детали глазного дна оставались за флером.

Учитывая острое начало заболевания, двусторонний характер поражения органа зрения в виде панuveита с серозной отслойкой сетчатки, наличие алопеции и полиоза, несмотря на отсутствие менингоэнцефальных симптомов, был поставлен предварительный диагноз СФКХ (неполная форма).

На фоне местной стероидной терапии наступила клиническая ремиссия увеита, спустя месяц после начала лечения последовательно с интервалом в 1 месяц была произведена фактоэмульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ на обоих глазах.

Оперативное вмешательство проводилось с применением малотравматичной техники под прикрытием местной и системной противовоспалительной терапии до и в течение 1 месяца после операции. Операция и ранний послеоперационный период прошли без осложнений.

В результате острота зрения правого повысилась до 0,9–1,0, левого глаза — до 0,8. ВГД сохранялось в пределах нормальных значений.

Через один месяц после операции при офтальмоскопии глазное дно обоих глаз за небольшим флером. ДЗН с четкими границами, сосудистый пучок в центре, в макулярной области и по всему глазному дну визуализировались пигментированные хориоидальные очажки (участки скопления хориоидального пигмента) (рис. 4а, б).

На В-сканогаммах имеются деструктивные изменения в стекловидном теле, сохраняющееся утолщение хориоидеи (до 1,2 мм) и задняя отслойка стекловидного тела (ЗОСТ) (рис. 5А, Б). Отмеченную в данном случае полную резорбцию экссудативной отслойки сетчатки на фоне инъекций бетаметазона натрия фосфата данные литературы подтверждают, поскольку местное применение стероидных препаратов наиболее эффективно у пациентов с СФКХ [11].

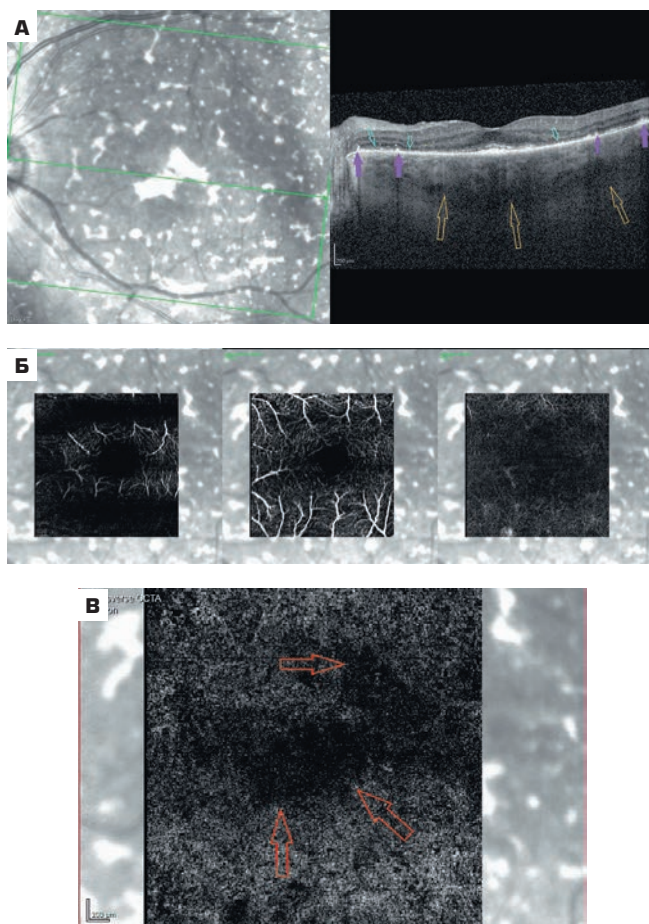


Рис. 6. ОКТ горизонтальный скан фовеа левого глаза (А) и ОКТ-ангиография левого глаза — сегментация на уровне поверхностного, глубокого капиллярного сплетения и аваскулярных слоев сетчатки (Б) и хориокапиллярного слоя (В). Стрелки: фиолетовые — гиперрефлективные очаги на уровне пигментного эпителия; желтые — утолщенная хориоидея; голубые — нарушение дифференцировки эллипсоидной зоны; красные — участки нарушения перфузии в хориокапиллярном слое

Fig. 6. OCT horizontal scan of left eye fovea (A) and OCT angiography of the left eye — segmentation at the level of the superficial, deep capillary plexus and avascular layers of the retina (B) and the choriocapillary layer (B). Arrows: purple — hyperreflective foci at the level of the pigment epithelium; yellow — thickened choroid; blue — impaired differentiation of the ellipsoid zone; red — areas of impaired perfusion in the choriocapillary layer

На оптической когерентной томографии (ОКТ) выявлены увеличение толщины хориоидеи субфовеолярно до 582 μm со ступенчатостью рисунка, гиперрефлективные очажки на уровне пигментного эпителия, нарушение дифференцировки эллипсоидной зоны (рис. 6А), что характерно для данного заболевания [12–14]. На ОКТ — ангиоретинальный сосудистый рисунок не изменен, на уровне хориокапилляров и крупных сосудов хориоидеи — ослабление сосудистого сигнала, который наиболее выражен в области фовеа и сверху парафовеолярно (рис. 6Б), что связывают с ослаблением циркуляции в хориокапиллярах за счет гранулематозной инфильтрации хориоидеи [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай относится к неполному СФКХ с отсутствием неврологической симптоматики и кожных проявлений. Доступность методов исследования, позволяющих визуализировать на глазном дне явные клинические признаки заболевания, помогла верифицировать ранее поставленный диагноз.

Хирургия увеальной катаракты сопряжена с риском экссудативных реакций, заражения зрачка, повышения внутриглазного давления, фиброза стекловидного тела, развития кистозного макулярного отека и вторичной катаракты. Однако использование современного метода факохирургии дало возможность минимизировать хирургическую травму, а применение местной и системной НПВП и стероидной терапии в пред- и послеоперационном периоде, а также стероидной терапии в отсроченном периоде позволило избежать рецидивирования воспалительного процесса [9, 16, 17]. От предложенных дальнейших консультаций невролога, ревматолога и иммунолога и специализированного обследования с целью назначения адекватного лечения в московской клинике пациентка отказалась, пожелав обратиться за помощью в клинику по месту жительства.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Разумова И.Ю. — научное редактирование, написание текста; Стоюхина А.С. — научное редактирование, написание текста; Алхарки Л. — оформление библиографии, написание текста; Коробов Е.Н. — оформление, техническое редактирование, подготовка иллюстраций; Хачатурова Е.Д. — подготовка иллюстраций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Шпак НИ, Федорова АН, Чуйко НР. Некоторые особенности синдрома Фогта-Койанаги-Харада. Офтальмологический журнал 1975;7:546–548. Shpak NI, Fedorova AN, Chuiko NR. Some features of the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Journal of Ophthalmology (Ukraine). 1975;7:546–548 (In Russ.).
- Fang W, Yang P. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome. Curr Eye Res. 2008;33(7):517–523. doi: 10.1080/02713680802233968.
- El Asrar AMA, Van Damme J, Struyf S, Opdenakker G. New perspectives on the immunopathogenesis and treatment of uveitis associated with Vogt-Koyanagi-Harada disease. Front Med (Lausanne). 2021;8:705796. doi: 10.3389/fmed. 2021. 705796.
- Xu J, Su G, Huang X, Chang R, Chen E, Ya Z, Cao Q, Kijlstra A, Yang P. Metabolic Analysis of Aqueous Humor identifies Aberrant Amino Acid and Fatty Acid Metabolism in Vogt-Koyanagi-Harada and Behçet Disease. Front Immunol. 2021;22:12587393. doi: 10.3389/fimmu.2021.587393.
- Yamaki K, Hara K, Sakuragi S. Application of revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease in Japanese patients. J. Jpn Ophthalmol. 2005;49:143–148. doi: 10.1007/s10384-004-0165-9.
- DaSilva FT, Damico FM, Marin ML, Goldberg AC, Hirata CE, Takiuti PH, Olivares E, Yamamoto JH. Revised diagnostic criteria for vogt-koyanagi-harada disease: considerations on the different disease categories. Am J Ophthalmol. 2009;147(2):339–345. doi: 10.1016/j.ajo.2008.08.034.
- Sugiura E. Some observations on uveitis in Japan with special reference to Vogt-Koyanagi-Harada and Behçet diseases. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 1976;80:464–470.
- Сорокин УЛ, Воронина НВ, Авраменко СЮ, Помыткина ТВ. Синдром Фогта-Коянаги-Харада (клинический случай). Вестник Офтальмологии. 2015; 131(3):90–98. Sorokin EL, Voronina NV, Avramenko SYu, Pomytкина NV. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome (clinical cases). Vestnik Oftalmologii. 2015;131(3):90–98 (In Russ.). doi: 10.17116/jftalma2015.131390-98.
- Ерохина УВ, Пупкова ТН, Ильина ЮЛ, Кальницкая ЕИ. Синдром Фогта-Коянаги-Харада. Клинический случай. Современные технологии в офтальмологии. 2017;5:48–51.

- Erochina EV, Pupkova TN, Ilyina YuL, Kalnitsaya EV. Vogt-Koyanagi-Harada. Clinical cases. Modern technologies in ophthalmology. 2017;5:48–51 (In Russ.).
10. Kim YH, Togloom A, Oh J. Correlation Between Hyperreflective Foci in the Choroid and Choroidal Discoloration in Vogt-Koyanagi-Harada Disease. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2022;63(9):27. doi: 10.1167/iops.63.9.27.
 11. Tabl AA, Elsayed MA, Tabl MA. Suprachoroidal triamcinolone acetate injection: a novel therapy for serous retinal detachment due to Vogt-Koyanagi-Harada disease. Eur J Ophthalmol. 2022;32(6):3482–3488. doi: 10.1177/11206721221085420.
 12. Ganesh SK, Mistry S, Nair N. Role of Swept source optical coherence tomography in management of acute Vogt-Koyanagi-Harada's disease. Indian J Ophthalmol. 2022;70(7):2458–2463. doi: 10.4103/ijo.IJO_1944_21.
 13. Das D, Bhola P, Rehman O. Commentary: Swept source optical coherence tomography: Nuances in Vogt-Koyanagi-Harada disease. Indian J Ophthalmol. 2022;70:2463–2464. doi: 10.4103/ijo.IJO_3128_21.
 14. Pham AT, Onghanseng N, Halim MS. Reflectance adaptive optics findings in a patient with Vogt-Koyanagi-Harada disease. Am J Ophthalmol Case Reports. 2022;27:101660. doi: 10.1016/j.ajoc.2022.101660.
 15. Fayed AE, Gerges TK. Optical coherence tomography angiography reveals paradoxically decreasing choroidal thickness and increasing blood flow in remitting Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. Retina. 2022;42(9):1788–1795. doi: 10.1097/IAE.0000000000003525.
 16. Rodrigues-Garcia A, Foster CS. Cataract Surgery in Patients with uveitis. Preoperative and surgical Considerations. In book: Difficulties in Cataract Surgery. 2018. doi: 10.5772/Interchopen.71031.
 17. Moshirfar M, Somani AN, Motlagh MN, Ronquillo YC. Management of Cataract in the Setting of Uveitis: a Review of the Current Literature. Curr. Opin. Ophthalmol. 2020;31(1):3–9. doi: 10.1097/ICU.0000000000000626.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»

Разумова Ирина Юрьевна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-2982-7418>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»

Стоюхина Алевтина Сергеевна

доктор медицинских наук, старший научный сотрудник
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-4517-0324>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»

Алхарки Лайс

кандидат медицинских наук, научный сотрудник
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-6791-4219>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»

Коробов Егор Николаевич

кандидат медицинских наук, научный сотрудник
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-3254-4451>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова»

Хачатурова Екатерина Денисовна

кандидат медицинских наук, научный сотрудник
ул. Россолимо, 11а, б, Москва, 119021, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-6194-2777>

ABOUT THE AUTHORS

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases

Razumova Irina Yu.

PhD, senior research officer

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-2982-7418>

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases

Stoyukhina Alevtina S.

MD, senior research officer

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4517-0324>

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases

Alharki Laeth

PhD, research officer

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6791-4219>

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases

Korobov Egor N.

PhD, research officer

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-3254-4451>

M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases

Khachaturova Ekaterina D.

PhD, junior research officer

Rossolimo str., 11A, B, Moscow, 119021, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6194-2777>

Классификационные признаки тяжелых стадий пролиферативной диабетической ретинопатии (клинические случаи)

А.С. Головин¹И.Г. Овечкин²А.Ф. Тешев³

¹ ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»
проспект Луначарского, 45, корп. 2, Санкт-Петербург, 19429, Российская Федерация

² Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр»
Федерального медико-биологического агентства России
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

³ ГБУЗ Республики Адыгея «Адыгейская республиканская клиническая больница»
ул. Жуковского, 4, Майкоп, Республика Адыгея, 385000, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):167–171

Цель: анализ клинических случаев, иллюстрирующих классификационные признаки тяжелых стадий пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР). **Пациенты и методы.** Представлены 3 клинических случая пациентов с ПДР, при которых офтальмоскопические признаки (по классификации Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, 1991) соответствовали тяжелой стадии ПДР (высокого риска 1, высокого риска 2) и далекозашедшей ПДР. Офтальмологический статус оценен с использованием стандартных методов на основе измерения максимально корригируемой остроты зрения вдаль, УЗИ (Opticon 2000, Италия), фоторегистрации глазного дна (Carl Zeiss Visucam 500, Германия) и оптической когерентной томографии макулярной области (томограф RTVue-100, Optovue, США). **Результаты и заключение.** Представленные клинические примеры обеспечивают врачу-офтальмологу более полное понимание клинической картины патологических изменений сетчатки при сахарном диабете, что, в конечном счете, должно повысить уровень диагностики как при первичном (предоперационном) осмотре, так и после проведения витрэктомии, а также выбор адекватной тактики хирургического вмешательства.

Ключевые слова: пролиферативная диабетическая ретинопатия, фоторегистрация глазного дна, оптическая когерентная томография

Для цитирования: Головин А.С., Овечкин И.Г., Тешев А.Ф. Классификационные признаки тяжелых стадий пролиферативной диабетической ретинопатии (клинические случаи). *Офтальмология*. 2024;21(1):167–171. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-167-171>

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

Конфликт интересов отсутствует.



Classification Features of Severe Stages of Proliferative Diabetic Retinopathy (Clinical Cases)

A.S. Golovin¹, I.G. Ovechkin², A.F. Teshev³

¹ Leningrad Regional Clinical Hospital
Lunacharskogo ave., 45/2, St. Petersburg, 19429, Russian Federation

² Academy of Postgraduate Education of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125371, Russian Federation

³ Adygea Republican Clinical Hospital, Maikop
Zhukovskogo str., 4, Maykop, Republic of Adygea, 385000, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):167–171

Purpose: analysis of clinical cases illustrating the classification features of severe stages of proliferative diabetic retinopathy (PDR). **Patient and methods.** Three clinical cases of PDR are presented, in which ophthalmoscopic signs (according to the classification of the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, 1991) corresponded to severe PDR (high risk 1, high risk 2) and advanced PDR. The ophthalmological status was assessed using standard methods based on measuring the best corrected distance visual acuity, performing ultrasound (Opticon 2000, Italy), photographic recording of the condition of the fundus (Carl Zeiss Visucam 500, Germany) and optical coherence tomography of the macular region (on an RTVue-100 tomograph, OptoVue, USA). **Results and conclusion.** The presented clinical examples will provide the ophthalmologist with a more complete understanding of the clinical picture of pathological changes in the retina in diabetes mellitus, which will ultimately increase the level of diagnosis and tactics of surgical intervention both during the initial (preoperative) examination and after vitrectomy.

Keywords: proliferative diabetic retinopathy, fundus photography, optical coherence tomography

For citation: Golovin A.S., Ovechkin I.G., Teshev A.F. Classification signs of severe stages of proliferative diabetic retinopathy (clinical cases). Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):167–171. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-167-171>

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) является одной из основных причин слепоты и слабовидения в трудоспособном возрасте [1, 2], что связано с возникающими многочисленными изменениями сосудов, гипоксией и хроническим воспалением сетчатки [3, 4]. Достаточно полный анализ существующих классификаций диабетической ретинопатии (ДР) и ПДР представлен в работе М.В. Будзинской и соавт. [5]. Ранее было предложено выделять непролиферативную, препролиферативную и пролиферативную ретинопатию, что позволило дифференцировать ДР по степени тяжести на основе патологических изменений на глазном дне, определяемых офтальмоскопически [цит. по 5]. С нашей точки зрения, применительно к ПДР наиболее полной представляется классификация ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, 1991), в соответствии с которой согласно конкретным офтальмоскопическим признакам выделяют непролиферативную ДР и ПДР со следующими стадиями: начальная, выраженная, тяжелая (высокого риска 1, высокого риска 2) и далекозашедшая (ДЗСПДР) [цит. по 5]. При этом наиболее характерными классификационными признаками являются следующие:

— при тяжелой (высокого риска 1, ТПДР-1) присутствует один из следующих признаков: преретинальная

или витреальная геморрагия площадью более 1,5 диска зрительного нерва (ДЗН); преретинальная или витреальная геморрагия площадью менее 1,5 ДЗН в сочетании с неоваскуляризацией сетчатки более половины площади ДЗН; преретинальная или витреальная геморрагия площадью менее 1,5 ДЗН в сочетании с неоваскуляризацией ДЗН менее трети его площади; неоваскуляризация ДЗН более трети его площади;

— при тяжелой (высокого риска 2, ТПДР-2) — неоваскуляризация ДЗН более трети его площади и преретинальная или витреальная геморрагия площадью более 1,5 ДЗН;

— при ДЗСПДР имеет место один или более следующих признаков: невозможность оценки площади неоваскуляризации; глазное дно офтальмоскопируется частично или полностью не офтальмоскопируется в заднем полюсе; преретинальная или витреальная геморрагия в заднем полюсе площадью более 4 ДЗН; ретиношизис в макулярной зоне.

Диагностика ПДР осуществляется на основе ряда методов, наиболее эффективными из которых признаются цветная фоторегистрация глазного дна и оптическая когерентная томография [6, 7].

Цель работы: анализ клинических случаев, иллюстрирующих классификационные признаки тяжелых стадий пролиферативной диабетической ретинопатии.

А.С. Головин, И.Г. Овечкин, А.Ф. Тешев

Контактная информация: Головин Александр Сергеевич asgolovin1982@gmail.com

Классификационные признаки тяжелых стадий пролиферативной диабетической ретинопатии...

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В данной статье представлены три клинических случая, иллюстрирующих наиболее характерные классификационные признаки ТПДР-1, ТПДР-2 и ДЗСПДР. Офтальмологический статус оценен с использованием стандартных методов на основе измерения максимально корригуемой остроты зрения вдаль (МКОЗ), УЗИ (Opticon 2000, Италия), фоторегистрации глазного дна (Carl Zeiss Visucam 500, Германия) и оптической когерентной томографии макулярной области (томограф RTVue-100, Optovue, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинический случай 1

Пациент К., 33 лет, в анамнезе сахарный диабет 1-го типа в течение 12 лет. Инсулинотерапия с момента выявления сахарного диабета. В анамнезе панретинальная лазерная коагуляция, однократная интравитреальная инъекция анти-VEGF-препарата на правом глазу. МКОЗ правого глаза — 0,3, левого глаза — 0,8. Диагноз: OD: ПДР тяжелая стадия (высокого риска 1) по классификации ETDRS. OS: непролиферативная диабетическая ретинопатия — начальная стадия по классификации ETDRS. Сопутствующий диагноз: диабетическая стопа. Классификационные признаки ПДР тяжелой стадии (высокого риска 1) представлены на рисунках 1, 2.

Клинический случай 2

Пациентка А., 49 лет, в анамнезе сахарный диабет 1-го типа в течение 29 лет. Инсулинотерапия с момента выявления сахарного диабета. В анамнезе панретинальная лазерная коагуляция на обоих глазах. Антиангиогенная терапия не проводилась. МКОЗ левого глаза — 0,1, правого глаза — 0,4. Диагноз: OS: пролиферативная диабетическая ретинопатия — тяжелая стадия (высокого риска 2) по классификации ETDRS. OD: непролиферативная диабетическая ретинопатия — выраженная стадия по классификации ETDRS. Сопутствующий диагноз: артериальная гипертензия II ст., полинейропатия. Классификационные признаки ПДР тяжелой стадии (высокого риска 2) представлены на рисунках 3, 4.

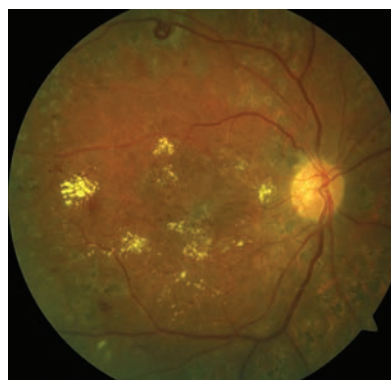


Рис. 1. Фундус-изображение правого глаза пациента К. Определяется неоваскуляризация ДЗН более трети его площади, что соответствует пролиферативной диабетической ретинопатии тяжелой стадии (высокого риска 1) по классификации ETDRS

Fig. 1. Patient K. Fundus image of the right eye. Neovascularization of the optic disc is detected in more than a third of its area, which corresponds to severe stage proliferative diabetic retinopathy (high risk 1) according to the ETDRS classification

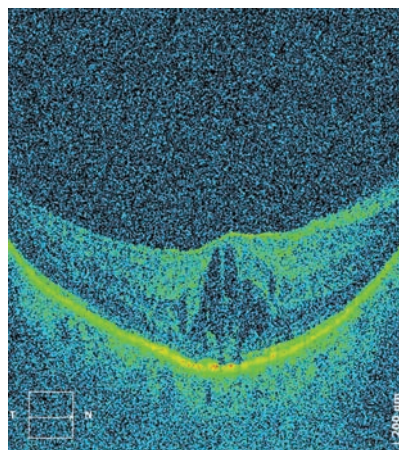


Рис. 2. Оптическая когерентная томография правого глаза пациента К. Определяется кистозный макулярный отек

Fig. 2. Patient K. Optical coherence tomography of the right eye of patient. Cystic macular edema

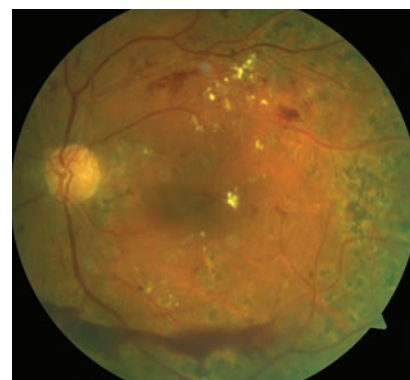


Рис. 3. Фундус-изображение левого глаза пациентки А. Определяются неоваскуляризация ДЗН более трети его площади и преретинальная геморрагия площадью более 1,5 ДЗН, соответствующая пролиферативной диабетической ретинопатии тяжелой стадии (высокого риска 2) по классификации ETDRS

Fig. 3. Patient A. Fundus image of the left eye. Neovascularization of the optic disc of more than a third of its area and preretinal hemorrhage with an area of more than 1.5 optic discs, corresponding to severe stage proliferative diabetic retinopathy (high risk 2) according to the ETDRS classification

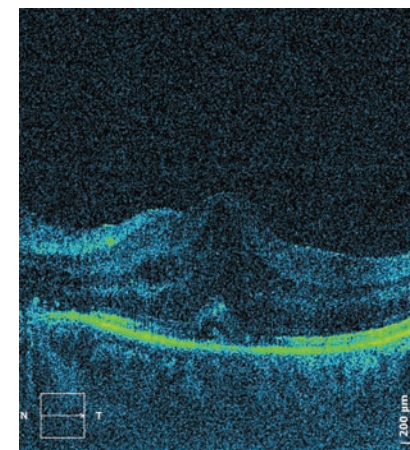


Рис. 4. Оптическая когерентная томография левого глаза пациентки А. Определяется выраженный макулярный отек

Fig. 4. Patient A. Optical coherence tomography of the left eye. Severe macular edema

Клинический случай 3

Пациент К., 28 лет, в анамнезе сахарный диабет 1-го типа в течение 10 лет. Инсулинотерапия с момента выявления сахарного диабета. Из анамнеза известно, что лазерная коагуляция сетчатки и антиангиогенная терапия на левом глазу не проводились. Витреоректомия на правом глазу по поводу пролиферативной диабетической ретинопатии в 2022 году. МКОЗ левого глаза — 0,08, правого глаза — 0,1. Диагноз: OS: пролиферативная диабетическая ретинопатия, далекозашедшая



Рис. 5. Фундус-изображение левого глаза пациента Н. Невозможно оценить площадь неоваскуляризации, определяется ретиношизис в макулярной области, что соответствует пролиферативной диабетической ретинопатии далекозашедшей стадии по классификации ETDRS

Fig. 5. Patient H. Fundus image of the left eye. It is impossible to assess the area of neovascularization; retinoschisis is determined in the macular area, which corresponds to advanced proliferative diabetic retinopathy according to the ETDRS classification

стадия по классификации ETDRS. OD: пролиферативная диабетическая ретинопатия, далекозашедшая стадия по классификации ETDRS, авитрия. Сопутствующий диагноз: артериальная гипертензия I ст., полинейропатия. Классификационные признаки ДЗСПДР представлены на рисунках 5, 6.

Обсуждая представленные клинические случаи, следует отметить, что обследование состояния зрения у пациентов с тяжелыми стадиями ПДР далеко не всегда представляется возможным в полном объеме из-за практически единственного количественного показателя (максимально корригируемая острота зрения) и (в ряде случаев) недостаточной визуализации глазного дна. В связи с этим одним из перспективных диагностических подходов в этих случаях представляется использование качественных показателей, оцениваемых врачом-офтальмологом по балльной шкале, отражающей выраженность патологических проявлений [8]. Наряду с этим у большинства пациентов с тяжелыми стадиями ПДР возникают характерные проявления психологического дистресса (психологические и тревожные расстройства, депрессия), что определяет практическую целесообразность исследования также «качества жизни», особенно с применением специальных опросников, позволяющих проводить оценку данного показателя при витреоретинальной патологии [9–12].

Что касается цветной фоторегистрации глазного дна, то необходимо подчеркнуть, что данный метод признается одним из передовых методов скрининга ДР.

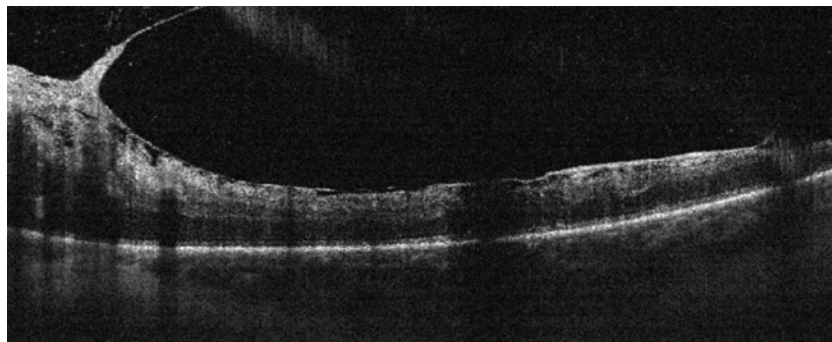


Рис. 6. Оптическая когерентная томография левого глаза пациента Н. Визуализируется зона ретиношизиса в области витреоретинальной тракции

Fig. 6. Patient H. Optical coherence tomography of the left eye. The zone of retinoschisis is visualized in the area of vitreoretinal traction

При этом благодаря современным возможностям (в рамках стандартной семипольной (S7F) области исследования) данный метод обеспечивает более точную оценку состояния глазного дна, так как количество и площадь очагов ДР достаточно хорошо коррелируют со степенью тяжести ДР [13–15]. В то же время классификационные признаки ДР и ПДР носят, как правило, качественный характер.

В связи с этим следует отметить, что в существующих специальных изданиях (атласы глазного дна) представлены преимущественно классификационные признаки ранних стадий патологических нарушений зрения при диабете (непролиферативная ДР, начальная, выраженная ПДР), что, по-видимому, связано с трудностями, касающимися отбора информативных клинических примеров при тяжелых стадиях ПДР вследствие недостаточной визуализации. При этом важно отметить, что развитие патологического процесса при ДР закономерно связано с изменением ведущих классификационных признаков (от микроаневризм, микрогеморрагий, интравитреальных микрососудистых аномалий до преретинальных или витреальных геморрагий, а также до неоваскуляризации ДЗН). С этой позиции представленные клинические примеры, с нашей точки зрения, могут обеспечить врачу-офтальмологу более полное понимание клинической картины выраженных патологических изменений сетчатки при сахарном диабете, что, в конечном счете, может повысить уровень диагностики как при первичном (предоперационном) осмотре, так и после проведения витрэктомии, а также способствовать адекватному выбору тактики хирургического вмешательства.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Головин А.С. — сбор клинического материала, научное редактирование;
Овечкин И.Г. — научное редактирование;
Моренко А.В. — сбор клинического материала, подготовка статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, Bikbov MM, Wang YX, Tang Y, Lu Y, Wong IY, Ting DSW, Tan GSW, Jonas JB, Sabanayagam C, Wong TY, Cheng CY. 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.
- Thomas RL, Halim S, Gurudas S, Sivaprasad S, Owens DR. 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 Nov;157:107840. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107840.
- Roy S, Kern TS, Song B, Stuebe C. Mechanistic Insights into Pathological Changes in the Diabetic Retina: Implications for Targeting Diabetic Retinopathy. *Am J Pathol*. 2017 Jan;187(1):9–19. doi: 10.1016/j.ajpath.2016.08.022.
- Stattin M, Haas AM, Ahmed D, Stolba U, Graf A, Krepler K, Ansari-Shahrezaei S. Detection rate of diabetic macular microaneurysms comparing dye-based angiography and optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*. 2020 Oct 1;10(1):16274. doi: 10.1038/s41598-020-73516-z.
- Будзинская МВ, Плюхова АА, Торопыгин СГ. Современный взгляд на лечение экссудативной формы возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(5):107–115. Budzinskaia MV, Pliukhova AA, Toropygin SG. Modern view on the treatment of wet-AMD patients. *Vestnik Oftalmologii*. 2019;135(5):107–115 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma2019135051107.
- Parravano M, De Geronimo D, Scarinci F, Querques L, Virgili G, Simonetti JM, Varano M, Bandello F, Querques G. Diabetic Microaneurysms Internal Reflectivity on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography Angiography Detection. *Am J Ophthalmol*. 2017 Jul;179:90–96. doi: 10.1016/j.ajo.2017.04.021.
- Querques G, Borrelli E, Battista M, Sacconi R, Bandello F. Optical coherence tomography angiography in diabetes: focus on microaneurysms. *Eye (Lond)*. 2021 Jan;35(1):142–148. doi: 10.1038/s41433-020-01173-7.
- Головин АС, Беликова ЕИ. Сравнительная качественная оценка тяжести диабетической ретинопатии у пациентов с III, IV и V, требующей гемодиализа, стадиями хронической почечной недостаточности. *Российский офтальмологический журнал*. 2022;15(4):18–22. Golovin AS, Belikova EI. A comparative qualitative assessment of the severity of diabetic retinopathy in patients with stages III, IV and V, requiring hemodialysis, of chronic renal insufficiency. *Russian Ophthalmological Journal*. 2022;15(4):18–22 (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2022-15-4-18-22.
- Roberts-Martínez Aguirre I, Rodríguez-Fernández P, González-Santos J, Aguirre-Juaristi N, Alonso-Santander N, Mielgo-Ayuso J, González-Bernal JJ. Exploring the Quality of Life Related to Health and Vision in a Group of Patients with Diabetic Retinopathy. *Healthcare (Basel)*. 2022 Jan 12;10(1):142. doi: 10.3390/healthcare10010142.
- Овечкин ИГ, Малышев АВ, Карапетов ГЮ, Аванесова ТА, Овечкин НИ. Методические основы для разработки подходов в оценке качества жизни у пациентов с различными видами витреоретинальной патологии. *Офтальмология*. 2015;12(4):75–79. Ovechkin IG, Malyshev AV, Karapetov GYu, Avanesova TA, Ovechkin NI. Main principles of the development of the life quality evaluation methods in the case of vitreoretinal pathology. *Ophthalmology in Russia*. 2015;12(4):75–79 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2015-4-75-79.
- Овечкин ИГ, Малышев АВ, Карапетов ГЮ, Аванесова ТА, Овечкин НИ, Юдин ВЕ. Сравнительная оценка эффективности различных методик оценки качества жизни у пациентов с витреоретинальной патологией. *Офтальмология*. 2016;13(4):265–272. Ovechkin IG, Malyshev AV, Karapetov GYu, Avanesova TA, Ovechkin NI, Yudin VE. Comparative Evaluation of the Different Assessment Methods of Life Quality in Patients with Vitreoretinal Pathology. *Ophthalmology in Russia*. 2016;13(4):265–272 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2016-4-265-272.
- Головин АС, Беликова ЕИ. 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. Golovin AS, Belikova EI. 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 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2022-4-746-752.
- Esmaeilkhanian H, Liu H, Fasih-Ahmed S, Gnanaraj R, Verma A, Oncel D, He Y, Nittala MG, Attiku Y, Kadamoto S, Corradetti G, Velaga SB, Tsui I, Prasad P, Li X, Jiang SC, Choudhry N, Jayadev C, Sadda S. The relationship of diabetic retinopathy severity scales with frequency and surface area of diabetic retinopathy lesions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023 Nov;261(11):3165–3176. doi: 10.1007/s00417-023-06145-7.
- Santos AR, Mendes L, Madeira MH, Marques IP, Tavares D, Figueira J, Lobo C, Cunha-Vaz J. Microaneurysm Turnover in Mild Non-Proliferative Diabetic Retinopathy is Associated with Progression and Development of Vision-Threatening Complications: A 5-Year Longitudinal Study. *J Clin Med*. 2021 May 15;10(10):2142. doi: 10.3390/jcm10102142.
- Santos AR, Mendes L, Madeira MH, Marques IP, Tavares D, Figueira J, Lobo C, Cunha-Vaz J. Microaneurysm Turnover in Mild Non-Proliferative Diabetic Retinopathy is Associated with Progression and Development of Vision-Threatening Complications: A 5-Year Longitudinal Study. *J Clin Med*. 2021 May 15;10(10):2142. doi: 10.3390/jcm10102142.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Академия постдипломного образования ФГБУ
«Федеральный научно-клинический центр» Федерального
медико-биологического агентства России
Овечкин Игорь Геннадьевич
доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии
Волоколамское шоссе, 91, Москва, 125371, Российская Федерация

ГБУЗ Республики Адыгея «Адыгейская республиканская
клиническая больница»
Тешев Адам Феликсович
заведующий офтальмологическим отделением
ул. Жуковского, 4, Майкоп, 385000, Республика Адыгея, Российская Федерация

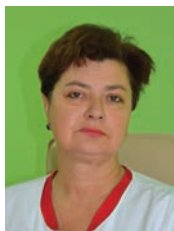
ABOUT THE AUTHORS

Leningrad Regional Clinical Hospital
Golovin Alexander S.
PhD, head of the Ophthalmology department
Lunacharskogo ave., 4/2, St. Petersburg, 194291,
Russian Federation

Academy of Postgraduate Education Federal Scientific
Center of FMBA of Russia
Ovechkin Igor G.
MD, Professor, Professor of Department of ophthalmology
Volokolamskoye highway, 91, Moscow, 125371,
Russian Federation

Adygea Republican Clinical Hospital
Teshev Adam F.
head of the Ophthalmology department
Zhukovskogo str., 4, Maykop, 385000, Republic of Adygea,
Russian Federation

Современные подходы в диагностике и лечении поражений роговицы у детей. Клинический случай



Е.Ю. Маркова



А.Е. Никитина



Д.Я. Наврузалиева



Д.Ю. Майчук

А.В. Головин, М.Р. Таевере

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

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):172–177

Цель: представить результаты успешного лечения пациентки с поражением роговицы, вызванным *Acanthamoeba spp.*, получавшей длительное консервативное лечение. **Методы.** В МНТК МГ был направлен ребенок с язвой роговицы смешанной этиологии в анамнезе, у которого имело место ношение ортокератологических линз, а также длительное малоэффективное лечение в стационарах Москвы. Пациентке было проведено полное офтальмологическое обследование, в том числе конфокальная микроскопия. **Результаты.** Состояние глаза ребенка было крайне тяжелым, в центральной зоне роговицы на глубине 113–149 мкм обнаружены гомогенно окрашенная, способная к переходу в торофизоид «живая» и запустевшие и разрушившиеся, дегенерировавшие «мертвые» цисты *Acanthamoeba spp.* Наряду с проведением интенсивного консервативного лечения с катетеризацией ретробульбарного пространства и введением препаратов в ирригационную систему двукратно проведен УФ-кросслинкинг роговичного коллагена. **Заключение.** Лечение по предложенной методике позволило получить хорошие результаты: корнеальный синдром купировался, достигнута полная эпителизация роговичного дефекта, исчез отек роговицы и наступила ремиссия увеита. По данным конфокальной микроскопии рост микрофлоры, а также цист акантамебы отсутствует.

Ключевые слова: язва роговицы, иридоциклит, акантамеба, конфокальная микроскопия, ретробульбарная катетеризация, УФ-кросслинкинг

Для цитирования: Маркова Е.Ю., Никитина А.Е., Наврузалиева Д.Я., Головин А.В., Майчук Д.Ю., Таевере М.Р. Современные подходы в диагностике и лечении поражений роговицы у детей. Клинический случай. *Офтальмология*. 2024;21(1):172–177. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-172-177>

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

Конфликт интересов отсутствует.



Modern Approaches in the Diagnosis and Treatment of Corneal Lesions in Children. Clinical Case

E.Yu. Markova, A.E. Nikitina, D.Ya. Navruzaliev, D.Yu. Maychuk, A.V. Golovin, M.R. Taevere

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of the Russian Ministry of Health, Moscow
Beskudnikovskiy blvd, 59A, Moscow, 127486, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):172–177

Objective. To present the results of successful treatment of a patient with corneal lesions caused by *Acanthamoeba* spp. receiving long-term conservative treatment. **Methods.** A child with corneal ulcer of mixed etiology with a history of wearing orthokeratology lenses and long-term ineffective treatment in Moscow hospitals was referred to Moscow in S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. The patient underwent a complete ophthalmological examination, including confocal microscopy. **Results.** The condition of the child's eye was extremely severe, live and dead cysts of *Acanthamoeba* spp were found in the central zone of the cornea at the depth of 113–149 μm . Along with intensive conservative treatment with catheterisation of the retrobulbar space and introduction of drugs into the irrigation system, UV corneal crosslinking was performed twice. **Conclusion.** Treatment according to the proposed method allowed to achieve excellent results: there was no corneal syndrome, complete epithelialisation of the corneal defect, disappearance of corneal edema and remission of uveitis manifestations. According to the data of confocal microscopy there is no growth of microflora and *acanthamoeba* cysts.

Keywords: corneal ulcer, iridocyclitis, *acanthamoeba*, confocal microscopy, retrobulbar catheterisation, UV crosslinking

For citation: Markova E.Yu., Nikitina A.E., Navruzaliev D.Ya., Maychuk D.Yu., Golovin A.V., Taevere M.R. Modern Approaches in the Diagnosis and Treatment of Corneal Lesions in Children. Clinical Case. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):172–177. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-172-177>

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

There is no conflict of interests.

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным литературы, язва роговицы у детей — тяжелое инвалидизирующее состояние, приводящее к полной слепоте, в 23–25 % случаев осложняющееся токсико-аллергическими реакциями, присоединением вторичной инфекции, гипопионом, десцеметоцеле, эндофтальмитом и угрозой перфорации роговицы. Такое состояние в 17 % заканчивается энуклеацией, в 8 — анатомической гибелью глаза. На этапе постановки диагноза и выяснения этиологии заболевания специалисту необходимо тщательное изучение анамнеза и клинической картины. У детей, которые используют контактные линзы, поражение роговицы может представлять особую опасность. В связи с этим родители должны быть осведомлены о необходимости комплаенса при использовании контактных линз и необходимости регулярного наблюдения у офтальмолога.

Лечение язвы роговицы акантамебной этиологии у детей представляет собой большую проблему, так как на данный момент отсутствуют достаточные данные о безопасности и эффективности консервативного лечения этого заболевания. До недавнего времени единственным способом лечения язвы роговицы являлась хирургическая процедура — кератопластика [1]. Однако при воспалительном поражении роговицы, осложненном микст-инфекцией, риск осложнений при трансплантации роговицы у детей крайне высок, включая возникновение рецидива акантамебной этиологии на трансплантате и низкую вероятность прозрачного

приживления трансплантата. Развитие и внедрение в детскую офтальмологию современных методов лечения и диагностики повышает качество лечения, расширяет показания к проведению тех или иных методик и круг потенциальных пациентов, включая детей [2].

В настоящее время используется лечение акантамебной язвы роговицы методом модифицированного кросслинкинга роговичного коллагена [3]. Модифицированный кросслиндинг роговичного коллагена с использованием ультрафиолетового излучения — эффективный метод в лечении тяжелых поражений роговицы. Антибактериальный эффект данной методики обусловлен комбинированным действием рибофлавина и ультрафиолетового излучения [4]. При фотоактивации рибофлавина проявляет антимикробный эффект в результате высвобождения активных форм кислорода, воздействующих на нуклеиновые кислоты и клеточные мембраны микроорганизмов [5–9]. Ультрафиолетовое излучение, в свою очередь, также обладает выраженным антимикробным действием, повреждая ДНК и РНК микроорганизмов, препятствуя их размножению [10–12].

Кросслиндинг роговичного коллагена при язвенном поражении роговицы включает деэпителизацию роговицы над зоной инфильтрата с захватом 1-мм зоны прозрачной роговицы вокруг него, затем проведение попеременных инстилляций раствора фотосенсибилизатора — 20 % декстрана с 0,1 % раствором рибофлавина в течение 30 минут и поочередное закапывание растворов лекарственных препаратов: антисептиков,

E.Yu. Markova, A.E. Nikitina, D.Ya. Navruzaliev, D.Yu. Maychuk, A.V. Golovin, M.R. Taevere

Contact information: Nikitina Anastasia E. anastasiak2403@gmail.com

Modern Approaches in the Diagnosis and Treatment of Corneal Lesions in Children. Clinical case

антибиотика широкого спектра действия, противогрибкового средства. Далее на зону инфильтрата воздействуют ультрафиолетовым излучением ((UV-X 2000 Avedro, США) с длиной волны 355–375 нм, плотностью мощности 9,0 мВт/см² в течение 10 минут [12, 13]. По завершении операции выполняют субконъюнктивальную инъекцию Дексазона 0,3 мл и накладывают монокулярную асептическую повязку, ретробульбарно устанавливают катетер на 7 дней для введения лекарственных препаратов из группы глюкокортикостероидов, ангиопротекторов, антибактериальных препаратов с целью купирования воспалительного процесса в увеальном тракте.

Параллельно с этим в конъюнктивальный мешок проводят инстилляции глазных капель: альфа-адреномиметика и противовоспалительных глазных капель, антибиотика, антисептиков, противовирусного и противогрибкового препаратов, а также корнеорепаранта. Второй сеанс кросслинкинга проводят через 7 дней для сокращения зоны инфильтрации и предотвращения распространения цист акантамебы на всю поверхность роговицы¹.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациентка Э., 16 лет, поступила 09.10.2023 года в МНТК МГ с жалобами на выраженный корнеальный синдром, отделяемое, ощущение песка и инородного тела обоих глаз.

Из анамнеза известно, что вышеуказанные жалобы впервые появились в июле 2023 года на фоне ношения ортокератологических линз. Пациентка получала стационарное лечение в клиниках Москвы, динамика была отрицательной. В связи с ухудшением состояния пациентка обратилась в МНТК МГ им. академика Федорова, при проведении конфокальной микроскопии обнаружено, что на OS в центральной зоне роговицы на глубине 113–149 мкм есть гомогенно окрашенная, способная к переходу в трофозоид живая и запустевшие и разрушившиеся, дегенерировавшие — мертвые цисты *Acanthamoeba spp.* (рис. 1).

В связи с полученными результатами было принято решение о проведении оптимизированного кросслинкинга роговичного коллагена с использованием ультрафиолетового излучения в условиях стационара детского хирургического отделения.

При поступлении: OS: visus 0,1 н/к, состояние глаза крайне тяжелое, выраженный корнеальный синдром, смешанная инъекция конъюнктивы, отек роговицы, на фоне рыхлого васкуляризированного помутнения

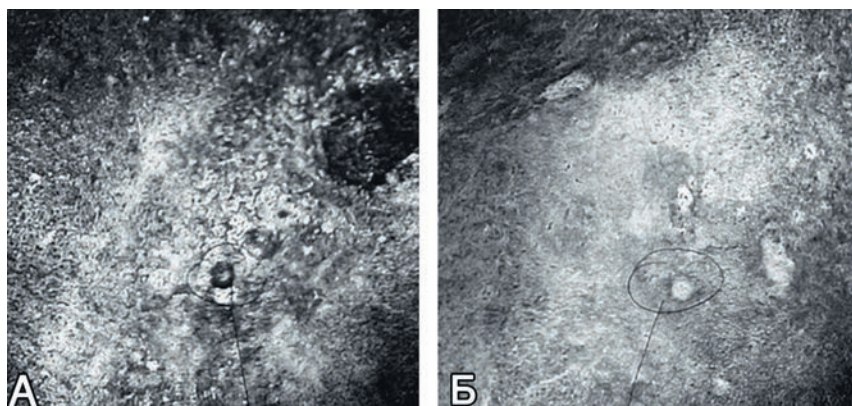


Рис. 1. Конфокальная микроскопия левого глаза: **А** — способная к переходу в трофозоид живая циста; **Б** — мертвая циста *Acanthamoeba spp.*

Fig. 1. Confocal microscopy of OS: **A** — live cysts of *Acanthamoeba spp.*, **B** — dead cyst of *Acanthamoeba spp.*



Рис. 2. Биомикроскопия левого глаза

Fig. 2. Biomicroscopy of the left eye

в оптической зоне имеется инфильтрат с неровными краями размером 3×4 мм с дефектом эпителия до средних слоев роговицы. Радужка отечная, сосуды расширены, реакция на свет замедлена, глубже лежащие структуры плохо офтальмоскопируются (рис. 2), н/к, ВГД 17 мм рт. ст. ОСТ: роговица неравномерно утолщена, отечная, округлый инфильтрат до средних слоев в центральной зоне, в оптической зоне несколько овальных инфильтратов в 2 мм от лимба с неровными краями и размером 3×4 мм (рис. 3).

Был поставлен диагноз: язва роговицы акантамебной (смешанной) этиологии, иридоциклит. Проведено интенсивное консервативное лечение с катетеризацией ретробульбарного пространства и введением препаратов в ирригационную систему. Двукратно проведен УФ-кросслиндинг роговичного коллагена с закапыванием антисептических, антибактериальных и противогрибковых препаратов, усиливающих эффект процедуры. Выбор препаратов для инстилляции при кросслинкинге основан на данных литературы, касающихся эффективности препаратов при выполнении кросслинкинга [14]. Учитывая, что пациентка длительно получала различные антибактериальные препараты, к которым сформировалась резистентность, для лечения был добавлен

¹ Заявка на выдачу патента на изобретение RU 2023135591, 27.12.2023.

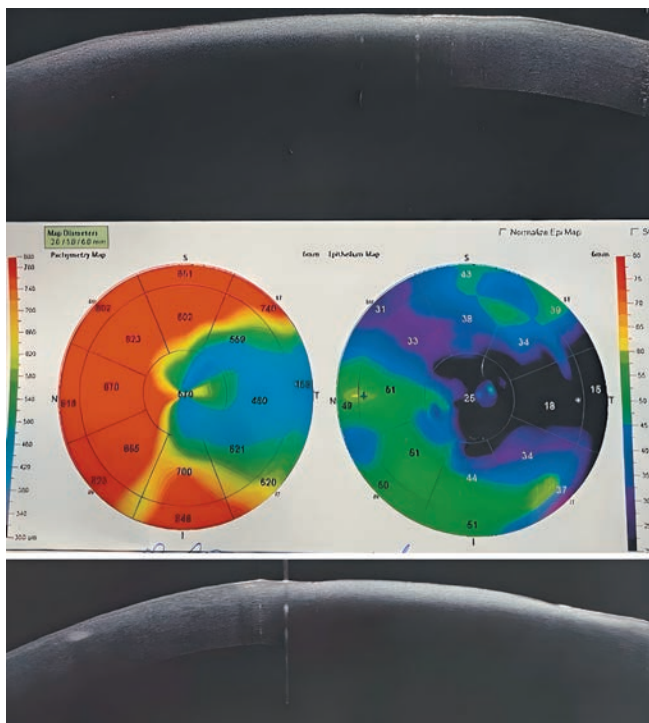


Рис. 3. OCT роговицы OS RTVue XR 100-2 Optovue (США)

Fig. 3. OCT corneas OS RTVue XR 100-2 Optovue (USA)

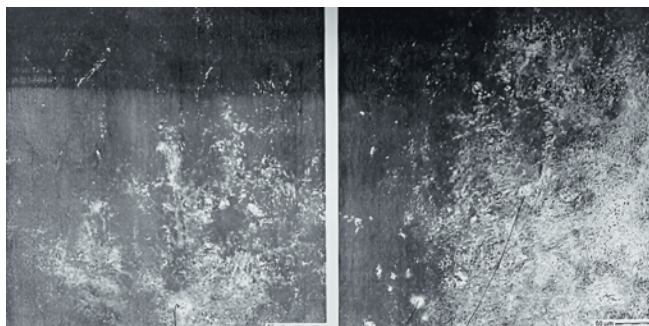


Рис. 5. Конфокальная микроскопия на аппарате Heidelberg Retina Tomograph Rostock Cornea Module (Германия): рост микрофлоры отсутствует, цисты акантамебы не визуализируются

Fig. 5. Confocal microscopy on the device Heidelberg Retina Tomograph Rostock Cornea Module (Germany): there is no growth of microflora, cysts of *Acanthamoeba spp.* are not visualized

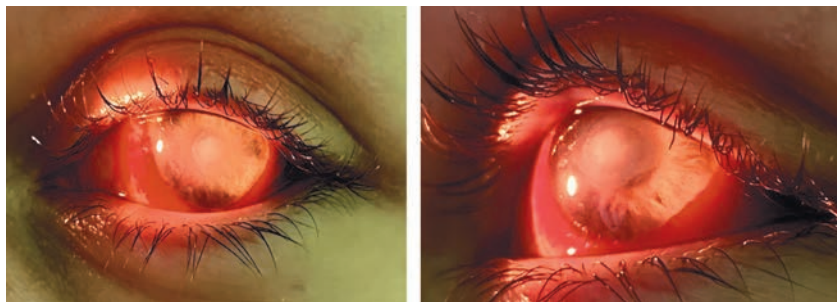


Рис. 6. Биомикроскопическая картина спустя 2 месяца после проведенного лечения

Fig. 6. Biomicroscopic picture 2 months after the treatment

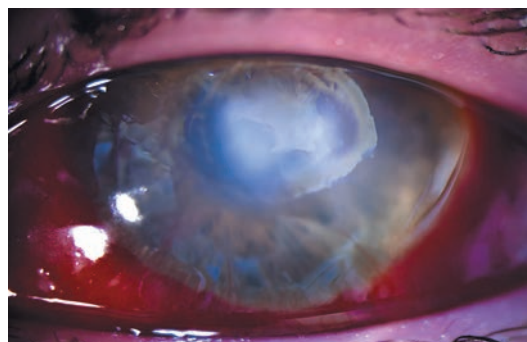


Рис. 4. Биомикроскопия роговицы сразу после проведения комплексного лечения

Fig. 4. Corneal biomicroscopy immediately after the complex treatment

препарат «Колбиоцин», который доступен в форме мази. Препарат обладает высокой степенью биодоступности и проникает во все ткани, включая роговицу и переднюю камеру глаза. При локальном воздействии препарат быстро встраивается в мембраны бактериальных клеток. Благодаря комбинации с тремя активными компонентами (тетрациклин, хлорамфеникол, колистин) препарат действует на нескольких уровнях бактериального патогенеза и эффективен в отношении распространенных инфекционных возбудителей. Глазную мазь «Колбиоцин» пациентке закладывали за нижнее веко 3 раза в день.

После проведенного комплексного лечения отмечалась положительная динамика в виде снижения болевого синдрома, слезотечения, а также отсутствие блефароспазма и светобоязни. Офтальмологический статус: Vis OS 0,3 н/к, глаз и конъюнктива век спокойны, отек роговицы практически отсутствует, дефекта эпителия роговицы нет, визуализируется помутнение роговицы в центральной зоне, радужка структурна, реакция зрачка на свет живая, в стекловидном теле имеются единичные помутнения. (рис. 4), ВГД 13 мм рт. ст. Проведена повторная конфокальная микроскопия: рост микрофлоры отсутствовал, цисты акантамебы не визуализировались (рис. 5).

После полного курса лечения катетеры были удалены. Пациентка амбулаторно наблюдается в МНТК МГ им. Федорова, динамика положительная (рис. 6).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение в лечебную практику новых высокоэффективных диагностических и хирургических методов лечения, современных лекарственных препаратов повышает качество лечения, уменьшает количество осложнений [15–22]. Несмотря на тяжесть исходного состояния роговицы, в настоящее время достигнута ремиссия заболевания.

Несомненно, лечение воспалительных поражений роговицы, сопровождающихся увеитом, очень сложная проблема, и только применение комплексного лечения: интенсивное консервативное лечение с помощью ретробульбарного введения препаратов в сочетании с УФ-кросслинkinгом роговичного коллагена — позволило достичь хорошего клинического результата [23–27].

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Маркова Е.Ю. — разработка и дизайн исследования, получение и анализ данных, написание текста, редактирование текста, окончательное утверждение рукописи; Никитина А.Е. — разработка и дизайн исследования, получение и анализ данных, написание текста, редактирование текста; Наврузалиева Д.Я. — разработка и дизайн исследования, получение и анализ данных, написание текста, редактирование текста; Майчук Д.Ю. — получение и анализ данных, редактирование текста; Головин А.В. — получение и анализ данных, редактирование текста; Таевере М.Р. — получение и анализ данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Малюгин БЭ, Борзенко СА, Мороз ЗИ, Шацких АВ, Горохова МВ. Экспериментальное изучение ферментативной устойчивости донорской роговицы, обработанной по методике УФ-кросслинkinга. Офтальмохирургия. 2014;1:20–23. Malugin BE, Borzenok SA, Moroz ZI, Shatskikh AV, Gorokhov MV. Experimental investigation of the enzymatic stability of the donor cornea, treated by the method of UV cross-linking. Ophthalmosurgery. 2014;1:20–23 (In Russ.).
- Каспарова ЕА, Марченко НР, Нарбут МН, Сурнина ЗВ, Криволапова ДА. Острый гнойный кератит смешанной этиологии, развившийся на фоне ношения контактных линз. Клинический случай. Офтальмология. 2022;19(4):898–905. Kasparova EA, Marchenko NR, Narbut MN, Surnina ZV, Krivolapova DA. Acute Purulent Keratitis of Mixed Etiology Developed during Contact Lens Wearing. Clinical Case. Ophthalmology in Russia. 2022;19(4):898–905 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2022-4-898-905.
- Каспарова Е, Бю Я, Собкова ОИ. Модифицированный кросслинkinг в лечении гнойной язвы роговицы. клинический случай. Офтальмология. 2017;14(3):274–277. Kasparova E, Biao Y, Sobkova OI. Modified crosslinking in treatment of Festering ulcer of the cornea. A clinical case. Ophthalmology. 2017;14(3):274–277 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2017-3-274-277.
- Каспарова ЕА, Федоров АА, Бю Ян Клинические результаты модифицированного кросслинkinга в лечении гнойных кератитов и язв роговицы. Вестник офтальмологии. 2020;136(3):64–73. Kasparova EA, Fedorov AA, Biao Yang. Clinical results of modified crosslinking in the treatment of purulent keratitis and corneal ulcers. Vestnik Oftalmologii. 2020;136(3):64–73 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma202013603164.
- Маркова ЕЮ, Авакянц ГВ. Кератоконус у детей. Российская детская офтальмология. 2021;2:56–60. Markova EYu, Avakants GV. Keratoconus in children. Russian pediatric ophthalmology. 2021;2:56–60 (In Russ.). doi: 10.25276/2307-6658-2021-2-56-60.
- Труфанов СВ, Зайцев АВ, Шахбазян НП. Кросслинkinг и фульгурация в лечении акантамбеозного кератита. Офтальмология. 2020;17(4):725–732. Trufanov SV, Zaitsev AV, Shakhbazyan NP. Crosslinking and Fulguration in the Treatment of Acanthamoebic Keratitis. Ophthalmology in Russia. 2020;17(4):725–732 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2020-4-725-732.
- Плескова АВ, Катаргина ЛА, Иомдина ЕН, Мамакаева ИР, Панова АЮ. Первый опыт комбинированного лечения язвы роговицы и трансплантата у детей дошкольного возраста с применением локального ультрафиолетового кросслинkinга (клинические случаи). Офтальмология. 2023;20(2):358–362. Pleskova AV, Katargina LA, Iomdina EN, Mamakaeva IR, Panova AYU. First Experience of Combined Treatment of Corneal and Graft Ulcers in Preschool Children Using Local Ultraviolet Crosslinking (Clinical Cases). Ophthalmology in Russia. 2023;20(2):358–362 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2023-2-358-362.
- Яни ЕВ, Иомдина ЕН, Позднякова ВВ, Голикова ВА, Селиверстова КЕ. Лечение язв роговицы затяжного течения с помощью ультрафиолетового кросслинkinга роговичного коллагена. Клинические случаи. Российский офтальмологический журнал. 2021;14(3):106–112. Yani EV, Iomdina EN, Pozdniakova VV, Golikova VA, Seliverstova KE. Treating protracted corneal ulcers with UVA corneal collagen crosslinking: clinical cases. Russian Ophthalmological Journal. 2021;14(3):106–112 (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-3-106-112.
- Маркова ЕЮ, Овчинникова АВ, Труфанов СВ. Фемтолазерная кератопластика у ребенка с помутнением роговицы. Клинический случай. Офтальмология. 2014;11(1):79–83. Markova EYu, Ovchinnikova AV, Trufanov SV. Femtosecond laser-assisted keratoplasty in a child with corneal opacity: case report. Ophthalmology in Russia. 2014;11(1):79–83 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2014-1-79-83.
- Нероев ВВ, Яни ЕВ, Иомдина ЕН, Хорошилова-Маслова ИП, Голикова ВА, Кирюкин АВ. Лечение язв роговицы с помощью локального ультрафиолетового кросслинkinга (экспериментальное исследование). Российский офтальмологический журнал. 2020;13(4):48–57. Neroyev VV, Yani EV, Iomdina EN, Khoroshilova-Maslova IP, Golikova VA, Kiryukhin AV. Treatment of corneal ulcers by local ultraviolet crosslinking (an experimental study). Russian Ophthalmological Journal. 2020;13(4):48–57 (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-4-48-57.
- Arora R, Gupta D, Goyal JL, Jain P. Results of corneal collagen cross-linking in pediatric patients. J Refract Surg. 2012;28:759–762. doi: 10.3928/1081597X20121011-02.
- Маркова ЕЮ, Авакянц ГВ. Кросслинkinг роговичного коллагена у ребенка с кератоконусом. Российская детская офтальмология. 2021;3:33–38. Markova EYu, Avakants GV. Corneal collagen crosslinking in a child with keratoconus. Russian pediatric ophthalmology. 2021;3:33–38 (In Russ.). doi: 10.25276/2307-6658-2021-3-33-38.
- Маркова ЕЮ, Авакянц ГВ, Кечин ЕВ. Кератоконус у детей. Современные возможности лечения. Офтальмология. 2021;18(4):840–844. Markova EYu, Avakants GV, Kechin EV. Keratoconus in Children. Modern Treatment Options. Ophthalmology in Russia. 2021;18(4):840–844 (In Russ.). doi: 10.18008/1816-5095-2021-4-840-844.
- Musayeva A, Riedl JC, Schuster AK, Wasielica-Poslednik J, Pfeiffer N, Gericke A. Topical Voriconazole as Supplemental Treatment for Acanthamoeba Keratitis. Cornea. 2020 Aug;39(8):986–990. doi: 10.1097/ICO.0000000000002315.
- Marciano-Cabral F, Cabral G. Acanthamoeba spp. as agents of disease in humans. Clin Microbiol Rev. 2003;16(2):273–307. doi: 10.1128/CMR.16.2.273-307.2003.
- Lorenzo-Morales J, Martín-Navarro CM, López-Arencibia A, Arnalich-Montiel F, Piñero JE, Valladares B. Acanthamoeba keratitis: an emerging disease gathering importance worldwide? Trends in Parasitology. 2013;29(4):181–187. doi: 10.1016/j.pt.2013.01.006.
- Buzzonetti L, Petrocchi G. Transepithelial corneal cross-linking in pediatric patients: Early results. J Refract Surg. 2012;28:763–767. doi: 10.3928/1081597X-20121011-03.
- Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. Ophthalmology. 2014;121(4):812–821. doi: 10.1016/j.opht.2013.10.028.
- Tabibian D, Richoz O, Hafezi F. PACK-CXL: Corneal cross-linking for treatment of infectious keratitis. Journal of ophthalmic & vision research. 2015;10(1):77–80. doi: 10.4103/2008-322X.156122.
- Spoerl E, Hoyer A, Pillunat LE, Raiskup F. Corneal crosslinking and safety issues. Open Ophthalmol J. 2011;5:14–16. doi: 10.2174/1874364101105010014.
- Alio JL, Abbouda A, Valle DD, Del Castillo JM, Fernandez JA. Corneal cross linking and infectious keratitis: a systematic review with a meta-analysis of reported cases. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2013 May 29;3(1):47. doi: 10.1186/1869-5760-3-47.
- Flikier F, Randleman JB. PACK-CXL: defining CXL for infectious keratitis. J. Refract. Surg. 2014; 30: 438–439. doi: 10.3928/1081597X-20140609-01.
- Lietman AA, Rose-Nussbaumer J. Update on the management of infectious keratitis. Ophthalmology. 2017 Nov;124(11):1678–689. doi: 10.1016/j.opht.2017.05.012.
- Makdoui K, Mortensen J, Sorkhabi O, Malmvall BE, Crafoord S. UVARiboflavin photochemical therapy of bacterial keratitis: A pilot study. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2012;250(1):95–102. doi: 10.1007/s00417-011-1754-1. PMID: 21874347.
- Li Z, Jhanji V, Tao X, Yu H, Chen W, Mu G. Riboflavin/ultraviolet light-mediated crosslinking for fungal keratitis. Br J Ophthalmol. 2013 May;97(5):669–671. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302518.
- Carnt N, Robaei D, Watson SL, Minassian DC, Dart JK. The Impact of Topical Corticosteroids Used in Conjunction with Antiamoebic Therapy on the Outcome of Acanthamoeba Keratitis. Ophthalmology. 2016;123(5):984–990. doi: 10.1016/j.opht.2016.01.020.
- Khan YA, Kashiwabuchi RT, Martins SA, Castro-Combs JM, Kalyani S, Stanley P, Flikier D, Behrens A. Riboflavin and ultraviolet light a therapy as an adjuvant treatment for medically refractive Acanthamoeba keratitis: report of 3 cases. Ophthalmology. 2011;118(2):324–331. doi: 10.1016/j.opht.2010.06.041.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Маркова Елена Юрьевна
доктор медицинских наук, заведующая отделом микрохирургии
и функциональной реабилитации глаза у детей
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-4981-0755>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Никитина Анастасия Евгеньевна
врач-ординатор второго года обучения
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-0925-3146>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Наврुзалиева Джанета Якубовна
врач-ординатор первого года обучения
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0009-0001-1667-6115>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Майчук Дмитрий Юрьевич
доктор медицинских наук, заведующий отделом терапевтической
офтальмологии
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-1674-4656>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Головин Андрей Владимирович
кандидат медицинских наук, заведующий оперблоком
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-7577-1289>

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Таевере Мариям Рамазановна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог
Бескудниковский бульвар, 59а, Москва, 127486, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-1013-6924>

ABOUT THE AUTHORS

S.N. Fedorov NMRC “MNTK “Eye Microsurgery”, Moscow
Markova Elena Y.
MD, Head of the Microsurgery and functional rehabilitation
of children's eye Department
59A, Beskudnikovsky blvd., Moscow, 127486, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4981-0755>

S.N. Fedorov NMRC “MNTK “Eye Microsurgery”, Moscow
Nikitina Anastasia E.
resident
59A, Beskudnikovsky blvd., Moscow, 127486,
Russian Federation

S.N. Fedorov NMRC “MNTK “Eye Microsurgery”, Moscow
Navruzaliev Dzhannetta I.
resident
59A, Beskudnikovsky blvd., Moscow, 127486,
Russian Federation

S.N. Fedorov NMRC “MNTK “Eye Microsurgery”, Moscow
Maychuk Dmitry Y.
MD, head of the Therapeutic ophthalmology department
59A, Beskudnikovsky blvd., Moscow, 127486,
Russian Federation

S.N. Fedorov NMRC “MNTK “Eye Microsurgery”, Moscow
Golovin Andrey V.
PhD, head of Operating unit
59A, Beskudnikovsky blvd., Moscow, 127486,
Russian Federation

S.N. Fedorov NMRC “MNTK “Eye Microsurgery”, Moscow
Taevere Mariyam R.
PhD, ophthalmologist
59A, Beskudnikovsky blvd., Moscow, 127486,
Russian Federation

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Бауш Хелс».

В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ООО «Бауш Хелс».

Потеря зрения у пожилых: фокус на гигантоклеточный артериит (клиническое наблюдение)

А.В. Новикова¹Е.И. Шмидт^{1,2}Н.А. Бакунина²А.Д. Богданова¹, А.А. Кошелева¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»
Ленинский просп., 8, Москва, 119049, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):178–185

Гигантоклеточный (височный) артериит (ГНА) — клеточно-опосредованный васкулит с поражением крупных сосудов — аорты и ее основных ветвей, преимущественно экстракраниальных ветвей сонной артерии. Потеря зрения вследствие передней ишемической нейропатии зрительного нерва (ПИН) или окклюзии центральной артерии сетчатки (ЦАС) считается одним из самых грозных и самых распространенных осложнений ГНА. Представленный клинический случай описывает пациента, полная потеря зрения у которого явилась причиной госпитализации и основанием для постановки диагноза ГНА. Обращают на себя внимание обратимые эпизоды ухудшения зрения, наблюдавшиеся за 9 дней до госпитализации. **Цель:** обратить внимание на основные офтальмологические и общие симптомы, позволяющие врачу на первичном приеме заподозрить данное заболевание и оперативно провести необходимые диагностические мероприятия для своевременного начала лечения. **Выводы.** В практике офтальмолога важными критериями для постановки диагноза ГНА являются: женский пол, возраст старше 50 лет, интенсивная головная боль с парестезиями, боль в нижней челюсти во время жевания, кратковременные эпизоды потери зрения. К необходимым лабораторным методам исследования следует отнести клинический анализ крови с определением скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка и количества тромбоцитов.

Ключевые слова: гигантоклеточный артериит, височный артериит, передняя ишемическая нейропатия, окклюзия центральной артерии сетчатки

Для цитирования: Новикова А.В., Шмидт Е.И., Бакунина Н.А., Богданова А.Д., Кошелева А.А. Потеря зрения у пожилых: фокус на гигантоклеточный артериит (клиническое наблюдение). *Офтальмология*. 2024;21(1):178–185. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-178-185>

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

Конфликт интересов отсутствует.



Vision Loss in the Elderly: Focus on Giant Cell Arteritis (Clinical Observation)

A.V. Novikova¹, E.I. Schmidt^{1,2}, N.A. Bakunina², A.D. Bogdanova¹, A.A. Kosheleva¹

¹ N.I. Pirogov Russian State Medical University
Ostrovityanova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation

² N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1
Leninsky ave., 8, Moscow, 119049, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):178–185

Introduction: Giant cell (temporal) arteritis (GCA) is a cell-mediated vasculitis that damages the major blood vessels such as an aorta with its major branches and mainly extracranial branches of the carotid artery. Vision loss that can be caused by the anterior ischemic optic neuropathy (AION) or by the central retinal artery occlusion (CRAO) is considered to be one of the most terrible complications of the GCA. In the represented clinical case the complete vision loss was the cause of hospitalization of the patient and the basis for a diagnosis of GCA at the same time. The episodes of the reversible visual impairment that were observed 9 days before the hospitalization attract attention to themselves. **Purpose.** to pay attention to the main ophthalmological and general symptoms that let the doctor to suspect this disease during the primary reception and to carry out diagnostics promptly to start timely treatment. **Conclusion.** The main criteria for diagnosis of GCA in the practice of ophthalmologists are female gender, age over 50 years, intense headache with paresthesia, pain in the lower jaw during chewing and short-term episodes of vision loss. Clinical blood test including erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level and platelet count are the necessary laboratory diagnostic methods.

Keywords: giant cell arteritis, temporal arteritis, anterior ischemic optic neuropathy, central retinal artery occlusion

For citation: Novikova A.V., Schmidt E.I., Bakunina N.A., Bogdanova A.D., Kosheleva A.A. Vision Loss in the Elderly: Focus on Giant Cell Arteritis (Clinical Case). *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):178–185. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-178-185>

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

There is no conflict of interests.

ВВЕДЕНИЕ

Среди населения Российской Федерации и зарубежных стран сохраняется высокая распространенность патологии органа зрения, которая представляет серьезную медико-социальную проблему и остается нередкой причиной инвалидизации. В последних оценках Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), касающихся глобальных масштабов и причин нарушения зрения, подчеркивается, что в 80 % можно предотвратить заболевания или излечить [1]. За предшествующий 30-летний период распространенность слепоты среди людей старше 50 лет снизилась на 28,5 %, а умеренных и тяжелых нарушений зрения — увеличилась на 2,5 % [2].

В настоящее время основными причинами слепоты и слабовидения у взрослых являются катаракта, глаукома, диабетическая ретинопатия, поражение роговицы и макулодистрофия, трахома и нарушения рефракции [3]. При этом 18 % всех причин до сих пор остаются нераспознанными (рис. 1).

В число труднодиагностируемых причин стойкой потери зрения могут вхо-

дить системные инфекционные и неинфекционные заболевания. К ним относятся тромбофилии и антифосфолипидный синдром, ВИЧ-инфекция, ретинальная мигрень, заболевания нервной системы с поражением черепно-мозговых нервов и их ядер (нейрооптикомиелит Девика,

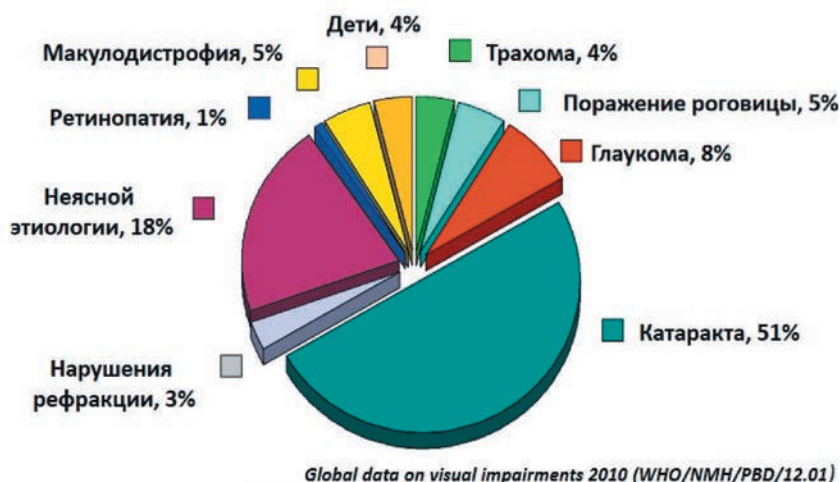


Рис. 1. Клиническая эпидемиология слепоты и слабовидения в мире (по данным ВОЗ за 1990–2010 гг.)¹

Fig. 1. Clinical epidemiology of blindness and visual impairment in the world (according to WHO data for 1990–2010)

¹ World Health Organization 2012. Global data on visual impairments 2010;6; Fig. 2B.

Таблица 1. Распространенные и редкие причины окклюзии центральной артерии сетчатки у пациентов среднего и пожилого возраста¹**Table 1.** Common and rare causes of central retinal artery occlusion in middle-aged and elderly patients¹

Частые	Редкие
Стеноз центральной артерии сетчатки более 50 % / Central retinal artery occlusion more than 50 % Окклюзия ветвей внутренней сонной артерии / Occlusion of branches of the internal carotid artery Гипертоническая болезнь / Hypertension Эмболии из полостей сердца (кальциноз аортального/митрального клапанов, инфекционный эндокардит, тромбоз левого предсердия / левого желудочка, миксома предсердия) / Embolisms from the cavities of the heart (calcification of the aortic/mitral valves, infectious endocarditis, thrombosis of the left atrium / left ventricle, atrial myxoma) Патологическая извитость артерий / Pathological tortuosity of the arteries	Гигантоклеточный артериит / Giant cell arteritis Тромбофилии / Thrombophilia Антифосфолипидный синдром / Antiphospholipid syndrome Другие системные васкулиты / Other systemic vasculitis Системная красная волчанка / Systemic lupus erythematosus Ретиальная мигрень / Retinal migraine ВИЧ-инфекция / HIV infection Травма / Injury

нейроборрелиоз и т.д.). Перечисленные состояния нередко манифестируют в молодом возрасте. В среднем и пожилом возрасте в качестве причин поражения артерий сетчатки хорошо изучены невоспалительные сердечно-сосудистые заболевания (табл. 1). Однако в их структуре необходимо учитывать и системные васкулиты с поражением артерий крупного (артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит) и среднего калибра (узелковый полиартериит, болезнь Кавасаки), еще реже — мелкого калибра (АНЦА-ассоциированные васкулиты, иммунокомплексные васкулиты² [4]. Среди системных васкулитов, ассоциированных именно с пожилым возрастом и поражением артерий, лидирует гигантоклеточный артериит (ГКА)³ [5].

Заболеваемость ГКА в средней полосе среди лиц старше 50 лет приблизительно составляет 19,6 на 100 000 жителей и менее выражена в странах с теплым климатом⁴. Считается, что ГКА — заболевание, которое не возникает у лиц моложе 50 лет и развивается исключительно у лиц среднего (старше 50 лет), пожилого и старческого возраста (возраст большинства больных 70–85 лет). Увеличивающуюся с возрастом вероятность развития ГКА связывают со снижением активности иммунной системы и ремоделированием стенки кровеносных сосудов [6]. Женщины болеют чаще мужчин (соотношение от 2:1 до 3:1). Чаще ГКА болеет белое население, являющееся носителем гена главного комплекса гистосовместимости HLA-DR4, в большей степени, чем темнокожее⁵.

Большинство пациентов с поражением органов зрения при подозрении на ГКА направляется к ревматологу врачом общей практики (56 %), офтальмологом (10 %) или неврологом (7 %) [7].

Типичные для данной нозологии глазные симптомы: потеря зрения (различной степени выраженности) в 98 % случаев, преходящая слепота (31 %), диплопия (6 %) и боль в глазах (8 %). Следует обратить внимание, что головная

боль, миалгия, лихорадка более характерны для пациентов без клинических проявлений поражения глаз. Наиболее частой офтальмологической манифестацией при ГКА является передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва (80 % пациентов), вызванная его повреждением по причине недостаточного кровоснабжения. При осмотре глазного дна в таких ситуациях офтальмолог диагностирует выраженный перипапиллярный отек.

Другие васкулярные окклюзионные события, характерные для ГКА, включают: окклюзию центральной ретиальной артерии (14 %), окклюзию цилиоретиальной артерии (22 %), заднюю ишемическую нейропатию зрительного нерва (7 %). Могут наблюдаться нарушения движений глазного яблока в результате ишемии экстраокулярных мышц. Вовлечение в патологический процесс обоих глаз наблюдается у одной трети пациентов с ГКА, у 5 % из которых билатеральная потеря зрения остается пожизненной. Постоянная потеря зрения наиболее характерна для пациентов с транзиторной потерей зрения в анамнезе, транзиторной диплопией и болями в височно-нижнечелюстном суставе [8].

Представляем клиническое наблюдение потери зрения у пожилой пациентки в исходе естественного течения ГКА, не диагностированного на амбулаторном этапе.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка С., 68 лет, поступила в офтальмологическое отделение ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова 25.02.2022 г. с жалобами на резкое снижение зрения правого глаза, наступившее за четыре дня до этого. За 2 месяца до госпитализации пациентку начала беспокоить сжимающая головная боль (ГБ) в височной области волнообразного течения со слабым эффектом от анальгетиков. Через один месяц присоединились эпизоды гипертермии до 38,4 °С без озноба, мышечная слабость и миалгии. Терапевт по месту жительства исключил COVID-19, диагностировал ОРВИ, был назначен арбидол. Лихорадка сохранялась 2 недели, усилилась общая слабость, ГБ приняла упорный характер, снизился аппетит, пациентка похудела на 8 кг. Амбулаторно были выполнены анализы крови: уровень гемоглобина 92 г/л, тромбоцитоз $694 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитоз $12 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 88 мм/ч, СРБ 136 г/л. Пациентка была направлена к гематологу, диагностировавшему железодефицитную анемию.

¹ Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Нероев В.В., Тахчиди Х. П. Офтальмология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019;752.

² Ярцева Н.С., Деев Л.А., Гаврилова Н.А. Избранные лекции по офтальмологии. Том III. Лекция 17. 200;118. OAI PMN ID: oai:eyepress.ru: section2372

³ Бунчук Н.В. Ревматологические заболевания пожилых. М.: МЕДпресс-информ, 2014. С. 9–11, 15–20, 21–24, 27–32, 39–41.

⁴ Там же.

⁵ Там же.

16.02.2022 впервые пациентка стала отмечать обратимые эпизоды ухудшения зрения, к врачу не обращалась, резко снизилась способность к запоминанию слов и событий. 21.02.2022 произошло резкое снижение зрения правого глаза, через 4 дня госпитализирована. В приемном отделении ГКБ № 1 исключались ОНМК, внутричерепная гематома, черепно-мозговая травма (КТ головного мозга), травма зрительного нерва, ретиальная мигрень (осмотр невролога), артериальная гипертензия (нет анамнестических данных на повышение артериального давления). Госпитализирована в отделение офтальмологии.

Офтальмологический статус (рис. 2):

OU: Без коррекции: Visus OD счет пальцев у лица; Visus OS 0,2

OD: Положение глаза в орбите правильное. Веки не изменены. Конъюнктива и склера спокойные. Роговица прозрачная. Передняя камера средней глубины, влага передней камеры прозрачная. Зрачок правильной формы, размер 2 мм. Хрусталик с начальными помутнениями. Глазное дно: диск зрительного нерва деколорирован, монотонный, границы ступенчатые. Артерии сужены, отек макулярной зоны. По ходу нижней височной аркады отек. В макулярной области — без особенностей.

OS: Положение глаза в орбите правильное. Веки не изменены. Конъюнктива и склера спокойные. Роговица прозрачная. Передняя камера средней глубины. Влага передней камеры прозрачная. Зрачок правильной формы, размер 2 мм. Хрусталик с начальными помутнениями. Глазное дно: диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие. Артерии сужены. В макулярной области — без особенностей.

На оптической когерентной томографии зрительного нерва (ЗН) (рис. 2) видны участки отека ЗН правого глаза.

Диагноз: Передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва правого глаза.

Была назначена консервативная терапия: в оба глаза Timololi 0.5 % по 1 капле 2 раза в день постоянно с целью улучшения перфузионного давления. Внутримышечно S. Enoxibeli 2.0 мл № 10 и (или) мексидол с антиоксидантной целью, внутривенно пентоксифиллин 5,0 мл на физиологическом растворе.

На фоне терапии клинически значимого улучшения не отмечалось. Пациентка была вовремя направлена на консультацию к терапевту.

Проведен ряд дополнительных исследований для исключения инфекционного эндокардита с эмболией в центральную артерию сетчатки. Бактериологический анализ крови отрицательный, ТТ-эхо-КГ — поражение клапанов не выявлено, УЗИ органов брюшной полости и почек — без патологии. Пациентка консультирована сотрудниками кафедры

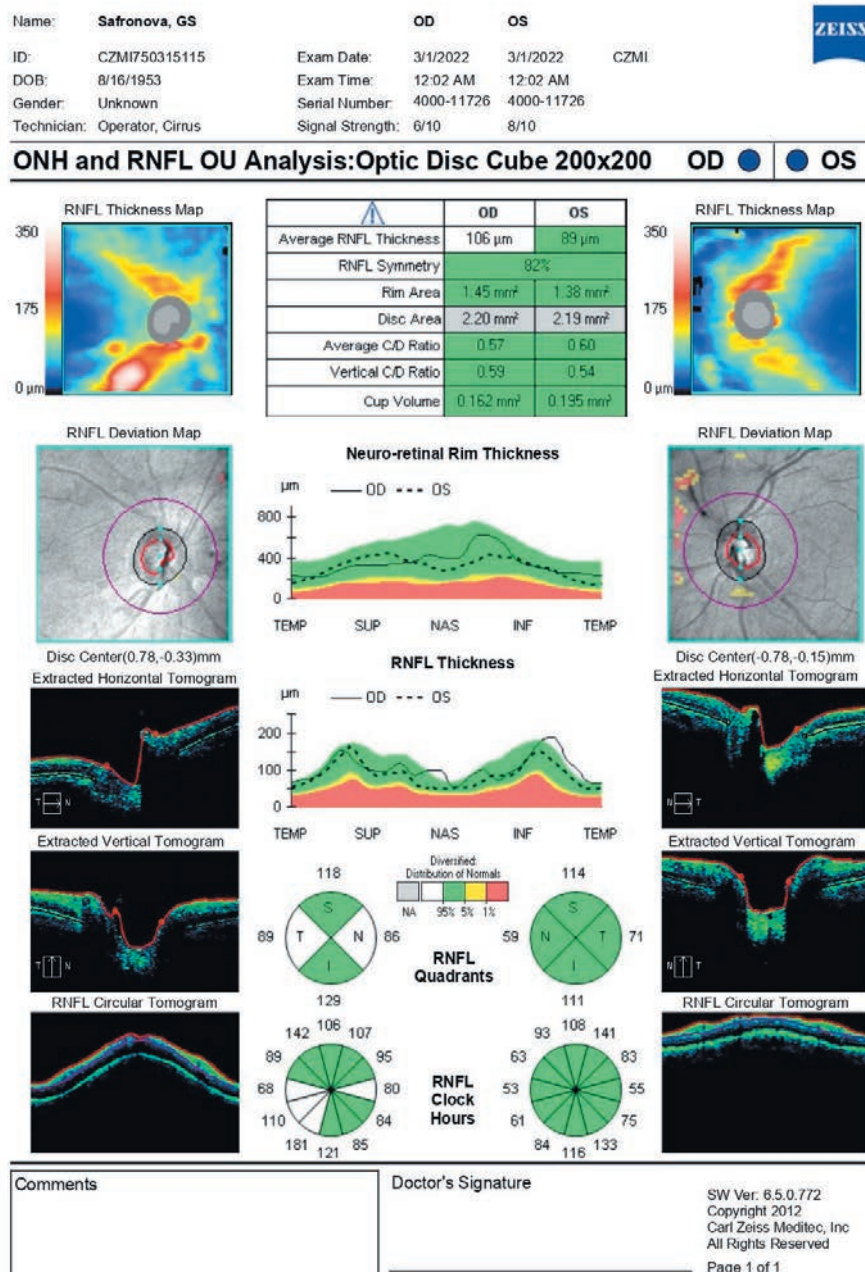


Рис. 2. Оптическая когерентная томография зрительного нерва 25.02.2022 г.

Fig. 2. Optical coherence tomography of the optic nerve 25.02.2022



Рис. 3. Гиперемия кожи, уплотнение наружных височных артерий

Fig. 3. Hyperemia of the skin, hardening of the external temporal arteries

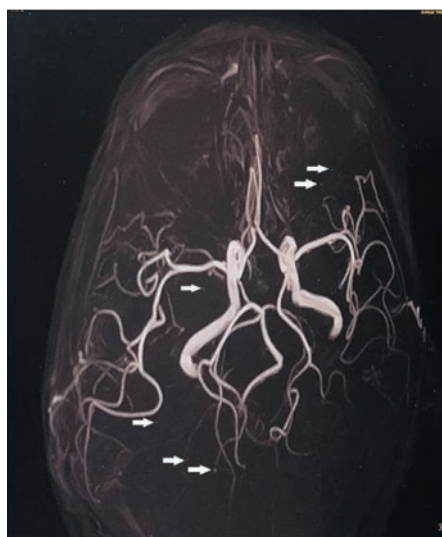


Рис. 4. МР-ангиография. Немногочисленные вазогенные очаги в белом веществе

Fig. 4. MR angiography. There are few vasogenic foci in the white matter

факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова. При осмотре состояние удовлетворительное. Астеническое телосложение. Температура тела нормальная. Кожный покров бледный, периферических отеков нет. Гипотрофия проксимальных групп мышц плечевого пояса и бедер. Лимфатические узлы не пальпируются. В височных областях визуализируется гиперемия кожи, уплотнение и усиленная пульсация наружных височных артерий (ВА) с обеих сторон (рис. 3). В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхания 15 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумы не выслушиваются. ЧСС — 80 в минуту удовлетворительно-го наполнения. Артериальное давление 130/80 мм рт. ст. на обеих руках. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень и селезенка перкуторно не увеличены. Физиологические отправления в норме. Лабораторные данные от 28.02.2022: гипохромная микроцитарная анемия (гемоглобин 89 г/л), лейкоциты $9,7 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитоз $715 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 62 мм/ч, СРБ 30,4 мг/л, прокальцитонин отр.

Учитывая возраст пациентки (старше 50 лет), клинико-лабораторные симптомы системного воспаления (лихорадка, потеря массы тела, миалгии, высокие значения острофазовых показателей СОЭ и СРБ), отсутствие данных за инфекционный процесс (бактериологический анализ крови и прокальцитонин отрицательные), изменения височных артерий, заподозрен системный васкулит с поражением артерий крупного калибра, а именно ГКА. Пациентка была переведена в ревматологическое отделение для дальнейшего обследования и лечения. При дополнительном обследовании с целью исключения васкулита, ассоциированного с системными

заболеваниями, специфических иммунологических показателей выявлено не было (ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела и АСЛ-О). Дуплексное сканирование брахиоцефальных (БЦА) и темпоральных артерий выявило признаки диффузного утолщения стенок поверхностных артерий. Проведена МРТ головного мозга с контрастированием артерий — картина вазогенных очагов в белом веществе головного мозга, свидетельствующая о поражении ветвей внутренней сонной артерии (рис. 4).

Проведена УЗДГ брахиоцефальных и темпоральных артерий — признаки диффузного утолщения стенок поверхностных артерий. 01.03.2022 по-

ставлен диагноз: «ГКА. Полная слепота на правый глаз. Анемия средней степени тяжести», проведена терапия преднизолоном 30 мг/сутки с выраженным положительным эффектом: регрессировали общая слабость и головные боли, нормализовались лабораторные показатели. Со стороны органов зрения — без динамики. На протяжении следующего года наблюдения в состоянии пациентки существенных изменений не произошло. Для исключения онкологического заболевания как причины васкулита были выполнены КТ органов брюшной полости с контрастированием, ЭГДС, колоноскопия, не выявившие патологических изменений. Зрение на левом глазу не снизилось.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что большинство васкулитов в дебюте заболевания могут проявляться разнообразными симптомами, в то время как ГКА имеет устойчивую клиническую ассоциацию с болью и/или потерей зрения в пожилом возрасте, поэтому актуальной является настороженность врачей общей практики и офтальмологов на амбулаторном этапе в отношении этих симптомов¹. Клинически нарушения зрения у больных ГКА характеризуются внезапностью возникновения, односторонней локализацией и необратимостью, полностью совпадая со сценарием выше приведенного клинического случая. Обычно нарушения зрения развиваются в первые 3–12 недель от начала ГКА, но возможно возникновение слепоты и как первого клинически явного симптома болезни Хортона. Известны также случаи позднего возникновения (до 3 лет) офтальмологических

¹ Стерлинг Дж.У. Секреты ревматологии / Пер. с англ. под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018:217–231.

проявлений ГКА¹. В представленном случае глазные симптомы появились через 2 месяца после появления первых признаков болезни.

Известно, что ГКА поражает крупные и средние экстра- и интракраниальные артерии.

Наиболее часто при ГКА наблюдается воспаление сосудистой стенки наружной сонной артерии: височной, верхнечелюстной, затылочной, позвоночной до 75–100 % случаев². В некоторых случаях известно распространение воспаления височной артерии (ВА) на конечную ветвь ее лобного отростка (в области наружного угла глаза), которая анастомозирует с конечной ветвью глазной артерии, являющейся частью внутренней сонной артерии. Все формы кратковременных и стойких зрительных нарушений являются интракраниальными, вызванными очаговой ишемией/инфарктом в зоне кровоснабжения внутренней сонной и, в отдельных случаях, позвоночной артерии.

Для ГКА характерны нарушения зрения, наблюдающиеся примерно у 1/3 больных, которые обусловлены воспалительным поражением сосудов, кровоснабжающих либо непосредственно различные структуры глаза и глазные мышцы (глазная артерия и ее ветви), либо зрительный центр в затылочной доле мозга (вертебральная артерия), либо ядра глазодвигательных нервов в стволе мозга и среднем мозге (ветви внутренней сонной артерии). По секционным данным, воспаление глазных артерий выявляется у 76 %, задних цилиарных артерий — у 75 %, а центральной артерии сетчатки — у 60 % умерших во время активной фазы ГКА.

Зрительные расстройства вследствие первичных сосудистых нарушений чаще всего представлены стенозом глазной артерии (ветвь внутренней сонной артерии) или ресничных и других ветвей глазной артерии (например, проксимального сегмента центральной артерии сетчатки в 30–65 %). Наиболее характерным для ГКА является поражение задних ресничных ветвей глазной артерии, осуществляющих кровоснабжение дистальной части зрительного нерва, с развитием передней ишемической нейропатии зрительного нерва, как было в нашей клинической ситуации [6]. Именно передняя ишемическая нейропатия зрительного нерва (ПИН) вызывает одностороннюю слепоту у 1/3 больных ГКА, нередко с внезапной полной или частичной слепотой, протекающей безболезненно. В некоторых случаях предвестниками потери зрения могут быть кратковременные эпизоды снижения зрения (amaurosis fugax) или диплопии. Последние могут отражать обратимую ишемию в системе внутренней сонной артерии (и при других причинах в том числе) с длительностью от нескольких секунд до нескольких минут. Вне приступа у таких больных может выявляться хроническая

ишемическая ретинопатия или перипапиллярная хориоретинальная атрофия (как проявления ишемии сосудистой оболочки). Таким образом, наиболее характерным проявлением ГКА является поражение ветвей наружной сонной артерии, на долю которой приходится до 100 % случаев, однако на прогноз пациента влияет поражение интракраниальных ветвей артерии, в частности глазной артерии (центральной артерии сетчатки, задних длинных цилиарных артерий, задних коротких ресничных артерий, слезной артерии, передней решетчатой артерии, задней решетчатой артерии, медиальных артерий век, передних ресничных артерий, мышечных артерий, надблоковой артерии, надглазничной артерии, дорсальной артерии носа), что неизменно ведет к поражению глаза.

Врачу амбулаторного звена необходимо учитывать, что такие неспецифические симптомы, как диплопия и птоз, могут также быть предвестниками грозного и скоротечного осложнения ГКА и чаще обусловлены снижением кровоснабжения глазных мышц по системе внутренней сонной артерии.

Описаны случаи предшествующего выпадения полей зрения, стойких фотопсий и скотом. Кроме того, отсутствие раннего назначения ГКС чревато поражением второго глаза («феномен поражения второго глаза»), что не произошло с нашей пациенткой. Еще реже встречаются офтальмоплегия, острая гипотония глаза, синдром Горнера, зрительные галлюцинации (поражение коры головного мозга).

Для диагностики поражения органов зрения при ГКА необходимо проводить окулоплетизмографию и/или доплеровское УЗИ кровотока в глазной артерии. Допплер-УЗИ может выявить окклюзию центральной артерии сетчатки на стадии доклинических проявлений и, таким образом, может быть рекомендовано у пациентов с темпоральным артериитом.

Проблема отсутствия настороженности врачей амбулаторного звена в отношении ГКА состоит, вероятно, в том, что такие системные проявления, как лихорадка и потеря массы тела, повышение СОЭ и СРБ, входящие в классификационные критерии ГКА³, интерпретируются как отдельные проявления, не связанные с поражением зрительного аппарата. Единственным клинически связующим звеном, указывающим на поражение краниальных сосудов, является появление «новой» головной боли (ГБ), ранее незнакомой. При темпоральном артериите ГБ появляется остро, в один день, с последующим упорным и прогрессивным течением. Именно эту жалобу на приеме у офтальмолога пациенты более активно озвучивают, что должно навести врача на мысль о необходимости уточнить наличие таких симптомов, как лихорадка, потеря массы тела, боль и слабость в мышцах проксимальных отделов верхних и нижних конечностей,

¹ Бунчук Н.В. Ревматологические заболевания пожилых. М.: МЕДпресс-информ, 2014. С. 9–11, 15–20, 21–24, 27–32, 39–41.

² Там же.

³ Там же.

Таблица 2. Классификационные критерии гигантоклеточного артериита, ACR 1990 г.

Table 2. Classification criteria of giant cell arteritis, ACR 1990

Критерий / Criteria	Определение / Definition
1. Возраст в момент начала заболевания ≥ 50 лет / Age at the onset of the disease ≥ 50 years	Развитие симптомов или начало заболевания в возрасте 50 лет и старше / The development of symptoms or the onset of the disease at the age of 50 years and older
2. «Новая» головная боль / A "new" headache	Новое начало или новый тип локализации головной боли / A new headache or a new type of its localization
3. Патология височной артерии / Pathology of the temporal artery	Височная артерия, болезненная при пальпации, или снижение ее пульсации, не связанное с атеросклерозом цервикальных артерий / The temporal artery is painful with palpation or a decrease in its pulsation, not associated with atherosclerosis of the cervical arteries
4. Повышение скорости оседания эритроцитов / Increased erythrocyte sedimentation rate	Скорость оседания эритроцитов ≥ 50 мм/час по методу Вестергрена / Erythrocyte sedimentation rate ≥ 50 mm/hour according to the Westergren method
5. Патологические изменения в биоптате артерии / Pathological changes in the artery biopsy	Образец биопсии артерии, свидетельствующий о васкулите, характеризующийся преимущественно мононуклеарной инфильтрацией или гранулематозным воспалением, обычно с гигантскими клетками / An artery biopsy sample indicating vasculitis, characterized primarily by mononuclear infiltration or granulomatous inflammation, usually with giant cells

а также заставить обратить внимание на состояние височных артерий.

Поражение экстракраниальной части внутренней сонной и позвоночной артерии, как показали секционные данные, является практически облигатным состоянием у лиц с болезнью Хортона. Имеются данные о распространении васкулита и на интракраниальные сегменты. Клинически чаще проявляется поражение вертебральных артерий с соответствующей острой и/или преходящей мозговой симптоматикой транзиторной ишемической атаки. К ним относятся появление головокружений, расстройства статики и координации. На вовлечение ветвей внутренней сонной артерии могут указывать преходящая односторонняя слепота, гемианопсия, альтернирующие синдромы (нарушения зрения на одной стороне и пирамидные расстройства — на другой), гемипарез, афазия¹.

Очень важным, нередко недооцениваемым симптом артериита мелких ветвей церебральных сосудов коры являются резкое снижение интеллекта в среднем возрасте, глобальная деменция, резкая утрата памяти и даже развитие психоза. Снижение памяти и мелкоочаговые изменения коры полушарий вазогенной природы, по данным МРТ головного мозга, у пациентки К. в отсутствие предшествующего анамнеза артериальной гипертензии и дислипидемии имеют, на наш взгляд, прямое отношение к артерииту сосудов коры. Поэтому проведение УЗИ-доплерографии сонных артерий и МР-ангиографии церебральных сосудов всем пациентам с ГКА должно являться обязательным этапом обследования во избежание частого и грозного осложнения болезни Хортона — ишемического инсульта. Раннее назначение

¹ Бунчук Н.В. Ревматологические заболевания пожилых. М.: МЕДпресс-информ, 2014. С. 9–11, 15–20, 21–24, 27–32, 39–41.

ГКС и антиагрегантов в профилактических дозах может свести к минимуму риск неврологических расстройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поражение органа зрения развилось у пациентки вследствие вовлечения интракраниальных ветвей сонной артерии наряду с поражением экстракраниальных ветвей (темпоральный артериит). Недооценка торпидного течения упорной головной боли в сочетании с высокими значениями СОЭ и СРБ у пожилой пациентки стали причиной поздней диагностики и, как результат, инвалидизации.

С учетом вовлечения церебральных сосудов по данным МРТ, даже в отсутствие артериальной гипертензии и дислипидемии, у пациентки до настоящего времени сохраняется риск потери зрения второго глаза, ишемического инсульта. Стойкая утрата зрения вследствие передней ишемической нейропатии зрительного нерва одного глаза служит показанием к регулярным осмотрам офтальмологом, так как сохраняется вероятность потери зрения и второго глаза, даже на фоне иммуносупрессивной терапии. Быстрая деэскалация ГКС нецелесообразна по той же причине. Все пациенты с подозрением на ГКА должны быть тщательно и своевременно осмотрены ревматологом и неврологом для назначения терапии ГКС и снижения риска инвалидизации в ходе необратимого повреждения органов при системном васкулите.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Новикова А.В. — анализ литературы, консультирование пациента в клинике, написание текста;
Шмидт Е.И. — курация пациента в клинике, научное редактирование рукописи;
Бакунина Н.А. — курация пациента в клинике, научное редактирование рукописи;
Богданова А.Д. — анализ литературы, написание текста;
Кошелева А.А. — анализ литературы, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Бадимова АВ. Особенности эпидемиологии заболеваемости и инвалидности в связи с болезнями органов зрения в России и за рубежом. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2020;8(2):261–268. Badimova AV. Epidemiological features of eye disorders morbidity and disability in Russia and abroad. Science of the young (Eruditio Juvenium). 2020;8(2):261–268 (In Russ.). doi: 10.23888/HMJ202082261-268.
- GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators, Trends in prevalence of blindness and distance and near vision impairment over 30 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study, Lancet Glob Health. 2021;9:e130–143 Published Online, December 1, 2020. [https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(20\)30425-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(20)30425-3/fulltext). doi: 10.1016/S2214-109X(20)30425-3.
- Нероев ВВ. Организация офтальмологической помощи населению Российской Федерации. Вестник офтальмологии. 2014;130(6):8–12. Neroyev VV. Eye care management in Russian Federation. Bulletin of Ophthalmology. 2014;130(6):8–12 (In Russ.).
- Papaliadis GN. Ophthalmologic manifestations of systemic vasculitis. Current Opinion in Ophthalmology. 2017;28(6):613–616. doi: 10.1097/ICU.0000000000000422.
- Yates M, MacGregor AJ, Robson J, Craven A, Merkel PA, Luqmani RA, Watts RA. The association of vascular risk factors with visual loss in giant cell arteritis. Rheumatology. 2017;56(4):524–528. doi: 10.1093/rheumatology/kew397
- Грачев ЮВ. Неврологические проявления гигантоклеточного артериита. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016;116(1):82–89. Grachev YuV. Neurological manifestations of giant cell arteritis. 2016;116(1):82–89 (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20161161182-89.
- Mahr A, Hachulla E, de Boysson H, Guerroui N, Héron E, Vinzio S, Broner J, Lapébie FX, Michaud M, Sailler L, Zenone T, Djerad M, Jouvray M, Shipley E, Tieulie N, Armengol G, Bouldoires B, Viallard JF, Idier I, Paccalin M, Devauchelle-Pensec V. Presentation and Real-World Management of Giant Cell Arteritis (Artemis Study). Front Med (Lausanne). 2021;11:732934. doi: 10.3389/fmed.2021.732934.
- Головач ИЮ, Егудина ЕД, Бевзенко ТБ. Поражения глаз при системных васкулитах. Кардиология, ревматология, кардиохирургия. 2018;58(3):58–61. Golovach IYu, Egudina ED, Bevzenko TB. Eye lesions in systemic vasculitis. Cardiology, rheumatology, cardiac surgery. 2018;58(3):58–61 (In Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Новикова Анна Владимировна
ассистент кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-8104-9791>

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы»
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Шмидт Евгения Исааковна
кандидат медицинских наук, заведующая ревматологическим отделением;
доцент кафедры факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова
Ленинский просп., 8, Москва, 119049, Российская Федерация
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-8814-9704>

ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы»
Бакунина Наталья Александровна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог
Ленинский просп., 8, Москва, 119049, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-1148-5184>

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Богданова Анна Дмитриевна
студент
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-8407-2164>

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кошелева Александра Александровна
студент
ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-2769-0932>

ABOUT THE AUTHORS

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Novikova Anna V.
assistant lecturer of the Nesterov faculty therapy department
Ostrovitianova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-8104-9791>

N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Shmidt Evgeniya I.
PhD, head of Rheumatology department, Associate Professor
of the Nesterov Faculty therapy department
Leninsky ave., 8, Moscow, 119049, Russian Federation
Ostrovitianova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8814-9704>

N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1
Bakunina Natalia A.
PhD, ophthalmologist
Leninsky ave., 8, Moscow, 119049, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-1148-5184>

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Bogdanova Anna D.
student
Ostrovitianova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8407-2164>

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
Kosheleva Alexandra A.
student
Ostrovitianova str., 1, Moscow, 117997, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-2769-0932>

Возможности консервативного лечения и профилактики развития катаракты с помощью противокатарактального препарата



А.М. Разумовская¹ Ю.А. Коровянский² Е.С. Разумовский³

¹ Институт дополнительного профессионального образования Федерального научно-образовательного центра медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г.А. Альбрехта Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации

ул. Бестужевская, 50, Санкт-Петербург, 195067, Российская Федерация

² Центр медико-социальной реабилитации инвалидов по зрению
пер. Джамбула, 3, Санкт-Петербург, 191180, Российская Федерация

³ ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»
просп. Луначарского, 45, корп. 2, Санкт-Петербург, 194291, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):186–192

Приоритетными направлениями государственной политики Российской Федерации являются лечебные и профилактические мероприятия, направленные на оздоровление народонаселения страны. Катаракта — одно из наиболее распространенных заболеваний органа зрения, приводящего, как правило, к устранимой слепоте, частой инвалидности, и поэтому является не только актуальной проблемой офтальмологии, но и важнейшей медико-социальной проблемой во всех странах мира. Катаракта весьма различна по времени возникновения, локализации, течению и всегда сопровождается ослаблением зрения. Существующие теории объясняют патогенез катаракты общим состоянием организма (дисфункцией желез внутренней секреции, скрытой тетанией, нарушением функций вегетативной нервной системы, основного обмена и др.), неблагоприятной наследственностью, отрицательными внешними воздействиями и т.д. Результаты различных исследований убедительно показывают, что препарат «Квинанкс» (азапентацен 5, 12-Дигидроазапентацена натрия дисульфат) 0,015 % является средством для лечения катаракты, оказывающим действие на все слои хрусталика.

Компанией «ПРОФИТ-ФАРМ» (ООО «ПРОФИТ-ФАРМ») в 2023 году разработаны отечественные глазные капли «Квинанкс». Необходимо провести исследование по их клинической эффективности у пациентов с различными видами катаракты, а также для профилактики ее возникновения.

Ключевые слова: хрусталик, катаракта, патогенез, противокатарактальное действие, препарат «Квинанкс»

Для цитирования: Разумовская А.М., Коровянский Ю.А., Разумовский Е.С. Возможности консервативного лечения и профилактики развития катаракты с помощью противокатарактального препарата. *Офтальмология*. 2024;21(1):186–192. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-186-192>

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

Конфликт интересов отсутствует.



Possibilities of Conservative Treatment and Prevention of Cataract Development Using an Anti-cataract Drug

A.M. Razumovskaya¹, Yu.A. Korovyansky², E.S. Razumovskiy³

¹Institute of Additional Professional Education of the Federal Scientific and Educational Center for Medical and Social Expertise and Rehabilitation named after G.A. Albrecht
Bestuzhevskaya str., 50, St. Petersburg, 195067, Russian Federation

²Center for Medical and Social Rehabilitation of the Visually Impaired
Dzhambula lane, 3, St. Petersburg, 191180, Russian Federation

³Leningrad Regional Clinical Hospital
Lunacharskogo ave, 45/2, St. Petersburg, 194291, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):186–192

The priority directions of the state policy of the Russian Federation are medical and preventive measures related to the physical and social improvement of the country's population. These measures are aimed at improving the quality and effectiveness of medical rehabilitation activities and at reducing the morbidity and disability of various groups of patients. Clouding of the lens (cataract) is very different in terms of time of occurrence, localization, flow and is always accompanied by weakening of vision. Existing theories explain the pathogenesis of cataracts by the general state of the body (dysfunction of the glands of internal secretion, hidden tetany, violation of the functions of the autonomic nervous system, main exchange, etc.), unfavorable heredity, negative external influences, etc. The results of various studies strongly show that Quinax (azapentacen 5,12-dihydroazapentacene sodium disulfonate), 0.015 %, is an anti-cataract agent on all layers of the lens. In 2023, PROFIT-PHARM (PROFIT-PHARM LLC) developed domestic Quinax eye drops. It is necessary to conduct a study of their clinical effectiveness in patients with various types of cataracts, as well as to prevent its occurrence.

Keywords: lens, cataract, pathogenesis, anti-cataract, medicine Quinax

For citation: Razumovskaya A.M., Korovyansky Yu.A., Razumovskii E.S. Possibilities of Conservative Treatment and Prevention of Cataract Development Using An anti-cataract Drug. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):186–192. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-186-192>

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

There is no conflict of interests.

Актуальность поиска новых возможностей консервативного лечения и профилактики развития катаракты с помощью противокатарактальных препаратов определяется большой частотой встречаемости заболевания хрусталика среди других инвалидизирующих заболеваний органа зрения. Так, инвалидность вследствие заболеваний хрусталика занимает 4–5-е ранговое место среди прочих причин офтальмопатологии.

Различными авторами отмечено, что около 40 % случаев нарушений зрения, обусловленных катарактой, можно было предотвратить. Прогрессирование помутнений хрусталика приводит к развитию депрессии, снижению трудоспособности и качества жизни [1, 2].

Заболевания хрусталика являются частой причиной неизлечимой слепоты, 13–17 % инвалидов имеют заболевания глаз. Около 50 % инвалидов нуждаются в медицинской или профессиональной реабилитации. Более 60 % инвалидов — лица в возрасте от 30 до 59 лет. Этим объясняется социальная значимость проблемы, касающейся патологии хрусталика [3–6].

Катаракта — заболевание, для которого характерно различные время возникновения, локализация, течение и всегда ослабление зрения.

При катаракте обязательно должна проводиться проверка остроты зрения вдаль и вблизи, при низких

зрительных функциях — проверка светоощущения. Оценивать поле зрения следует для исключения патологии зрительно-нервного аппарата. Основным методом диагностики является биомикроскопия, также важно следить и за внутриглазным давлением [7].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Морфологически патологический процесс в хрусталике характеризуется перерождением эпителия и волокон, входящих в его состав, с их распадом, разжижением и возможным последующим частичным всасыванием продуктов распада. При патологических изменениях в хрусталике меняется и его химический состав. Сначала содержание воды в патологически измененном хрусталике увеличивается, затем уменьшается, при этом наблюдается увеличение количества натрия, хлора, аминокислот, иногда холестерина (тетаническая, нафталиновая катаракта), и уменьшается общее количество белка, кальция, глутатиона и иногда аскорбиновой кислоты. Особенно значительно уменьшается β -кристаллин и общее количество водорастворимых белков, сульфгидрильных групп в белке. Можно также отметить увеличение концентрации цистина по отношению к цистеину, нарастание альбуминоида. В процессе помутнения в хрусталике нарушается гликолиз, тканевое дыхание, уменьшается

содержание АТФ, рибофлавина, снижается активность ряда ферментов, участвующих в процессе гликолиза, резко снижается потребление кислорода, что приводит к более выраженным изменениям прозрачности хрусталика и значительному снижению зрительных функций.

Многие считают, что в патогенезе развития катаракты большую роль играет общее состояние организма (дисфункция желез внутренней секреции, скрытая тетания, нарушение функций вегетативной нервной системы, основного обмена и др.), неблагоприятная наследственность, отрицательные внешние воздействия. Однако перечисленные патогенетические факторы не отражают особенности развития всех разновидностей этого заболевания [8].

Все биохимические теории развития катаракты Е.Ж. Трон свел в 4 группы: теория распада хрусталиковых белков, нарушения углеводного обмена, тканевого дыхания, проницаемости сумки хрусталика.

Причинами возникновения катаракты могут быть другие болезни глаза (глаукома, осложненная близорукость и др.); возрастные изменения, травма, лучевые поражения (инфракрасное, ионизирующее излучение); сахарный диабет; врожденные нарушения.

Существуют различные классификации катаракты, отражающие время возникновения и течения, локализацию помутнения, его консистенцию, этиологию. Катаракта бывает врожденной и приобретенной; по течению: частичной, непрогрессирующей, стационарной, прогрессирующей, с распространением помутнения на весь хрусталик или только его корковые слои. В зависимости от локализации и формы частичная катаракта бывает капсулярной (*cataracta capsularis*), передней и задней полярной (*cataracta polaris anterior et posterior*), слоистой (*cataracta zonularis*), ядерной (*cataracta nuclearis*), кортикальной (*cataracta corticalis*), веретенообразной, розеточной, чашеобразной и др.

Консистенция ядра в хрусталике определяет катаракту как мягкую (*cataracta mollis*) и твердую (*cataracta dura*). Чем старше пациент, тем ядро хрусталика плотнее, до 30-летнего возраста ядро в хрусталике не определяется. Однако нередко ядро образуется позже или раньше указанного возраста, что является основанием для назначения с профилактической целью противокатарактальных препаратов таким пациентам [9].

Врожденная катаракта не прогрессирует или прогрессирует очень медленно, является ограниченной или очаговой, с характерной локализацией помутнения в области эмбрионального ядра. Среди других видов катаракты врожденные помутнения хрусталика отличаются частотой (4–10 %), двусторонним поражением. Этот вид катаракты разнообразен по своим клиническим проявлениям, большая часть из них относится к наследственным, в 48–60 % случаев встречается слоистая форма врожденной катаракты. Второе место по частоте (23–25 %) занимает полная мягкая

катаракта, склонная к рассасыванию и образованию пленчатой катаракты, реже наблюдаются другие формы врожденной катаракты. В некоторых случаях имеет место комбинация с другими пороками развития глаза, нередко катаракта носит семейный характер.

Большое значение в возникновении врожденной катаракты играют этиологические факторы, такие как нарушение обмена веществ у матери в период беременности, внутриутробное воспаление сосудистого тракта у плода при токсоплазмозе, вирусные инфекции. Установлено, что перенесенные матерью во время беременности краснуха и реже грипп, ветряная оспа, свинка, *herpes zoster*, бывают причиной многих пороков развития глаза у детей (катаракты, микрофтальма, нистагма, гидрофтальма, пигментации глазного дна и др.).

По этиологическим факторам приобретенную катаракту относят к старческой, возникающей при общих заболеваниях организма (инфекции, болезни обмена, эндокринные нарушения); катаракте на почве отравлений, механического, химического, лучевого повреждения хрусталика.

Для всех видов приобретенной катаракты характерно прогрессирование патологического процесса. Значительное снижение зрения, но с сохранением правильной проекции света, наблюдается при полном помутнении хрусталика [10].

Течение и скорость созревания катаракты зависят от ее вида. У больных со старческой катарактой помутнение хрусталика зачастую сочетается с другими заболеваниями органа зрения или болезнями организма, свойственными преимущественно пожилому возрасту: различные виды центральных и периферических хориоретинальных дистрофий, сосудистые нарушения сетчатки и хориоидеи, некоторые формы патологии роговицы, глаукомы и т.д., а также тяжелыми стадиями общих заболеваний. Соответственно с этим следует решать вопросы об оперативном лечении. Если имеются ограничения в показаниях к хирургическому вмешательству по жизненным показаниям, то таким больным рекомендуется консервативная терапия [11].

Больного направляют на МСЭ в тех случаях, когда оперативное вмешательство преждевременно или невозможно, а условия труда являются противопоказанием для выполнения профессиональной деятельности или же состояние больного не удовлетворяет требованиям профессии, и имеются основания для направления его на МСЭ по зрительным функциям (см. приказ № 585н). Этим пациентам показана консервативная терапия с помощью противокатарактальных препаратов [12].

Наиболее часто встречающаяся форма катаракты — *cataracta senilis* (старческая катаракта) имеет определенные стадии развития. У пациентов, обращающихся с жалобами на снижение зрения, иногда обнаруживается близорукость. В связи с увеличением преломляющей силы хрусталика из-за более высокого показателя

преломления ядра у них диагностируют *cataracta incipiens* (начальная катаракта). Начальная стадия катаракты может длиться неопределенный срок. С развитием патологического процесса в хрусталике помутнения увеличиваются, сливаются, зрачок приобретает серовато-беловатый цвет, но слои линзы, ближайшие к капсуле хрусталика, остаются еще прозрачными, зрачковый край радужки не прилежит вплотную к помутнению, и пространство между ними тем больше, чем катаракта менее зрелая. Далее патологическое состояние линзы переходит во второй период — незрелой или набухающей катаракты. Из-за увеличения в слоях хрусталика воды передняя камера уменьшается, возможно повышение внутриглазного давления. У этих больных острота зрения снижается до сотых или счета пальцев у лица. Прогрессирование помутнения всех слоев хрусталика приводит к зрелой катаракте (*cataracta matura*) и снижению остроты зрения до светоощущения.

Результат последовательных дегенеративных изменений хрусталика и превращение его в однородную серую массу приводит к ограничению разрастания эпителия капсулы с дегенеративными изменениями — развивается *cataracta hypermatura* (перезрелая катаракта).

Когда патологический процесс в хрусталике длится очень долгое время, в некоторых случаях может наступить полное рассасывание хрусталиковых масс и останется капсула с остатками прозрачной жидкости и сморщенным ядром.

Еще одной особенностью старческой катаракты является то, что патологический процесс, как правило, развивается на обоих глазах, но выраженность помутнений, которые обуславливают снижение зрительных функций, зависит от разной скорости развития патологического процесса в обоих глазах, что приводит к нарушению также и бинокулярного зрения.

Повреждение глаза зачастую (30,6 % случаев — это повреждение хрусталика) обуславливает развитие травматической катаракты, что часто приводит к невозможности выполнения пациентом профессиональных обязанностей. Характер травмы глаза, главным образом, определяет будущие изменения хрусталика. В 58 % случаев развивается тотальное помутнение хрусталика, а в 42 % — частичное. Наиболее тяжелые случаи отмечаются при проникающих ранениях и попадании инородного тела в полость глаза.

Характер течения травматической катаракты может быть стабильным и прогрессирующим. При некоторых формах повреждений, например при контузии, помутнение хрусталика нередко возникает в поздние сроки, иногда через несколько лет после травмы. Это обстоятельство необходимо учитывать при решении вопроса о профилактике развития данного осложнения, так как травмы глаз часто отмечаются у лиц молодого возраста, занятых квалифицированным и физическим трудом и имеющих не большой стаж работы. В большинстве случаев снижение

зрения и утрата бинокулярных функций при травматической катаракте обуславливают невозможность продолжения профессионального труда [13].

Осложненная катаракта относится к числу основных форм изменений хрусталика, приводящих к инвалидности. Помутнение хрусталика может быть вызвано многими причинами, такими как общие заболевания (диабет, микседема, анемия, инфекция, нарушение водно-солевого обмена и др.), офтальмопатология (миопия, увеит, дистрофия сетчатки, глаукома и др.), различные повреждения (травма, контузия и др.). Этиопатогенетические факторы влияют на локализацию, скорость развития патологического процесса в хрусталике, а также на ход оперативного лечения и течение послеоперационного периода.

Современные концепции и перспективы воздействия фармакологическими препаратами на катарактогенез, обусловленный различными факторами, рассматриваются в данной обзорной статье. При выборе противокатарактального препарата для профилактики и лечения катаракты необходимо учитывать экономическую составляющую и удобство при использовании пациентами.

В настоящее время для профилактики и лечения возрастной катаракты применяют препараты, которые содержат пиреноксин, азапентацен, цитохром С, витамины группы В, аскорбиновую кислоту, токоферол и др. [14].

Азапентацен (дегидроазапентацен или азапентацен полисульфат) предохраняет сульфгидрильные группы хрусталика от окисления и способствует рассасыванию непрозрачных белков хрусталика глаза, активизируя протеолитические ферменты, содержащиеся в водянистой влаге передней камеры.

Противокатарактальный препарат «Квинакс» (ООО «ПРОФИТ-ФАРМ», Россия) является воспроизведенным лекарственным препаратом, содержащим в качестве действующего вещества азапентацен. Оригинальный лекарственный препарат — Квинакс® (ALCON-COUVREUR, N.V. Бельгия).

На доклинических стадиях был изучен механизм действия, фармакокинетические и фармакодинамические параметры, а также токсикологический профиль. Результаты этих исследований подтвердили фармакологическую активность и благоприятный профиль безопасности данного препарата [15].

Азапентацен ингибирует действие веществ хиноидного строения, образующихся в результате нарушения метаболизма ароматических кислот, предохраняя сульфгидрильные группы растворимых протеинов хрусталика от окисления и дальнейшей дегградации; активизирует протеолитические ферменты, содержащиеся в водянистой жидкости передней камеры глаза.

По данным ряда авторов, применение глазных капель «Квинакс» является эффективным при помутнении роговицы вследствие перенесенного рецидивирующего офтальмогерпеса [16]. В работе Н.В. Корсаковой (2013)

представлены данные исследования 60 извлеченных интракапсулярно хрусталиков лабораторных белых крыс массой 120–160 г. При добавлении глазных капель «Квинакс» оптическая плотность хрусталиков в среднем составляет $0,308 \pm 0,004$ А ($p < 0,1$), что в 2,2 раза меньше, чем без добавления этого противокатарактального препарата [17].

Как показали дальнейшие научные исследования, при добавлении в питательную среду в качестве антикатарактального агента глазных капель «Квинакс» оптическая плотность хрусталиков в среднем составляла $0,264 \pm 0,005$ А ($p < 0,04$), что в 1,3 раза меньше, чем при использовании других препаратов в эксперименте. Таким образом, по сравнению с контрольными группами Квинакс в дозе 0,1мМ явно задерживает выход денатурированного белка, что доказывает его антикатарактальный эффект [18].

Исследование В.М. Панчишеной (2007) проводилось на материале 96 кроликов породы Шиншилла массой 2000–2500 г. Глаза этих животных подвергали поражению орто-хлорбензилиденмалонодинитрилом (CS) и хлорацетофеноном (CN). Животные первой группы получали препарат азапентацена полисульфонат в составе глазных капель с коммерческим названием «Квинакс». Контролем служили глаза животных, в отношении которых не осуществлялось каких-либо лечебных мероприятий. При сравнении контроля с группой, в которой проводили лечение глаз кроликов глазными каплями «Квинакс», были выявлены менее выраженные изменения в хрусталике по сравнению с исходными данными, что доказывает антикатарактальное действие применяемого лекарственного средства [19].

Данные о фармакодинамике азапентацена были получены по результатам проведенных исследований у крыс и кроликов. Данные о безопасности и фармакодинамических взаимодействиях на основании данных о фармакодинамике азапентацена ограничены.

Исследования локальной переносимости показали низкую вероятность возникновения местных реакций. Глазные капли также применяли и пациентам, страдающим катарактой. Вследствие использования азапентацена в качестве глазных капель с учетом низкой абсорбции и отсутствия системного действия на организм человека соотношение пользы и риска применения данного препарата может рассматриваться как благоприятное.

Азапентацен предохраняет сульфгидрильные группы белков хрусталика от окисления, обладает активирующим влиянием на протеолитические ферменты, содержащиеся в водянистой влаге передней камеры глаза, способствуя рассасыванию непрозрачных белков хрусталика (ИМП препарата «Квинакс», ALCON-COUVREUR, N.V., Бельгия).

При местном применении глазных капель «Квинакс» было выявлено, что они не оказывают системного действия на организм человека [20].

В исследовании Г.С. Полунина (2001), проведенном на базе НИИ глазных болезней РАМН, приняли участие 158 пациентов (возраст от 18 до 63 лет) с начальной катарактой. Помутнения хрусталика локализовались в различных слоях, чаще всего в ядре, задних кортикальных слоях и под задней капсулой. При наличии остроты зрения выше 0,5 назначали консервативное лечение, включавшее инстилляцию в глаз капель, предназначенных для лечения катаракты.

Динамика оптической плотности различных слоев хрусталика при лечении пациентов с начальной катарактой препаратом «Квинакс» показала, что в группе пациентов, получавших Квинакс, отмечены стабилизация или снижение оптической плотности кортикальных слоев хрусталика и выраженное снижение оптической плотности задней капсулы хрусталика с 52 отн. ед. до лечения до 30 отн. ед. через 36 месяцев лечения [21].

Авторами был сделан вывод о том, что у пациентов начальная кортикальная и заднекапсулярная катаракта может рассасываться, и зрение под воздействием целенаправленного медикаментозного лечения может значительно улучшиться и восстановиться.

Препараты, содержащие в качестве активного вещества полисульфат азапентацена и повышающие протеолитическую активность влаги передней камеры глаза, также воздействуют на окислительные процессы путем протекторной защиты сульфгидрильных групп. Авторы предполагают, что это действие обуславливает противокатарактальный эффект при заднекапсулярной катаракте и более выраженное антикатарактальное действие при кортикальной катаракте [21].

В исследовании продолжительностью 5 лет было показано, что систематическое применение препарата предотвращает развитие ранней старческой катаракты и отчетливо замедляет прогресс заболевания в группе пациентов без факторов риска [22, 23].

В исследовании Б.О. Сулеевой и др. (2013) под наблюдением были 40 пациентов с артификацией в возрасте 58–72 года. После перенесенной операции у этих пациентов была высокая острота зрения, от 0,7 до 1,0, и задняя капсула хрусталика оставалась прозрачной. Все пациенты были разделены на две равные группы по 20 человек, в основной группе проводилось профилактическое лечение помутнения задней капсулы хрусталика с помощью инстилляций Азапентацена, а в контрольной группе использовали инстилляцию таурина в том же объеме. Исследование, длившееся 6 месяцев, показало, что в группе, в которой применялся Азапентацен, острота зрения оставалась высокой и задняя капсула хрусталика была прозрачной на протяжении всего времени исследования, а в группе таурина у 6 пациентов острота зрения снизилась с 0,7 до 0,1 вследствие вторичной катаракты. В основной группе Азапентацена не отмечено изменений показателей плотности задней капсулы хрусталика, что рассматривается авторами как положительный

эффект профилактического лечения вторичной катаракты у больных с артефакцией [24].

Азапентацен может применяться не только как профилактическое средство против прогрессирующей катаракты, но и как вещество, растворяющее непрозрачные протеины. Результаты клинических исследований свидетельствуют об эффективности и безопасности применения препарата по планируемым показаниям.

Результаты исследований убедительно показывают, что препарат «Квинакс» (азапентацен 5,12-Дигидроазапентацена натрия дисульфонат) 0,015 % является средством для лечения катаракты, оказывающим противокатарактальное действие на все слои хрусталика.

Компанией «ПРОФИТ-ФАРМ» (ООО «ПРОФИТ-ФАРМ») в 2023 году разработаны отечественные глазные капли «Квинакс». Поскольку катаракта является многофакторным и медленно прогрессирующим заболеванием, разработка антикатарактальных препаратов

и оценка их эффективности с точки зрения доказательной медицины являются довольно сложными задачами. Точное понимание механизмов развития различных видов катаракты необходимо для разработки эффективного препарата. Любые клинические исследования лекарственных препаратов должны быть длительными и включать большое количество людей. Необходимы устойчивые и совместимые стандарты отбора, а также последовательные методы сбора и интерпретации данных [25]. Исследование клинической эффективности глазных капель «Квинакс» у пациентов с различными видами катаракты, а также их применение для профилактики возникновения катаракты послужит темой наших дальнейших публикаций.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Разумовская А.М. – концепт работы и оформление статьи;
Коровянский Ю.А. – подбор литературы, написание статьи;
Разумовский Е.С. – поиск и перевод иностранной литературы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hong T, Mitchell P, Burlutsky G, Gopinath B, Liew G, Wang JJ. Visual impairment and depressive symptoms in an older Australian cohort: longitudinal findings from the Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2015 Aug;99(8):1017–1021. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306308. Epub 2015 Feb 26. PMID: 25722491.
- Thomas BJ, Sanders DS, Oliva MS, Orrs MS, Glick P, Ruit S, Chen W, Luoto J, Tasfaw AK, Tabin GC. Blindness, cataract surgery and mortality in Ethiopia. *Br J Ophthalmol*. 2016 Sep;100(9):1157–1162. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-308328. Epub 2016 Jun 7. PMID: 27267606.
- Бранчевский СЛ, Малиогин БЭ. Распространенность нарушения зрения вследствие катаракты по данным исследования RAAAB в Самаре. *Офтальмохирургия*. 2013;3:82–85. Branchevskiy SL, Malyugin BE. The prevalence of visual impairment due to cataracts according to the RAAAB study in Samara. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery*. 2013;3:82–85 (In Russ.).
- Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, Keeffe J, Kempen JH, Leasher J, Limburg H, Naidoo K, Pesudovs K, Silvestre A, Stevens GA, Tahhan N, Wong TY, Taylor HR; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017 Dec;5(12):e1221–e1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5.
- Universal eye health: a global action plan 2014–2019. Geneva: World Health Organization; 2013. <https://www.who.int/publications/i/item/universal-eye-health-a-global-action-plan-2014-2019>
- Brian G, Taylor H. Cataract blindness — challenges for the 21 century. *Bulletin of the World Health Organization*. 2001;79:249–256.
- Lorand L, Conrad SM, Velasco PT. Formation of a 55 000-weight cross-linked beta crystallin dimer in the Ca²⁺-treated lens. A model for cataract. *Biochemistry*. 1985 Mar 12;24(6):1525–1531. doi: 10.1021/bi00327a035.
- Краснов МС, Гурмизов ЕП, Гундоров РА Капитонов ЮА.. Модель катарактогенеза позвоночных животных *in vitro*. *Офтальмология*. 2005;2(2):43–49. Krasnov MS, Gurmizov EP, Gundorov RA, Kapitonov YuA.. The cataract model of vertebrate *in vitro*. *Ophthalmology*. 2005;2(2):43–49 (In Russ.).
- Петров СЮ, Козлова ИВ, Полева РП. Катаракта: современный взгляд на консервативные подходы к лечению. *Клиническая офтальмология*. 2019;19(4):206–210. Petrov SYu, Kozlova IV, Poleva RP. Conservative treatment for cataract: state-of-the-art. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2019;19(4):206–210 (In Russ.). doi: 10.32364/2311-7729-2019-19-4-206-210.
- Егорова ЕВ. Ультразвуковая терапия и инстилляции противокатарактальных препаратов в комплексном лечении больных с возрастной катарактой. *Вестник СамГУ. Естественно-научная серия*. 2006;46(2):223–239. Egorova EV. Ultrasound therapy and instillation of anti-cataract drugs in the complex treatment of patients with age-related cataract. *Vestnik SamGU. Estestvenno-nauchnaya seriya*. 2006;46(2):223–239 (In Russ.).
- Елисеева ЕВ, Манеева ЕС, Еремеева ВА, Шмыкова ИИ. Клинико-фармакологический анализ перечня лекарственных препаратов, предназначенных для отпуска льготным категориям граждан. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2015;4(62):75–78. Eliseeva EV, Maneeva ES, Eremeeva VA, Shmykova II. Clinical and pharmacological analysis of medicines for benefit-entitled citizens. *Pacific Medical Journal*. 2015;4(62):75–78 (In Russ.).
- Справочник по медико-социальной экспертизе и реабилитации / Под ред. проф. В.Г. Помникова. Т. 2. СПб.: Гиппократ, 2023. Handbook of medical and social expertise and rehabilitation / Edited by prof. V.G. Pomnikov. Vol. 2. St. Petersburg: Hippocrates, 2023 (In Russ.).
- Патология хрусталика: Учебное пособие для студентов медицинских вузов / Сост. А.Д. Чупров, Ю.В. Кудрявцева / под общ. ред. А.Д. Чупрова. Киров: КГМА, 2007. 81 с. Pathology of the crystalline lens: Textbook for students of medical universities / Written by A.D. Chuprov, Yu.V. Kudryavtseva. / edited by A.D. Chuprov. Kirov: KSMa, 2007. 81 p.
- Соколова В. Российский рынок офтальмологических препаратов. *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике*. 2008; 7:16–19. Sokolova V. The Russian market of ophthalmic drugs. *Remedy. Journal on the Russian market of medicines and medical equipment*, 2008;7:16–19 (In Russ.).
- Фомазюк ВЕ. Способ оценки действия лекарственных веществ на развитие помутнения хрусталика. Патент SU 1 807 403 A1 от 07.04.1993 Formazyuk V.E. A method for assessing the effect of medicinal substances on the development of lens opacities. Patent SU 1 807 403 A1, 04.07.1993
- Гулиева М.Г. Сравнительные клинические исследования эффективности антикатарактальных капель при лечении помутнений роговицы после перенесенного оптического герпеса. *Современные технологии в офтальмологии*. 2018;3:211–213. Gulieva MG. Comparative clinical studies of the effectiveness of anti-cataract drops in the treatment of corneal opacities after ophthalmic herpes. *Modern technologies in ophthalmology*. 2018;3:211–213 (In Russ.).
- Корсакова НВ. Моделирование *in vitro* нового способа консервативного лечения и профилактики вторичной катаракты пролиферативного вида. *Фундаментальные исследования*. 2013;9-4:665–668 Korsakova NV. *In vitro* modeling of a new method of conservative treatment and prevention of proliferative secondary cataracts. *Fundamental research* 2013; 9-4:665–668 (In Russ.).
- Корсакова НВ. Новая модель консервативного лечения и профилактики вторичной катаракты фиброзного вида. *Практическая медицина*. 2017; 1(9 (110)):148–151. Korsakova NV. New model of conservative treatment and prevention of secondary cataract of fibrosis type. *Practical Medicine*. 2017;1(9 (110)):148–151 (In Russ.).
- Панчишена ВМ. Особенности поражений глаз аэрозольным газовым оружием и их лечение (экспериментальное исследование): дисс. ... канд. мед. наук. 2007. 154 с. Panchishena VM. Features of eye lesions with aerosol gas weapons and their treatment (experimental study): diss. ... cand. med. sciences. 2007. 154 p.
- Майчук ЮФ, Базукина ЛП, Орловская ЛЕ, Лапшина НА, Хайтова КН, Якушина ЛН. Применение факлолена у больных с аллергической реакцией на антикатарактальные капли. *Вестник офтальмологии*. 1991;107(3):68–71. Bazukina LP, Orlovskaya LE, Lapshina NA, Khaitova KN, Yakushina LN. Use of phacolol in patients with allergic reaction to anti-cataract eye drops. *Vestnik oftalmologii*. 1991;107(3):68–71 (In Russ.).
- Полунин ГС. Эффективность медикаментозного лечения различных видов катаракт. *Consilium Medicum*. 2001;12(1):9–11. Polunin GS. The effectiveness of drug treatment of various types of cataracts. *Consilium Medicum*. 2001;12(1):9–11 (In Russ.).
- Popa DP, Vasinca D. Tratamentul cataractei cu Quinax. *Rev Chir Oncol Radiol O R L Oftalmol Stomatol Ser Oftalmol*. 1988 Oct-Dec;32(4):273–278. Romanian.

23. Stankiewicz A, Poppe E, Stasiewicz B, Golebiowska-Hryciukowa A. Ocena skuteczności Quinaxu w zapobieganiu rozwojowi zaćmy starczej. Klin Oczna. 1990 Aug;92(3-4):52–54. Polish.
24. Сулеева БО, Меерманова ЖБ, Саурова ГЖ, Жаксымуратова КЗ. Оценка эффективности применения глазных капель катаксол в послеоперационной реабилитации пациентов с катарактой. Вестник АГИУБ, 2013;4:106–108. Suleeva BO, Meermanova ZhB, Saurova GZh, Zhaksymuratova KZ. Evaluation of the effectiveness of the use of kataxol eye drops in postoperative rehabilitation of patients with cataracts. Bulletin of the Almaty State Institute of Advanced Medical Training. 2013;4:106–108 (In Russ.).
25. Захарова МА. Консервативное лечение катаракты: миф или реальность. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2017;4:231–234. Zakharova MA. Conservative treatment of cataract: a myth or reality. RMJ. Clinical ophthalmology. 2017;4:231–234 (In Russ.). doi: 10.21689/2311-7729-2017-17-4-231-234.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Институт дополнительного профессионального образования
Федерального научно-образовательного центра медико-социальной экспертизы
и реабилитации им. Г.А. Альбрехта Министерства труда и социальной защиты
Российской Федерации
Разумовская Анна Михайловна
доктор медицинских наук, зав. курсом «Офтальмология. МСЭ и реабилитация»
ул. Бестужевская, 50, Санкт-Петербург, 195067, Российская Федерация.

Центр медико-социальной реабилитации инвалидов по зрению
Коровянский Юрий Алексеевич
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог
консультативно-поликлинического отделения
пер. Дзямбула, 3, Санкт-Петербург, 191180, Российская Федерация

ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»
Разумовский Евгений Сергеевич
врач-кардиолог кардиологического отделения № 1
просп. Луначарского, 45, корп. 2, Санкт-Петербург, 194291,
Российская Федерация

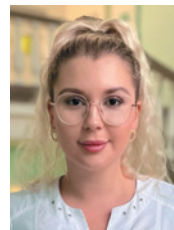
ABOUT THE AUTHORS

Institute of Additional Professional Education of the Federal Scientific
and Educational Center for Medical and Social Expertise and Rehabilitation
named after G.A. Albrecht
Razumovskaya Anna M.
MD, head course "Ophthalmology. Medical and social expertise and rehabilitation"
Bestuzhevskaya str., 50, St. Petersburg, 195067, Russian Federation

Center for Medical and Social Rehabilitation of the Visually Impaired
Korovyansky Yuriy A.
PhD, ophthalmologist of the Consultative polyclinic department
per. Dzhambula, 3, St. Petersburg, 191180, Russian Federation

Leningrad Region clinical hospital
Razumovsky Evgeny S.
cardiologist of the 1 Cardiology department
Lunacharskogo ave, 45/2, St. Petersburg, 194291,
Russian Federation

Клинико-иммунологический анализ трансплантации ретинального пигментного эпителия, полученного из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, в условиях фармакологической иммуносупрессии у кроликов

Н.В. Нероева¹Н.В. Балацкая¹А.Г. Бриллиантова¹Л.А. Катаргина¹А.Е. Харитонов², М.А. Лагарькова², А.Н. Богомазова²

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

² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина» Федерального медико-биологического агентства ул. Малая Пироговская, 1а, Москва, 119435, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):193-204

Обоснование исследования. Дегенеративные заболевания сетчатки, связанные с повреждением ретинального пигментного эпителия, не имеют лечения и приводят к необратимой потере зрения. Наиболее перспективным подходом в настоящее время считается трансплантация ретинального пигментного эпителия, дифференцированного из плюрипотентных стволовых клеток (ПСК-РПЭ). При испытании биомедицинских клеточных продуктов особые требования предъявляются к модели, которая должна имитировать патологические изменения, подобные таковым у человека, обладать достаточной иммунологической толерантностью к ксеногенным человеческим клеткам и позволять им полноценно функционировать. С этой целью используются линии иммуномодифицированных или иммунодефицитных животных, как правило, мелких грызунов (крыс и мышей), однако малый размер и особенности строения их глаз не позволяют осуществлять манипуляции, выполняемые при витреоретинальных вмешательствах у человека. Альтернативным способом предотвращения реакции отторжения ксенотрансплантата у крупных моделей представляется фармакологическая иммуносупрессия, в условиях которой трансплантированные ПСК-РПЭ могут проявить свое биологическое действие. Однако целенаправленные исследования эффективности трансплантации ПСК-РПЭ с применением иммуносупрессивной терапии в нашей стране не проводились, а данные немногочисленных зарубежных работ, посвященных этой проблеме, противоречивы. **Цель:** изучение иммунологической реактивности при трансплантации ИПСК-РПЭ в условиях комбинированной иммуносупрессивной терапии в эксперименте на кроликах. **Материалы и методы.** Исследование выполнено на 27 кроликах-самцах породы новозеландский альбинос, из них 24 животным проведена субретинальная трансплантация индуцированных плюрипотентных стволовых клеток ретинального пигментного эпителия: в I группе (12 глаз) вмешательство выполнялось в здоровый глаз; во II группе (12 глаз) — в область предварительно моделированной атрофии ретинального пигментного эпителия. Реципиенты получали комбинированную иммуносупрессивную терапию. Группой контроля служили 3 интактных кролика (6 глаз). Сроки наблюдения составили 14, 28 и 60 суток. Оценку посттрансплантационного процесса проводили с помощью стандартных и специализированных офтальмологических методов обследования. Определение цитокинов иммунного ответа IL-2, IL-6, иммуносупрессивных факторов TGF- β 1, TGF- β 2, TSP-1 в сыворотке крови и стекловидном теле выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа. **Результаты.** Комплексный анализ данных биомикроскопии, офтальмоскопии, оптической когерентной томографии, иммунологических исследований не выявил признаков активного воспаления; отсутствие локального и системного повышения концентрации острофазного IL-6, падение уровня IL-2 в сыворотке крови указывали на прямые эффекты используемой в настоящем исследовании комбинации иммуносупрессивных препаратов. **Заключение.** Применение комбинированной иммуносупрессивной терапии позволило предотвратить отторжение ксеногенного материала у кроликов и получить доказательства безопасности субретинальной трансплантации суспензии ИПСК-РПЭ как в здоровом глазу, так и в глазу с предварительно индуцированной атрофией пигментного эпителия.



Ключевые слова: ретиальный пигментный эпителий, атрофия, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки, трансплантация, иммунореактивность, цитокины, иммуносупрессия

Для цитирования: Нероева Н.В., Балацкая Н.В., Бриллиантова А.Г., Катаргина Л.А., Харитонов А.Е., Лагарькова М.А., Богомазова А.Н. Клинико-иммунологический анализ трансплантации ретиального пигментного эпителия, полученного из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, в условиях фармакологической иммуносупрессии у кроликов. *Офтальмология*. 2024;21(1):193–204. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-193-204>

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

Конфликт интересов отсутствует.

Clinical and Immunological Analysis of Retinal Pigment Epithelium Transplantation Derived from Induced Pluripotent Stem Cells under Pharmacological Immunosuppression in Rabbits

N.V. Neroeva¹, N.V. Balatskaya¹, A.G. Brilliantova, L.A. Katargina¹, A.E. Kharitonov²,
M.A. Lagarkova², A.N. Bogomazova²

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

² Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine
of Federal Medical and Biological Agency
Malaya Pirogovskaya str., 1a, Moscow, 119435, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):193–204

Research justification. Degenerative retinal diseases associated with retinal pigment epithelium damage are untreated and lead to irreversible vision loss. The most promising approach nowadays is considered to be the transplantation of retinal pigment epithelium differentiated from pluripotent stem cells (PSC-RPE). When testing biomedical cellular products, special requirements are placed on the animal model, which should simulate pathological changes, such as in humans, and have sufficient immunological tolerance to xenogenic human cells, enabling them to function fully. For this purpose, lines of immuno-modified or immunodeficiency animals are used, usually small rodents (rats and mice), but the small size and structure of their eyes do not allow manipulation in vitreoretinal interventions in humans. An alternative method of preventing xenotransplantation rejection in large models is pharmacological immunosuppression, under which transplanted PSC-RPE may have biological effects. However, targeted studies of the effectiveness of PSC-RPE transplantation with use of immunosuppressive therapy have not been conducted in our country, and the data of a few foreign works devoted to this problem are controversial. **Purpose.** Study of immunological reactivity in transplantation of IPSC-RPE under combined immunosuppressive therapy in rabbit experiment. **Materials and methods.** The study was performed on 27 male rabbits of New Zealand albino breed, of which 24 animals underwent subretinal transplantation of induced pluripotent stem cells of retinal pigment epithelium: in the I group (12 eyes) intervention was performed in the healthy eye; in group II (12 eyes) — in the area of pre-modeled atrophy of retinal pigment epithelium. Recipients were given combined immunosuppressive therapy. Control Group — 3 intact rabbits (6 eyes). The observation period was 14, 28 and 60 days. Post-transplant evaluation was carried out using standard and specialized ophthalmological examination methods. The determination of cytokines of the immune response IL-2, IL-6, immunosuppressive factors TGF- β 1, TGF- β 2, TSP-1 in the serum of the blood and the vitreous body was performed by solid-phase immunosurgical enzyme analysis. **Results.** Comprehensive analysis of biomicroscopy, ophthalmoscopy, optical coherent tomography, immunological studies revealed no signs of active inflammation; no local and systemic increase in the concentration of acute phase IL-6, a drop in serum IL-2 levels indicated direct effects of immunosuppressive drug combinations used in this study. **Conclusion.** The use of combined immunosuppressive therapy prevented rejection of xenogenic material in rabbits and obtained evidence of safety of subretinal transplantation of IPSC-RPE suspension both in the healthy eye, and pre-induced atrophy of pigmentary epithelium. **Keywords:** retinal pigment epithelium, atrophy, induced pluripotent stem cells, transplantation, immunoreactivity, cytokine, immunosuppression

For citation: Neroeva N.V., Balatskaya N.V., Brilliantova A.G., Katargina L.A., Kharitonov A.E., Lagarkova M.A., Bogomazova A.N. Clinical and Immunological Analysis of Retinal Pigment Epithelium Transplantation Derived from Induced Pluripotent Stem Cells under Pharmacological Immunosuppression in Rabbits. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):193–204. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-193-204>

Financial disclosure: none of the authors have a financial interest in the materials or methods presented.

There is no conflict of interests.

ВВЕДЕНИЕ

Ретинальный пигментный эпителий (РПЭ) представляет собой монослой пигментированных клеток гексагональной формы, соединенных плотными контактами.

РПЭ выполняет ряд важных функций для поддержания полноценной работы сетчатки, включая регуляцию ее метаболизма, участие в процессах зрительного цикла, поглощение рассеянного света, формирование наружного гематоретинального барьера, обеспечивающего иммунологическую изоляцию нейтральной ткани.

По данным Wong и соавт., более 200 миллионов человек имеют значительное снижение остроты зрения вследствие патологии РПЭ, что подчеркивает его ключевое значение в реализации зрительной трансдукции [1].

Поражение РПЭ лежит в основе патогенеза дегенеративно-дистрофических заболеваний, таких как болезнь Штаргардта, пигментный ретинит и в особенности возрастная макулярная дегенерация (ВМД), которая до настоящего времени остается ведущей причиной слепоты и слабовидения у людей старше 60 лет во всем мире [2].

На ВМД приходится 8,7 % всех случаев слепоты, и ее распространенность, вероятно, будет возрастать вследствие экспоненциального старения населения [3].

Варианты терапии поздних стадий ВМД ограничены и представлены антиангиогенными препаратами, направленными на борьбу с хориоидальной неоваскуляризацией при «влажной» форме заболевания. Эффективного метода лечения географической атрофии (ГА) не существует; так как клетки РПЭ не обладают способностью к регенерации.

Прогресс клеточной биологии и стремительное развитие витреоретинальной хирургии способствовали поиску новых методов лечения заболеваний, связанных с дегенерацией РПЭ. Наиболее перспективным подходом для замены поврежденных элементов сетчатки представляется заместительная трансплантация плюрипотентных стволовых клеток (эмбриональных стволовых клеток (ЭСК)), индуцированных плюрипотентными клетками (ИПСК), дифференцированными в РПЭ. По мнению отечественных и зарубежных авторов, данное направление способно существенно улучшить зрительные функции пациентов [4–6].

Однако согласно Федеральному закону № 180 «О биомедицинских клеточных технологиях» от 23 июня 2016 г. использование ЭСК, как и фетальных клеток, в качестве биомедицинского клеточного продукта (БМКТ) недопустимо.

Таким образом, единственным источником получения РПЭ для заместительной терапии тяжелых дегенеративных заболеваний сетчатки в Российской Федерации могут служить аутологичные или аллогенные линии ИПСК, которые по своим морфофункциональным свойствам подобны ЭСК [6].

Известно, что субретинальное пространство (СРП), как и передняя камера глаза, является иммунологически

привилегированной областью с секрецией клетками РПЭ факторов, ограничивающих миграцию лейкоцитов в сетчатку и обеспечивающих иммуносупрессивную активность интраокулярных жидкостных сред, что создает, по мнению ряда авторов, относительно безопасные условия для трансплантации ИПСК [7–9].

Противовоспалительные свойства ИПСК-РПЭ, как отмечает S. Sugita, также могут способствовать повышению совместимости донорского материала в среде реципиента [10].

Еще в 1993 г. L.Q. Jiang и соавт. продемонстрировали, что при трансплантации в СРП у здоровых животных ткань аллогенной неонатальной сетчатки способна к длительному выживанию и дифференцировке [11]. Однако, несмотря на высокую жизнеспособность, от 30 до 50 % материала ИПСК-РПЭ, трансплантируемого в СРП реципиента, по данным D.S. Rajendran Nair и соавт., подвергается деструкции и погибает [12]. Субретинальная трансплантация ксеногенных СК вызывает тяжелое воспаление в заднем отрезке глаза и отторжение донорского материала у экспериментальных животных в отсутствие иммуносупрессии [13].

При исследовании эффективности и безопасности клеточной терапии большое внимание уделяется адекватной модели животного, которая должна отвечать как минимум следующим требованиям: имитировать патологические изменения в сетчатке, подобные таковым у человека, обладать достаточной иммунологической толерантностью к ксеногенным человеческим клеткам, позволяющей в полной мере оценить эффективность и безопасность лечения. В настоящее время для предотвращения иммунного ответа на клеточную трансплантацию активно используют линии иммуномодифицированных/гуманизированных животных, как правило, крыс и мышей [14]. Следует отметить, что особенности строения и размеры глаза мелких грызунов не позволяют осуществлять манипуляции, выполняемые при витреоретинальных вмешательствах у человека [15], а крупные иммунодефицитные модели с большим глазным яблоком не разработаны. Альтернативным способом предотвращения реакции отторжения ксенотрансплантата в данном случае представляется фармакологическая иммуносупрессия, в условиях которой трансплантированные ИПСК-РПЭ могут проявлять свое биологическое действие. Однако целенаправленные исследования эффективности трансплантации ИПСК-РПЭ с применением иммуносупрессивной терапии до настоящего времени в нашей стране не проводились, а данные немногочисленных зарубежных работ, посвященных этой проблеме, противоречивы.

При внедрении метода заместительной клеточной терапии в офтальмологическую клинику важно учитывать, что патологический процесс в СРП (например, хроническое вялотекущее воспаление при атрофической форме ВМД) снижает иммуносупрессивную активность

пигментного эпителия и может способствовать отторжению трансплантата. Известно, что в регуляции иммунологического гомеостаза принимает участие большое количество факторов, среди которых ключевая роль отводится цитокинам, синтезируемым как интраокулярно, РПЭ, глиальными элементами сетчатки и пр., так и системно на уровне всего организма клеткам иммунной системы и других тканей [16].

Цель работы — изучение иммунологической реактивности при трансплантации ИПСК-РПЭ в условиях комбинированной иммуносупрессивной терапии в эксперименте у кроликов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При проведении эксперимента соблюдались международные принципы Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, изложенные в директиве Европейского сообщества (86/609/ЕС), «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных». Протокол настоящего исследования был утвержден Комитетом по этике НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России (выписка 53/1 из протокола заседания Комитета по этике № 53 от 08.04.2021).

Эксперимент выполнен на 27 кроликах-самцах породы новозеландские альбиносы (возраст 2,5–3,0 мес., вес 2,0–2,5 кг), из которых 24 животным (основные группы) проведена субретинальная трансплантация суспензии клеток человеческого РПЭ, полученных путем направленной дифференцировки ИПСК здорового донора и находящихся на хранении в биобанке в лаборатории клеточной биологии ФНКЦ ФХМ ФМБА России [17].

Предоперационная подготовка животных заключалась во внутримышечном введении обезболивающих препаратов: 0,3 мл Золетила® 50 и 0,55 мл 2 % Ксилазина; перед хирургическим вмешательством вводили 0,3 мл 0,4 % раствора Дексаметазона, 0,5 мл Этамзилата для снижения риска развития экссудативно-геморрагических интра- и послеоперационных осложнений.

Трансплантацию проводили в операционной под контролем ветеринара-анестезиолога. Введение ИПСК-РПЭ осуществляли в правый глаз доступом через pars plana с установкой портов 23 Ga с помощью ретинотомии на расстоянии 0,5 rd книзу от диска зрительного нерва в количестве 50 000 клеток, суспендированных в 0,05 мл фосфатно-солевого буферного раствора («ПанЭко», Россия). По завершении операции место введения ИПСК-РПЭ герметизировали с помощью 2–3 капель аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP — Platelet-rich plasma) с целью предупреждения рефлюкса клеток в витреальную полость [18].

Животные-реципиенты были распределены на две группы: I группе (12 глаз) субретинальная трансплантация ИПСК-РПЭ была выполнена в здоровых глазах; во II группе (12 глаз) введение суспензии клеток проводили в область предварительно моделированной устойчивой атрофии РПЭ.

Группу контроля составили здоровые кролики (6 глаз) в возрасте 2,5–3 месяца, весом около 2,0 кг. После трансплантации животным опытных групп субконъюнктивально вводили гентамицин и дексаметазон в дозе 3 мг/кг веса и 0,2 мг/кг веса соответственно. Начиная с 1 суток после хирургического вмешательства в последующие 7 дней в конъюнктивальную полость 3 раза в день закапывали дексаметазон 0,1 %. Животные основных групп получали комбинированную иммуносупрессивную терапию. Интравитреально по завершении операции осуществляли введение 0,2–0,3 мл триамцинолона (40 мг/мл). Циклоспорин А вводили перорально в составе пищевой смеси в дозе 10 мг/кг 1 раз в сутки на протяжении всего срока наблюдения с первого дня после трансплантации в основных группах и до окончания эксперимента. Оценку результатов трансплантации выполняли с помощью стандартных и специализированных офтальмологических методов: биомикроскопии, оптической когерентной томографии (ОКТ), аутофлуоресценции (АФ) в режиме MultiColor, фоторегистрации глазного дна (Heidelberg Spectralis™ SD-OCT, Германия) на 14, 28, 60-е сутки после хирургического вмешательства. Известно, что макулярная область у кроликов отсутствует, а функцию фоточувствительной зоны сетчатки выполняет зрительная полоска (visual streak), в которой находится наибольшее количество фоторецепторов. Зрительная полоска располагается горизонтально по отношению к медуллярным волокнам и ниже ДЗН на 3 мм, ширина ее составляет 3–4 мм [19]. При проведении ОКТ толщину сетчатки измеряли в области зрительной полоски, за норму были приняты значения толщины сетчатки до проведения оперативного лечения, которые варьировали в диапазоне 140–160 мкм. В указанные сроки наблюдений производился забор крови (из ушной вены с помощью стерильных вакуумных систем), после которого животные были выведены из эксперимента методом воздушной эмболии, после введения в наркоз проводилась энуклеация (Приказ Минвуза СССР № 724 от 13.11.184).

Иммунологические исследования выполнены в 30 образцах стекловидного тела (СТ), выделенного в объеме не менее 1,5 мл из энуклеированных глаз, и 30 пробах сыворотки крови (СК) кроликов опытных и контрольной групп.

Пробоподготовка осуществлялась по стандартным методикам; биоматериал помещали в пробирки «Eppendorf» и хранили при температуре -70 °С до проведения исследований.

Концентрацию TGF-β1, TGF-β2, TSP-1, IL-2, IL-6 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) тест-системами «Cloud-Clone Corp» (США), «Blue Gene» (КНР) согласно протоколу производителей. Учет результатов реакции вели на мультифункциональном микропланшетном фотометре Cytation 5 («BioTek», США) при длине волны 450 нм.

Статистическая обработка выполнена с использованием стандартных пакетов прикладных программ MSExcel, StatSoft12. При распределении параметров, отличном от нормального, применялись непараметрические методы анализа. Для определения статистически значимых различий (p) показателей двух независимых выборок использовали U -критерий Манна — Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали как $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследуемые цитокины обнаруживались в 100 % тест-проб животных-реципиентов ИПСК-РПЭ. В таблице 1 представлены медианы и диапазоны изменений их концентраций в СТ.

В контрольной группе локальный состав медиаторов отличался, а именно, в СТ здоровых животных отсутствовал TGF- β 1. Поскольку при обработке и сопоставлении результатов иммунологических исследований и морфометрии глазного дна в группах реципиентов не было обнаружено различий между показателями, определенными на сроках 28 и 60 суток после проведения трансплантации, в каждой из опытных групп, включая сравнение между ними, проведен анализ массивов данных за весь указанный период наблюдения, обозначенный в настоящей работе как ≥ 28 суток (табл. 1, 2).

Как следует из таблицы 1, на 14-е сутки после пересадки ИПСК-РПЭ в I группе (с интактным РПЭ) отмечалось значительное усиление локальной продукции TGF- β 1 по сравнению с таковым в контроле (43,9 пг/мл, диапазон колебаний от 0,0 до 438 пг/мл). В эти же сроки

у животных-реципиентов с дегенерацией сетчатки значение вышеуказанного показателя только в одном случае находилось за верхней границей диапазона нормальных значений, в целом сравнение медиан TGF- β 1 этой группы и контроля не показало статистически значимых отличий (табл. 1). Поздний послеоперационный период (28–60 суток) в I группе (с пересадкой ИПСК-РПЭ в здоровые глаза) характеризовался статистически значимым снижением уровня локальной продукции TGF- β 1, медиана которого составила 8,37 пг/мл и достоверно отличалась от таковой как в группе контроля, так и во II опытной группе (с атрофией РПЭ), в которой его значение практически не изменилось к 28–60-м суткам наблюдения (табл. 1).

В отличие от TGF- β 1, TGF- β 2 обнаруживался в СТ глаз контрольной группы. Медиана TGF- β 2 в контроле составила 1237 пг/мл, показатели локальной продукции цитокина не были подвержены широкому разбросу и варьировали в диапазоне от 813,8 до 1496 пг/мл (табл. 1).

В раннем послеоперационном периоде наблюдались сходные изменения продукции TGF- β 2 в обеих опытных группах. Так, на 14-е сутки после пересадки суспензии ИПСК-РПЭ как в глаза кроликов без патологии сетчатки, так и с моделью атрофии РПЭ уровень медиатора в СТ снизился и достиг одинаковых значений — 728,26 и 728,1 пг/мл (табл. 1).

В поздние сроки наблюдения в I и II группах отмечалось увеличение показателей интраокулярной продукции TGF- β 2, значения которых составили 1192 и 1582 пг/мл соответственно, при этом достоверное повышение продукции изучаемого цитокина

Таблица 1. Изменения концентраций иммунорегуляторных и супрессивных факторов TGF- β 1, β 2, TSP-1, цитокинов иммунного ответа IL-2, IL-6 в СТ животных-реципиентов после трансплантации ИПСК-РПЭ в эксперименте

Table 1. Changes in the immunoregulatory and suppressive factors TGF- β 1, β 2, TSP-1, immune response cytokines IL-2, IL-6 concentrations in the recipient animals vitreous humour after iPSCs-RPE transplantation in experiment

Показатель (единицы измерения) / Indicators (units of measurement)	Группы животных-реципиентов / Groups of recipient animals (Me; Q1–Q2)				Контроль / Control (n = 6)
	I		II		
	Интактный РПЭ / Intact RPE (n = 12)		Атрофия РПЭ / RPE atrophy (n = 12)		
	Период наблюдения (сутки) / Observation period (day)				
	14	≥28	14	≥28	
TGF-β1 (пг/мл) / (pg/ml)	43,9 (0,00–438,00)	8,37* (0,09–19,06)	0,09 (0,00–96,70)	0,08 (0,00–0,10)	0 (0,00–0,00)
TGF-β2 (пг/мл) / (pg/ml)	728,26 (538,7–889,0)	1192,0 (1161,0–1335,0)	728,1 (641,0–1353,0)	1582,0 (628,0–2357,0)	1237,4 (813,8–1496,0)
TSP-1 (нг/мл) / (ng/ml)	1,50 (0,78–1,91)	2,18 (1,07–3,86)	1,11 (0,97–3,0)	1,78 (0,88–31,0)	1,21 (1,08–2,08)
IL-2 (пг/мл) / (pg/ml)	12,5 (6,28–16,75)	23,07* (6,93–78,40)	6,93 (0,47–26,10)	0,0‡ (0,00–3,79)	1,2 (0,00–10,20)
IL-6 (пг/мл) / (pg/ml)	1,24 (1,14–3,52)	1,83* (1,49–2,00)	1,39 (1,29–2,06)	1,49 (0,99–1,75)	1,44 (1,29–1,74)

Примечание: n — количество глаз в группе; * достоверность отличия показателей при сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$); • достоверность отличия показателей при сравнении первой и второй групп на 28-е сутки после трансплантации ($p < 0,05$); ‡ достоверность отличия в первой группе на 14-е и 28-е сутки ($p < 0,05$); † достоверность отличия во второй группе на 14-е и 28-е сутки ($p < 0,05$).

Note: n — number of eyes in the group; * reliability of the difference of indicators in comparison with the control group ($p < 0.05$); • reliability of difference between the first and the second group on 28 days after transplantation ($p < 0.05$); ‡ reliability of difference in the first group on 14 and 28 days ($p < 0.05$); † reliability of difference in the second group on 14 and 28 days ($p < 0.05$).

определялось на 28–60-е сутки после трансплантации в глаза с неповрежденным РПЭ ($p < 0,05$) (табл. 1). Интраокулярная продукция тромбоспондина-1 (TSP-1) была выявлена как в опытных, так и контрольной группе — диапазон нормальных значений TSP-1 в СТ определялся в пределах 1,08–2,08 нг/мл, медиана составила 1,21 нг/мл. В целом после пересадки ИПСК-РПЭ в I и II группах отмечались незначительные изменения концентрации TSP-1 относительно нормы, однако эти сдвиги носили разнонаправленный характер в раннем посттрансплантационном периоде (табл. 1). Так, на 14-е сутки после субретинального введения ИПСК-РПЭ у животных I группы обнаружено некоторое повышение уровня TSP-1 в СТ по сравнению с таковым в контроле и, напротив, невыраженное ослабление в его интраокулярной продукции у моделей с дегенерацией сетчатки. На более поздних сроках после операции (28–60-е сутки) во всех опытных глазах определялось незначительное повышение концентрации TSP-1, более выраженное у животных в I группе (табл. 1). Анализ локальной динамики цитокинов иммунного ответа показал значительный подъем уровня IL-2 в СТ животных обеих опытных групп в раннем посттрансплантационном периоде и дальнейшее повышение его концентрации на поздних сроках наблюдения (до максимальной отметки 23,07 пг/мл) в I группе ($p < 0,05$) (табл. 1).

В группе моделей с атрофией РПЭ, напротив, поздний послеоперационный период характеризовался выраженным ослаблением продукции IL-2 (медиана составила 0,0 пг/мл) ($p < 0,05$) (табл. 1). Уровень интраокулярной продукции IL-6 как в I, так и во II опытной группе

через 14 суток после трансплантации не претерпевал значительных изменений относительно установленного диапазона нормы (минимум 1,29 и максимум 1,74 пг/мл), их медианы составили, соответственно, 1,24 и 1,39 пг/мл (табл. 1).

Однако в более позднем периоде наблюдения обнаруживалось достоверное повышение концентрации этого цитокина в СТ животных с трансплантацией ИПСК-РПЭ в здоровом глазу (I группа) ($p < 0,05$ при сравнении с таковым в этой группе на раннем сроке) (табл. 1).

Как следует из данных таблицы 2, на 14-е сутки наблюдения в СК I группы определялось статистически значимое снижение уровня TGF- β 1 по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

В этот же срок концентрация указанного цитокина в крови реципиентов с дегенерацией сетчатки (II группа) в 2,5 раза достоверно превышала таковую в группе животных с проведенной им трансплантацией ИПСК-РПЭ в здоровый глаз ($p < 0,05$) (табл. 2). В позднем периоде наблюдалась обратная динамика TGF- β 1, которая характеризовалась достоверным повышением его уровня в СК животных I группы и, напротив, значимым снижением показателя во II группе по сравнению с таковыми у реципиентов на 14-е сутки после пересадки ИПСК-РПЭ ($p < 0,05$) (табл. 2).

При анализе системной продукции TGF- β 2 отмечены незначительные ее колебания относительно диапазона нормы, однако в ранний срок после трансплантации изменения концентрации данного цитокина в СК животных-реципиентов с атрофией РПЭ носили более заметный характер и выражались в достоверном подъеме его уровня по сравнению с показателем в I группе ($p < 0,05$)

Таблица 2. Изменения содержания иммунорегуляторных и супрессивных факторов TGF- β 1, β 2, TSP-1, цитокинов иммунного ответа IL-2, IL-6 в СК животных-реципиентов после трансплантации ИПСК-РПЭ в эксперименте

Table 2. Changes in the immunoregulatory and suppressive factors TGF- β 1, β 2, TSP-1, immune response cytokines IL-2, IL-6 content in the recipient animals blood serum after transplantation of iPSCs-RPE in experiment

Показатель (единицы измерения) / Indicators (units of measurement)	Группы животных-реципиентов / Groups of recipient animals (Me; Q1–Q2)				Контроль / Control (n = 6)
	I Интактный РПЭ / Intact RPE (n = 12)		II Атрофия РПЭ / RPE atrophy (n = 12)		
	Период наблюдения (сутки) / Observation period (day)				
	14	≥28	14	≥28	
TGF-β1 (нг/мл) / (pg/ml)	282,0* (0,0–351,0)	430,0# (423,0–479,0)	730,0• (478,0–767,0)	290,0‡ (0,98 — 598,4)	469,0 (402,0–584,0)
TGF-β2 (нг/мл) / (pg/ml)	1148,0 (325,0–1321,0)	1116,0 (999,0–1441,0)	1378,0• (1363,0–1506,0)	1214,0‡ (671,0–2111,0)	1041,0 (427,0–1143,0)
TSP-1 (нг/мл) / (ng/ml)	10,1* (8,4–16,35)	10,3* (4,07–17,7)	8,29 (6,59–11,9)	8,21 (5,18–30,90)	5,17 (3,55–6,77)
IL-2 (нг/мл) / (pg/ml)	0,0* (0,0–14,1)	0,0 (0,0–14,1)	0,0 (0,0–18,7)	0,0 (0,00–24,7)	10,5 (4,98–16,09)
IL-6 (нг/мл) / (pg/ml)	1,39 (1,39–1,59)	1,31 (1,14–1,49)	1,5 (1,14–1,49)	1,24‡ (0,99–1,39)	0,99 (0,93–1,95)

Примечание: n — количество глаз в группе; * достоверность отличия показателей при сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$); • достоверность отличия показателей при сравнении первой и второй групп на 14 сутки после трансплантации ($p < 0,05$); # достоверность отличия в первой группе на 14-е и 28-е сутки ($p < 0,05$); ‡ достоверность отличия во второй группе на 14-е и 28-е сутки ($p < 0,05$).

Note: n — number of eyes in the group; * reliability of the difference of indicators in comparison with the control group ($p < 0,05$); • reliability of difference between the first and the second group on 14 days after transplantation ($p < 0,05$); # reliability of difference in the first group on 14 and 28 days ($p < 0,05$); ‡ reliability of difference in the second group on 14 and 28 days ($p < 0,05$).

(табл. 2). На 14-е сутки после субретиального введения ИПСК-РПЭ в СК всех животных выявлено значительное увеличение концентрации TSP-1 (достоверные различия получены при сравнении I группы и контроля) (табл. 2). На более поздних сроках после операции содержание TSP-1 в СК реципиентов оставалось практически без изменений (табл. 2). IL-2 в крови большинства животных опытных групп не обнаруживался: медиана составила 0 пкг/мл, и только в единичных случаях у реципиентов

с дегенерацией сетчатки значение показателя находилось за верхней границей установленного диапазона нормальных значений (табл. 2).

Показатели сывороточного IL-6 в исследуемых группах на всех сроках наблюдения не претерпевали резких изменений. В указанные сроки наблюдения проводили офтальмологические исследования. Снимки ОКТ, данные измерений толщины сетчатки животных двух опытных групп представлены на рисунках 1, 2 и в таблице 3.

По данным биомикроскопии на 14, 28–60-е сутки после трансплантации суспензии ИПСК-РПЭ передний отрезок глаза всех животных-реципиентов был спокоен: конъюнктивa имела бледно-розовый цвет, роговица, хрусталик и стекловидное тело сохраняли прозрачность.

При офтальмоскопии в эти же сроки наблюдения не визуализировались патологические изменения на глазном дне (отсутствовали воспалительные явления в переднем и заднем отрезках глаза, не отмечено случаев отслойки сетчатки, образования шварт, кровоизлияний, экссудатов, побледнений сетчатки, патологических очагов). Не было выявлено отличий между показателями толщины сетчатки в контроле и у животных I группы (с интактным РПЭ до проведения трансплантации). Полученные данные соответствовали значениям нормы, установленной в работах F.A. Davis (1929) и в позднем исследовании Z. Xiao-Xu и соавт. в 2012 г. [19, 20].

При проведении ОКТ у кроликов с интактным РПЭ (I группа) на 14-е сутки профиль сетчатки не был изменен, все ее слои дифференцировались, под нейросенсорной сетчаткой визуализировалась зона умеренной гиперрефлексивности, соответствующая локализации трансплантированных клеток (рис.1б, белая стрелка).

К 28-м суткам наблюдения и далее к 60-м суткам отмечалась более ровная гиперрефлексивность монослоя под нейросенсорной сетчаткой, позволяющая говорить о распределении субретиально введенного клеточного материала (желтая стрелка). В эти же сроки, по данным ОКТ, профиль и структура сетчатки оставались неизмененными (рис. 1в).

Во II опытной группе до трансплантации, по данным ОКТ, обнаруживалась область повышенного проникновения сканирующего луча в подлежащие ткани, свидетельствующая о формировании атрофии РПЭ (рис. 2а).

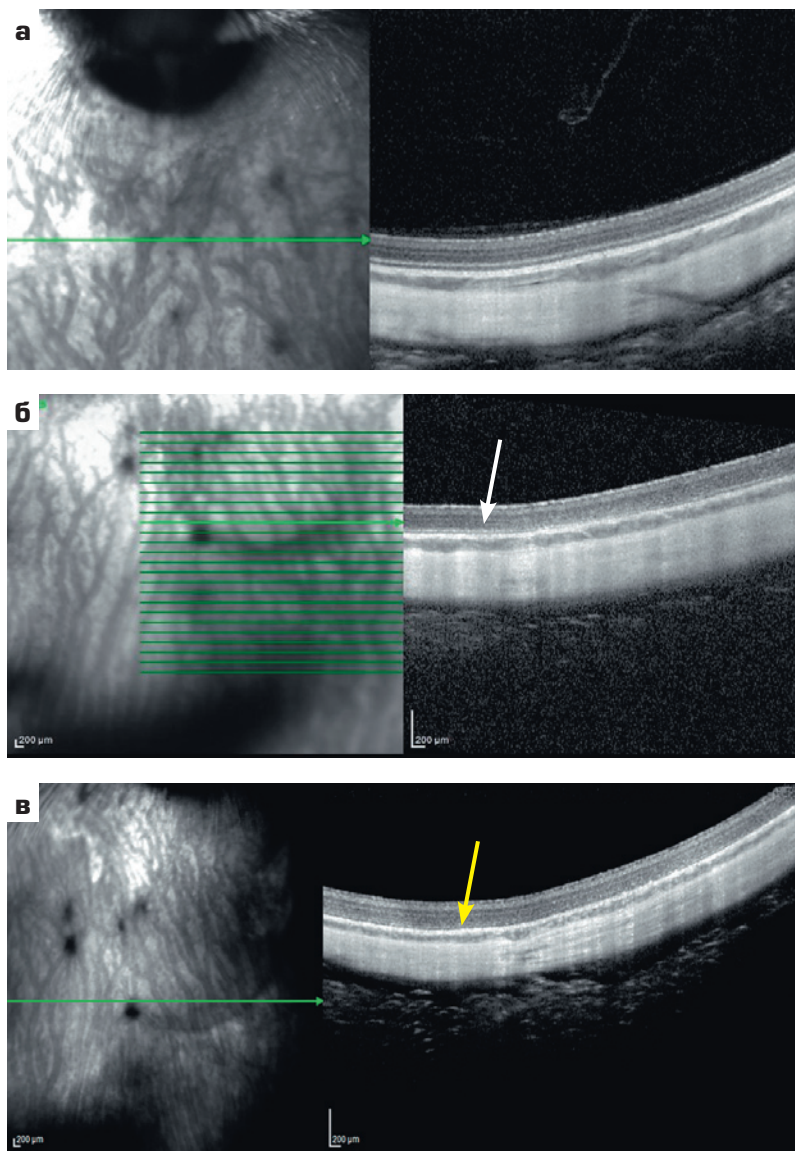


Рис. 1. ОКТ-снимки, выполненные в разные сроки наблюдения при субретиальной трансплантации ИПСК-РПЭ животным в здоровый глаз (I группа), горизонтальный срез: а — до операции; б — на 14-е сутки (белая стрелка — зона гиперрефлексивности, соответствующая месту введения суспензии клеток); в — на 28-е сутки и более. Объяснение в тексте статьи

Fig. 1. OCT-images performed at different follow-up periods during subretinal transplantation of iPSCs-RPE into healthy eye (group I), horizontal slice: a — preoperatively; б — on the 14th day (white arrow — hyperreflectivity zone corresponding to the place of cell suspension injection); в — on 28 days and more. Explanation in the article text

На 14-е сутки после субретинального введения суспензии ИПСК-РПЭ профиль сетчатки сохранен, слои сетчатки дифференцированы, на срезах не выявлено ОКТ-признаков воспалительных и других патологических изменений сетчатки (рис. 2б).

В позднем периоде наблюдения (28–60-е сутки) отмечается частичное уменьшение прохождения сканирующего луча под сетчатку, что может указывать на частичное восстановление клеток РПЭ. Осложнений и отрицательной динамики не было выявлено, слои сетчатки были дифференцированы (рис. 2в). В ходе анализа данных морфометрии сетчатки, полученных при проведении ОКТ, в группе животных-реципиентов с атрофией РПЭ на 14-е сутки после трансплантации выявлено статистически значимое увеличение показателя толщины сетчатки: медиана составила 101,5 мкм ($p < 0,05$) и оставалась стабильной до окончания периода наблюдения (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности глаза как иммунопривилегированного органа, по мнению ряда авторов, создают относительно безопасные условия для трансплантации ПСК-РПЭ — наиболее перспективного подхода для лечения тяжелых дегенеративных заболеваний сетчатки, однако введение ксеногенных СК вызывает тяжелое воспаление в заднем отрезке глаза, деструкцию и гибель донорского материала у экспериментальных животных [13, 25]. При испытании биомедицинских клеточных продуктов используют линии иммуномодифицированных/гуманизированных животных [14], как правило, мелких грызунов, чьи особенности глаз не позволяют полноценно осуществлять офтальмохирургические вмешательства, выполняемые у человека, а модели с большим глазным яблоком и генетически обусловленным иммунодефицитом

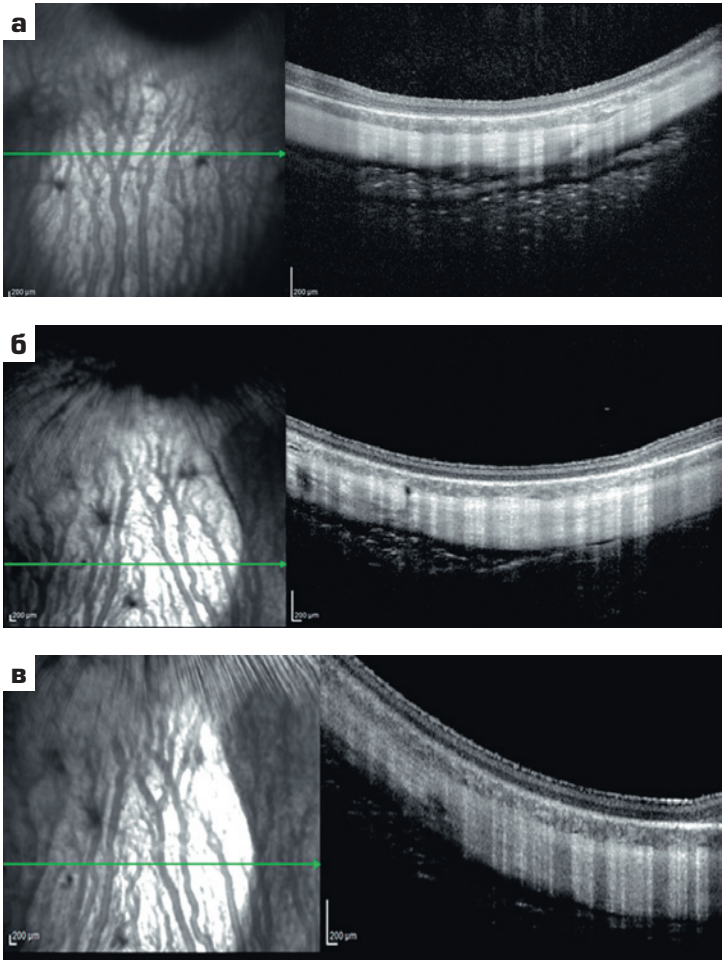


Рис. 2. ОКТ-снимки, выполненные в сроки до и в разные сроки наблюдения при проведении субретинальной трансплантации ИПСК-РПЭ животным в глаз атрофией РПЭ (II группа), горизонтальный срез: а — до операции; б — на 14-е сутки; в — на 28-е сутки и более. Объяснение в тексте статьи

Fig. 2. OCT images performed at pre- and at different follow-up times during subretinal transplantation of iPSCs-RPE animals into the eye with RPE atrophy (group II), horizontal slice: а — preoperatively; б — on the 14th day; в — on 28 days and more. Explanation in the article text

Таблица 3. Показатели толщины сетчатки (мкм) в опытных группах и контроле группах в разные сроки наблюдения

Table 3. Retinal thickness indicators (μm) in experimental and control groups at different follow-up periods

Сроки наблюдения (сутки) / Observation period (day)	Толщина сетчатки (мкм) в группах / Retinal thickness(μm) in groups (Me; Q1–Q2)		
	I Интakтный РПЭ / Intact RPE (n = 12)	II Атрофия РПЭ / RPE atrophy (n = 12)	Контроль / Control (n = 6)
0 (до трансплантации) / (before transplantation)	150 (100–160)	95* (85–110)	150 (140–160) (на всем сроке наблюдения) / (throughout the entire observation period)
14	135 (100–177)	101,5*† (80–115)	
28	135 (100–160)	100 (80–113)	
60	128 (104–150)	100 (80–110)	

Примечание: n — количество глаз в группе; * достоверность отличия показателей при сравнении с контрольной группой ($p < 0,05$); † достоверность отличия во второй группе на 14-е сутки по сравнению с исходом ($p < 0,05$).
Note: n — number of eyes in the group; * reliability of the difference between the parameters when compared to the control group ($p < 0.05$); † reliability of difference in the second group on the 14th day compared to the outcome ($p < 0.05$).

отсутствуют. В данной ситуации использование иммуносупрессивной терапии у более крупных животных, например кроликов, традиционно используемых в экспериментальной офтальмологии, представляется альтернативным решением, поскольку только при достижении иммунологической толерантности трансплантированные клетки могут проявлять свое биологическое действие в полном объеме. При разработке и внедрении метода заместительной трансплантации ИПСК-РПЭ в клинику важно учитывать, что нарушение иммунной привилегии глаза вследствие снижения барьерной функции пигментного эпителия, что связано с хирургическим вмешательством, патологическим процессом в сетчатке (например, при ВМД), ведет к изменению иммунологической реактивности организма и может способствовать отторжению трансплантата [14].

В регуляции иммунного гомеостаза органа зрения участвует много факторов, среди которых ключевая роль отводится цитокинам, синтезируемым как интраокулярно, так и системно, однако работы, посвященные изучению их динамики при трансплантации ИПСК-РПЭ, не представлены в литературе. Было предпринято исследование локальной (в глазу) и системной (в крови) продукции медиаторов иммунного ответа IL-2, IL-6, иммунорегуляторных и супрессивных факторов TGF- β 1, TGF- β 2, TSP-1 в ранние и поздние сроки после трансплантации ИПСК-РПЭ в СРП здорового глаза (I группа) и с предварительно сформированной (за 1 мес. до операции) устойчивой атрофией РПЭ (II группа) кроликов, получавших комбинированную иммуносупрессивную терапию. Известно, что основной путь реализации острого повреждения ксенотрансплантата — это активация системы комплемента с выделением цитокинов острого ответа [21].

В настоящей работе для мониторинга воспалительной реакции и ранних признаков отторжения в СТ и СК определяли IL-6 согласно рекомендации V. Enzmann и соавт. [35].

Интраокулярный синтез данного цитокина, по данным T. Zhou и соавт., осуществляется клетками глии и РПЭ и значительно усиливается при их патологической активации, связанной со старением, дегенеративными изменениями сетчатки [22]. В нашем исследовании на ранних и поздних сроках после трансплантации в обеих опытных группах не было отмечено существенного подъема его локальной продукции (табл. 1). Скорее всего, это явилось результатом действия интравитреально введенного во время хирургического вмешательства кеналого — препарата с противовоспалительной активностью. Не обнаружено также существенных колебаний IL-6 и в СК у животных I и II групп относительно нормы (табл. 2).

Еще одним механизмом повреждения ксенотрансплантата является клеточная реакция отторжения, опосредуемая IL-2 и сходная с таковой при аллогенной трансплантации [23]. Известно, что при ксенотрансплантации,

как и в случае аллогенной пересадки, существует не прямое распознавание трансплантата, опосредованное через фагоцитоз. Однако в силу большего количества пептидных различий между разными видами потенциал косвенного распознавания ксенотрансплантата гораздо выше, чем косвенного аллораспознавания [24].

На протяжении всего срока наблюдения после трансплантации ИПСК-РПЭ в подавляющем большинстве случаев нами не было выявлено системной продукции IL-2, медиана показателя в СК опытных групп находилась на отметке 0,0 пг/мл, и только в единичных пробах СК этот цитокин определялся в концентрациях, незначительно превышающих норму (табл. 2). Таким образом, данные результаты свидетельствовали о прямом системном действии Циклоспорина А. Интересно отметить, что в нашем исследовании IL-2 был обнаружен практически во всех пробах СТ и СК животных контрольной группы (табл. 1, 2). Парадоксальное, на первый взгляд, присутствие IL-2 в среде СТ здоровых глаз, не содержащей иммунокомпетентные клетки, согласуется с данными работ S. Girard и соавт. (2008); M.S. Serrano-Pérez и соавт. (2011), в которых представлены убедительные доказательства синтеза этого цитокина клетками астроглии, экспрессирующими NFAT без участия Т-лимфоцитов [36, 37].

Значимое усиление интраокулярной продукции IL-2, наблюдаемое через 14 дней после пересадки ИПСК-РПЭ у животных обеих опытных групп (табл. 1), позволяет думать об активации локальной защитной реакции, направленной на предотвращение повреждения сетчатки. Действительно, подобный ответ с продукцией этого цитокина клетками микроглии при ишемии и травме нервной ткани описан в исследовании S. Girard и соавт. [36]. Повышенное содержание IL-2 в СТ животных I группы в более поздний период (28–60-е сутки) не позволяет исключить субклиническую реакцию на введенные клетки в сетчатку, что нуждается в дальнейшем исследовании.

В эти же сроки наблюдения в СТ кроликов с атрофией РПЭ указанный цитокин не определялся, отсутствие его интраокулярного синтеза, скорее всего, могло быть вызвано изменениями в сетчатке, моделированными до трансплантации, и прямым действием Циклоспорина А, способного проникать через поврежденный ГРБ и блокировать продукцию IL-2 в клетках микроглии.

GF- β 1, известный своим противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектом, является ключевым регулятором системного иммунного ответа. Так, нулевая мутация в гене, кодирующем молекулу цитокина, приводит к развитию тяжелого воспалительного процесса у мышей, мультиорганной инфильтрации лейкоцитами, продукции аутоантител и ранней гибели животного [26]. Участие TGF- β 1 в контроле опосредованной Т-клетками толерантности путем активной супрессии Th1- и Th2-лимфоцитов и, напротив, активации регуляторных Т-клеток на периферии, его значительная роль

в индукции и поддержании иммунной толерантности трансплантированных органов, обладающих иммунной привилегией (в частности, печени), представляет также особый интерес и в офтальмологии, в которой, в отличие от хорошо изученной изоформы TGF- β 2, важного иммуносупрессивного фактора внутренних сред глаза, свойства TGF- β 1 остаются неизвестными.

В тест-пробах СТ животных контрольной группы не было обнаружено TGF- β 1, что свидетельствовало об отсутствии его синтеза в здоровом глазу (табл. 1). Принимая во внимание обстоятельство, что большинство факторов иммуносупрессии — компонентов среды СТ — секретируются пигментным эпителием, полученные нами результаты согласуются с данными L. Hirsch и соавт., которые показали, что основной изоформой, конститутивно продуцируемой культурой клеток РПЭ в условиях нормы, является TGF- β 2, но не TGF- β 1 [27]. В раннем и отдаленном периоде наблюдения после трансплантации был выявлен разнонаправленный характер локальной и системной динамики TGF- β 1 в основных группах (табл. 1, 2). Резкий подъем локального уровня TGF- β 1 на 14-е сутки после введения ИПСК-РПЭ в здоровый глаз (табл. 1) и последующее снижение цитокина в более поздние сроки (к 28–60-м суткам) (табл. 2) позволяет думать об активации адаптационных механизмов, направленных на ограничение воспаления и репарацию, поддерживаемых в сетчатке глиальными элементами и нейронами.

Нами не найдена информация, прямо свидетельствующая о способностях сетчатки к индуцированному синтезу TGF- β 1, однако в работах, посвященных исследованиям репаративных механизмов в нервной системе, представлены доказательства повышения его экспрессии в астроцитах и микроглии при широком спектре нейрональных повреждений: старении, в моделях церебральной ишемии *in vivo* и пр. [28–30]. В СТ животных-моделей с атрофией РПЭ в течение всего периода наблюдения TGF- β 1 после введения ИПСК-РПЭ либо не выявлялся, либо обнаруживался в минимальных концентрациях (табл. 1), что скорее всего, было связано с индуцированным за 30 дней до трансплантации повреждением пигментного эпителия, дегенеративными изменениями в сетчатке, ведущими к несостоятельности гематоретинального барьера.

Изменению локальной продукции TGF- β 1 мог напрямую способствовать ЦсА, свободно проникающий через поврежденный гематоретинальный барьер и ингибирующий его локальный синтез [31]. Особый интерес представляют результаты анализа системной динамики TGF- β 1, что позволило выявить разнохарактерные изменения его концентраций в СК животных опытных групп в ранние и отдаленные сроки после трансплантации ИПСК-РПЭ. Снижение уровня цитокина в СК реципиентов ИПСК-РПЭ без офтальмопатологии через 14 суток после трансплантации объясняется непосредственным потреблением этого цитокина *in situ*, требуемого

для индукции и поддержания иммунологической толерантности.

В отдаленные сроки наблюдения содержание TGF- β 1 в СК в этой группе повысилось и практически достигло значений нормы (табл. 2). Наши результаты согласуются с данными исследования О.П. Шевченко и соавт., которые описали аналогичную динамику этого цитокина в крови детей-реципиентов при пересадке печени [32]. Эти же авторы выявили взаимосвязь благоприятного исхода трансплантации с повышением (нормализацией) системного уровня TGF- β 1, определили диагностическую значимость цитокина в качестве биомаркера дисфункции трансплантата и потребность в индивидуальном дозировании иммуносупрессивной терапии.

Транслируя заключения авторов применительно к нашей работе и учитывая описанные выше клинические результаты, можно, хотя и с некоторой осторожностью, заключить о правильно подобранной дозе Циклоспорина А в группе животных реципиентов ИПСК-РПЭ без поражения глаза. Противоположная динамика сывороточного TGF- β 1 во II опытной группе (табл. 2), обнаруженная на ранних и отдаленных сроках после трансплантации, может быть обусловлена, по нашему мнению, нарушением иммунной привилегии глаза вследствие повреждения гематоретинального барьера при ранее моделированной атрофии РПЭ до трансплантации. Как известно, цитокины семейства TGF- β , синтезируемые локально и системно, находятся в латентном состоянии, для реализации их биологических эффектов требуется перевод в активную форму.

В интраокулярных средах и крови изоформы TGF- β активируются в присутствии тромбоспондина-1 (TSP-1) — белка, обладающего протеазной активностью, и таким образом вносят свой вклад в поддержание толерантности [33, 34]. На протяжении всего периода наблюдения после пересадки ИПСК-РПЭ в обеих опытных группах не было отмечено значительных изменений интраокулярных концентраций этого белка относительно нормы, а в СК обнаружен закономерный рост уровня TSP-1 (защитная реакция), который свидетельствовал о том, что системно применяемый Циклоспорин А не влиял на его синтез. Во время динамического контроля за животными в период наблюдения после оперативного вмешательства в опытных группах не было выявлено клинических и ОКТ-признаков воспаления и других патологических изменений в сетчатке.

Выводы

1. Анализ результатов офтальмологических методов исследований, динамики цитокинов иммунного ответа IL-2, IL-6, факторов иммунологической толерантности TGF- β 1 и TSP-1 доказывает способность комбинированной иммуносупрессивной терапии, включающей однократное интраоперационное интравитреальное введение каналога + системное введение циклоспорина А,

предотвращать реакцию отторжения ксеногенного клеточного материала при субретинальной трансплантации как в здоровый глаз, так и при предварительно сформированной атрофии пигментного эпителия сетчатки.

2. Применение комбинированной иммуносупрессивной терапии у более крупных моделей — кроликов позволило получить доказательства безопасности метода субретинальной трансплантации клеток ретинального пигментного эпителия, дифференцированного из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014 Feb;2(2):e106–116. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1.
- Jin ZB, Gao ML, Deng WL, Wu KC, Sugita S, Mandai M, Takahashi M. Stemming retinal regeneration with pluripotent stem cells. *Prog Retin Eye Res*. 2019 Mar;69:38–56. doi: 10.1016/j.preteyeres.2018.11.003.
- Klein R, Klein BE, Cruickshanks KJ. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. *Prog Retin Eye Res*. 1999 May;18(3):371–389. doi: 10.1016/S1350-9462(98)00025-1.
- Nita M, Strzalka-Mrozik B, Grzybowski A, Romaniuk W, Mazurek U. Ophthalmic transplantology: posterior segment of the eye-part II. *Med Sci Monit*. 2012 Jun;18(6):RA97–103. doi: 10.12659/msm.882868.
- Petrash CC, Palestine AG, Canto-Soler MV. Immunologic Rejection of Transplanted Retinal Pigmented Epithelium: Mechanisms and Strategies for Prevention. *Front Immunol*. 2021 May 12;12:621007. doi: 10.3389/fimmu.2021.621007.
- Харитонов А.Е., Сурдина А.В., Лебедева О.С., Богомазова А.Н., Лагарькова М.А. Возможности использования плюрипотентных стволовых клеток для восстановления поврежденного пигментного эпителия сетчатки глаза. *Acta Naturae*. 2018;10(3):31–41. Kharitonov AE, Surdina AV, Lebedeva OS, Bogomazova AN, Lagarkova MA. Possibilities for using pluripotent stem cells for restoring damaged eye retinal pigment epithelium. *Acta Naturae*. 2018;10(3):31–41 (In Russ.). doi: 10.32607/20758251-2018-10-3-30-39.
- Li L, Baroja ML, Majumdar A, Chadwick K, Rouleau A, Gallacher L, Ferber I, Lebkowski J, Martin T, Madrenas J, Bhatia M. Human embryonic stem cells possess immune-privileged properties. *Stem Cells*. 2004;22(4):448–456. doi: 10.1634/stemcells.22-4-448.
- Drukter M, Katchman H, Katz G, Even-Tov Friedman S, Shezen E, Hornstein E, Mandelboim O, Reisner Y, Benvenisty N. Human embryonic stem cells and their differentiated derivatives are less susceptible to immune rejection than adult cells. *Stem Cells*. 2006 Feb;24(2):221–229. doi: 10.1634/stemcells.2005-0188. Epub 2005 Aug 18.
- Zhou R, Caspi RR. Ocular immune privilege. *F1000 Biol Rep*. 2010 Jan 18;2:3. doi: 10.3410/B2-3.
- Sugita S, Futatsugi Y, Ishida M, Edo A, Takahashi M. Retinal Pigment Epithelial Cells Derived from Induced Pluripotent Stem (iPS) Cells Suppress or Activate T Cells via Costimulatory Signals. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 5;21(18):6507. doi: 10.3390/ijms21186507.
- Jiang LQ, Jorquera M, Streilein JW. Subretinal space and vitreous cavity as immunologically privileged sites for retinal allografts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993 Nov;34(12):3347–3354.
- Rajendran Nair DS, Zhu D, Sharma R, Martinez Camarillo JC, Bharti K, Hinton DR, Humayun MS, Thomas BB. Long-Term Transplant Effects of iPSC-RPE Monolayer in Immunodeficient RCS Rats. *Cells*. 2021 Oct 29;10(11):2951. doi: 10.3390/cells10112951.
- Rezaei KA, Farrokhi-Siar L, Godowski K, Patel SC, Ernest JT. A model for xenogenic immune response. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000 Apr;238(4):352–358. doi: 10.1007/s004170050364.
- Тихомирова АВ, Горячев ДВ, Меркулов ВА, Лысикова ИВ, Губенко АИ, Зеврев АИ, Соловьева АП, Ромодановский ДП, Мельникова ЕВ. Доклинические и клинические аспекты разработки биомедицинских клеточных продуктов. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2018;8(1): 23–35. Tikhomirova AV, Goryachev DV, Merkulov VA, Lysikova IV, Gubenko AI, Zebrev AI, Solovieva AP, Romodanovskiy DP, Melnikova EV. Preclinical and Clinical Aspects of the Development of Biomedical Cell Products. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation* 2018;8(1):23–35 (In Russ.). doi: 10.30895/1991-2919-2018-8-1-23-35.
- Koster C, Wever KE, Wagstaff EL, Van den Hurk KT, Hooijmans CR, Bergen AA. A Systematic Review on Transplantation Studies of the Retinal Pigment Epithelium in Animal Models. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr;21(8):2719. doi: 10.3390/ijms21082719.
- Newell KA, Turka LA. Tolerance signatures in transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2015 Aug;20(4):400–405. doi: 10.1097/MOT.0000000000000207.
- Нероева НВ, Нероев ВВ, Катаргина ЛА, Рябина МВ, Илюхин ПА, Кармокова АГ, Лосанова ОА, Майбогин АМ, Харитонов АЕ, Еремеев АВ, Лагарькова МА. Заместительная трансплантация стволовыми клетками при атрофии ретинального пигментного эпителия в эксперименте. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(3):7–15. Neroeva NV, Neroev VV, Katargina LA, Ryabina MV, Ilyukhin PA, Karmokova AG, Losanova OA, Maybogin AM, Kharitonov AE, Eremeev AV, Lagarkova MA. Experimental stem cell replacement transplantation in retinal pigment epithelium atrophy. *Vestnik Oftalmologii*. 2022;138(3):7–15 (In Russ.). doi: 10.17116/oftalma20221380317.
- Нероева НВ, Нероев ВВ, Катаргина ЛА, Рябина МВ, Илюхин ПА, Кармокова АГ, Лосанова ОА, Майбогин АМ, Лагарькова МА, Еремеев АВ, Харитонов АЕ. Способ субретинальной трансплантации клеток ретинального пигментного эпителия (РПЭ), дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека, при атрофии ретинального пигментного эпителия в эксперименте. Патент RU 2729937, 15.11.2019. Neroeva NV, Neroev VV, Katargina LA, Ryabina MV, Ilyukhin PA, Karmokova AG, Losanova OA, Maybogin AM, Lagarkova MA, Eremeev AV, Kharitonov AE. Method of transplantation of retinal pigment epithelium (rpe) cells differentiated from induced human pluripotent stem cells, with retinal pigment epithelium atrophy. PatentRU 2729937, 15.11.2019 (In Russ.).
- Davis FA. The Anatomy and Histology of the Eye and Orbit of the Rabbit. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1929;27:400–441.
- Zhou XX, Song YP, Zhao YX, Wu JG. Induction of Branch Retinal Vein Occlusion by Photodynamic Therapy with Rose Bengal in a Rabbit Model [Internet]. *Advances in Ophthalmology*. InTech; 2012. doi: 10.5772/27623.
- Гуляев ВА, Хубутия МШ, Новрузбеков МС, Миронов АС. Ксенотрансплантация: история, проблемы и перспективы развития. *Трансплантология* 2019; 11(1):37–54. doi: 10.23873/2074-0506-2019-11-1-37-54. Gulyaev VA, Khubutiya MSH, Novruzbekov MS, Mironov AS. Xenotransplantation: history, problems and development prospects. *The Russian Journal of Transplantation*. 2019;11(1):37–54 (In Russ.). doi: 10.23873/2074-0506-2019-11-1-37-54.
- Zhou T, Huang Z, Sun X, Zhu X, Zhou L, Li M, Cheng B, Liu X, He C. Microglia Polarization with M1/M2 Phenotype Changes in rd1 Mouse Model of Retinal Degeneration. *Front Neuroanat*. 2017 Sep 5;11:77. doi: 10.3389/fnana.2017.00077. eCollection 2017.
- Chan JL, Singh AK, Corcoran PC, Thomas ML, Lewis BG, Ayares DL, Vaught T, Horvath KA, Mohiuddin MM. Encouraging experience using multi-transgenic xenografts in a pig to baboon cardiac xenotransplantation mode. *Xenotransplantation*. 2017;24(6): e12330. doi: 10.1111/xen.12330.
- Cooper DKC, Pierson RN 3rd, Hering BJ, Mohiuddin MM, Fishman JA, Denner J, Ahn C, Azimzadeh AM, Buhler LH, Cowan PJ, Hawthorne WJ, Kobayashi T, Sachs DH. Regulation of clinical xenotransplantation — time for a reappraisal. *Transplantation*. 2017;101(8):1766–1769. doi: 10.1097/TP.000000000000168332.
- Ilmarinen T, Hiidenmaa H, Kööbi P, Nymark S, Sorkio A, Wang JH, Stanzel BV, Thielges F, Alajuuja P, Oksala O, Katja M, Uusitalo H, Skottman H. Ultrathin Polyimide Membrane as Cell Carrier for Subretinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigment Epithelium. *PLoS One*. 2015 Nov 25;10(11):e0143669. doi: 10.1371/journal.pone.0143669.
- Li MO, Wan YY, Flavell RA. T cell-produced transforming growth factor-beta1 controls T cell tolerance and regulates Th1- and Th17-cell differentiation. *Immunity*. 2007 May;26(5):579–591. doi: 10.1016/j.immuni.2007.03.014.
- Hirsch L, Nazari H, Sreekumar PG, Kannan R, Dustin L, Zhu D, Barron E, Hinton DR. TGF-β2 secretion from RPE decreases with polarization and becomes apically oriented. *Cytokine*. 2015 Feb;71(2):394–6. doi: 10.1016/j.cyto.2014.11.014.
- Hamby ME, Hewett JA, Hewett SJ. Smad3-dependent signaling underlies the TGF-β1-mediated enhancement in astrocytic iNOS expression. *Glia*. 2010 Aug 15;58(11):1282–1291. doi: 10.1002/glia.21005.
- Flanders KC, Ren RF, Lipka CE. Transforming growth factor-betas in neurodegenerative disease. *Prog Neurobiol*. 1998 Jan;54(1):71–85. doi: 10.1016/S0301-0082(97)00066-x.

30. Henrich-Noack P, Prehn JH, Kriegelstein J. TGF-beta 1 protects hippocampal neurons against degeneration caused by transient global ischemia. Dose-response relationship and potential neuroprotective mechanisms. *Stroke*. 1996 Sep;27(9):1609–1614; discussion 1615. doi: 10.1161/01.st.27.9.1609.
31. Zhang JG, Walmsley MW, Moy JV, Cunningham AC, Talbot D, Dark JH, Kirby JA. Differential effects of cyclosporin A and tacrolimus on the production of TGF-beta: implications for the development of obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Transpl Int*. 1998;11 Suppl 1:S325–327. doi: 10.1007/s001470050489.
32. Шевченко ОП, Цирульников ОМ, Курабекова РМ, Цирульникова ИЕ, Олещенко ГА, Готье СВ. Уровень трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в плазме крови детей-реципиентов печени и его связь с функцией трансплантата. *Иммунология*. 2015;36(6):343–347. Shevchenko OP, Cirul'nikova OM, Kurabekova RM, Cirul'nikova IE, Olefirenko GA, Got'e SV. Blood plasma level of transforming growth factor $\beta 1$ in pediatric liver transplant recipients and its relationship with graft function. *Immunology*. 2015;36(6):343–347.
33. Masli S, Turpie B, Hecker KH, Streilein JW. Expression of thrombospondin in TGF-beta-treated APCs and its relevance to their immune deviation-promoting properties. *J Immunol*. 2002 Mar 1;168(5):2264–2273. doi: 10.4049/jimmunol.168.5.2264.
34. Masli S, Turpie B, Streilein JW. Thrombospondin orchestrates the tolerance-promoting properties of TGFbeta-treated antigen-presenting cells. *Int Immunol*. 2006 May;18(5):689–699. doi: 10.1093/intimm/dxl006.
35. Enzmann V, Faude F, Wiedemann P, Kohlen L. The local and systemic secretion of the pro-inflammatory cytokine interleukin-6 after transplantation of retinal pigment epithelium cells in a rabbit model. *Curr Eye Res*. 2000 Jul;21(1):530–534.
36. Girard S, Larouche A, Kadhim H, Rola-Pleszczynski M, Gobeil F, Sébire G. Lipopolysaccharide and hypoxia/ischemia induced IL-2 expression by microglia in neonatal brain. *Neuroreport*. 2008 Jul 2;19(10):997–1002. doi: 10.1097/WNR.0b013e3283036e88.
37. Serrano-Pérez MC, Martín ED, Vaquero CF, Azcoitia I, Calvo S, Cano E, Tranque P. Response of transcription factor NFATc3 to excitotoxic and traumatic brain insults: identification of a subpopulation of reactive astrocytes. *Glia*. 2011 Jan;59(1):94–107. doi: 10.1002/glia.21079.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Нероева Наталья Владимировна
кандидат медицинских наук, врач отделения патологии сетчатки и зрительного нерва
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-1038-2746>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Балацкая Наталья Владимировна
кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, начальник отдела иммунологии и вирусологии
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-8007-6643>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Бриллиантова Ангелина Грантовна
аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва;
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-6424-8724>

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Катаргина Людмила Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор, начальник отдела патологии глаз у детей, заместитель директора по научной работе
ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-4857-0374>

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина» Федерального медико-биологического агентства
Харитонов Анатолий Евгеньевич
младший научный сотрудник лаборатории клеточной биологии
ул. Малая Пироговская, 1а, Москва, 119435, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-1420-1164>

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина» Федерального медико-биологического агентства
Лагарькова Мария Андреевна
член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, генеральный директор
ул. Малая Пироговская, 1а, Москва, 119435, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0001-9594-1134>

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины имени академика Ю.М. Лопухина» Федерального медико-биологического агентства
Богомазова Александра Никитична
кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник
ул. Малая Пироговская, 1а, Москва, 119435, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-1549-1984>

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Eye Diseases Center
Neroeva Natalia V.
PhD, ophthalmologist of Retinal and optic nerve pathology department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1038-2746>

Helmholtz National Medical Research Eye Diseases Center
Balatskaya Natalya V.
PhD (Biology), leading researcher, head of the Immunology and virology Department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-8007-6643>

Helmholtz National Medical Research Eye Diseases Center
Brilliantova Angelina G.
postgraduate student of Retinal and optic nerve pathology department
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0001-6424-8724>

Helmholtz National Medical Research Eye Diseases Center
Katargina Ludmila A.
MD, Professor, head of the Eye pathology in children department, deputy director
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-4857-0374>

Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical and Biological Agency
Kharitonov Anatoly E.
junior research associate of the Laboratory of cell biology;
Malaya Pirogovskaya str., 1a, Moscow, 119435, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1420-1164>

Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical and Biological Agency
Lagarkova Maria A.
Academician of Russian Academy of Science, MD, Director
Malaya Pirogovskaya str., 1a, Moscow, 119435, Russian Federation.
<https://orcid.org/0000-0001-9594-1134>

Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical and Biological Agency
Bogomazova Alexandra N.
PhD (Biology), leading researcher
Malaya Pirogovskaya str., 1a, Moscow, 119435, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-1549-1984>

Оценка возраст-зависимых гистопатологических изменений, происходящих в слезной железе стареющих крыс Wistar



Ю.П. Новикова



Э.Н. Григорян

ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН
ул. Вавилова, 26, Москва, 119334, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):205-213

Цель исследования. Крысы Wistar часто используются в офтальмологических исследованиях и при тестировании веществ, обладающих терапевтическим действием. Состояние глаз этих животных, как и других млекопитающих и человека, в норме, при патологии и старении зависит от работы слезных желез. Целью данного исследования была разработка удобных подходов для определения возрастзависимых гистопатологических изменений в эксорбитальных слезных железах стареющих крыс.

Материал и методы. Материалом исследования служили изолированные эксорбитальные слезные железы (ЭСЖ), полученные от крыс Wistar в возрасте 8 и 11 мес. Изменения в структуре ЭСЖ были оценены с помощью методов компьютерной обработки морфологических картин и количественной обработки данных. **Результаты.** Отражением функционирования и состояния ЭСЖ являются ее структурные изменения и прогрессирующее воспаление. В работе предложен простой способ оценки состояния ЭСЖ у стареющих крыс с использованием методов морфологии и компьютерных программ. С помощью предложенного подхода показано, что в период с 8 до 11 мес. постнатального развития у крыс Wistar происходят существенные возрастзависимые изменения. Они проявляются в прогрессе дистрофии паренхимы и прогрессирующей инфильтрации ткани клетками воспаления. **Заключение.** Предложенный в работе способ оценки состояния ЭСЖ может применяться в офтальмологических исследованиях, в частности при изучении развития синдрома сухого глаза и тестировании средств его терапии.

Ключевые слова: млекопитающие, экстраорбитальная слезная железа, возрастзависимые изменения, дистрофия, воспаление

Для цитирования: Новикова Ю.П., Григорян Э.Н. Оценка возрастзависимых гистопатологических изменений, происходящих в слезной железе стареющих крыс Wistar Офтальмология. 2024;21(1):205-213. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-205-213>

Работа проводилась с использованием оборудования ЦКП ИБР им Н.К. Кольцова РАН.

Финансирование работы: Работа выполнена в рамках раздела Государственного задания ИБР РАН 2022 года (№ 0088-2024-0014).

Конфликт интересов отсутствует.

Благодарности: Работа выполнена в рамках раздела Государственного задания ИБР РАН 2022 года (№ 0088-2024-0014). Авторы выражают благодарность сотрудникам группы проф. П.П. Филиппова (МГУ) за предоставление животных.



Assessment of Age-related Histopathological Changes Occurring in the Lacrimal Gland of Aging Wistar Rats

Yu.P. Novikova, E.N. Grigoryan

N.H. Holtzov Institute of Developmental Biology, RAS
Vavilova str., 26, Moscow, 119334, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):205–213

Purpose. Wistar rats are often used in ophthalmological studies and in testing substances having therapeutic effects. The condition of the eyes of these animals, as well as other mammals, including humans, in the normal state, pathology, and aging, depends on the work of the lacrimal glands. The aim of this study was to develop convenient approaches for determining age-dependent histopathological changes in the exorbital lacrimal glands (ELGs) of aging rats. **Material and methods.** Isolated ELGs obtained from Wistar rats aged of 8 and 11 months served as a material of the study. Changes in the structure of ELGs were evaluated using methods of computer analysis of morphological patterns and quantitative data processing. **Results.** The functioning and state of the ELGs are reflected in their dramatic structural changes and progressive inflammation. Our study proposes a simple way to assess the state of ELGs in aging rats using methods of morphology and computer programs. Using the proposed approach, it was shown that in the period from 8 to 11 months of postnatal development, significant age-related changes occur in aging rats. Changes manifest in the progress of parenchymal degeneration and progressive infiltration of the tissue by inflammatory cells. **Conclusions.** The proposed method of ELG state's evaluation can be used in ophthalmological studies, and in particular, when studying the development of "dry eye" syndrome and testing the means of its therapy.

Keywords: mammals, lacrimal gland, age-related changes, degeneration, inflammation

For citation: Novikova Yu.P., Grigoryan E.N. Assessment of Age-related Histopathological Changes Occurring in the Lacrimal Gland of aging Wistar Rats. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):205–213. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-205-213>

The work was carried out using the equipment of the Center named after N.H. Holtzov.

The work was carried out within the framework of the section of the State Assignment 2022 (No. 0088-2024-0014).

There is no conflict of interests.

Acknowledgement: This work was funded by the Government Program of Basic Research at the Holtzov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences in 2022, No. 0088-2024-0014. The authors express their gratitude to the staff of the group of Prof. P.P. Filippov (MSU) for providing animals.

ВВЕДЕНИЕ

Состояние глаза в норме и при патологии во многом зависит от работы слезных желез [1]. Структура и изменения эксорбитальной слезной железы (ЭСЖ) хорошо описаны ранее [2–4]. Расположенная суперлатерально от глазного яблока ЭСЖ представляет собой мультилобулярную ткань, состоящую из ацинарных, миоэпителиальных клеток, клеток протоков, кровеносных и лимфатических сосудов. ЭСЖ окружена соединительнотканной капсулой, от которой вглубь отходят соединительнотканые септы. Септы разветвляются на малые и делят паренхиму ЭСЖ на группы клеток — ацинусы, являющиеся структурными и функциональными единицами ЭСЖ. Клетки ацинусов в норме не обладают ярко выраженным полиморфизмом, однако их изменения с возрастом и при патологии могут быть весьма разнообразны [4]. Ацинарные клетки составляют примерно 80 % от всех клеток ЭСЖ и являются местом синтеза, накопления и секреции сильно гликозилированных белков высокого молекулярного веса, в том числе муцинов. Секретируемые муцины обеспечивают не только присутствие слезной, смазывающей пленки (лубриканта) на поверхности роговицы и конъюнктивы, но и наличие барьера от патогенов. Производимые клетками ЭСЖ ростовые факторы (EGF, TGF, KGF) служат поддержанию

дифференцировки, пролиферации и жизнеспособности клеток эпителия роговицы [5]. Процессы секреции в ЭСЖ находятся под нервно-гормональным контролем, который осуществляется симпатической и парасимпатической системами [5, 6].

Известны гормоны, от влияния которых зависит работа ЭСЖ. Действием на ЭСЖ обладают адренокортикотропный гормон (АКТГ), α -меланоцитстимулирующий гормон (α -MSH), пролактин, андрогены, эстрогены, а также прогестероны [7, 8]. По этой причине степень выраженности патологических изменений, происходящих в ЭСЖ, различается в зависимости от пола. При исследовании крыс разного пола в отношении недостаточности функции ЭСЖ и развития синдрома сухого глаза большая тяжесть патологии обнаруживается у самок [9].

На моделях экспериментально индуцированного воспаления ЭСЖ выяснено, что в условиях воспаления ацинарные клетки претерпевают апоптоз и аутофагию [10]. Предполагается, что ацинарные клетки ЭСЖ в молодом организме не пролиферируют, однако существует вероятность конверсии клеток миоэпителия ацинусов и мезенхимных стволовых клеток в производящие секрет ацинарные клетки [10, 11]. В норме миоэпителиальные клетки поддерживают структуру ацинусов

Ю.П. Новикова, Э.Н. Григорян

и функционирование их протоков. Сокращение миоэпителия за счет наличия в клетках α -гладкомышечного актина (α -SMA) дает возможность секретируемой ацинарными клетками жидкости продвигаться в протоки.

ЭСЖ пронизана сосудами, окруженными соединительнотканной оболочкой. Сосудистая сеть является поставщиком клеток воспалительного ряда для ЭСЖ [10, 12, 13]. В норме проникновение большого количества лейкоцитов в ткань железы молодых животных не наблюдается, в ней можно встретить только немногочисленные Т- и В-лимфоциты и макрофаги.

В настоящее время в человеческой популяции широко распространение синдрома сухого глаза, который часто рассматривается как результат воздействия внешних факторов, а также развивающегося с возрастом хронического воспаления в слезных железах [10, 12]. Помимо воспаления, с возрастом в ЭСЖ происходят и другие негативные явления: снижение секреторного ответа на воздействие нейтральных агонистов, драматические структурные изменения, апоптоз и аутофагия ацинарных клеток [14, 15]. Все эти процессы проходят в сопровождении фокальной инфильтрации железы Т- и В-клетками, роста числа тучных клеток и макрофагов, накопления липофусцина, развития атрофии и фиброза. Для человека описано участие слезных желез не только в патогенезе синдрома сухого глаза, но и в развитии дакриостеноза и дакриолитиаза, основной причиной которых является хроническое воспаление ЭСЖ [1].

Возрастзависимые изменения морфологии и функции ЭСЖ у крыс были предметом изучения ранее [4, 16–18]. Результаты исследований свидетельствовали о развитии комплекса взаимосвязанных патологических изменений в ЭСЖ. В совокупности обнаружены: утолщение соединительнотканной оболочки, хроническое воспаление, увеличение размеров и разрушение протоков, изменения лобулярного паттерна, набухание ацинусов, гибель ацинарных клеток, изменения их морфологии, фиброз, аккумуляция липофусцина и т.д. Отмечено, что патологические изменения в ЭСЖ стареющих крыс нарастают с высокой скоростью. Возрастзависимые изменения выявлены и для слезных желез человека [19]. У человека отмечены атрофия ацинусов, периацинарный и перидуктальный фиброз, массивная инфильтрация лимфоцитами. Быстрое нарастание патологии ЭСЖ у человека, как и у крыс, происходит с возрастом и различается по скорости и значимости в зависимости от пола [9, 19, 20]. Крысы часто служат моделью в исследованиях синдрома сухого глаза, как и многих других офтальмологических заболеваний [21]. Современные исследования показывают, что ЭСЖ крыс и человека в целом сходны, а существующие отличия касаются деталей гистоархитектуры, цитокератинового профиля в ткани, а также наличия тучных клеток в ЭСЖ крыс, но не человека [22]. Ранее, в соответствии с проведенными нами оценками ретиального пигментного эпителия,

крысы Wistar, использованные также в данной работе, рано демонстрируют признаки старения [23].

В данной статье мы предлагаем несложную и объективную количественную оценку состояния ЭСЖ стареющих крыс Wistar по двум основным показателям: 1) деструкция/дистрофия паренхимы ЭСЖ и 2) развитие воспаления в этой ткани. Полученные результаты и предложенный метод могут служить не только для оценки возрастзависимых изменений ЭСЖ. Они могут быть удобными при моделировании и оценке повреждений ЭСЖ, вызванных различными факторами, в частности противоопухолевой терапией с использованием высоких доз радиоактивного йода (RAI) [24, 25], а также при тестировании фармпрепаратов, компенсирующих развитие возрастной и другой патологии ЭСЖ, и возрастзависимого синдрома сухого глаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При выполнении исследования все манипуляции, проводившиеся с экспериментальными животными, методы обезболивания, эвтаназии и ухода за животными соответствовали международным нормам по биоэтике и правилам этического комитета ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН.

Выделение экстраорбитальных слезных желез и их подготовка для гистопатологического исследования. Экстраорбитальные слезные железы (ЭСЖ, *gl. lacrimalis exoorbitalis*) изолировали унилатерально у стареющих самцов крыс альбиносов Wistar (ИЦИГ РАН) после анестезии. Хирургические процедуры проводили в соответствии с ранее разработанными и описанными в литературе [26]. Перед операцией крыс содержали по 5 особей в клетке при естественном освещении и свободном доступе к стандартному корму и воде. В эксперименте использовали крыс в возрасте 8 и 11 мес. после рождения, для каждого из сроков получали по 5 образцов ЭСЖ. Сроки фиксации ЭСЖ относились к взрослым и позднеговозрастным крысам, т.е. срокам, по нашим предварительным наблюдениям, быстрого развития возрастзависимых изменений. Выделенные ЭСЖ фиксировали в растворе Буэна (24 часа), фиксатор многократно отмывали 70° этанолом. Затем проводили дегидратацию образцов и заливку в гистомикс по протоколу: 70° этанол (3 × 20 мин + 1 × 24 часа); 80° этанол + бутанол (3:1, 20 мин); 96° этанол + бутанол (1:1, 15 мин); 100° этанол + бутанол (1:3, 2 × 15 мин); бутанол (2 × 20 мин); гистомикс (2 × 45 мин). Данный протокол обеспечивал максимальную сохранность нативной структуры ЭСЖ, исключал пересушивание и сжатие ткани. В заливочной среде образцы ориентировали для получения поперечных срезов ЭСЖ. Срезы толщиной 7 мкм получали от трех областей ЭСЖ: периферической, ближайшей к глазу; центральной области и области выхода крупных протоков (ближайшей к уху крысы). Срезы депарафинировали, регидратировали и окрашивали гематоксилин-эозином.

При изучении морфологии ЭСЖ анализировали каждый третий из серии срезов, полученных для перечисленных трех зон каждого из 5 образцов желез, относящихся к каждому из 2-х сроков. Использовали микроскоп Olympus H3 и режимы увеличений от 40× до 1000×.

Количественное исследование с помощью компьютерных программ. Растровые изображения получали для трех указанных зон (суммарно не менее 20–25) для каждого из образцов ЭСЖ. Работу проводили при едином режиме работы микроскопа и при одном увеличении (Ок. 10×; Об. 20×). Данное увеличение позволяло анализировать относительно большие области ЭСЖ, но с достаточной для исследования детализацией. Изображения получали с помощью микроскопа Olympus H3, оснащенного цифровой камерой и компьютерной программой Lite. После этого полученные изображения обрабатывали с помощью программ компьютера. Использовали графический редактор Adobe Photoshop CS3 Extended (version 10.0) и специально разработанную последовательность команд (*Actions*) с применением

инструментов редактора. Для анализа брали случайные участки паренхимы ЭСЖ одного размера (16×10^4 px), свободные от других тканей: крупных сосудов, основных протоков и септ, жировой ткани. С помощью компьютера в выделенных зонах цветом, значительно отличным от фона, «прокрашивали» участки запусков (области паренхимы ЭСЖ, полностью свободные от окрашенных гематоксилин-эозином) (рис. 1). Площадь прокрашенных с помощью компьютера контрастным цветом запусков соотносили с общим размером выделенной области и рассчитывали относительную площадь запусков ткани паренхимы ЭСЖ в %. Статистическую обработку данных проводили с помощью Microsoft Office Excel 2007. Рассчитывали средние значения показателей для каждого возраста, среднеквадратичные отклонения и дисперсионный анализ выборок для определения достоверности отличий в выборках. $P < 0,05$ считался статистически значимым.

Количественное исследование очагов инфильтрации ЭСЖ клетками воспалительного ряда. Проводили прямую визуальную регистрацию очагов инфильтрации клетками воспаления во всех 5 образцах ткани на срезах ЭСЖ, полученных от крыс 8 и 11 мес. Чтобы избежать погрешности, учитывали крупные многоклеточные локусы. Единичные клетки воспалительного ряда и/или их малочисленные группы в расчет не принимали. Области инфильтрации выявляли при увеличении микроскопа 100×, позволяющем видеть пространство ЭСЖ на срезе и оценивать локализацию и размеры очагов воспаления. Подсчитывали общее число фокальных инфильтратов на 100 срезах каждого из образцов ЭСЖ, затем определяли среднее их число в ткани желез в пересчете на один срез (7 мкм). Статистическую обработку данных и построение графиков проводили с помощью Microsoft Office Excel 2007. Был сделан расчет средних значений показателей для каждого возраста, среднеквадратичных отклонений и дисперсионный анализ выборок для определения достоверности отличий в выборках.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В экспериментах использовали крыс альбиносов Wistar в возрасте 8 и 11 мес. По сведениям литературы [16, 17] и нашим предварительным наблюдениям именно в этот период возрастзависимые изменения в ЭСЖ становятся морфологически выраженными, быстро нарастают, но при этом не приводят к полной деструкции ЭСЖ.

ЭСЖ крыс 8 мес. на периферии и в центре имеют нормальное состояние, свидетельствующее о сохранении структуры и, таким образом, функционирования. Отдельные лобулы содержат ацинарные клетки с редко расположенными интеркалярными протоками. Признаки деструкции можно отметить в редких случаях, они затрагивают малые области паренхимы и заключаются в расширении протоков ацинусов и частичной утере ацинарных клеток (рис. 2а). Как правило, все составляющие ЭСЖ

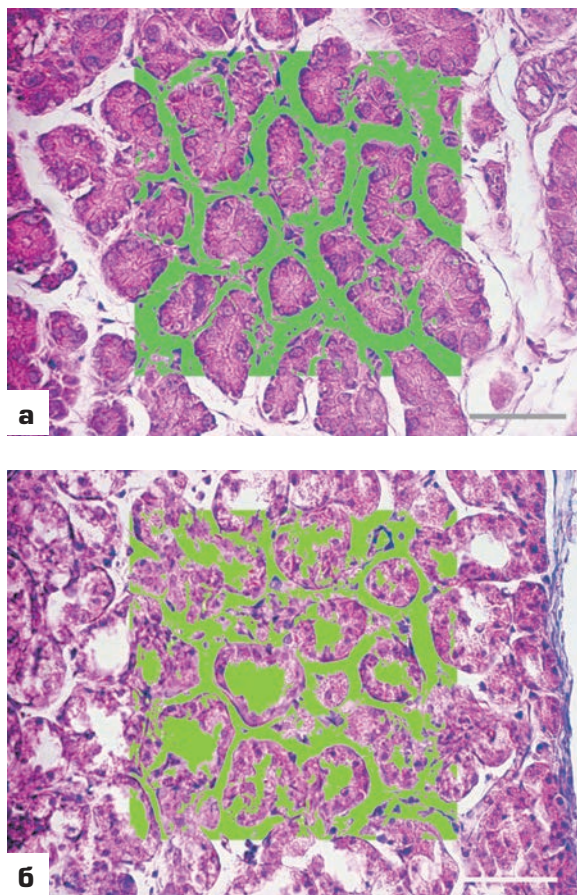


Рис. 1. Прокрашивание «пустот» в паренхиме ЭСЖ с помощью наложения второго цвета. Размер площадок 16×10^4 пикселей: а — 8 мес; б — 11 мес., масштабный отрезок — 100 мкм

Fig. 1. Coloring of “voids” in the ELG parenchyma by applying a second color. The size of the platforms is 16×10^4 pixels: а — 8 mo; б — 11 mo, scale: 100 μ m

ткани: ацинусы и их секреторные клетки, миоэпителий, протоки, кровеносные сосуды и соединительная ткань имеют нормальное строение и локализацию (рис. 2б, в). Цитоплазма ацинарных клеток структурирована, наполнена эозинофильным секретом (рис. 3г), а просветы капилляров — клетками крови (рис. 2в, г). ЭСЖ крыс 8 мес. имеют развитую соединительную ткань, ее тонкая сеть идентифицируется вокруг протоков, сосудов и межлобулярных пространств без заметного уплотнения (фиброза) (рис. 2б). По объемам соединительной ткани вокруг лобул и в септах существует разнообразие, отражающее отличия по этому параметру в разных зонах ЭСЖ. При сравнении паренхимы трех исследуемых зон ЭСЖ заметных отличий не наблюдается, отличия в зонах касаются топологических различий по числу и расположению крупных протоков, сосудов и септ.

У крыс в возрасте 11 мес. морфология ткани ЭСЖ значительно отличается от описанной для 8-месячных крыс.

ЭСЖ представлена паренхимой, состоящей из рыхло расположенных ацинусов со значительно увеличенными внутренними протоками и протоками между лобул. Однако основное отличие заключается в разворачивающейся дегенерации большинства долек ЭСЖ, хотя по пространству железы можно встретить как дегенерирующие, так и нормальные доли в окружении мезенхимных клеток и разрушающего миоэпителия ацинусов (рис. 3а–г). На рисунках 3а, б очевидно запустевание, отсутствие прокрашивания гематоксилин-эозином на больших пространствах железы. Можно предположить, что разрушение паренхимы и миоэпителия приводит к нарушению производства и оттока секрета и, как результат, скоплению последнего в кавернах ЭСЖ. Ацинусы, претерпевающие дегенерацию, как правило, содержат большие просветы, где присутствуют малые количества секрета или секрет вовсе отсутствует. Просветы ацинусов обладают нерегулярной структурой, что свидетельствует

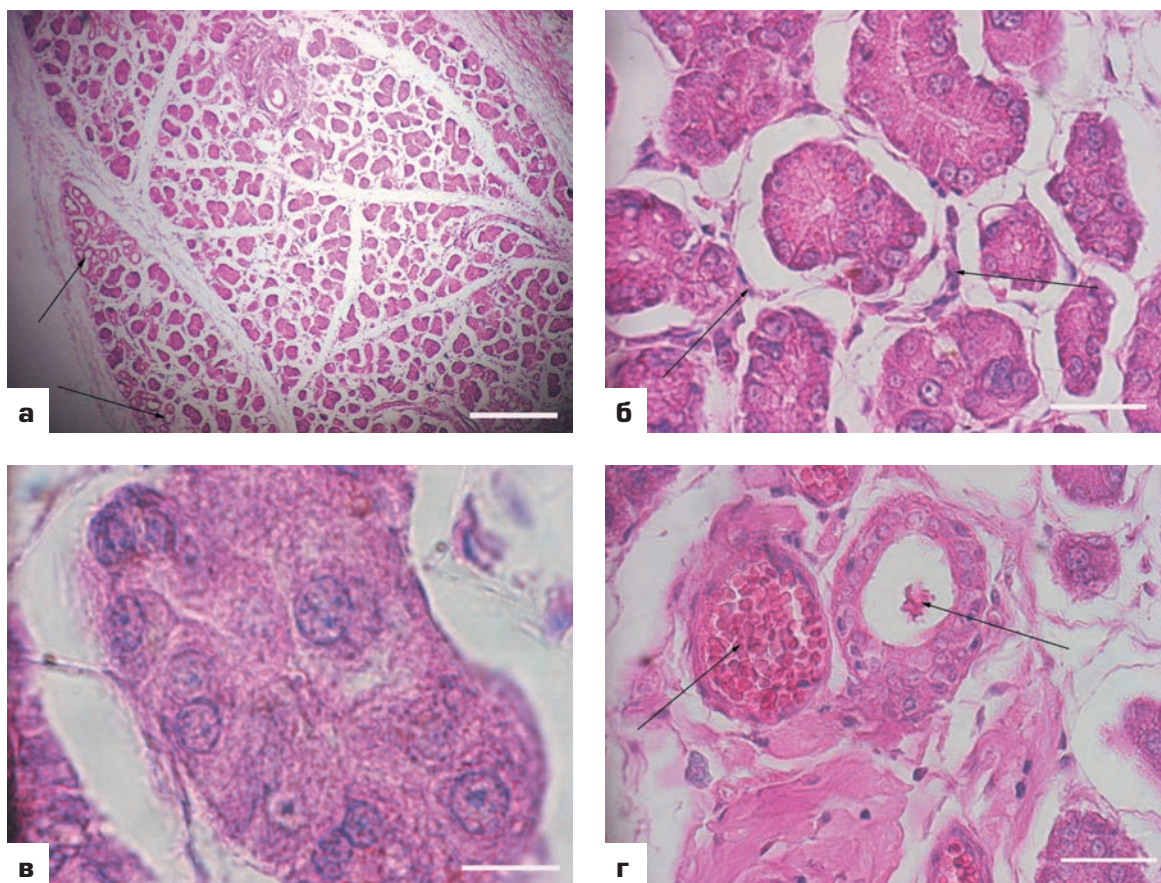


Рис. 2. Морфология слезной железы крыс Wistar в возрасте 8 мес.: а — общий вид. Стрелками указаны малые области с признаками дистрофии. Масштабный отрезок 250 мкм; б — здоровые ацинусы, окруженные клетками соединительной ткани и миоэпителием (стрелки), масштабный отрезок 100 мкм; в — индивидуальный ацинус, масштабный отрезок 20 мкм. Видно заполнение секретом цитоплазмы ацинарных клеток; г — клетки крови в просвете капилляра (стрелка слева) и остатки секрета в протоке (стрелка справа), масштабный отрезок 100 мкм

Fig. 2. Morphology of the lacrimal gland of Wistar rats aged 8 mo: a — general view. The arrows indicate small areas with signs of degeneration. Scale: 250 μ ; б — healthy acini surrounded by connective tissue cells and myoepithelium (arrows), scale: 100 μ ; в — individual acinus, scale: 20 μ . The filling of the cytoplasm of acinar cells with the secret is visible; г — blood cells in the lumen of the capillary (arrow on the left) and the remains of the secret in the duct (arrow on the right), scale: 100 μ

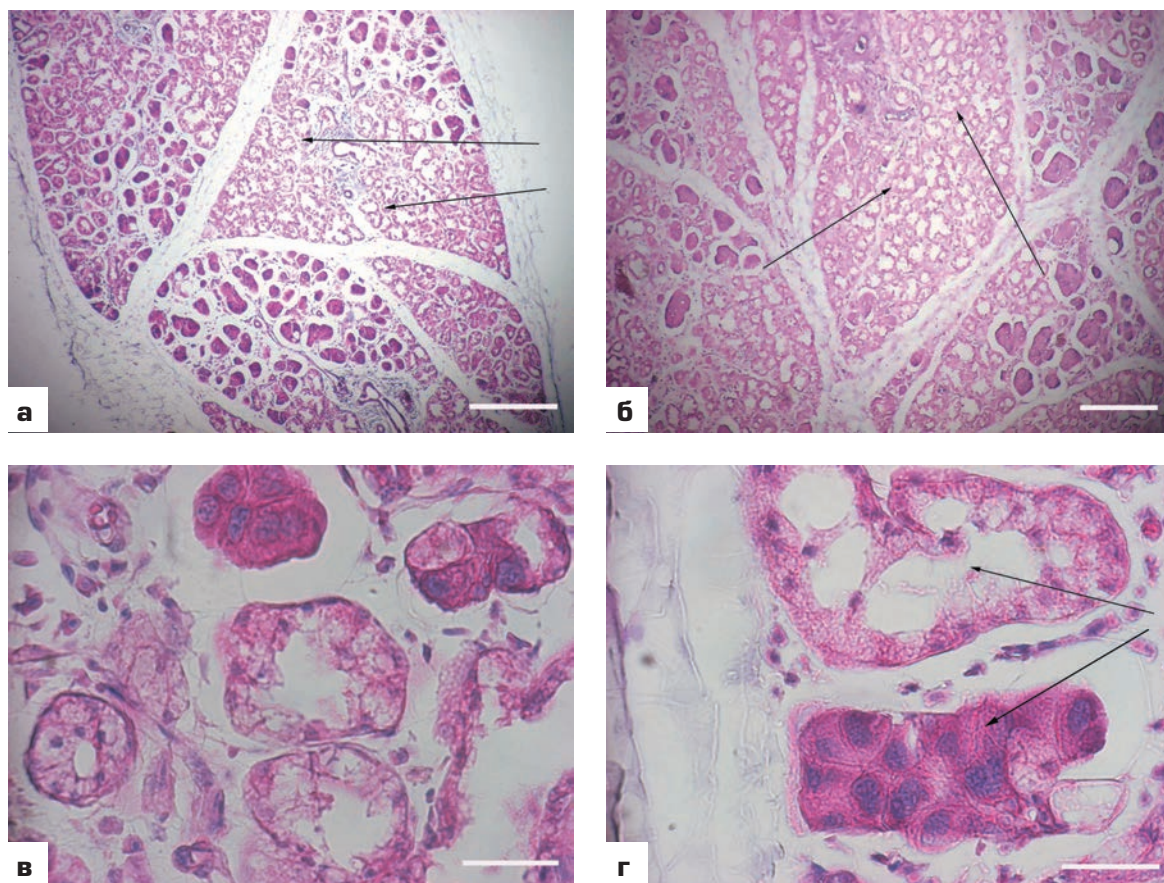


Рис. 3. Морфология слезной железы крыс Wistar в возрасте 11 мес.: а, б — общий вид. Стрелками указаны обширные области с признаками дистрофии, масштабный отрезок 250 мкм (а) и 100 мкм (б); в — ацинусы на разных уровнях процесса разрушения, масштабный отрезок 50 мкм; г — сходное при большем увеличении, масштабный отрезок 20 мкм

Fig. 3. Morphology of the lacrimal gland of Wistar rats at the age of 11 mo: а, б — general view. The arrows indicate extensive areas with signs of degeneration, scale: 250 μ (а) and 100 μ (б); в — acinuses at different levels of the destruction process, scale: 50 μ ; г — similar at higher magnification, scale 20 μ

о разрушении внутренней мембраны и нарушении полярности ацинарных клеток. Дегенерация ацинусов, проявляющаяся в гибели секреторных клеток и потере их связи с мембранами, находится в различной степени выраженности (рис. 3в, г).

Параллельно отмечено, что деструкция редко затрагивает только отдельные клетки ацинусов, в процесс разрушения, как правило, включены все клетки ацинусов. Подобное отмечалось и ранее в ультраструктурных исследованиях ЭСЖ крыс [18]. Признаки дегенерации и разрушения мы наблюдали чаще по поверхности ЭСЖ, чем в толще. Вероятно, это связано с тем, что кровеносные сосуды находятся в глубоких слоях ЭСЖ и там обеспечивают трофику и снабжение кислородом в большей степени, чем на периферии. По этой причине центральная часть ЭСЖ (зона 2) как правило, имела большую сохранность при сравнении с латеральными областями.

Количественные морфометрические измерения, проведенные с помощью компьютерных программ на растровых изображениях в образцах слезных желез,

взятых от крыс 8 и 11 мес., подтвердили морфологические наблюдения, свидетельствующие о нарастающей с возрастом дегенерации ЭСЖ. В паренхиме изменения касались деструкции ацинарных клеток, а также резкого возрастания числа значительно расширенных протоков и их ветвей, все больше занимающих основной объем паренхимы ЭСЖ. На рисунках 4 а, б представлены результаты подсчетов относительной средней, занятой пустотами площади ткани ЭСЖ. Запустевание в ткани слезной железы отражает уровень клеточной гибели, размеры не содержащей синтезируемый продукт цитоплазмы клеток, значительное увеличение просветов внутри ацинусов и лобул, а также рост числа и ветвления протоков. Все эти явления неоднократно отмечались ранее и были сопряжены с дегенерацией паренхимы слезной железы и системы ее протоков [4, 10, 11, 16, 18]. Таким образом, выбранный нами показатель является очевидным отражением возрастзависимого разрушения ЭСЖ. При сравнении данных по двум возрастам крыс мы видим, что за период с 8 по 11 мес. у крыс происходят

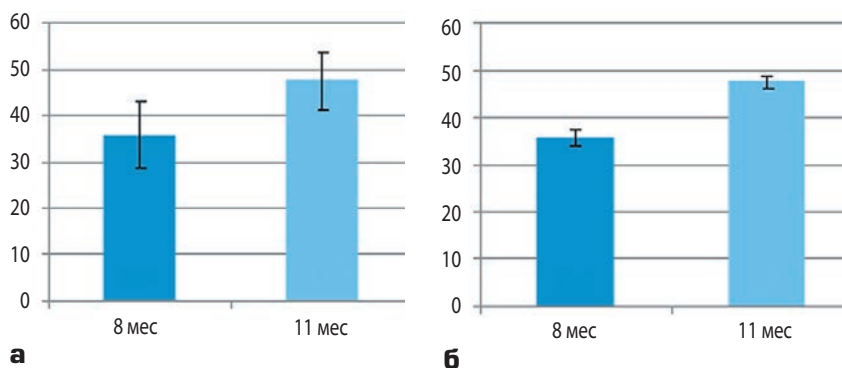


Рис. 4. Средняя площадь, занятая пустотами, относительно общей площади паренхимы слезной железы у крыс 8 и 11 мес. По оси ординат — проценты. В вычислениях использованы статистическое отклонение (а) и ошибка среднего (б). $P = 0,0001$

Fig. 4. The average area occupied by "voids", relative to the total area of the lacrimal gland parenchyma in rats of 8 and 11 mo. On the ordinate axis — percentages. Statistical deviation (a) and mean error (b) were used in the calculations. $P = 0.0001$

существенные изменения, не приводящие, однако, к массовой гибели клеток, разрушению больших объемов ткани и замещению их фиброзной тканью, т.е. к явлениям, характерным для крыс в возрасте 24 и более месяцев [27].

Количественный анализ развития процесса лимфатической инфильтрации в ЭСЖ крыс 8 и 11 мес. Особое внимание уделялось областям расположения протоков и сосудов, где лимфатическая инфильтрация, как правило, инициируется и затем быстро прогрессирует. У 8-месячных крыс эти зоны были свободны от крупных скоплений клеток воспалительного ряда (рис. 5а). При этом обнаруживались и учитывались в подсчетах скопления клеток

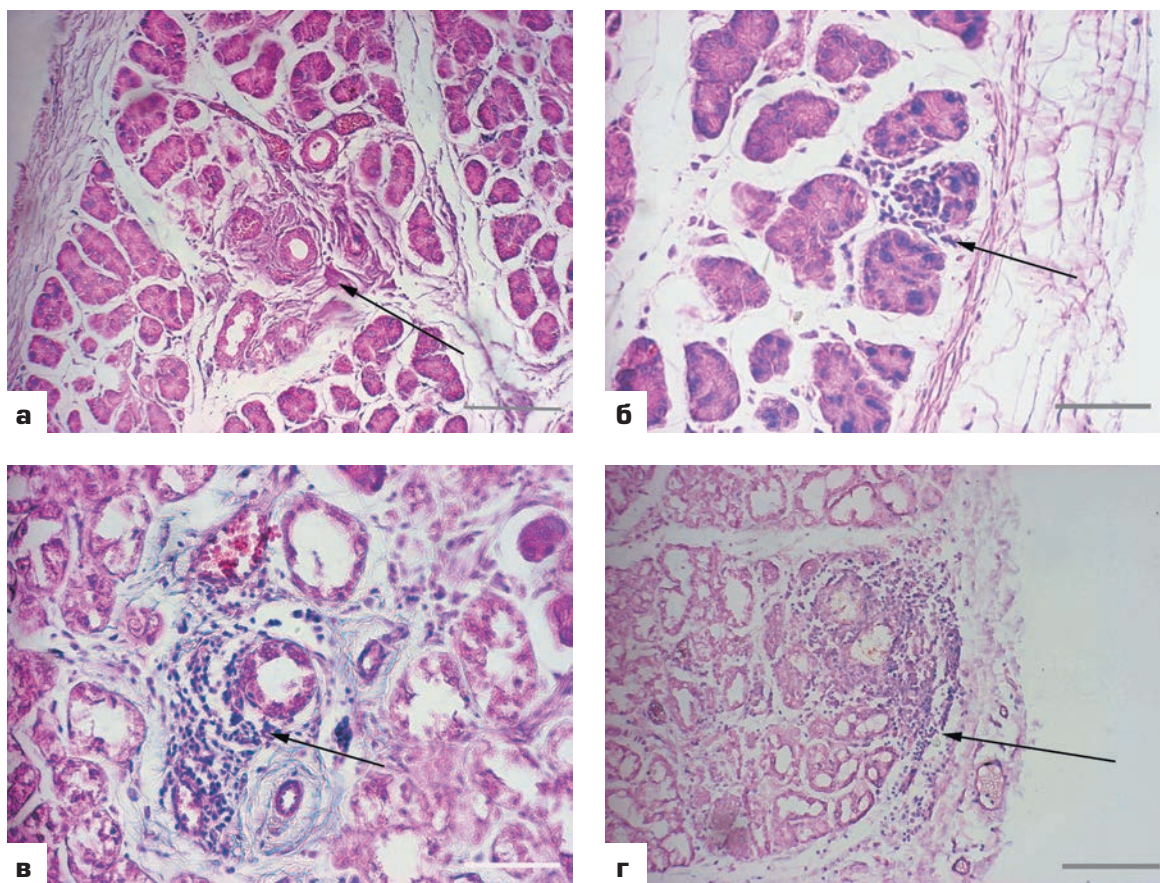


Рис. 5. Морфология слезной железы крыс Wistar в возрасте 8 мес. (а, б) и 11 мес. (в, г): а — общий вид. Стрелкой указана область локализации протоков и капилляров, очевидно отсутствие клеток воспалительного ряда, масштабный отрезок 200 мкм; б — случай наличия малого инфильтрата (стрелка) под капсулой железы, масштабный отрезок 100 мкм; в — общий вид. Стрелкой указана перидуктальная инфильтрация, масштабный отрезок 100 мкм; г — стрелкой указана обильная подкапсулярная инфильтрация клетками воспалительного ряда, масштабный отрезок 200 мкм

Fig. 5. Morphology of the lacrimal gland of Wistar rats aged 8 (a, b) and 11 mo. (v, g): a — general view. The arrow indicates the area of localization of ducts and capillaries, the absence of inflammatory cells is obvious, scale: 200 μ ; b — the case of a small infiltrate (arrow) under the gland capsule, scale: 100 μ ; v — general view. The arrow indicates periductal infiltration, scale: 100 μ ; g — the arrow indicates abundant subcapsular infiltration by inflammatory cells, scale: 200 μ

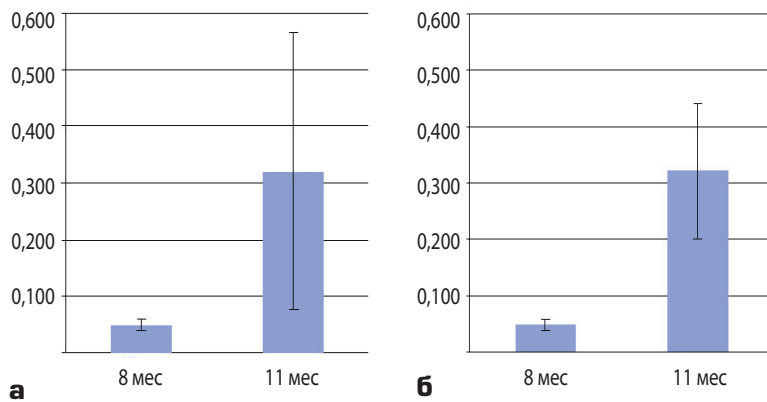


Рис. 6. Среднее число инфильтратов на 1 срез ткани слезной железы в контролях 8- и 11-месячных крыс Wistar. В вычислениях использованы статистическое отклонение (а) и ошибка среднего (б). $P = 0,05$

Fig. 6. The average number of infiltrates per 1 slice of lacrimal gland tissue in controls of 8- and 11-month-old Wistar rats. Statistical deviation (a) and mean error (b) were used in the calculations. $P = 0,05$

невысокой численности, локализованные под капсулой ЭСЖ либо в межлобулярных пространствах (рис. 5б). При больших разрешениях микроскопа здесь идентифицировались отдельные макрофаги, тучные клетки и лимфоциты.

У 11-месячных крыс инфильтрация уже не была редким событием, выявлялась во всех образцах и имела объемы, свидетельствующие о значительном прогрессе воспаления в ЭСЖ. Как правило, его очаги были локализованы в перидуктальных пространствах и вокруг сосудов, а также вблизи капсулы железы (рис. 5в, г), что соответствует данным литературы [28].

Следует отметить большую вариабельность числа инфильтратов в образцах ЭСЖ разных животных, что с большей вероятностью отражает индивидуальные отличия в популяции крыс Wistar. Результаты вычисления среднего числа инфильтратов на 1 срез ткани ЭСЖ представлены на рисунке 6. Несмотря на вариабельность степени лимфатической инфильтрации в ЭСЖ в группе крыс 11 мес., в целом данные свидетельствуют о значительном увеличении риска воспаления за период от 8 до 11 мес.

Инфильтрирующие ЭСЖ лимфоциты являются высоко жизнеспособными и не входят в апоптоз, постоянно ингибируя процесс секреции в еще жизнеспособных клетках железы [10]. Возникновение воспаления в ЭСЖ

часто связано с повреждением поверхности глаза, роговицы и конъюнктивы. Возникшая воспалительная реакция в комплексе роговица ↔ слезная железа, в свою очередь, обладает потенцирующим влиянием и постепенно переходит в хроническую фазу [29–31]. Развивающееся с возрастом хроническое воспаление, а также окислительный стресс в слезной железе и являются основной причиной ее деградации и сопряженного с ней синдрома сухого глаза [32–34]. Обнаруженное нами развитие хронического воспаления в ткани ЭСЖ параллельно с выявленной ее деструкцией подтверждает эти наблюдения. Особенностью данных процессов у крыс Wistar являются их раннее проявление и развитие. Раннее возникновение данных нарушений, как и в других в тканях глаза, может быть связано с альбинизмом этих животных [23, 35, 36]. При этом крысы-альбиносы Wistar часто служат животной моделью во многих, в том

числе офтальмологических, исследованиях. Полученные в работе данные говорят о необходимости учитывать рано проявляющиеся выявленные в ЭСЖ этих животных возрастзависимые патологические изменения. Предложенный способ позволяет осуществить быструю их оценку в контрольных тестах и использовать в исследованиях по эффективности разрабатываемых терапевтических средств в отношении синдрома сухого глаза.

ВЫВОДЫ

Предложен простой подход к анализу состояния ЭСЖ, включающий его патоморфологическую и компьютерную оценку у стареющих крыс Wistar. Обнаружено, что в возрасте с 8 по 11 мес. у крыс Wistar происходит старение ЭСЖ, проявляющееся в прогрессе дегенерации паренхимы и воспалительной инфильтрации. Предложенные способы оценки ЭСЖ могут применяться в офтальмологических исследованиях и при тестировании фармакологических препаратов.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Новикова Ю.П. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация, написание статьи и финальная подготовка проекта статьи к публикации;

Григорян Э.Н. — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация, написание статьи и финальная подготовка проекта статьи к публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Paulsen F. Cell and molecular biology of human lacrimal gland and nasolacrimal duct mucins. *Int. Rev. Cytol.* 2006;249:229–279. doi: 10.1016/S0074-7696(06)49005-7.
- Hughes GK, Miszkil KA. Imaging of the lacrimal gland. *Semin Ultrasound CT MR.* 2006;27(6):476–491. doi: 10.1053/j.sult.2006.09.002.
- Schechter JE, Warren DW, Mircheff AK. A lacrimal gland is a lacrimal gland, but rodent's and rabbit's are not human. *Ocul. Surf.* 2010;8(3):111–134. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70222-7.
- Гончарова ОС, Манских ВН. Возрастные изменения в слезной железе крыс: яркая морфология, неясная природа. *Онтогенез.* 2014;45(5):289–298. doi: 10.7868/S047514501405005X.
- Gancharova OS, Mansikh VN. Age-related changes in the rat lacrimal gland: specific morphology and unknown nature. *Ontogenesis.* 2014;45(5):289–298 (In Russ.). doi: 10.1134/S1062360414050051.
- Hodges RR, Dartt DA. Regulatory pathways in lacrimal gland epithelium. *Int. Rev. Cytol.* 2003;231:129–196. doi: 10.1016/s0074-7696(03)31004-6.
- Dartt DA. Dysfunctional neural regulation of lacrimal gland secretion and its role in the pathogenesis of dry eye syndromes. *Ocul. Surf.* 2004;2(2):76–91. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70146-5.
- Warren DW. Hormonal influences on the lacrimal gland. *Int. Ophthalmol. Clin. Winter.* 1994;34(1):19–25. doi: 10.1097/00004397-199403410-00004.

8. Sullivan DA, Wickham LA, Rocha EM. Influence of gender, sex steroid hormones, and the hypothalamic-pituitary axis on the structure and function of the lacrimal gland. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1998;438:11–42. doi: 10.1007/978-1-4615-5359-5_2.
9. Skrzypecki J, Tomasz H, Ciepiaszuk K. Variability of dry eye disease following removal of lacrimal glands in rats. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019;1153:109–115. doi: 10.1007/5584_2019_348.
10. Zoukhri D, Fix A, Alroy J, Kublin CL. Mechanisms of murine lacrimal gland repair after experimentally induced inflammation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008;49(10):4399–4406. doi: 10.1167/iops.08-1730.
11. Zoukhri D. Mechanisms involved in injury and repair of the murine lacrimal gland: role of programmed cell death and mesenchymal stem cells. *Ocul. Surf.* 2010;8(2):60–69. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70070-8.
12. Stern ME, Pflugfelder SC. Inflammation in dry eye. *Ocul. Surf.* 2004;2:124–130. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70148-9.
13. Stern ME, Pflugfelder SC. What We Have Learned from Animal Models of Dry Eye. *Int. Ophthalmol. Clin.* 2017;57(2):109–118. doi: 10.1097/IIO.0000000000000169.
14. Ríos JD, Horikawa Y, Chen LL. Age-dependent alterations in mouse exorbital lacrimal gland structure, innervation and secretory response. *Exp. Eye Res.* 2005;80(4):477–491. doi: 10.1016/j.exer.2004.10.012.
15. Rocha EM, Alves M, Rios JD, Dartt DA. The Aging Lacrimal Gland: Changes in Structure and Function. *Ocul. Surf.* 2008 Oct;6(4):162–74. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70177-5.
16. Draper CE, Adeghate EA, Singh J, Pallot DJ. Evidence to suggest morphological and physiological alterations of lacrimal gland acini with ageing. *Exp. Eye Res.* 1999;68(3):265–276. doi: 10.1006/exer.1998.0605.
17. Draper CE, Singh J, Adeghate E. Effects of age on morphology, protein synthesis and secretagogue-evoked secretory responses in the rat lacrimal gland. *Mol. Cell Biochem.* 2003;248:7–16. doi: 10.1023/a:1024159529257.
18. Vais VB, Vangeli IM, Bakeeva LE. Ultrastructural changes in ageing lacrimal gland in Wistar rats. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014;157(2):268–272. doi: 10.1007/s10517-014-2542-9.
19. Obata H. Anatomy and histopathology of the human lacrimal gland. *Cornea.* 2006;25:S82–S89. doi: 10.1097/01.icc.0000247220.18295.d3.
20. Obata H, Yamamoto S, Horiuchi H, Machinami R. Histopathologic study of human lacrimal gland. Statistical analysis with special reference to aging. *Ophthalmology.* 1995;102:678–686. doi: 10.1016/s0161-6420(95)30971-2.
21. Huang W, Tourmouzis K, Perry H, Honkanen RA, Rigas B. Animal models of dry eye disease: Useful, varied and evolving (Review). *Exp. Ther. Med.* 2021;6:1394. doi: 10.3892/etm.2021.10830.
22. Wood JPM, Chidlow G, Halliday LA, Casson RJ, Selva D, Sun M. Histochemical Comparison of Human and Rat Lacrimal Glands: Implications for Bio-Engineering Studies. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2022;11(11):10. doi: 10.1167/tvst.11.11.10.
23. Новикова ЮП, Григорян ЭН. Раннее появление признаков старения в ретинальном пигментном эпителии у молодых крыс альбиносов. *Онтогенез.* 2020;51(6):440–449.
- Novikova YuP, Grigoryan EN. Early Appearance of Aging Signs in Retinal Pigment Epithelium in Young Albino Rats. *Ontogenesis.* 2020;51(6):440–449 (In Russ.). doi: 10.31857/S0475145020060063.
24. Eksioglu U, Atilgan HI, Yakin M. Antioxidant effects of vitamin D on lacrimal glands against high dose radioiodine-associated damage in an animal model. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2019;38(1):18–24. doi: 10.1080/15569527.2018.1498507.
25. Koca G, Singar E, Akbulut A. The Effect of Resveratrol on Radioiodine Therapy-Associated Lacrimal Gland Damage. *Curr. Eye Res.* 2021;46(3):398–407. doi: 10.1080/02713683.2020.1803920.
26. Mecum NE, Cyr D, Malon J, Demers D, Cao L, Meng ID. Evaluation of Corneal Damage After Lacrimal Gland Excision in Male and Female Mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019;60(10):3264–3274. doi: 10.1167/iops.18-26457.
27. Draper CE, Adeghate E, Lawrence PA. Age-related changes in morphology and secretory responses of male rat lacrimal gland. *J. Auton. Nerv. Syst.* 1998;69:173–183. doi: 10.1016/s0165-1838(98)00026-5.
28. Fox R. Sjögren's syndrome. *Lancet.* 2005;366(9482):321–331. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66990-5.
29. Mathers WD. Why the eye becomes dry: a cornea and lacrimal gland feedback model. *CLAO J.* 2000;26(3):159–165.
30. Knop E, Knop N, Brewitt H. Dry eye disease as a complex dysregulation of the functional anatomy of the ocular surface. New concepts for understanding dry eye disease. *Ophthalmology.* 2003;100(11):917–928. doi: 10.1007/s00347-003-0935-7.
31. Yamaguchi T. Inflammatory Response in Dry Eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018;59:DES192–199. doi: 10.1167/iops.17-23651.
32. Batista TM, Tomiyoshi LM, Dias AC. Age-dependent changes in rat lacrimal gland anti-oxidant and vesicular related protein expression profiles. *Mol. Vis.* 2012;18:194–202.
33. Chistyakov DV, Gancharova OS, Baksheeva VE. Inflammation in Dry Eye Syndrome: Identification and Targeting of Oxylipin-Mediated Mechanisms. *Biomedicines.* 2020;8:344. doi: 10.3390/biomedicines8090344.
34. Souza RG, Yu Z, Hernandez H. Modulation of Oxidative Stress and Inflammation in the Aged Lacrimal Gland. *Am. J. Pathol.* 2021;191(2):294–308. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.10.013.
35. Grønskov K, Ek J, Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2007;2:43–53. doi: 10.1186/1750-1172-2-43.
36. Summers CG. Albinism: Classification, clinical characteristics, and recent findings. *Optom. Vis. Sci.* 2009;86:659–662. doi: 10.1097/OPX.0b013e3181a5254c.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН
Новикова Юлия Петровна
кандидат биологических наук, инженер
ул. Вавилова, 26, Москва, 119334, Российская Федерация

ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН
Григорян Элеонора Норайровна
доктор биологических наук, главный научный сотрудник
ул. Вавилова, 26, Москва, 119334, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0003-0865-4730>

ABOUT THE AUTHORS

N.K. Koltzov Institute of Developmental Biology, RAS
Novikova Yulia P.
PhD in Biology, engineer
Vavilova str., 26, Moscow, 119334, Russian Federation

N.K. Koltzov Institute of Developmental Biology, RAS
Grigoryan Eleonora N.
PhD in Biology, leading research officer
Vavilova str., 26, Moscow, 119334, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0003-0865-4730>

Сравнительное изучение методов удаления стекловидного тела при экспериментальных витреоретинальных операциях

И.Б. Алексеев^{1,2}В.Е. Белкин²О.И. Абрамова²

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

² ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы»,
Московский городской офтальмологический центр
2-й Боткинский проезд, 5, корп. 19, Москва, 125284, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2024;21(1):214–219

Непрерывное развитие витреоретинальной хирургии дает возможность оказывать высокотехнологичную помощь пациентам при отслойке сетчатки с минимизацией интра- и послеоперационных осложнений. Однако их процент все равно остается существенно большим. Это толкает современную офтальмологическую науку на новые исследования и поиски решения существующих проблем. В решении этой задачи, как никто, помогают лабораторные животные, на которых уже более 100 лет тестируются новейшие достижения медицины. К сожалению, высокая затратность экспериментов зачастую отталкивает и/или отодвигает их на неопределенный срок. Учитывая клиническую значимость экспериментальных исследований, касающихся хирургического лечения отслойки сетчатки, в рамках исследования нового гидрогелевого препарата «Витреолон» проведен анализ способов удаления стекловидного тела и их влияния на результат операционного вмешательства. **Цель работы:** сравнительный анализ методов удаления стекловидного тела при экспериментальной отслойке сетчатки. **Материал и методы.** Эксперимент проведен на 12 глазах (6 кроликов) с индуцированной отслойкой сетчатки. На 6 глазах витреотомия была выполнена с помощью витреотома, на 6 парных глазах — с использованием шприца 21G. Затем выполняли тампонаду витреальной полости новым гидрогелевым препаратом «Витреолон». Офтальмологические осмотры проводили на 1-е сутки, 1-й и 2-й неделе, через 1 и 3 мес. после оперативного вмешательства. Энуклеированные через 3 мес. после операции глаза использовались для морфологического исследования макропрепаратов и гистологических срезов. **Результаты.** Результаты офтальмологических и лабораторных исследований не выявили статистически значимой разницы между использованными техниками удаления стекловидного тела. У одного кролика (на 2 глазах) была зафиксирована гипертонзия и катаракта, что, очевидно, связано с индивидуальной реакцией на оперативное вмешательство. Осложнений, которые могли бы привести к досрочному завершению эксперимента, не зафиксировано. **Заключение.** Отсутствие статистически значимой разницы между клинико-морфологическими показателями глаз кроликов с отслойкой сетчатки, оперированных с применением различных техник удаления стекловидного тела, свидетельствует о правомерности использования для этой цели вместо витреотома шприца необходимого калибра.

Ключевые слова: удаление стекловидного тела, отслойка сетчатки, тампонада витреальной полости, тампонирующий агент, хирургия отслойки сетчатки, витреоретинальная хирургия

Для цитирования: Алексеев И.Б., Белкин В.Е., Абрамова О.И. Сравнительное изучение методов удаления стекловидного тела при экспериментальных витреоретинальных операциях. *Офтальмология*. 2024;21(1):214–219. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-214-219>

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

Конфликт интересов отсутствует.



Investigation of Differences in the Techniques of Experimental Vitreo-retinal Operations on Laboratory Animals

I.B. Alekseev^{1,2}, V.E. Belkin², O.I. Abramova²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Barrikadnaya str., 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation

² Botkin City Clinical Hospital, Moscow Ophthalmological Center
2nd Botkinsky lane, 5/19, Moscow, 125284, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2024;21(1):214-219

The continuous development of vitreoretinal surgery makes it possible to provide high-tech care to patients with retinal detachment while minimizing intra- and postoperative complications. However, their percentage still remains significantly high. This pushes modern ophthalmological science to new research and search for solutions to existing problems. In this task, laboratory animals, on which the latest advances in medicine have been tested for more than 100 years, help like no one else. Unfortunately, the high cost of experiments often repels and/or pushes them back indefinitely. Given the clinical significance of experimental studies of surgical treatment of retinal detachment, as part of the study of the new hydrogel preparation Vitreolon, an analysis was made of methods for removing the vitreous body and their effect on the result of surgical intervention. **Purpose:** analysis of differences in vitreous removal techniques in laboratory rabbits. **Material and methods.** The experiment involved 6 rabbits (12 eyes) with induced retinal detachment. In 6 eyes, vitrectomy was performed using a vitreotome, in the others, using a syringe (21G). Subsequently, tamponade of the vitreal cavity was performed with the new hydrogel preparation "Vitreolon". Ophthalmological examinations were performed on the 1st day, 1st and 2nd week, 1st and 3rd months after surgery. After that, the eyes were enucleated to conduct a morphological study of macropreparations and histological sections of the eyes. **Results.** According to the results of ophthalmological and laboratory studies, there was no statistically significant difference between the techniques for removing the vitreous body. One rabbit had hypertension and cataracts, which indicates its individual response to surgery. There were no complications that could lead to early termination of the experiment.

Keywords: removal of the vitreous, retinal detachment, vitreous cavity tamponade, plugging agent, retinal detachment surgery, vitreoretinal surgery

For citation: Alekseev I.B., Belkin V.E., Abramova O.I. Investigation of Differences in the Techniques of Experimental Vitreo-retinal Operations on Laboratory Animals. *Ophthalmology in Russia*. 2024;21(1):214-219. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2024-1-214-219>

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

There is no conflict of interests.

Отслойка сетчатки (ОС) является одним из самых грозных заболеваний глаза, наиболее эффективным способом лечения которого до настоящего времени остается хирургическое вмешательство [1, 2].

Успех хирургического лечения ОС методом витрэктомии с последующей тампонадой витреальной полости (ВП) глаза во многом зависит от эффективности тампонирующего вещества. Представление о «золотом стандарте» современной витреоретинальной хирургии неразрывно связано с использованием силиконовой тампонады ВП. Однако силиконовая тампонада сопряжена с серьезными осложнениями: повышением внутриглазного давления (ВГД), помутнением хрусталика, миграцией и эмульгированием силиконового масла и др. [3–8].

Таким образом, в офтальмологической науке не прекращаются попытки усовершенствования существующих и поиски новых тампонирующих агентов [9–14]. В развитии данного направления витреоретинальной хирургии весьма ценными являются эксперименты *in vivo*, так как на их основе принимается решение о возможности дальнейшего использования разработанных средств и методов и их внедрения в клиническую практику [15–18].

В качестве потенциального заменителя стекловидного тела в последние годы был предложен гидрогелевый состав «Витреолон», перспективы практического применения которого необходимо было оценить в эксперименте на лабораторных животных [19].

Для снижения экономических затрат и упрощения проведения полномасштабного эксперимента нами было предложено заменить удаление стекловидного тела классическим способом с помощью витреотома на упрощенную технику, предусматривающую использование шприца, с последующим введением в витреальную полость «Витреолона».

Экспериментальное исследование проведено на базе vivария ННЦ токсикологической и биологической безопасности медицинских изделий.

Комплекс экспериментальных исследований лабораторных животных и хирургическое вмешательство проведены по утвержденному протоколу исследования и по стандартным операционным процедурам (СОП) в соответствии:

- с Правилами надлежащей лабораторной практики в РФ (приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 года № 199н);

I.B. Alekseev, V.E. Belkin, O.I. Abramova

Contact information: Abramova Olga I. abramovao2019@mail.ru

Investigation of Differences in the Techniques of Experimental Vitreo-retinal...

- с Межгосударственным стандартом РФ ГОСТ 33044-2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (Москва, 2015);
- с Guide for the care and use of laboratory animals. National Academy press. Washington, D.C. 2011.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 12 глазах 6 кроликов линии «серая шиншилла» в возрасте около 1 года, массой тела 2,5–3,5 кг. Данные животные поступили из ФГУП ОПХ «Манихино».

После индуцирования отслойки сетчатки стекловидное тело удаляли для последующей тампонады ВП гидрогелевым препаратом «Витреолон». При этом на одном глазу кролика витрэктомия проводилась с использованием шприца 21G (6 глаз) — группа А, на парном — с помощью витреотома (6 глаз) — группа Б.

Техника моделирования отслойки сетчатки

По меридиану 6 часов в 5 мм от лимба отсепаровывали конъюнктиву и формировали склеральный лоскут треугольной формы. С помощью канюли 27G в субретинальное пространство вводили физиологический раствор (0,9 % NaCl) под визуальным контролем с помощью контактной линзы. Склеральный лоскут ушивали. Лишняя внутриглазная жидкость выводилась через заранее сформированный парацентез роговицы.

Техника кор-витрэктомии с использованием витреотома Oertli CataRhex

В 6 мм от лимба и по меридиану 12 часов устанавливали порт 25G, формировали парацентез роговицы (1,0 мм) и дренировали переднекамерную влагу до состояния гипотонии. На роговицу устанавливали контактную силиконовую линзу для визуализации ВП. Проводили однопортовую витрэктомию с использованием витреотома Oertli CataRhex. При этом частоту резов регулировали педалью, а вакуум создавали ассистентом при помощи присоединенного к витреотому шприца 10 мл. Удаленное стекловидное тело собирали в шприц в объеме 1,5 мл. Далее порт 25G извлекали из глазного яблока, на месте склеростомы формировали прокол 21G и шприцем с иглой 21G вводили «Витреолон» в объеме 1,5 мл. В глаз инстиллировали раствор тобрамицина (3 мг; tobramycin; капли глазные рег. №: ЛП-004632 от 15.01.18).

Техника кор-аспирации нативного стекловидного тела кроликов при помощи шприца (21G)

В 6 мм от лимба с помощью шприца и надетой на него иглы 21G косо входили в полость глаза по направлению к зрительному нерву на глубину 2 мм. С помощью шприца удаляли стекловидное тело животного в объеме 1,5 мл. Далее через неизвлеченную иглу другим шприцем вводили гидрогелевый заменитель «Витреолон» в объеме, равном удаленному стекловидному телу (1,5 мл). В глаз инстиллировали раствор тобрамицина (3 мг; tobramycin; капли глазные рег. №: ЛП-004632 от 15.01.18).

Сроки наблюдения составляли 1 сутки, 1 и 2-я неделя, 1-й и 3-й месяц после оперативного вмешательства. Осмотры осуществлялись с помощью коаксиального офтальмоскопа Prestige Coaxial-Plus (WelchAllyn, США), что позволяло визуализировать нарушения и патологические процессы. Послеоперационный контроль внутриглазного давления осуществлялся с помощью тонометра Tonovet.

Через 3 месяца животных выводили из эксперимента методом воздушной эмболии, глаза энуклеировали для проведения морфологического исследования макропрепаратов и гистологических срезов.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11. Статистическая достоверность различий групп для бинарных и номинальных шкал определялась с использованием критерия хи-квадрат Пирсона. Статистическая значимость различий фиксировалась при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам офтальмологического осмотра на 1-е сутки после операции не было выявлено достоверных различий между исследуемыми группами, все показатели статистически значимо не различались между двумя сравниваемыми группами. Легкая отечность роговицы присутствовала только в единственном случае. В 6 случаях потребовалось проведение противовоспалительной терапии.

Полученные результаты представлены в таблице 1.

Осмотр на 1-й неделе также не показал достоверных различий в состоянии экспериментальных глаз в группах А и Б, способы удаления стекловидного тела не оказали влияния на течение реабилитационного периода. Физиологические показатели глаз обеих групп нормализовались. Воспалительная реакция осталась лишь в 1 из 6 случаев (группы Б), возникших на 1-е сутки (табл. 2).

Через 2 недели после оперативного вмешательства все наблюдаемые показатели нормализовались. Противовоспалительная терапия была завершена. Статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Через 1 месяц после оперативного вмешательства на 1 глазу было зафиксировано повышение ВГД. После систематической гипотензивной терапии (2-кратного точного закапывания гипотензивных капель) давление нормализовалось. Преждевременное удаление тампонирующего агента произведено не было. Кортикальные помутнения хрусталика были отмечены в 2 случаях, но у одного кролика, что может свидетельствовать об индивидуальной реакции на вмешательство. При статистическом анализе достоверных различий между показателями двух групп не выявлено (табл. 4).

Последний осмотр был проведен через 3 месяца. Показатели не изменились по сравнению с осмотром в 1 месяц после оперативного вмешательства. В единственном случае повышения ВГД была зафиксирована нормотензия на фоне применения гипотензивных капель.

Таблица 1. Результаты осмотра оперированных глаз на 1-е сутки после вмешательства**Table 1.** Results of the examination of the treated eyes on the 1st day after surgery

Показатель / Index	Группа / Group		Bcero / Total	P (df = 1)
	A N = 6	Б N = 6		
Сохранность формы и тонус глазного яблока / Preservation of the eyeball shape and tone	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Повышение ВГД / IOP Increase	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Помутнение хрусталика / Cataract	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Воспалительные явления / Signs of Inflammation	3 (50,00 %)	3 (50,00 %)	6	1,0000
Изменение прозрачности роговицы / Change in the cornea transparency	0 (0,00 %)	1 (16,67 %)	1	0,2963
Изменения состояния влаги передней камеры / Changes in the aqueous humor state	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Глазной рефлекс / Eye fundus reflex	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Изменения ДЗН и сетчатки / Changes in the optic nerve disc and the retina	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000

Примечание: в группе А стекловидное тело удаляли с помощью шприца 21G, в группе Б — с помощью витреотома, n — количество глаз.

Note: in Group A vitreous body was removed with a syringe 21G, in group Б — with vitreotome, n — number of eyes.

Таблица 2. Результаты осмотра оперированных глаз через 1 неделю после вмешательства**Table 2.** Results of the examination of the treated eyes 1 week after surgery

Показатель / Index	Группа / Group		Bcero / Total	P (df = 1)
	A (N = 6)	Б (N = 6)		
Сохранность формы и тонус глазного яблока / Preservation of the eyeball shape and tone	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Повышение ВГД / IOP Increase	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Помутнение хрусталика / Cataract	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Воспалительные явления / Signs of Inflammation	0 (0,00 %)	1 (16,67 %)	1	0,2963
Изменение прозрачности роговицы / Change in the cornea transparency	0 (0,00 %)	1 (16,67 %)	1	0,2963
Изменения состояния влаги передней камеры / Changes in the aqueous humor state	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Глазной рефлекс / Eye fundus reflex	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Изменения ДЗН и сетчатки / Changes in the optic nerve disc and the retina	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000

Таблица 3. Результаты осмотра оперированных глаз через 2 недели после вмешательства**Table 3.** Results of the examination of the treated eyes 2 weeks after surgery

Показатель Index	Группа / Group		Bcero / Total	P (df = 1)
	A (N = 6)	Б (N = 6)		
Сохранность формы и тонус глазного яблока / Preservation of the eyeball shape and tone	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Повышение ВГД / IOP Increase	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Помутнение хрусталика / Cataract	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Воспалительные явления / Signs of Inflammation	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Изменение прозрачности роговицы / Change in the cornea transparency	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Изменения состояния влаги передней камеры / Changes in the aqueous humor state	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Глазной рефлекс / Eye fundus reflex	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Изменения ДЗН и сетчатки / Changes in the optic nerve disc and the retina	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000

Таблица 4. Результаты осмотра оперированных глаз через 1 месяц после вмешательства**Table 4.** Results of the examination of the treated eyes 1 month after surgery

Показатель / Index	Группа / Group		Bcero / Total	P (df = 1)
	A (N = 6)	Б (N = 6)		
Сохранность формы и тонус глазного яблока / Preservation of the eyeball shape and tone	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Повышение ВГД / IOP Increase	1 (16,67 %)	0 (0,00 %)	1	0,2963
Помутнение хрусталика / Cataract	1 (16,67 %)	1 (16,67 %)	2	1,0000
Воспалительные явления / Signs of Inflammation	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Изменение прозрачности роговицы / Change in the cornea transparency	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Изменения состояния влаги передней камеры / Changes in the aqueous humor state	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Глазной рефлекс / Eye fundus reflex	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Изменения ДЗН и сетчатки / Changes in the optic nerve disc and the retina	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000

Таблица 5. Результаты осмотра оперированных глаз через 3 месяца после вмешательства**Table 5.** Results of the examination of the treated eyes 3 months after surgery

Показатель / Index	Группа / Group		Всего / Total	P (df = 1)
	A (N = 6)	Б (N = 6)		
Сохранность формы и тонус глазного яблока / Preservation of the eyeball shape and tone	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Повышение ВГД / IOP Increase	0 (0,00 %)	1 (16,67 %)	1	0,2963
Помутнение хрусталика / Cataract	1 (16,67 %)	1 (16,67 %)	2	1,0000
Воспалительные явления / Signs of Inflammation	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Изменение прозрачности роговицы / Change in the cornea transparency	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Изменения состояния влаги передней камеры / Changes in the aqueous humor state	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000
Глазной рефлекс / Eye fundus reflex	0 (0,00 %)	0 (0,00 %)	0	1,0000

Морфологическое и гистологическое исследование энуклеированных глаз обеих групп не выявило грубых морфологических различий между ними ни в местах введения витреотома и шприца, ни в структурах сетчатки, угла передней камеры, цилиарном теле, ни в других структурах глаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие статистически значимой разницы между клинико-морфологическими показателями глаз кроликов с отслойкой сетчатки, оперированных с применением различных техник удаления стекловидного тела, свидетельствует о правомерности использования для этой цели вместо витреотома шприца необходимого калибра. Стоит отметить, что это значительно снижает затраты на экспериментальное исследование, что зачастую является препятствием для его проведения. С точки зрения

хирургии стоит отметить, что данный способ прост, удобен и значительно ускоряет выполнение медицинского вмешательства. Единственный случай (1 кролик, 2 глаза), в котором была зафиксирована катаракта, можно связать с индивидуальной реакцией как на проведение операционного вмешательства и гидрогелевый препарат «Витреолон», так и на интраоперационную травматизацию. Выполненный эксперимент свидетельствует о необходимости дальнейших исследований с целью уменьшения затратности и увеличения доступности офтальмологических экспериментов *in vivo*.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Абрамова О.И. — написание текста, перевод зарубежных источников, техническое редактирование;
Алексеев И.Б. — создание концепции и дизайна исследования, научное редактирование;
Белкин В.Е. — создание концепции и дизайна исследования, написание теста, подбор литературы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Lake SR, Bottema MJ, Williams KA, Lange T, Reynolds KJ. Retinal Shape-Based Classification of Retinal Detachment and Posterior Vitreous Detachment Eyes. *Ophthalmol Ther*. 2023 Feb;12(1):155–165. doi: 10.1007/s40123-022-00597-6.
- Schwartz SG, Flynn HW Jr, Wang X, Kuriyan AE, Abariga SA, Lee WH. Tamponade in surgery for retinal detachment associated with proliferative vitreoretinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 May 13;5(5):CD006126. doi: 10.1002/14651858.CD006126.pub4.
- Куликов АН, Даниленко ЕВ, Кузнецов АР. Биометрия и силиконовая тампонада витреальной полости глаза. Обзор. *Офтальмология*. 2021;18(4):769–777. doi: 10.18008/1816-5095-2021-4-769-777.
- Kulikova AN, Danilenko EV, Kuznetsov AR. Biometry in Silicone Oil Filled Eyes. A Review. *Ophthalmology in Russia*. 2021;18(4):769–777 (In Russ.).
- Nicolai M, Lassandro N, Franceschi A, Rosati A, De Turris S, Pelliccioni P, Pirani V, Mariotti C. Intraocular Pressure Rise Linked to Silicone Oil in Retinal Surgery: A Review. *Vision (Basel)*. 2020 Aug 13;4(3):36. doi: 10.3390/vision4030036.
- Davidson M, Dowlut S, Zhang J, Naderi K, Sandinha T, Wood MK, Schneiders M, Saidkasimova S, Pearl S, Chaudhuri R, Gunda M, Saeed M, Heussen F, Keller J, Tarafdar S, Chandra A. Heavy silicone oil tamponade: a multicentre experience. *BMJ Open Ophthalmol*. 2022 Dec;7(1):e001018. doi: 10.1136/bmjophth-2022-001018.
- Shue A, Joseph JM, Tao JP, Barker-Griffith AE, Abraham JL, Minckler DS. Massive Silicone-Induced Orbital Granuloma. *Ocul Oncol Pathol*. 2020 Mar;6(2):145–150. doi: 10.1159/000501295.
- Biswas J, Verma A, Davda MD, Ahuja S, Pushparaj V. Intraocular tissue migration of silicone oil after silicone oil tamponade: a histopathological study of enucleated silicone oil-filled eyes. *Indian J Ophthalmol*. 2008 Sep-Oct;56(5):425–428. doi: 10.4103/0301-4738.42425.
- Xu ZY, Azuara-Blanco A, Kadosono K, Murray T, Natarajan S, Sii S, Smiddy W, Steel DH, Wolfensberger TJ, Lois N; CORDS Study Group. New Classification for the Reporting of Complications in Retinal Detachment Surgical Trials. *JAMA Ophthalmol*. 2021 Aug 1;139(8):857–864. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.1078.
- Sheen-Ophir S, Rosner M, Rubowitz A. Feasibility of using experimental high viscosity silicone oils: a pilot study. *Int J Retina Vitreous*. 2018;4:3. doi: 10.1186/s40942-017-0105-8.
- Baker AEG, Cui H, Ballios BG, Ing S, Yan P, Wolfer J, Wright T, Dang M, Gan NY, Cooke MJ, Ortín-Martínez A, Wallace VA, van der Kooy D, Devenyi R, Shochet MS. Stable oxime-crosslinked hyaluronan-based hydrogel as a biomimetic vitreous substitute. *Biomaterials*. 2021 Apr;271:120750. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.120750.
- Yadav I, Purohit SD, Singh H, Bhushan S, Yadav MK, Velpandian T, Chawla R, Hazra S, Mishra NC. Vitreous substitutes: An overview of the properties, importance, and development. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2021 Aug;109(8):1156–1176. doi: 10.1002/jbm.b.34778.
- Alovisi C, Panico C, de Sanctis U, Eandi CM. Vitreous Substitutes: Old and New Materials in Vitreoretinal Surgery. *J Ophthalmol*. 2017;2017:3172138. doi: 10.1155/2017/3172138.
- Xue K, Liu Z, Jiang L, Kai D, Li Z, Su X, Loh XJ. A new highly transparent injectable PHA-based thermogelling vitreous substitute. *Biomater Sci*. 2020 Feb 4;8(3):926–936. doi: 10.1039/c9bm01603a.
- Wang S, Chi J, Jiang Z, Hu H, Yang C, Liu W, Han B. A self-healing and injectable hydrogel based on water-soluble chitosan and hyaluronic acid for vitreous substitute. *Carbohydr Polym*. 2021 Mar 15;256:117519. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.117519.
- Erickson PA, Fisher SK, Anderson DH, Stern WH, Borgula GA. Retinal detachment in the cat: the outer nuclear and outer plexiform layers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983 Jul;24(7):927–942.
- Fisher SK, Stone J, Rex TS, Linberg KA, Lewis GP. Experimental retinal detachment: a paradigm for understanding the effects of induced photoreceptor degeneration. *Prog Brain Res*. 2001;131:679–698. doi: 10.1016/s0079-6123(01)31053-1.
- Jacobs GH, Calderone JB, Sakai T, Lewis GP, Fisher SK. An animal model for studying cone function in retinal detachment. *Doc Ophthalmol*. 2002 Jan;104(1):119–132. doi: 10.1023/a:1014431701523.
- Sørensen NB, Klemp K, Kjær TW, Heegaard S, la Cour M, Kiilgaard JF. Repeated subretinal surgery and removal of subretinal decalin is well tolerated — evidence from a porcine model. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Sep;255(9):1749–1756. doi: 10.1007/s00417-017-3704-z.
- Алексеев ИБ, Коригодский АР, Иомдина ЕН, Федоров АА, Белкин ВЕ, Самойленко АИ, Барышева ЮК. Экспериментальное исследование свойств нового отечественного протеза стекловидного тела «Витреолон» в сравнении с силиконовым маслом при смоделированной отслойке сетчатки у кроликов. *Биомедицина*. 2019;3:78–89.
- Alekseev IB, Korigodsky AR, Iomdina EN, Fedorov AA, Belkin VE, Samoilenko AI, Barysheva YuK. Experimental study of the properties of the new domestic vitreous prosthesis «Vitrealon» in comparison with silicone oil for simulated retinal detachment in rabbits. *Biomedicine*. 2019;3:78–89 (In Russ.). doi: 10.33647/2074-5982-15-3-78-89.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Московский городской офтальмологический центр Алексеев Игорь Борисович
доктор медицинских наук, профессор кафедры офтальмологии
ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация
2-й Боткинский проезд, 5, корп. 19, Москва, 125284, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-3906-0479>

ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Московский городской офтальмологический центр
Белкин Виталий Евгеньевич
заведующий витреоретинальным отделением
2-й Боткинский проезд, 5, корп. 19, Москва, 125284, Российская Федерация
<https://orcid.org/0009-0001-2158-5277>

ГБУЗ «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», Московский городской офтальмологический центр
Абрамова Ольга Игоревна
кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог отделения лазерной микрохирургии
2-й Боткинский проезд, 5, корп. 19, Москва, 125284, Российская Федерация
<https://orcid.org/0000-0002-6156-6126>

ABOUT THE AUTHORS

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Botkin City Clinical Hospital, Moscow Ophthalmological Center
Alekseev Igor B.
MD, Professor of the Ophthalmology department
2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation
2nd Botkinsky lane, 5/19, Moscow, 125284, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-3906-0479>

Botkin City Clinical Hospital, Moscow Ophthalmological Center
Belkin Vitaly E.
Head of Vitreoretinal Department
2nd Botkinsky lane, 5/19, Moscow, 125284, Russian Federation
<https://orcid.org/0009-0001-2158-5277>

Botkin City Clinical Hospital, Moscow Ophthalmological Center
Abramova Olga I.
PhD, ophthalmologist, Department of Laser Microsurgery
2nd Botkinsky lane, 5/19, Moscow, 125284, Russian Federation
<https://orcid.org/0000-0002-6156-6126>

КВИНАКС

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ 0,015 %

СРЕДСТВО ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ
КАТАРАКТЫ



ЛП-008536 / по рецепту

Показан для лечения старческой, травматической, вторичной и врожденной катаракты.

АЗАПЕНТАЦЕН

- ингибирует действие веществ хиноидного строения, образующихся в результате нарушения метаболизма ароматических аминокислот, предохраняя сульфгидрильные группы растворимых протеинов хрусталика от окисления и дальнейшей деградации;
- активирует протеолитические ферменты, содержащиеся в водянистой влаге передней камеры глаза.

Квинакс оказывает антикатарактальное действие на все слои хрусталика, а при вторичной катаракте замедляет помутнение задней капсулы хрусталика*.

Систематическое применение **Квинакс** предотвращает развитие ранней старческой катаракты и отчетливо замедляет прогресс заболевания в группе пациентов без факторов риска**.

*Сулеева Б.О. с соавт.// Вестник АГИУВ 2013, №4, с. 106-108

**Stankiewicz A. et al.// Klin Oczna. 1990;92(3-4):52-54. I Popa D.P., Vasinca D. // Rev Chir Oncol Radiol O R L. Oftalmol Stomatol Ser Oftalmol. 1988;32(4):273-278.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

**BAUSCH + LOMB**

Офтальмологическая хирургическая
система Stellaris


ТОРСОН

Офтальмологический трехмерный
оптический когерентный томограф
DRI OCT Triton

**A.R.C.
LASER**

Лазерный
фотодеstructor «Q-Las»


ТОРСОН

Операционный микроскоп
OMS-800

Интраокулярная линза
ENVISTA® / ENVISTA® TORIC

Линза Akreos AO

Линза Akreos AO MI60

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



ГИПОАЛЛЕРГЕННЫЙ
СОСТАВ



Дексапантенол –
увлажнение
и питание
кожи век



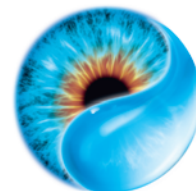
Препарат серы –
при лечении
демодекоза

айби фарм®

Реклама.
Больше информации на сайте.



www.vekingel.ru



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

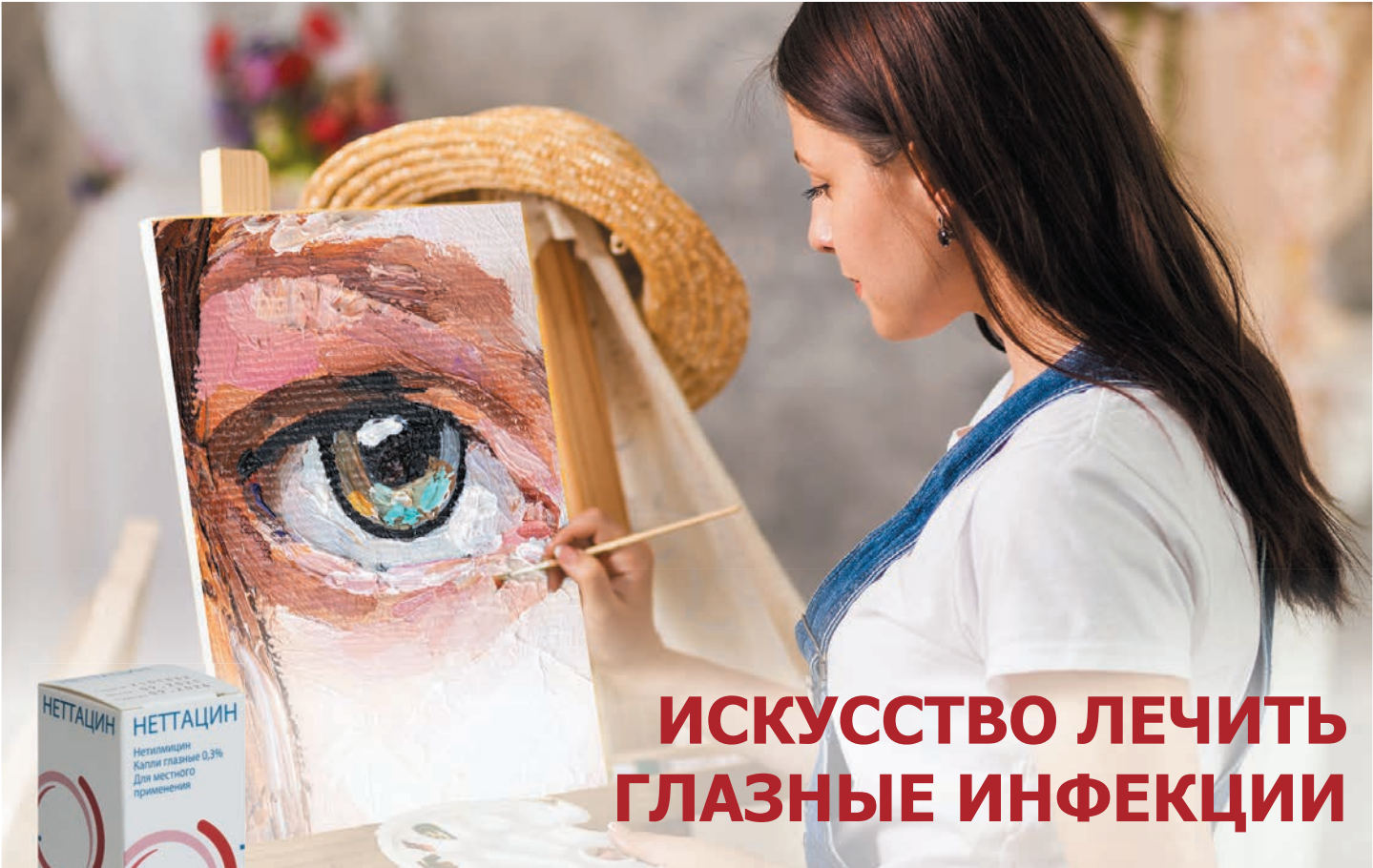


ВИТА-ПОС® Витамин А

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

1-4 степень сухости





ИСКУССТВО ЛЕЧИТЬ ГЛАЗНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Деликатное воздействие
на роговицу глаза
при инфекциях¹

- **Капли Неттацин и мазь Неттависк** — это аминогликозиды широкого спектра действия для терапии бактериальных инфекций век и наружных отделов глаза*
- **Единственный антибактериальный препарат с мнн нетилимцин** в России для офтальмологического применения*

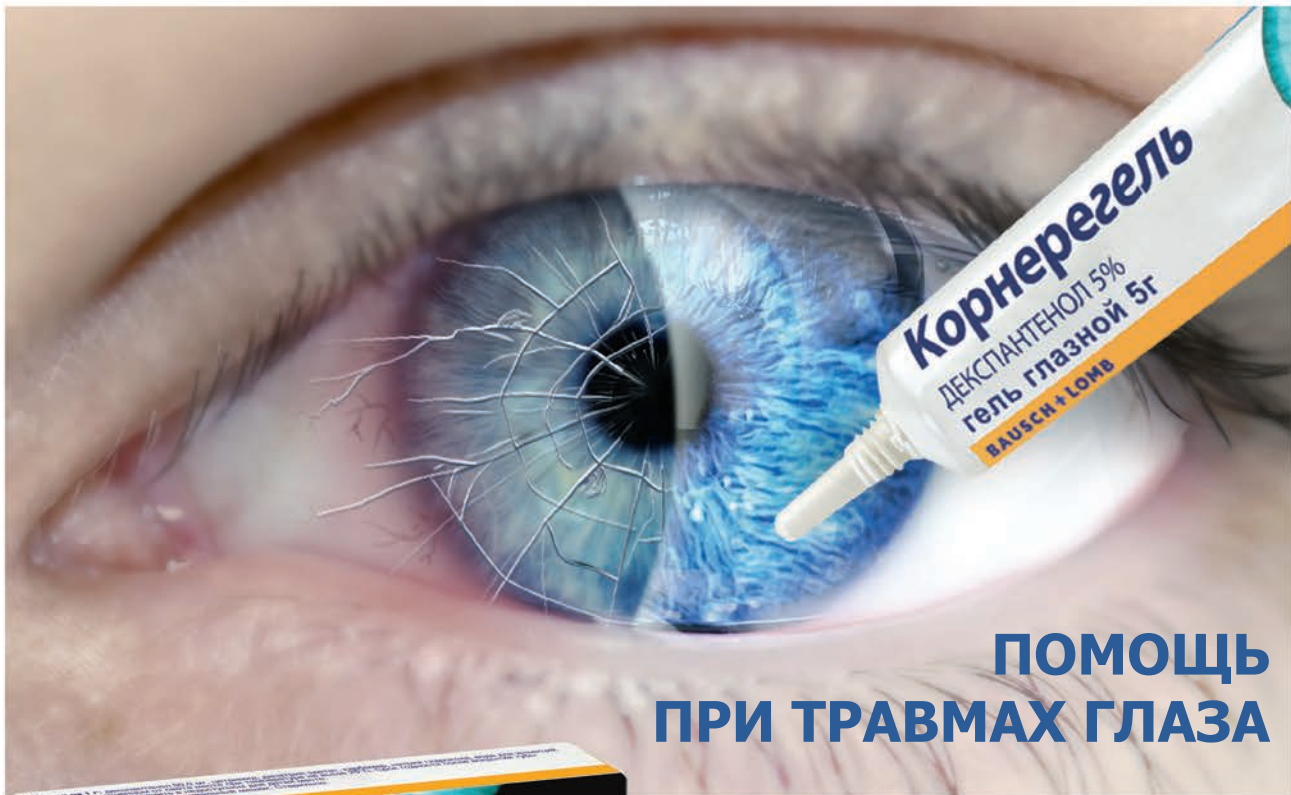


RUS-OPH-NTC-NTC-10-2023-4700

*По данным ГРЛС на 23.10.2023г.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Неттацин, капли глазные, РУ ЛП-002024 от 07.03.2013. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата Неттависк, мазь глазная, РУ ЛП-000198 от 09.02.2011. ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ
ВРАЧЕЙ И МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ



ПОМОЩЬ ПРИ ТРАВМАХ ГЛАЗА

Корнерегель способствует заживлению при травмах и ожогах глаза^{1,2}

Максимальная концентрация декспантенола 5% для заживления роговицы^{1,3}

Глазной гель **производства Германии¹**



**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



Карбомер
продлевает действие
декспантенола

RUS-OPH-CRN-CRN-08-2023-4579

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Корнерегель, гель глазной 5%, РУ П N015841/01 от 30.09.09.

2. В качестве вспомогательной терапии. 3. 5% - максимальная концентрация декспантенола среди глазных форм ЛС и МИ по данным Государственного реестра лекарственных средств, Государственного реестра медицинских изделий, а также по данным из открытых источников производителей (официальных сайтов, публикаций), июль 2023. Аверич В.В. Синдром «сухого глаза» при кератоконусе: аспекты этиологии и медикаментозной коррекции. Клиническая офтальмология. 2022; 22(2): 122-126

Интерактивный клинический атлас по нестандартной хирургии патологии переднего отрезка глаза предназначен для опытных офтальмохирургов.

Это первый сборник из цикла «Офтальмохирургия шаг за шагом», представляющий обобщение 35-летнего опыта хирургов Екатеринбургского центра МНТК «Микрохирургия глаза». Основной акцент содержания сделан на том, как врач может достойно выйти из различных нестандартных хирургических ситуаций. Разработки, описанные в атласе, защищены патентами РФ, которые также цитируются в сборнике.

Уникальность клинического атласа заключается в том, что в его интерактивной части размещены анимационные схемы и видеозаписи реальных операций по описанным технологиям, доступ к которым осуществляется по QR-кодам. Иллюстрации демонстрируют не только ключевые моменты хирургического вмешательства, но и необходимый для этого современный инструментарий.



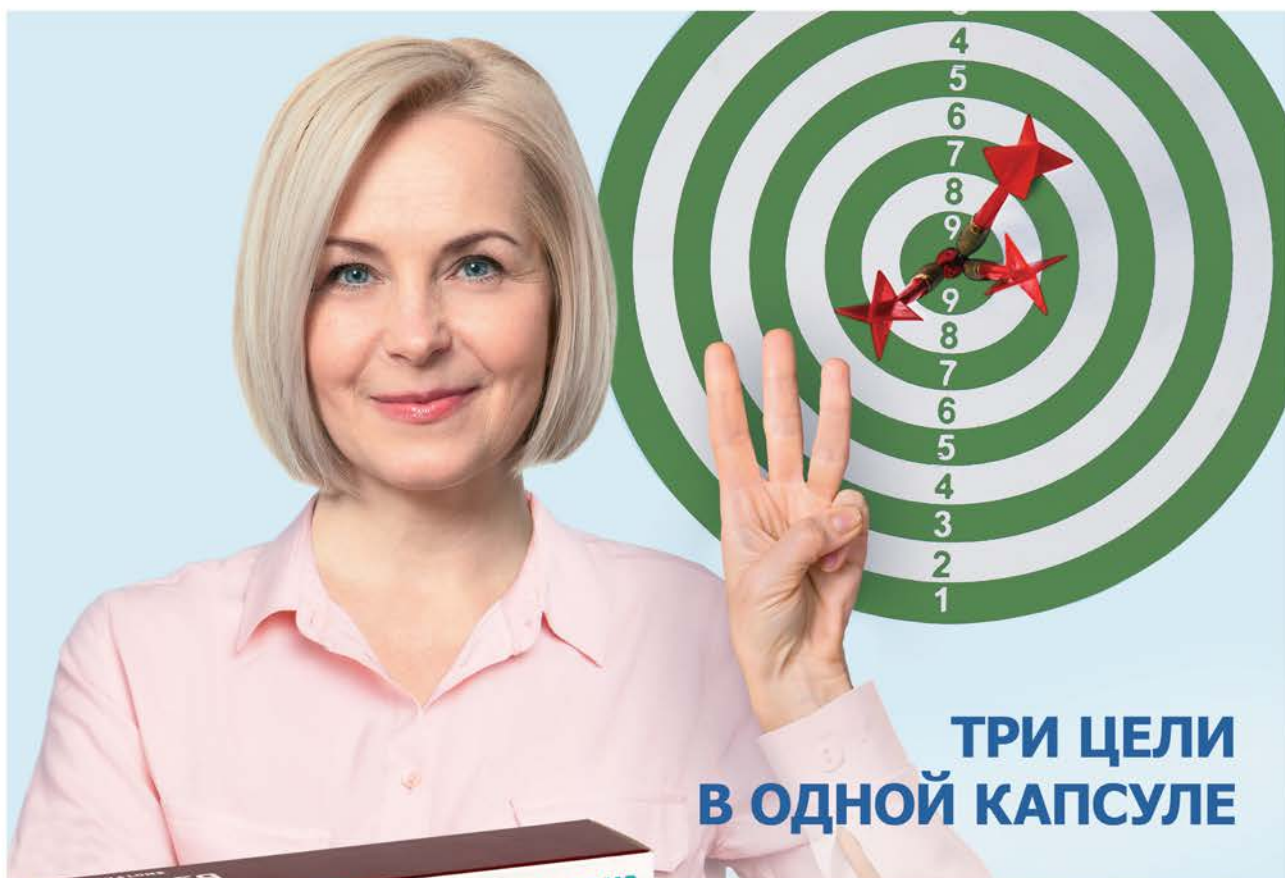
СОДЕРЖАНИЕ ИНТЕРАКТИВНОГО КЛИНИЧЕСКОГО АТЛАСА «НЕСТАНДАРТНАЯ ХИРУРГИЯ ПЕРЕДНЕГО ОТРЕЗКА ГЛАЗА»:

- Глава 1. Удаление хрусталика с реконструкцией угла передней камеры при закрытоугольной глаукоме с органической блокадой угла передней камеры
- Глава 2. Гипотонический синдром после фильтрующих антиглаукомных операций. Хирургическая реабилитация
- Глава 3. Оптимизированная трабекулотомия ab interno в комбинированной хирургии первичной открытоугольной глаукомы и катаракты
- Глава 4. Хирургическое лечение травматического иридодиализа
- Глава 5. Ушивание мидриаза в двух секторах
- Глава 6. Хирургическое лечение катаракты, осложненной хроническим увеитом
- Глава 7. Интраокулярная коррекция при врожденных эктопиях хрусталика
- Глава 8. Фланцевая техника фиксации интраокулярной линзы к радужной оболочке при подвывихе хрусталика
- Глава 9. Репозиция комплекса «ИОЛ-капсульный мешок» с фиксацией к радужке при поздней дислокации
- Глава 10. Технология эксплантации ИОЛ

Приобрести атлас можно любым удобным для Вас способом:

- Отправить заявку по e-mail: 2310161@gmail.com.
- В Екатеринбургском центре МНТК «Микрохирургия глаза» по адресу:
г. Екатеринбург, ул. Академика Бардина, 4а, Стационар.

Стоимость: 2 000 ₽



ТРИ ЦЕЛИ В ОДНОЙ КАПСУЛЕ



Визля —
для поддержки сетчатки
с добавлением
троксерутина
и витаминов группы В

Защита сетчатки
(Лютеин и зеаксантин)

Поддержка нервной системы глаз
(Витамины группы В)

Укрепление сосудистой стенки
(Троксерутин и витамины С, Е)



РЕКЛАМА.
RUS-OPH-VIZ-VIZ-10-2023-4703 Противопоказания: индивидуальная непереносимость компонентов продукта, беременность, кормление грудью
ДС МГ RU.001.П4960 от 14.03.2023. СРП № RU.77.99.88.003.R.001828.05.21 от 27.05.2021. ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 495 510 2879: bauschhealth.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Современная ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

ПРОТИВОГЛАУКОМНЫЕ ПРЕПАРАТЫ



НПВП

МИДРИАТИЧЕСКИЙ
ПРЕПАРАТ

СОСУДОСУЖИВАЮЩЕЕ,
ПРОТИВООТЕЧНОЕ СРЕДСТВО



реклама
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Северная
ЗВЕЗДА
Нам доверяют!