

Российский офтальмологический журнал

Russian Ophthalmological Journal

Научно-практический журнал

РОЖ 2019 Том 12 № 1

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года
A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

Центральное рецензируемое издание

ROJ 2019 Vol. 12 No. 1

Главный редактор

**Владимир Владимирович
НЕРОЕВ** — член-корр.
РАН, профессор, д-р
мед. наук, директор
ФГБУ «МНИИ глазных
болезней им. Гельмгольца»
Минздрава России,
зав. кафедрой глазных
болезней факультета
последипломного
образования МГМСУ и
кафедрой непрерывного
медицинского
образования ФГБУ
«МНИИ глазных болезней
им. Гельмгольца»
Минздрава России



Заместители главного редактора

**Людмила Анатольевна
КАТАРГИНА** — профессор,
д-р мед. наук, заместитель
директора по научной
работе ФГБУ «МНИИ
глазных болезней
им. Гельмгольца»
Минздрава России



**Елена Наумовна
ИОМДИНА** — профессор,
д-р биол. наук, главный
научный сотрудник отдела
патологии рефракции,
бинокулярного зрения и
офтальмоэргномики
ФГБУ «МНИИ глазных
болезней им. Гельмгольца»
Минздрава России



Ответственный секретарь

Ольга Валентиновна ХРАМОВА — заведующая
научно-медицинской библиотекой ФГБУ
«МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца»
Минздрава России

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК)
Министерства образования и науки РФ «Российский
офтальмологический журнал» включен в Перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых
в Российской Федерации

Редакционный совет

Аветисов Сергей Эдуардович — академик РАН, профессор, д-р мед. наук,
научный руководитель ФГБНУ «НИИ глазных болезней», зав. кафедрой глазных
болезней 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва
Алиев Абдул-Гамид Давудович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой
офтальмологии Дагестанской государственной медицинской академии,
консультант ГУ НПО «Дагестанский центр микрохирургии глаза», Махачкала
Астахов Юрий Сергеевич — профессор, д-р мед. наук, директор городского
офтальмологического центра, Санкт-Петербург
Баранов Валерий Иванович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой
глазных болезней Курского государственного медицинского университета, Курск
Бикбов Мухаррам Мухтарович — профессор, д-р мед. наук, директор
Уфимского НИИ глазных болезней АН Республики Башкортостан, Уфа
Бойко Эрнест Витальевич — профессор, д-р мед. наук, директор СПб филиала
ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова, Санкт-Петербург
Бровкина Алевтина Федоровна — академик РАН, д-р мед. наук, профессор
кафедры офтальмологии с курсом офтальмоонкологии и орбитальной патологии
Российской академии последипломного образования, Минздрава России, Москва
Джеймс Волффсон — зам. проректора Астонского университета, профессор
факультета наук о жизни и здоровье Высшей школы оптометрии Астонского
университета, Бирмингем, Великобритания
Гусева Марина Раульевна — д-р мед. наук, профессор кафедры
офтальмологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский
национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва
Хельмут Закс — приват-доцент, д-р медицины, руководитель отдела глазной
клиники Фридрихштадт, Дрезден, Германия
Золотарев Андрей Владимирович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой
офтальмологии СамГМУ, директор НИИ глазных болезней СамГМУ, Самара
Лазаренко Виктор Иванович — д-р мед. наук, профессор кафедры
офтальмологии ГОУ ВПО Красноярского ГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
ГБУЗ «Красноярская клиническая офтальмологическая больница
им. П.Г. Макарова», Красноярск
Лебедев Олег Иванович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой
офтальмологии Омской государственной медицинской академии, Омск
Ральф Михаэль — д-р медицины, научный координатор, Офтальмологический
институт им. Барракера, Барселона, Испания
Мошетьева Лариса Константиновна — академик РАН, профессор, д-р мед.
наук, и. о. ректора Российской медицинской академии последипломного
образования (РМАПО), зав. кафедрой офтальмологии РМАПО, Москва
Фредерик Райскуп — д-р медицины, отделение офтальмологии Университетской
клиники им. Карла Густава Каруса, Дрезден, Германия
Рябцева Алла Алексеевна — профессор, д-р мед. наук, зав. курсом офтальмологии
при кафедре хирургии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, руководитель от-
деления офтальмологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва
Саакян Светлана Владимировна — профессор, д-р мед. наук, руководитель
отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «МНИИ глазных болезней
им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва
Тарутта Елена Петровна — профессор, д-р мед. наук, руководитель отдела
патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргномики ФГБУ
«МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва
Карл П.Херборт мл. — профессор, д-р медицины, Центр специализированной
офтальмологической помощи, клиника Моншуази и Лозаннский университет,
Президент Европейского общества офтальмоиммуноинфектологии, Лозанна,
Швейцария



Реальное Время

Пол Т.Фингер — д-р медицины, профессор офтальмологии школы медицины университета Нью-Йорка и директор службы офтальмоонкологии, Нью-йоркский центр заболеваний глаза и уха, Нью-Йорк, США
Дамиан Чепита — профессор, д-р медицины, зав. кафедрой офтальмологии Поморского медицинского университета, Щецин, Польша
Чеснокова Наталья Борисовна — профессор, д-р биол. наук, руководитель отделения патофизиологии и биохимии ФГБУ «МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва
Шишкин Михаил Михайлович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой офтальмологии государственного учреждения «Национальный медицинский хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Москва
Леопольд Шметтерер — профессор, д-р медицины, зав. подразделением офтальмологической фармакологии отделения клинической фармакологии и зав. отделением сосудистой визуализации Центра медицинской физики и биомедицинской техники Венского медицинского университета, Вена, Австрия
Карл Эрб — профессор, д-р медицины, медицинский директор глазной клиники Виттенбергплатц, директор Института прикладной офтальмологии, Берлин, Германия

Editor-in-Chief

Vladimir V. Nervev — Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. Med. Sci., Professor, Director of Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases and Chair in Ophthalmology, Faculty of Postgraduate Education, Moscow State Medical Stomatological University, Russia

Deputy Editors-in-Chief

Ludmila A. Katargina — Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director of Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia
Elena N. Iomdina — Dr. Biol. Sci., Professor, Principal Researcher, Department of Refraction Pathology, Binocular Vision and Ophthalmoeconomics, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia

Executive Secretary

Olga V. Khramova — Chief Librarian, Medical Research Library, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia

Editorial Board

Abdul-Gamid. D. Aliev — Dr. Med. Sci., Professor, Chair in Ophthalmology, Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia
Yuri S. Astakhov — Dr. Med. Sci., Professor, Director of Ophthalmological Center, St. Petersburg, Russia
Sergei E. Avelisov — Dr. Med. Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Chief of State Research Institute of Eye Diseases, Head of Chair of Ophthalmology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia
Valery I. Baranov — Dr. Med. Sci., Professor, Chair in Ophthalmology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia
Mukharram M. Bikbov — Dr. Med. Sci., Professor, Director of Ufa Research Institute of Eye Diseases, Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia
Ernest V. Boiko — Dr. Med. Sci., Professor, Director of St. Petersburg Branch of the S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg, Russia
Alevtina F. Brovkina — Dr. Med. Sci., Professor, Academician of RAS, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia
Damian Czepita — M.D., Ph.D., Professor, Acting Chairman of the Department of Ophthalmology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland
Natalia B. Chesnokova — Dr. Biol. Sci., Professor, Head of the Department of Pathophysiology and Biochemistry, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
Carl Erb — M.D., Professor, Medical Director of Eye Clinic Wittenbergplatz, Head of the Private Institute of Applied Ophthalmology, Berlin, Germany
Paul T. Finger — Professor of Ophthalmology at the New York University School of Medicine and Director of Ocular Oncology, The New York Eye Cancer Center, New York, USA
Marina R. Guseva — Dr. Med. Sci., Professor, Department of Ophthalmology, Pediatric Faculty of N.I. Pirogov Moscow State Medical University, Moscow, Russia
Carl P. Herbort — MD, PD, fMER, FEBOPhth, Centre for Specialized Ophthalmic Care, Clinic Montchoisi & University of Lausanne, President of Society for Ophthalmo-Immunoinfectiology in Europe (SOIE), Lausanne, Switzerland
Victor I. Lazarenko — Dr. Med. Sci., Professor, Department of Ophthalmology, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk Territorial Ophthalmological Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia
Oleg I. Lebedev — Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Ophthalmology Department, Omsk, Russia
Ralph Michael — Research Coordinator, Barraquer Ophthalmological Institute, Barcelona, Spain
Larisa K. Moshetova — Dr. Med. Sci., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences (RAS), Rector of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia
Frederik Raiskup — M.D., Ph.D., FEBO, Department of Ophthalmology, Carl Gustav Carus University Clinic, Dresden, Germany
Alla A. Ryabtseva — Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Ophthalmology of M.F. Vladimirovsky Moscow Region Research Clinical Institute, Moscow, Russia
Svetlana V. Saakyan — Dr. Med. Sci., Professor, Head of Department of Ocular Oncology and Radiology, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
Helmut Sachs — P.D., Dr. med., Head of the Department, Eye Clinic Friedrichstadt, Dresden, Germany
Leopold Schmetterer — M.D., Ph.D., Head of Division of Ophthalmic Pharmacology at the Department of Clinical Pharmacology and Head of Division of Vascular Imaging at the Centre of Medical Physics and Biomedical Engineering, Medical University of Vienna, Austria
Mikhail M. Shishkin — Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Ophthalmology, N.I. Pirogov National Medical Surgical Centre, Moscow, Russia
Elena P. Tarutta — Dr. Med. Sci., Professor, Head of the Department of Pathology of Refraction, Binocular Vision and Ophthalmoeconomics, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
James Wolffsohn — Professor, Associate Pro-Vice Chancellor, Optometry School of Life and Health Sciences, Aston University, Birmingham, United Kingdom
Andrey V. Zolotarev — Dr. Med. Sci., Professor, Chief ophthalmologist of Ministry of Health of the Samara region, Samara State Medical University, Head of the Department of Ophthalmology, Director of the Research Institute of Eye Diseases Samara State Medical University, Samara, Russia

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия

ПИ № ФС77-29898 от 12 октября 2007 года

© Российский офтальмологический журнал

Под эгидой Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов»

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, допускается только по письменному согласию редакции.

Правила оформления публикаций в «Российском офтальмологическом журнале» размещены на сайте: www.roj.igb.ru

Адрес редакции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д.14/19, МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России
 тел.: (495) 625-32-56 факс: (495) 623-73-53, e-mail: roj@igb.ru <https://roj.igb.ru>

Индексы подписки в каталоге агентства
 «Роспечать» по России

71618 — для индивидуальных подписчиков
 71619 — для предприятий и организаций

Допечатная подготовка и полиграфическое
 сопровождение — Издательство «Реал Тайм»
 117570 Москва, ул. Днепропетровская, д. 18 «Б»,
 тел.: (901) 546-50-70
 Информационная поддержка:
www.organum-visus.ru

Отпечатано в типографии
 ООО «Буки Веди»
 Тираж 1000 экз.

ОГЛАВЛЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

М.Г. Гулиева.

Эффективность применения масла сейданы в комплексном лечении эндотелиального герпетического кератита 5

Е.Н. Иомдина, О.А. Киселева, А.М. Бессмертный, Д.Д. Хозиев, П.В. Лужнов, Д.М. Шамаев, И.Н. Моисеева, А.А. Штейн.

Биомеханика корнеосклеральной оболочки и гемодинамика глаукомного глаза: есть ли связь? 10

Н.И. Курышева, Е.В. Полунина, Д.Д. Аржуханов, А.М. Тхамадокова.

Влияние тафлупроста и тафлупрост/тимолола на толщину сетчатки в макулярной области 18

С.В. Милаш, Е.П. Тарутта, М.В. Епишина, Г.А. Маркосян, К.А. Рамазанова.

Оценка толщины хориоидеи и других анатомо-оптических параметров глаза в ранние сроки после ортокератологической коррекции миопии 26

Л.А. Минеева, Л.И. Балашевич, А.А. Кожухов, А.А. Баранов, Л.Б. Шубин, А.В. Кабанов.

Влияние уровня гликемии крови на биометрические показатели, рефракцию и внутриглазное давление у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом II типа в стадии субкомпенсации 35

В.В. Нероев, Л.А. Катаргина, Л.А. Ковалева, Г.И. Кричевская, Н.В. Балацкая, И.Г. Куликова.

Центральные бактериальные язвы роговицы затяжного течения. Иммунологические аспекты и тактика этиопатогенетического лечения 43

В.В. Потемкин, Т.С. Варганова, Е.В. Агеева.

Влияние фактоэмульсификации на состояние эндотелия роговицы у пациентов с псевдоэкзофалиативным синдромом 50

С.Н. Светозарский, С.В. Копишинская, И.Г. Сметанкин.

Структурные изменения сетчатки и хориоидеи при болезни Гентингтона 56

Е.П. Тарутта, Н.А. Тарасова, Г.А. Маркосян, Н.Ю. Кушнаревич, Т.Ю. Ларина.

Объективное исследование отрицательной аккомодации 64

Л.С. Хамраева, Л.Ю. Бобоха, Н.Ш. Ахмедова.

Гидродинамика глаза у детей под воздействием тотальной внутривенной анестезии 70

А.А. Шпак, М.В. Коробкова.

Артефакты оптической когерентной томографии 75

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

И.Б. Алексеев, Ю.А. Нам.

Опыт лечения возрастной макулярной дегенерации при сопутствующей миопии 81

Т.С. Егорова.

Таблицы для исследования зрения вблизи при слабовидении 86

И.Е. Панова, Ю.Н. Виноградова, Е.В. Самкович.

Лимфома «под маской» конъюнктивита (клинические наблюдения) 92

О.В. Хлебникова, И.В. Шаркова.

Абиотрофия сетчатки при митохондриальной патологии. NARP-синдром (описание клинического случая) 97

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

А.С. Дубовиков, И.О. Гаврилюк, А.Н. Куликов, С.В. Чурашов, В.Ф. Черныш, А.В. Безушко.

Лимбальная недостаточность: этиология, патогенез, принципы и перспективы хирургического лечения 103

Памяти Ольги Борисовны Ченцовой 112

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

- M. Gulieva.*
Effectiveness of Seydana oil in combination treatment of herpetic endothelial keratitis 5
- E.N. Iomdina, O.A. Kiseleva, A.M. Bessmertny, D.D. Khoziev, P.V. Luzhnov, D.M. Shamaev, I.N. Moiseeva, A.A. Stein.*
Biomechanics of the corneoscleral shell and hemodynamics of the glaucomatous eye: is there a connection? 10
- N.I. Kuryшева, E.V. Polunina, D.D. Arzhukhanov, A.M. Tkhamadokova.*
Impact of tafluprost and tafluprost/timolol on the thickness of the retina in the macular area 18
- S.V. Milash, E.P. Tarutta, M.V. Epishina, G.A. Markossian, K.A. Ramazanov.*
Evaluation of choroidal thickness and anatomical and optical parameters of the eye in the early period after orthokeratology myopia correction 26
- L.A. Mineeva, L.I. Balashevich, A.A. Kozhukhov, A.A. Baranov, L.B. Shubin, A.V. Kabanov.*
Blood glucose level impact on biometric parameters, refraction and intraocular pressure in patients with subcompensated insulin-requiring type II diabetes..... 35
- V.V. Neroev, L.A. Katargina, L.A. Kovaleva, G.I. Krichevskaya, N.V. Balatskaya, I.G. Kulikova.*
Central bacterial corneal ulcers of prolonged course. Immunological aspects and tactics of etiopathogenetic treatment..... 43
- V.V. Potemkin, T.S. Varganova, E.V. Ageeva.*
The impact of phacoemulsification on corneal endothelial cells in patients with pseudoexfoliation syndrome 50

- S.N. Svetozarskiy, S.V. Kopishinskaya, I.G. Smetankin.*
Retinal and choroidal morphological changes in Huntington's disease 56
- E.P. Tarutta, N.A. Tarasova, G.A. Markosyan, N.Yu. Kushnarevich, T.Yu. Larina.*
An objective study of negative accommodation 64
- L.S. Khamraeva, L.Yu. Bobokha, N.Sh. Akhmedova.*
Eye hydrodynamics in children subject to total intravenous anesthesia 70
- A.A. Shpak, M.V. Korobkova.*
Artifacts of optical coherence tomography..... 75

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

- I.B. Alekseev, Ju.A. Nam.*
Experiences of treatment of age related macular degeneration with concomitant myopia 81
- T.S. Egorova.*
Tables for near vision examination in low vision patients... 86
- I.E. Panova, Ju.N. Vinogradova, E.V. Samkovich.*
Lymphoma under disguise of conjunctivitis (clinical observations) 92
- O.V. Khlebnikova, I.V. Sharkova.*
Retinal abiotrophy in mitochondrial pathology: NARP syndrome (a clinical case)..... 97

REVIEWS

- A.S. Dubovikov, I.O. Gavriluk, A.N. Kulikov, S.V. Churashov, V.F. Chernysh, A.V. Bezushko.*
Limbal stem cell deficiency: etiology, pathogenesis, principles and prospects of surgical treatment 103

- In memoriam of Olga Borisovna Chentsova**..... 112

Эффективность применения масла сейданы в комплексном лечении эндотелиального герпетического кератита

М.Г. Гулиева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог

Национальный центр офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой Минздрава Азербайджанской Республики, Азербайджанская Республика, AZ1114, Баку, ул. Джавадхана, 32/15

Цель — исследование эффективности масла сейданы (черного тмина) в комплексном лечении эндотелиального герпетического кератита. **Материал и методы.** В исследовании принимали участие 68 пациентов, в том числе 38 мужчин и 30 женщин в возрасте от 39 до 73 (в среднем $58,3 \pm 8,9$) лет. Основная группа — 34 больных (34 глаза) — получала в комплексе с традиционным лечением дополнительно масло сейданы; группа сравнения — 34 больных (34 глаза) — получала только традиционное лечение. **Результаты.** Резорбция инфильтрации роговицы у больных основной группы завершилась раньше, чем в контрольной (соответственно, $18,43 \pm 0,30$ и $23,25 \pm 0,50$ дня; $p < 0,05$), длительность лечения пациентов основной группы была меньше, чем в контрольной ($22,1 \pm 0,1$ и $25,25 \pm 0,30$ дня; $p < 0,05$). Полная эпителизация отмечена в среднем на 19–21-й день лечения (соответственно, $19,6 \pm 0,9$ и $21,12 \pm 0,60$ дня; $p > 0,05$). Достигнутая острота зрения составила, соответственно, $0,51 \pm 0,24$ и $0,44 \pm 0,17$ ($p > 0,05$). **Заключение.** Основная группа, получавшая дополнительно к традиционному лечению масло сейданы, по некоторым параметрам (срок резорбции инфильтрации роговицы и длительность лечения) показала достоверно более высокий лечебный эффект, чем группа сравнения.

Ключевые слова: герпетический кератит эндотелиальный, лечение, масло сейданы.

Для цитирования: Гулиева М.Г. Эффективность применения масла сейданы в комплексном лечении эндотелиального герпетического кератита. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (1): 5–9
doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-5-9

Герпес-вирусная инфекция глаза склонна к тяжелому течению, осложнениям и частым рецидивам, что приводит к значительному снижению зрения, слепоте и потере трудоспособности больных и потому в настоящее время является одной из острых проблем офтальмологии [1–4]. Согласно опубликованным в 2015 г. первым глобальным оценкам ВОЗ о распространенности вируса простого герпеса типа 1 (ВПГ-1), во всем мире этим вирусом инфицированы более 3,7 млрд человек в возрасте до 50 лет, или 67 % населения [1]. Увеличение частоты заболеваемости офтальмогерпесом связывают с широким использованием стероидных препаратов, антибиотиков, антиглаукомных капель, с увеличением числа эпидемий гриппа, которые провоцируют вспышки вирусных поражений глаз [4–6]. В последние годы значительно расширился спектр доказанных факторов риска

рецидива офтальмогерпеса, связанных с внедрением новых технологий: рефракционной хирургии, лазерной иридотомии, фемтосекундной лазерной кератотомии, кератопластики, кератопротезирования, катарактальной хирургии [7–9].

Герпес поражает все структуры глаза, начиная от век и заканчивая зрительным нервом, но наиболее частым местом локализации является роговица. В нашу работу включены больные с нечасто диагностируемой формой герпетического кератита (ГК) — эндотелиальным ГК, или эндотелиитом, которая описана в классификации Ю.Ф. Майчука [2] и позже — в классификации E. Holland, G. Schwartz [5, 10].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в создании современных противовирусных, противовоспалительных, иммуномодулирующих препаратов, проблема терапии и профилактики

офтальмогерпеса на сегодняшний день все еще остается одной из ведущих в офтальмологии и далека от своего окончательного решения. В связи с этим применение новых лекарственных средств и разработка различных методов лечения и профилактики офтальмогерпеса представляется весьма актуальной задачей, имеющей большое социальное значение.

Глобальная стратегия ВОЗ в области нетрадиционной или дополнительной медицины (НидМ) по развитию надлежащей интеграции, регулированию и управлению этой важной областью здравоохранения отражена в документе «Стратегия ВОЗ в области нетрадиционной медицины, 2014–2023 гг.» [11]. Вопрос о необходимости интеграции был поставлен генеральным директором ВОЗ доктором Маргарет Чен, которая заявила: «Две системы — нетрадиционной и западной — медицины не обязательно должны приходить в столкновение. В контексте первичной медико-санитарной помощи они могут гармонично и благотворно сочетаться, позволяя использовать наилучшие элементы и компенсировать определенные слабые стороны каждой системы» [12]. Интерес современной медицины к альтернативным методам лечения связан с целым рядом факторов: большой частотой аллергических реакций на лекарственные препараты; большим количеством противопоказаний и побочных эффектов при назначении сильнодействующих лекарственных средств; увеличением количества сочетанных и сопутствующих заболеваний, что, с одной стороны, требует комплексного лечения, а с другой — увеличивает количество противопоказаний для назначения различных видов лечения; ростом числа резистентных штаммов микроорганизмов к уже существующим антибиотикам; высокими ценами на лекарственные препараты.

С середины прошлого века в мире было проведено свыше 1200 научных исследований терапевтического действия масла сейданы (черного тмина) — противовоспалительного, иммуномодулирующего, антибактериального, противовирусного, антигрибкового, противопаразитарного, антиоксидантного, противоопухолевого, противоаллергического и др. [13–19]. Показана высокая эффективность этого полисистемного и многофакторного натурального средства, не нарушающего естественный баланс организма, при лечении больных с разнообразной патологией [19–22].

ЦЕЛЬ работы — изучение эффективности применения масла сейданы в комплексном лечении эндотелиитов герпетической этиологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В нашу работу включены 68 больных (68 глаз) с герпетическим эндотелиитом, развившимся после хирургии катаракты. Пациенты обратились в раз-

личные сроки (от нескольких недель до нескольких месяцев) после операции и после развития кератита. У всех больных был выраженный корнеальный синдром (светобоязнь, слезотечение, чувство инородного тела, блефароспазм). Объективно: смешанная инъекция, отек роговицы, утолщение и инфильтрация эндотелиального слоя роговицы, участки деэпителизации и снижение зрения различной степени.

Этиологическая диагностика ГК проводилась в вирусологической лаборатории НЦО им. акад. З. Алиевой путем выявления антигена ВПГ в соскобах с конъюнктивы (МФА), определения в сыворотке крови иммуноглобулинов (IgM и IgG) к структурным антигенам ВПГ-1 и ВПГ-2, а также определения сывороточных антител класса IgG к ранним регуляторным неструктурным антигенам ВПГ-1 и ВПГ-2 (ИФА). Диагноз устанавливался также по следующим клиническим и анамнестическим данным: клиническая картина — патогномоничная для офтальмогерпеса; болевой синдром вследствие вовлечения в процесс первой ветви тройничного нерва; пониженная чувствительность роговицы; слабая васкуляризация роговицы и замедленная регенерация очагов изъязвления; односторонний характер поражения; безуспешность предшествующей антибактериальной терапии.

Перед лечением выясняли этиологию и обстоятельства заболевания глаза; жалобы больных и их динамику в зависимости от сроков заболевания; виды и средства применявшегося ранее лечения.

В ходе обследования и наблюдения за больными использовались методы, общепринятые в клинической практике офтальмологов: определение остроты зрения на проекторе знаков; осмотр при диффузном дневном и фокальном электрическом освещении; биомикроскопия; флюоресцеиновый тест; эстезиометрия; оптическая когерентная томография (ОКТ) переднего отрезка; офтальмоскопия; тонометрия; рефрактометрия; ультразвуковое А-В-сканирование.

В исследовании принимали участие 38 мужчин и 30 женщин в возрасте 39–73 (в среднем $58,3 \pm 8,9$) лет. Больные были разделены на две равнозначные по тяжести клинических симптомов группы: основную — 34 пациента (34 глаза) и контрольную — 34 пациента (34 глаза). При этом тяжесть клинической картины оценивали по балльной системе: индекс тяжести в основной ($16,78 \pm 0,70$) и контрольной ($16,125 \pm 0,500$) группе статистически не различался ($p > 0,05$).

Пациенты основной группы получали наряду с традиционным лечением дополнительно масло сейданы (утверждено фармкомитетом МЗ Республики Азербайджан как биологически активная добавка и разрешено к использованию в лечебных целях, сертификат № AZ-031RSK 10788 от 02.08.17). Традиционное лечение включало как селективное противогерпетическое, так и патогенетическое симптоматическое лечение. В качестве противо-

герпетического лечения использовали 3 % глазную мазь Зовиракс или 1,5 % Вирган гель (каждые 4 ч 5 раз в день), таблетки Валтрекса (по 1 табл. — 500 мг 2 раза в день) или Зовиракса (по 1 табл. — 200 мг 5 раз в день) 5–10 дней в зависимости от тяжести и динамики процесса; глазные капли Офальмоферон (в острой стадии болезни по 2 капли каждые 2 ч, в дальнейшем, по мере стихания симптомов, сокращали количество закапываний до 3–4 раз в день) и Полудан для субконъюнктивального (50 ЕД) или парабульбарного введения один раз в день в течение 7–10 дней. В качестве дополнительного лечения больные основной группы получали масло сейданы (черного тмина) по одной чайной ложке со стаканом воды или сока 2 раза в день утром и вечером после еды в течение месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность лечения оценивали по срокам резорбции инфильтрации роговицы, полной эпителизации роговицы, динамике остроты зрения, длительности лечения (табл., рис.).

В основной группе больных, получавших наряду с традиционным лечением дополнительно масло черного тмина, сроки резорбции инфильтрации и отека роговицы колебались от 14 (1 пациент, 2,9 %) до 23 (1 пациент, 2,9 %) дней, средний срок составил $18,4 \pm 0,3$ дня. Острота зрения повысилась у всех больных в среднем с $0,05 \pm 0,10$ до $0,51 \pm 0,20$. При этом у 29 (85,3 %) больных острота зрения была выше 0,1, у 4 (11,8 %) больных она повысилась до 1,0. Средний срок полной эпители-

зации роговицы составил $19,60 \pm 0,85$ дня. Общая длительность лечения составила $22,1 \pm 0,1$ дня. У 7 (20,6 %) больных к 28-му дню лечения отмечено улучшение — остаточная инфильтрация роговицы и эпителиопатия.

Эффективность лечения в этой группе оценена следующим образом: выздоровление — 27 (79,4 %) больных; улучшение — 7 (20,6 %) больных. Ни в одном случае не отмечали признаков токсико-аллергического раздражения. Результаты общего клинического обследования (субъективные ощущения больного, температурная реакция, анализы мочи и крови) свидетельствовали о хорошей переносимости масла сейданы.

В контрольной группе больных, получавших традиционное лечение, сроки резорбции инфильтрации и отека роговицы колебались от 18 (1 пациент, 2,9 %) до 26 (1 пациент, 2,9 %) дней, средний срок составил $23,25 \pm 0,50$ дня. Острота зрения повысилась у всех больных в среднем с $0,05 \pm 0,10$ до $0,44 \pm 0,17$, у 5 (14,7 %) больных острота зрения стала выше 0,1. Средний срок полной эпителизации роговицы составил $21,1 \pm 0,6$ дня, а общая длительность лечения — $25,25 \pm 0,30$ дня. У 14 (41,2 %) больных к 28-му дню регистрировалось улучшение: эпителиопатия и остаточная инфильтрация роговицы. У 5 (14,7 %) пациентов в группе контроля отмечено отсутствие эффекта. В целом эффективность лечения в этой группе оценена следующим образом: выздоровление — 15 больных (44,1 %); улучшение — 14 больных (41,2 %); отсутствие эффекта — 5 больных (14,7 %).

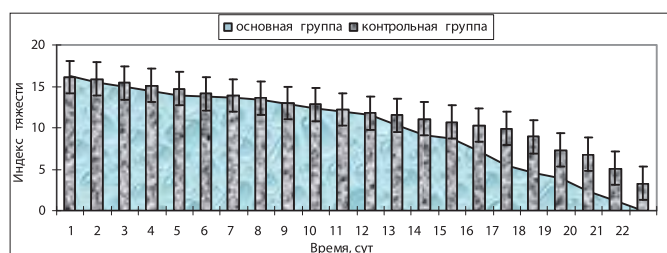


Рис. Динамика индекса тяжести в основной и контрольной группах лечения.

Fig. Dynamics of the gravity index in the main and control groups.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ клинических результатов показал, что резорбция инфильтрации роговицы у больных основной группы завершилась раньше, чем в контрольной группе (соответственно, $18,43 \pm 0,30$ и $23,25 \pm 0,50$ дня; $p < 0,05$). Длительность лечения в основной группе была меньше, чем в группе контроля ($22,1 \pm 0,1$ и $25,25 \pm 0,30$ дня соответственно; $p < 0,05$). Острота зрения после лечения составила, соответственно, $0,51 \pm 0,24$ и $0,44 \pm 0,17$ ($p > 0,05$). Полная эпителизация была отмечена на

Таблица. Результаты лечения пациентов основной и контрольной групп

Table. Results of the treatment of main and control groups of patients

Группы Groups	Индекс тяжести Index of gravity	Полная эпителизация, дни Full corneal epithelisation	Резорбция инфильтрации, дни Corneal infiltration resorption	Длительность лечения, дни Duration of the treatment, days	Острота зрения Visual acuity	
					до before	после after
Основная Main	$16,78 \pm 0,70$	$19,6 \pm 0,9$	$18,4 \pm 0,3$	$22,1 \pm 0,1$	$0,05 \pm 0,13$	$0,51 \pm 0,20$
Контрольная Control	$16,125 \pm 0,500$	$21,12 \pm 0,60$	$23,2 \pm 0,5$	$25,2 \pm 0,8$	$0,05 \pm 0,10$	$0,44 \pm 0,17$
Критерий (p) достоверности Confidence criterion	$> 0,05$	$> 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

19–21-й день лечения, в среднем, соответственно, через $19,6 \pm 0,9$ и $21,12 \pm 0,60$ дня.

В обеих группах отмечен терапевтический эффект: выздоровление в 79,4 и 44,1 %, улучшение в 20,6 и 41,2 % случаев соответственно, отсутствие эффекта наблюдали в 5 (14,7 %) случаях в контрольной группе.

Основная группа, получавшая наряду с традиционным лечением дополнительно масло сейданы, по основным клиническим параметрам (сроки резорбции инфильтрации роговицы и длительность лечения) показала статистически достоверно более высокий лечебный эффект, чем контрольная группа.

Анализ побочных эффектов ни в одном случае не выявил признаков токсико-аллергического раздражения. Результаты общего клинического обследования (субъективные ощущения больного, температурная реакция, анализы мочи и крови) свидетельствовали о хорошей переносимости комплексного лечения. Иммунологическое исследование крови с определением уровня специфических иммуноглобулинов обнаружило более значительное снижение уровня IgG и IgM HSV-I после лечения в основной группе по сравнению с контрольной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительное клиническое исследование терапевтической эффективности и переносимости комплексного лечения эндотелиального герпетического кератита с применением масла сейданы и традиционного лечения показало преимущества комплексного лечения, позволяющего повысить клинические показатели при отсутствии токсико-аллергических явлений. Применение масла сейданы в связи с его широким, по данным литературы, спектром терапевтического воздействия позволяет сократить срок резорбции инфильтрации роговицы и длительность лечения больных с эндотелиальным герпетическим кератитом.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Литература/References

1. Информация ВОЗ. Выпуск новостей 2015. Доступно на www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/herpes/ru/ Ho information. News. Available at www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/herpes/ru/ (in Russian).
2. Майчук Ю.Ф. Вирусные заболевания глаз. Москва: Медицина; 1981.
Maichuk Yu.F. Viral diseases of the eye. Moscow: Meditsina; 1981 (in Russian).
3. Biswas P. S., Rouse B. T. Early events in HSV keratitis - setting the stage for a blinding disease. *Microbes-Infect.* 2005; 7 (4): 799–810. doi:10.1016/j.micinf.2005.03.003
4. Edell A.R., Cohen E.J. Herpes simplex and herpes zoster eye disease: presentation and management at a city hospital for the underserved in the United States. *Eye Contact Lens.* 2013 Jul; 39 (4): 311–4. doi: 10.1097 / ICL.0b013e31829a3b47
5. Hoy Y.C., Chen C.C., Wang I.J., et al. Recurrent herpetic keratouveitis following YAG laser iridotomy. *Cornea.* 2004; 6: 641–2.
6. Kasetsuwan N., Tangmonkongvoragul C. Concomitant herpes simplex virus and cytomegalovirus endotheliitis in immunocompetent patient. *BMJ Case Rep.* 2013 May 9; 2013. doi: 10.1136/bcr-2012-007942
7. Rowe A.M., St Leger A.J., Jeon S., et al. Herpes keratitis. *Prog. Retin. Eye Res.* 2013 Jan; 32: 88–101. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.08.002
8. Kaufman H.E., Varnell E.D., Toshida H., et al. Effects of topical unoprostone and latanoprost on acute and recurrent herpetic keratitis in the rabbit. *Am. J. Ophthalmol.* 2001 May; 131 (5): 643–6.
9. Miyajima S., Sano Y., Sotozono C., et al. Herpes simplex keratitis after ophthalmic surgery. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2003; 107 (9): 538–42.
10. Nataneli N., Chai J.S., Donnenfeld E.D., Perry H.D. Recurrent herpes simplex keratitis adjacent to femtosecond laser arcuate keratotomy. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131(10 Oct.): 1372. doi: 10.1001 / jamaophthalmol.2013.4528
11. WHO traditional medicine strategy: 2014–2023. Доступно на http://www.who.int/medicines/publications/traditional/trm_strategy14_23/ru/
12. World Health Organization. 65th World Health Assembly (WHA), 2012: Address by Dr Margaret Chan, Director-General, to the Sixty-fifth World Health Assembly (A65/3, 21 May 2012). Доступно на <http://www.who.int/mediacentre/events/2012/wha65/en/>
13. Nickavar B., Mojab F., Javidnia K., Amoli M.A. Chemical composition of the fixed and volatile oils of *Nigella sativa* L. from Iran. *Z. Naturforsch. C.* 2003; 58 (9–10 Sep.-Oct.): 629–31.
14. Alemi M., Sabouni F., Sanjarian F., Haghbeen K., Ansari S. Anti-inflammatory effect of seeds and callus of *Nigella sativa* L. extracts on mix glial cells with regard to their thymoquinone content. *AAPS Pharm. Sci. Tech.* 2013 Mar, 14 (1): 160–7. doi: 10.1208 / s12249-012-9899-8
15. Sarwar A., Latif Z. GC-MS characterization and antibacterial activity evaluation of *Nigella sativa* oil against diverse strains of *Salmonella*. *Nat. Prod. Res.* 2015 Mar; 29 (5): 447–51. doi: 10.1080/14786419.2014.947493
16. Salem M.L., Hossain M.S. Protective effect of black seed oil from *Nigella sativa* against murine cytomegalovirus infection. *Int. J. Immunopharmacol.* 2000; 22 (9 Sep.): 729–40.
17. Boskabady M.H., Keyhanmanesh R., Khameneh S., Doostdar Y., Khakzad M.R. Potential immunomodulation effect of the extract of *Nigella sativa* on ovalbumin sensitized guinea pigs. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2011; 12 (3): 201–9. doi: 10.1631/jzus.B1000163
18. Bourgou S., Pichette A., Marzouk B., Legault J. Antioxidant, anti-inflammatory, anticancer and antibacterial activities of extracts from *Nigella Sativa* (Black Cumin) plant parts. *J. Food Biochem.* 2012; 36 (5): 539–46.
19. Nikakhlagh S., Rahim F., Aryani F.H., et al. Herbal treatment of allergic rhinitis: the use of *Nigella sativa*. *Am. J. Otolaryngol.* 2011 Sep-Oct, 32 (5): 402–7. doi: 10.1016/j.amjoto.2010.07.019
20. Singh S., Das S.S., Singh G., et al. Composition, in vitro antioxidant and antimicrobial activities of essential oil and oleoresins obtained from blackcumin seeds (*Nigella sativa* L.). *Biomed. Res. Int.* 2014;918209. doi: 10.1155/2014/918209
21. Yuan T., Nahar P., Sharma M., et al. Indazole-type alkaloids from *Nigella sativa* seeds exhibit antihyperglycemic effects via AMPK activation in vitro. *J. Nat. Prod.* 2014 Oct 24; 77 (10): 2316–20. doi: 10.1021/np500398m
22. Ichwan S.J., Al-Ani I.M., Bilal H.G., et al. Apoptotic activities of thymoquinone, an active ingredient of black seed (*Nigella sativa*), in cervical cancer cell lines. *Chin. J. Physiol.* 2014; 57 (5 Oct 31): 249–55. doi: 10.4077/CJP.2014.BAB190

Поступила: 11.03.2018

Effectiveness of Seydana oil in combination treatment of herpetic endothelial keratitis

M. Gulieva — Cand. Med. Sci., ophthalmologist

Zarifa Aliyeva National Center of Ophthalmology, 32/15, Dzhavadkhan St., Baku, AZ1114, Azerbaijan
minaragamid@gmail.com

Purpose: to study the effectiveness of seydana (black cumin) oil in combined treatment of herpetic endothelial keratitis. **Material and methods.** The study included 68 patients (68 eyes) with herpetic endothelial keratitis, developed after cataract surgery. 35 men and 33 women aged 39 to 73 (58.3 ± 8.9) years were divided into two equal groups. The main group (34 patients, 34 eyes) received conventional treatment supplemented with black cumin oil, while the comparison group of 34 patients (34 eyes) received conventional treatment alone. **Results.** Cornea infiltration in the main group resorbed sooner than in the comparison group (18.43 ± 0.3 days and 23.2 ± 0.5 days respectively; $p < 0.05$). The treatment lasted shorter in the main group compared with the comparison group (22.1 ± 0.1 days vs. 25.2 ± 0.3 days; $p < 0.05$). Complete epithelialization was averagely noted on the 19th to the 21st day of treatment (respectively, 19.6 ± 0.9 and of 21.12 ± 0.6 ; $p > 0.05$). Visual acuity improved to achieve, respectively, 0.51 ± 0.24 and 0.44 ± 0.17 ($p > 0.05$). **Conclusion.** The patients who received seydana oil in addition to conventional treatment showed a significantly higher therapeutic effect in some parameters (resorption time of corneal infiltration and duration of treatment) than the comparison group.

Keywords: herpetic endothelial keratitis, seydana (black cumin) oil

For citation: Gulieva M. Effectiveness of Seydana oil in combination treatment of herpetic endothelial keratitis. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (1): 5–9 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-5-9

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Для контактов: Минара Гамидовна Гулиева
E-mail: minaragamid@gmail.com

Биомеханика корнеосклеральной оболочки и гемодинамика глаукомного глаза: есть ли связь?

Е.Н. Иомдина — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики¹

О.А. Киселева — д-р мед. наук, руководитель отдела глаукомы¹

А.М. Бессмертный — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы¹

Д.Д. Хозиев — аспирант отдела глаукомы¹

П.В. Лужнов — канд. техн. наук, доцент кафедры «Медико-технические информационные технологии»²

Д.М. Шамаев — канд. техн. наук, ведущий научный сотрудник³

И.Н. Моисеева — канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник НИИ механики⁴

А.А. Штейн — канд. физ.-мат. наук, ведущий научный сотрудник НИИ механики⁴

¹ ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

² Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет), 105005, Москва, ул. 2-я Бауманская, д. 5, стр. 1

³ ООО «АТЕС МЕДИКА софт», 121087, Москва, Багратионовский проспект, д. 1, стр. 1

⁴ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, 119192, Москва, Мичуринский проспект, д. 1

Цель работы — изучение взаимосвязи между биомеханическими показателями корнеосклеральной капсулы, решетчатой пластинки склеры (РПС) и гемодинамическими параметрами глаза при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ). **Материал и методы.** Исследование проведено на 111 глазах 63 человек, включая 41 глаз без офтальмопатологии (контрольная группа, средний возраст ($M \pm \delta$) — $66,9 \pm 18,2$ года), 22 глаза больных с I стадией ПОУГ (1-я группа, средний возраст — $65,9 \pm 11,3$ года), 31 глаз со II стадией глаукомы (2-я группа, средний возраст — $69,2 \pm 17,3$ года) и 17 глаз с III стадией заболевания (3-я группа, средний возраст — $69,7 \pm 7,3$ года). Исследование РПС, оценка плотности поверхностного (SVL) и глубокого (DVL) сосудистых сплетений проводились на приборе Spectralis OCT2 с модулем ангиографии (Heidelberg Engineering, Германия) в режиме увеличенной глубины изображения (EDI) с использованием программного обеспечения Angiotool. Корнеальный гистерезис (КГ) и фактор резистентности роговицы (ФРР) оценивались на приборе Ocular Response Analyzer (Reichert, США). Коэффициент ригидности корнеосклеральной капсулы глаза (Е) определяли с помощью глазного тонографа GlauTest-60 (Россия) в режиме дифференциальной тонометрии. Коэффициент упругости γ_s рассчитывался по модифицированной методике дифференциальной тонометрии. Реографический индекс (РИ) и ударный объем крови (УОК) оценивались методом транспальпебральной реоофтальмографии. **Результаты.** Отмечена достоверная корреляция КГ и SVL ($p = 0,005$, $r = 0,288$), толщины РПС с SVL и DVL ($p = 0,001$, $r = 0,374$ и $p = 0,003$, $r = 0,397$ соответственно). Установлена достоверная обратная корреляция между коэффициентом ригидности Е и РИ ($p = 0,000$, $r = -0,538$), а также УОК ($p = 0,001$, $r = -0,376$). Аналогичная связь обнаружена между коэффициентом упругости γ_s и этими показателями ($p = 0,027$, $r = -0,404$ и $p = 0,024$, $r = -0,410$ соответственно). Повышение коэффициента ригидности Е сопровождается снижением плотности SVL ($p = 0,000$, $r = -0,376$), а УОК отрицательно коррелирует с глубиной РПС ($p = 0,022$, $r = -0,257$). **Заключение.** При ПОУГ ухудшение кровоснабжения внутренних оболочек глаза (снижение РИ, УОК, плотности поверхностных и глубоких сосудистых сплетений сетчатки) коррелирует с увеличением жесткости корнеосклеральной капсулы (ростом коэффициента ригидности и коэффициента упругости, снижением КГ), а также со снижением толщины РПС и увеличением

глубины ее расположения. Повышение жесткости корнеосклеральной оболочки способствует сдвигу РПС кзади. При этом толщина РПС — наиболее чувствительный биомеханический показатель, изменяющийся уже на ранних стадиях ПОУГ и имеющий высокую диагностическую значимость.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, решетчатая пластинка склеры, плотность сосудистых сплетений, оптическая когерентная томография, реографический индекс.

Для цитирования: Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Бессмертный А.М., Хозиев Д.Д., Лужнов П.В., Шамаев Д.М., Моисеева И.Н., Штейн А.А. Биомеханика корнеосклеральной оболочки и гемодинамика глаукомного глаза: есть ли связь? Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (1): 10–7. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-10-17

Как известно, первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — хроническое заболевание, которое характеризуется оптической нейропатией, прогрессирующей дегенерацией ганглиозных клеток и слоя нервных волокон сетчатки. Следствием этого процесса является необратимая и значительная потеря зрительных функций. Поиск новых эффективных стратегий раннего выявления ПОУГ и профилактики прогрессирующего течения этой инвалидизирующей глазной патологии должен опираться на установленные ключевые патогенетические факторы. Согласно современному пониманию механизма возникновения и развития ПОУГ, это заболевание является мультифакториальным, и одним из ведущих патогенетических звеньев считается нарушение кровоснабжения тканей глаза [1–3]. Установлено, что повышение внутриглазного давления (ВГД) при ПОУГ взаимосвязано с нарушением микроциркуляции в сосудистых системах глаза [4]. Снижение скорости кровотока в сетчатке, зрительном нерве, хориоидее, ретробульбарных сосудах, уменьшение перфузионного давления, вазоспазм, увеличение сопротивления внутриглазных сосудов, нарушение ауторегуляции, изменение вязкости крови приводят к ишемии и истончению слоя нервных волокон, гибели ганглиозных клеток сетчатки, т. е. к развитию глаукомной нейрооптикопатии [5, 6]. Установлена взаимосвязь между степенью нарушений гемодинамики глаза и скоростью развития глаукомного процесса [7]. Недавно было также показано снижение плотности перипапиллярной сосудистой сети по мере прогрессирования глаукомы [8, 9].

В то же время в последние годы получены данные, свидетельствующие об определенной патогенетической роли изменений фиброзной оболочки глаза, которые могут являться самостоятельным фактором развития глаукомного поражения [10, 11]. Установлено, что по мере прогрессирования ПОУГ повышается коэффициент ригидности корнеосклеральной капсулы глаза (E) и коэффициент эластоподъема по Шютцу (γ_s), который характеризует преимущественно упругие свойства склеры, снижается корнеальный гистерезис (КГ), нарушается биомеханический корнеосклеральный баланс (изменяется соотношение коэффициентов упругости склеры и

роговицы, $K = \gamma_s / \gamma_c$) [12–14]. Все эти изменения биомеханики корнеосклеральной оболочки глаза при ПОУГ, очевидно, являются следствием деструкции коллагенового и эластинового каркаса склеральной ткани, накопления в ней нерастворимого коллагена и повышения уровня его кроссликинга [15].

Как известно, с патогенезом глаукомы непосредственно связаны также изменения особой части корнеосклеральной оболочки — решетчатой пластинки склеры (РПС). Через ее перфорированную структуру проходят аксоны ганглиозных клеток сетчатки, именно поэтому деформированная РПС считается основным местом их повреждения, вызывающего истончение слоя нервных волокон и, как следствие, сужение периферических полей зрения [10, 11], т. е. является важнейшим фактором развития и прогрессирования глаукомы [16]. В недавних исследованиях было показано уменьшение толщины и увеличение глубины залегания РПС у больных с ПОУГ по сравнению с контрольной группой без офтальмопатологии [17–19].

Выявлена тесная связь изменений структуры РПС с гемодинамическими нарушениями в сетчатке и диске зрительного нерва (ДЗН) [9, 20]. По данным Min Hee Suh и соавт. [21], снижение плотности перипапиллярной сосудистой сети в глазах с глаукомой коррелирует с наличием локальных дефектов РПС.

Поскольку есть основания полагать, что биомеханика РПС во многом определяется биомеханическими особенностями склеры в области заднего полюса [11], то логично предположить наличие связи между нарушениями биомеханики корнеосклеральной оболочки в целом и состоянием гемодинамики глаукомного глаза.

По-видимому, деструкция соединительной ткани, следствием которой является нарушение биомеханики РПС и всей фиброзной оболочки глаза при ПОУГ, затрагивает и другие соединительнотканые структуры глаза. Так, местные проявления склеропатии при ПОУГ обнаруживаются в коллагеновом остоле хориоидеи, и, по мнению В.В. Страхова и В.В. Алексеева [14], развитие глаукомного процесса начинается именно с нарушения обмена соединительной ткани глаза, затем изменяется гидродинамика, растет ВГД, и только потом

ухудшаются показатели гемодинамики, при этом изменениям подвержены не только магистральные сосуды, но и микроциркуляторное русло. А. Hommer и соавт. [22] отмечают, что снижение амплитуды пульса сосудов глазного дна при ПОУГ может быть вызвано повышением ригидности склеральной оболочки глаза.

Появление в последние годы новых технологий визуализации структур глаза и новых методов оценки их кровоснабжения дает возможность проверки гипотезы о наличии связи между биомеханикой корнеосклеральной оболочки и гемодинамикой глаукомного глаза.

В частности, оптическая когерентная томография (ОКТ) с увеличенной глубиной проникновения лучей (EDI) позволяет получить изображение передней поверхности РПС, изучить ее изменения, характерные для глаукомного процесса [23, 24]. Благодаря модулю ОКТ-ангиографии, стало возможным оценить плотность сосудистых сплетений на различной глубине сетчатки [25]. Кроме того, недавно разработанная методика транспальпебральной реоофтальмографии (ТП РОГ) позволяет количественно оценить гемодинамику (пульсовое кровенаполнение) в хориоиде глаукомного глаза [26, 27]. С помощью комплекса перечисленных методов стало возможным объективно оценить взаимосвязь биомеханических и гемодинамических факторов, участвующих в развитии глаукомы.

ЦЕЛЬ работы — изучить взаимосвязь между биомеханическими показателями корнеосклеральной капсулы, РПС и гемодинамическими параметрами глаза при ПОУГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 111 глазах 63 человек, включая 41 глаз без офтальмопатологии (контрольная группа, средний возраст — $66,9 \pm 18,2$ года), 22 глаза больных с I (начальной) стадией ПОУГ (1-я группа, средний возраст — $65,9 \pm 11,3$ года), 31 глаз с II (развитой) стадией глаукомы (2-я группа, средний возраст — $69,2 \pm 17,3$ года) и 17 глаз с III (далеко зашедшей) стадией заболевания (3-я группа, средний возраст — $69,7 \pm 7,3$ года). Истинное ВГД (Po) у пациентов с ПОУГ составляло, соответственно, в 1-й группе — $13,2 \pm 3,6$ мм рт. ст., во 2-й группе — $15,16 \pm 4,3$ мм рт. ст., в 3-й группе — $16,8 \pm 4,9$ мм рт. ст., в группе контроля — $13,8 \pm 3,7$ мм рт. ст.

Диагноз «глаукома» был поставлен на основании стандартного офтальмологического обследования, данных гониоскопии, характерных изменений в ДЗН, данных периметрии.

Пациенты с ПОУГ, включенные в исследование, ранее не подвергались хирургическому лечению и получали гипотензивную терапию бета-блокаторами, альфа-адреномиметиками, ингибиторами карбоангидразы, аналогами простагландинов или

их комбинациями. Все пациенты имели эмметропическую рефракцию и не имели сопутствующей патологии органа зрения и выраженных соматических заболеваний.

Стандартная автоматизированная периметрия проводилась на периметре НЕР (Heidelberg Engineering, Германия) тест-паттерна SAP III 30-2. По результатам периметрии анализировали среднее отклонение (mean deviation — MD) и скорректированное в соответствии с возрастом среднее отклонение от образца (pattern standart deviation — PSD).

Исследование РПС проводилось на приборе Spectralis OCT2 (Heidelberg Engineering, Германия) в режиме увеличенной глубины изображения (EDI). Глубина расположения РПС определялась как перпендикуляр, опущенный от центра опорной линии (линии, соединяющей конечные точки мембраны Бруха) до передней поверхности РПС.

Роговично-компенсированное ВГД (IOPcc) и биомеханические показатели корнеосклеральной оболочки глаза: центральная толщина роговицы (ЦТР), КГ и фактор резистентности роговицы (ФРР) — оценивались методом двунаправленной апланации на приборе Ocular Response Analyzer (ORA, Reichert, США). Истинное ВГД (Po), корригированное на коэффициент ригидности глаза ВГД (Po(E)), и коэффициент ригидности корнеосклеральной капсулы глаза (E) определяли с помощью глазного тонографа GlauTest-60 (Россия) в режиме дифференциальной тонометрии. Коэффициент упругости γ_s , характеризующий преимущественно жесткость склеры, рассчитывался по модифицированной нами методике дифференциальной тонометрии, описанной в работах [13, 28].

Оценка плотности поверхностного (SVL) и глубокого (DVL) сосудистых сплетений в исследуемой перипапиллярной зоне площадью 3×3 мм проводилась на приборе Spectralis OCT2 с модулем ангиографии (Heidelberg Engineering, Германия) с использованием программного обеспечения Angiotool и определялась как площадь, занятая сосудами и выраженная в % от общей площади исследуемой зоны в конкретном поперечном срезе.

Реографический индекс (РИ) и ударный объем крови (УОК) в хориоиде оценивались методом ТП РОГ с использованием тетраполярной системы отведения сигнала [26]. Анализ данных ТП РОГ осуществлялся с помощью специализированного программного обеспечения [29].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 20 с расчетом среднего значения показателя и среднего отклонения ($M \pm \sigma$), при сравнении групп использовали U-критерий Манна — Уитни. Достоверными считались отличия при значении $p\text{-value} < 0,05$. Степень связи между двумя переменными оценивалась по коэффициенту корреляции Пирсона. Наибольшая корреляционная связь составляет ± 1 .

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показал анализ данных, полученных в контрольной группе, с возрастом наблюдается изменение некоторых биомеханических и гемодинамических показателей: отмечено достоверное снижение КГ ($p = 0,005$, $r = -0,264$), ФРП ($p = 0,023$, $r = -0,216$), ЦТР ($p = 0,039$, $r = -0,201$), толщины РПС ($p = 0,000$, $r = -0,361$), увеличение глубины ее расположения ($p = 0,000$, $r = 0,453$), а также снижение плотности SVL ($p = 0,001$, $r = -0,335$), DVL ($p = 0,008$, $r = -0,273$) и РИ ($p = 0,006$, $r = -0,430$).

Сравнение изучаемых показателей группы контроля с соответствующими показателями пациентов с ПОУГ аналогичной возрастной группы позволило установить нарастающие изменения биомеханических характеристик корнеосклеральной оболочки глаукомных глаз (табл. 1).

Приведенные в таблице 1 данные свидетельствуют о том, что по мере развития ПОУГ достоверно повышается коэффициент ригидности (E) ($p = 0,000$, $r = 0,677$) и γ_s ($p = 0,006$, $r = 0,386$), а также снижается КГ ($p = 0,000$, $r = -0,359$). Перечисленные биомеханические показатели определялись с помощью разных методов и представляют собой различные, но связанные между собой биомеханические характеристики корнеосклеральной оболочки: отмечена положительная корреляционная связь коэффициента ригидности E с коэффициентом упругости γ_s ($p = 0,000$, $r = 0,696$) и отрицательная корреляция с КГ ($p = 0,002$, $r = -0,296$). В целом изменения этих показателей при ПОУГ указывают на повышение жесткости и снижение демпфирующих свойств корнеосклеральной оболочки при развитии заболевания.

Эти данные совпадают с результатами, полученными ранее нами и другими исследователями [10, 11, 14, 15, 28].

Параллельно изменяются морфометрические параметры РПС, тесно связанные с ее биомеханическими свойствами: по мере прогрессирования глаукомы достоверно снижается толщина РПС и увеличивается глубина ее расположения ($p = 0,000$, $r = -0,554$ и $p = 0,000$, $r = 0,553$ соответственно). Аналогичные результаты были получены ранее R. Furlanetto и соавт. [30], H. Park и соавт. [31]. При этом толщина РПС отрицательно коррелирует с коэффициентом ригидности E и коэффициентом упругости γ_s ($p = 0,005$, $r = -0,280$), а глубина ее расположения — положительно ($p = 0,015$, $r = 0,240$), что может свидетельствовать об истончении и сдвиге РПС кзади при повышении жесткости корнеосклеральной оболочки (рис. 1). Снижение толщины РПС также связано с повышением истинного ВГД (P_o) ($p = 0,019$, $r = -0,232$).

В нашем исследовании выявлено снижение ЦТР по мере развития глаукомного поражения ($p = 0,044$, $r = 0,196$), что полностью согласуется с известными данными литературы [2, 10, 16], и ее положительная корреляционная связь с ФРП ($p = 0,000$, $r = 0,452$), величина которого также демонстрирует тенденцию к снижению при III стадии ПОУГ.

Параллельно с биомеханическими нарушениями у пациентов с ПОУГ отмечается прогрессивное ухудшение гемодинамических показателей: достоверное снижение РИ ($p = 0,000$, $r = -0,504$) и УОК ($p = 0,006$, $r = -0,301$), а также снижение плотности сосудистых сплетений сетчатки — SVL ($p = 0,000$, $r = -0,492$) и DVL ($p = 0,003$, $r = -0,474$) (табл. 2).

Таблица 1. Биомеханические показатели корнеосклеральной капсулы глаза и параметры решетчатой пластинки склеры в норме и при ПОУГ ($M \pm \sigma$)

Table 1. Biomechanical parameters of corneoscleral shell and lamina cribrosa in control group and in patients with primary open angle glaucoma (POAG)

Показатели Parameters	Группа контроля Control group n = 41	I стадия ПОУГ I stage of POAG n = 22	II стадия ПОУГ II stage of POAG n = 31	III стадия ПОУГ III stage of POAG n = 17
E , 1/мм ³ E , 1/mm ³	0,0140 ± 0,0050	0,0154 ± 0,0050*	0,0204 ± 0,0050*	0,0296 ± 0,0060*
ФРП, мм рт. ст. CRF, mm Hg	9,8 ± 1,6	10,2 ± 1,2	9,6 ± 1,3	9,0 ± 1,3
КГ, мм рт. ст. CH, mm Hg	9,8 ± 1,5	9,5 ± 1,1	9,0 ± 1,2*	8,3 ± 1,5*
γ_s , мм рт. ст. / Г γ_s , mm Hg/G	1,5 ± 0,5	1,5 ± 0,5	1,8 ± 0,4	2,3 ± 0,7*
Толщина РПС, мкм LCT, μ m	222,9 ± 18,4	209,9 ± 15,0*	203,9 ± 16,9	186,9 ± 25,2*
Глубина РПС, мкм LC depth, μ m	386,2 ± 54,0	424,2 ± 46,4*	452,0 ± 75,8*	500,8 ± 58,7*
ЦТР, мкм CCT, μ m	551,6 ± 29,0	550,8 ± 26,5	543,0 ± 32,3	536,2 ± 23,0*

Примечание. n — количество глаз; * — различие с контролем достоверно, $p < 0,05$ (сравнение проведено по U-критерию Mann — Whitney).

Note. n — number of eyes; * — difference with control is significant, $p < 0.05$ (according Mann — Whitney criterion); E — eye rigidity coefficient; CRF — corneal resistance factor; CH — corneal hysteresis; γ_s — elastic rise coefficient; LCT — Lamina cribrosa thickness; CCT — corneal central thickness.

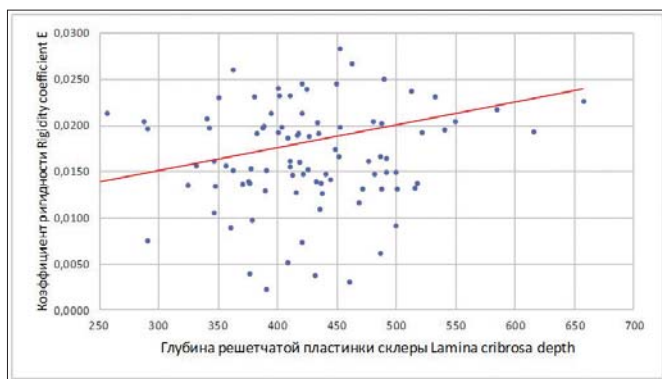


Рис. 1. Связь глубины расположения РПС с коэффициентом ригидности глаза при ПОУГ

Fig. 1. The connection between lamina cribrosa depth and eye rigidity coefficient in POAG

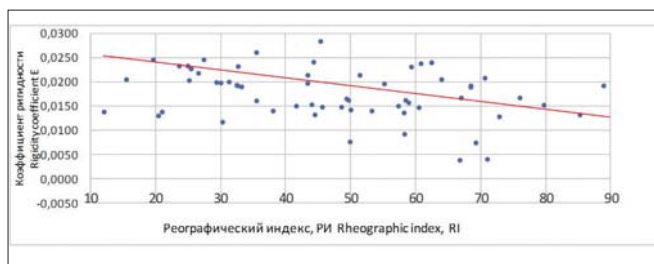


Рис. 2. Связь пульсового кровенаполнения хориоидеи (реографического индекса, RI) и жесткости корнеосклеральной оболочки глаза (коэффициента ригидности, E)

Fig. 2. Connection between choroidal pulse blood filling (Rheographic index, RI) and corneoscleral rigidity (Eye rigidity coefficient, E)

Таблица 2. Гемодинамические показатели глаза в норме и при различных стадиях ПОУГ ($M \pm \sigma$)

Table 2. Hemodynamic parameters in control group and in various stages of POAG ($M \pm \sigma$)

Показатели Parameters	Группа контроля Control group n = 41	I стадия ПОУГ I Stage of POAG n = 22	II стадия ПОУГ II Stage of POAG n = 31	III стадия ПОУГ III stage of POAG n = 17
SVL, %	$51,5 \pm 4,3$	$50,1 \pm 8,4$	$47,6 \pm 5,7^*$	$43,0 \pm 6,9^*$
DVL, %	$45,9 \pm 9,3$	$43,1 \pm 8,2$	$41,4 \pm 4,7^*$	$39,3 \pm 8,7^*$
РИ, мОм RI, mOm	$69,5 \pm 34,5$	$55,0 \pm 15,5$	$44,6 \pm 16,3^*$	$24,9 \pm 10,7^*$
УОК, мкл SBV, μ l	$1,6 \pm 1,3$	$1,5 \pm 0,9$	$1,2 \pm 0,8$	$0,7 \pm 0,8^*$

Примечание. n — количество глаз; * — различие с контролем достоверно, $p < 0,05$ (сравнение проведено по U-критерию Mann — Whitney).

Note. n — number of eyes; * — difference with control is significant, $p < 0.05$ (according Mann — Whitney criterion); RI — rheographic index; PBV — pulse blood volume.

Уменьшение плотности DVL по мере увеличения стадии ПОУГ коррелирует также с ростом ВГД ($p = 0,032$, $r = -0,223$).

Необходимо отметить, что между изменениями пульсового кровенаполнения хориоидеи (РИ) и плотностью сосудистых сплетений сетчатки (SVL) существует положительная корреляционная связь ($p = 0,032$, $r = 0,257$). Очевидно, РИ отражает в том числе гемодинамику в сосудах хориоидеи в области заднего полюса глаза. Положительная корреляционная связь, установленная между SVL и РИ, указывает, по-видимому, на соотносимое снижение гемодинамики в ветвях глазной артерии на разных уровнях: в хориоидее — за счет снижения кровоснабжения задних цилиарных артерий, а в поверхностном сосудистом сплетении сетчатки — за счет снижения гемодинамики в центральной артерии сетчатки.

Полученные нами данные свидетельствуют о наличии связи между исследованными гемодинамическими и биомеханическими показателями. Так, установлена достоверная обратная корреляция между коэффициентом ригидности E и РИ ($p = 0,000$, $r = -0,538$), а также УОК ($p = 0,001$, $r = -0,376$). Аналогичная связь обнаружена между коэффициентом упругости γ и этими показателями ($p = 0,027$, $r = -0,404$ и $p = 0,024$, $r = -0,410$ соответственно) (рис. 2).

Повышение коэффициента ригидности E сопровождается снижением плотности SVL ($p = 0,000$, $r = -0,376$), а УОК отрицательно коррелирует с глубиной РПС ($p = 0,022$, $r = -0,257$).

Наличие связи между гемодинамическими и биомеханическими показателями при ПОУГ демонстрирует также достоверная корреляция КГ и SVL ($p = 0,005$, $r = 0,288$) (рис. 3), а также корреляция толщины РПС с SVL и DVL ($p = 0,001$, $r = 0,374$ и $p = 0,003$, $r = 0,397$ соответственно) (рис. 4).

Выявленные закономерности и корреляционные зависимости свидетельствуют об ухудшении кровоснабжения тканей глаза при увеличении жесткости корнеосклеральной оболочки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые проведенное комплексное параллельное исследование биомеханических параметров корнеосклеральной оболочки глаза, включая РПС, и гемодинамических показателей выявило их значительную корреляционную связь при ПОУГ: снижение кровоснабжения внутренних оболочек глаза происходит на фоне увеличения жесткости корнеосклеральной капсулы. При развитии глаукомного поражения отмечается достоверная корреляция между повышением жесткости фиброзной оболочки



Рис. 3. Связь плотности поверхностных сосудистых сплетений (SVL) и корнеального гистерезиса (КГ) при ПОУГ.

Fig. 3. Connection between surface vascular layer (SVL) density and corneal hysteresis (CH) in POAG.

(ростом коэффициента ригидности и коэффициента упругости и снижением КГ), а также снижением толщины и увеличением глубины расположения РПС с одной стороны и ухудшением кровоснабжения (снижением РИ, УОК, плотности поверхностных и глубоких сосудистых сплетений сетчатки) с другой стороны. Выявлено, что толщина РПС — наиболее чувствительный биомеханический показатель, изменяющийся уже на ранних стадиях ПОУГ и имеющий высокую диагностическую значимость. Глубина РПС положительно коррелирует с биомеханическими показателями корнеосклеральной оболочки, увеличение жесткости последней способствует сдвигу РПС кзади. Возрастные и в особенности глаукоматозные изменения биомеханических свойств РПС могут снижать кровоток по ее капиллярам, нарушая диффузию питательных веществ к центральным частям аксонов и аксональный транспорт.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований в данном направлении для выяснения причинно-следственной связи между нарушением биомеханики корнеосклеральной оболочки и гемодинамики глаза как патогенетическими факторами развития ПОУГ, оценки их относительного вклада в механизм развития этого заболевания, а также для разработки новых эффективных индивидуальных критериев его раннего выявления и мониторинга.

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: работа выполнена при частичной поддержке грантов РФФИ № 18-08-01192 и № 17-01-00380.

Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

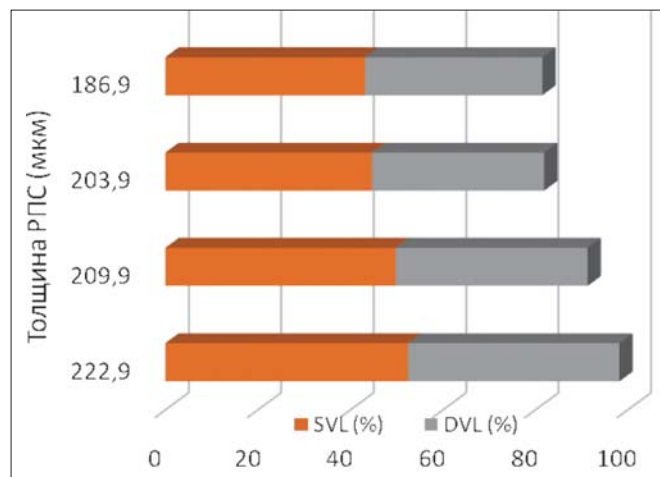


Рис. 4. Связь толщины РПС с плотностью сосудистых сплетений поверхностных и глубоких слоев сетчатки (SVL и DVL).

Fig. 4. Connection between lamina cribrosa thickness and surface vascular layer (SVL) and deep vascular layer (DVL) density.

Литература/References

1. Нестеров А.П., Егоров Е.А. Глаукоматозная атрофия зрительного нерва. Москва: Медицина; 1981.
2. Nesterov A.P., Egorov E.A. Glaucomatous optic nerve atrophy. Moscow: Medicine; 1981 (in Russian).
3. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Еричев В.П. Национальное руководство по глаукоме. 3-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
4. Egorov E.A., Astakhov Y.S., Eriчев V.P. National guidance of glaucoma. 3rd edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (in Russian).
5. Fechtner R.D., Weinreb R.N. Mechanisms of optic nerve damage in primary open angle glaucoma. Surv. Ophthalmol. 1994; 39 (1): 23–42.
6. Flammer J., Orgul S., Costa V.P., et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. Prog. Retin. Eye Res. 2002; 21: 359–93.
7. Hayreh S.S. Blood supply of the optic nerve head and its role in optic atrophy, glaucoma, and oedema of the optic disc. Br. J. Ophthalmol. 1969; 53: 721–48.
8. Kuryshcheva N.I., Parshunina O.A., Shatalova E.O., et al. Value of structural and hemodynamic parameters for the early detection of primary open-angle glaucoma. Curr. Eye. Res. 2017; 42 (3): 411–7. doi: 10.1080/02713683.2016.1184281
9. Schmetterer L. Ocular perfusion abnormalities in glaucoma. Russian Ophthalmological Journal, 2015; 4: 100–9.
10. Кuryshcheva Н.И., Маслова Е.В. Оптическая когерентная томография с функцией ангиографии в диагностике глаукомы. Вестник офтальмологии. 2016; 132 (5): 98–102. doi: 10.17116/oftalma2016132598-102
11. Kuryshcheva N.I., Maslova E.V. Optical coherence tomography angiography in glaucoma diagnosis. Vestnik oftalmologii. 2016; 132 (5): 98–102 (in Russian). doi: 10.17116/oftalma2016132598-102
12. Liu L., Jia Y., Takusagawa H.L., et al. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Glaucoma. JAMA Ophthalmology. 2015; 133 (9): 1045. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.2225
13. Иомдина Е.Н., Бауэр С.М., Котляр К.Е. Биомеханика глаза: теоретические аспекты и клинические приложения. Москва: Реальное Время; 2015.
14. Iomdina E.N., Bauer S.M., Kotliar K.E. Eye biomechanics: theoretical aspects and clinical applications. Moscow: Real Time; 2015 (in Russian).
15. Sigal I.A., Ethier C.R. Biomechanics of the optic nerve head. Exp. Eye. Res. 2009; 88: 799–807. doi: 10.1016/j.exer.2009.02.003
16. Иомдина Е.Н., Арутюнян Л.Л., Катаргина Л.А. и др. Взаимосвязь корнеального гистерезиса и структурно-функциональных параметров зрительного нерва при разных стадиях первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2009; 2 (2): 17–23.

- Iomdina E.N., Arutyunyan L.L., Katargina L.A., et al. Interrelation of corneal hysteresis and structural and functional parameters of the optic nerve at different stages of primary open-angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2009; 2 (2): 17–23 (in Russian).
13. Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Моисеева И.Н. и др. Биомеханические критерии оценки риска прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. Современные технологии в медицине. 2016; 9 (4): 59–63. doi: 10.17691/stm2016.8.4.08
 - Iomdina E.N., Kiseleva O.A., Moiseeva I.N. et al. Biomechanical criteria for assessing the risk of progression of primary open-angle glaucoma. Sovremennye tekhnologii v medicine. 2016; 9 (4): 59–63 (in Russian). doi: 10.17691/stm2016.8.4.08
 14. Страхов В.В., Алексеев В.В. Патогенез первичной глаукомы — все или ничего. Глаукома. 2009; 2: 40–52.
 - Strakhov V.V., Alekseev V.V. Pathogenesis of primary glaucoma - all or nothing. Glaucoma. 2009; 2: 40–52 (in Russian).
 15. Иомдина Е.Н., Игнатьева Н.Ю., Данилов Н.А. и др. Биохимические и структурно-биомеханические особенности матрикса склеры человека при первичной открытоугольной глаукоме. Вестник офтальмологии. 2011; 6: 10–4.
 - Iomdina E.N., Ignatieva N.Y., Danilov N.A., et al. Biochemical and structural- biomechanical characteristics of the matrix of the sclera of a human with primary open-angle glaucoma. Vestnik oftal'mologi. 2011; 6: 10–4 (in Russian).
 16. Quigley H.A. Glaucoma: macrocosm to microcosm, the Friedenwald lecture. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005; 46: 2662–70. doi: 10.1167 / iovs.04-1070
 17. Strouthidis N.G., Girard M.J. Altering the way, the optic nerve head responds to intraocular pressure - a potential approach to glaucoma therapy. Curr. Opin. Pharmacol. 2013; 13: 83–9. doi: 10.1016 / j.coph.2012.09.001
 18. Quigley H.A., Addicks E.M. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. Arch. Ophthalmol. 1981; 99: 137–43.
 19. Киселева О.А., Иомдина Е.Н., Якубова Л.В., Хозиев Д.Д. Решетчатая пластинка склеры при глаукоме: биомеханические особенности и возможности их клинического контроля. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (3): 76–83. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-3-76-83
 - Kiseleva O.A., Iomdina E.N., Yakubova L.V., Khoziev D.D. Lamina cribrosa in glaucoma: biomechanical features and possibilities of their clinical control. Russian ophthalmological journal. 2018; 11 (3): 76–83 (in Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-3-76-83
 20. Lee E.J., Kim T.W., Kim M., et al. Recent structural alteration of the peripheral lamina cribrosa near the location of disc hemorrhage in glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2014; 55 (4): 2805–15. doi: 10.1167/iov.13-12742
 21. Min Hee Suh, Zangwill L. M., Manalastas P.I.C., et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in glaucomatous eyes with focal lamina cribrosa defects. Ophthalmology. 2016 Nov; 123 (11): 2309–17. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.07.023
 22. Hommer A., Fuchsjaeger-Mayrl G., Resch H., et al. Estimation of ocular rigidity based on measurement of pulse amplitude using pneumotometry and fundus pulse using laser interferometry in glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis.Sci. 2008; 49: 4046–50. doi: 10.1167 / iovs.07-1342
 23. Srinivas S., Dastiridou A., Durbin M.K., et al. Pilot study of lamina cribrosa intensity measurements in glaucoma using Swept-Source Optical Coherence Tomography. J. Glaucoma. 2017; 26 (2 Feb.): 138–43. doi: 10.1097 / IJG.0000000000000605
 24. Jia Y., Wei E., Wang X., et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. Ophthalmology. 2014; 121: 1322–32. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.01.021
 25. Yarmohammadi A., Zangwill L.M., Diniz-Filho A., et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in healthy, glaucoma suspect, and glaucoma eyes. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2016; 57: OCT 451–9. doi: 10.1167/iov.15-18944
 26. Лужнов П.В., Шамаев Д.М., Иомдина Е.Н. и др. Транспальпебральная тетраполярная реоофтальмография в задачах оценки параметров системы кровообращения глаза. Вестник РАМН. 2015; 70 (3): 372–7.
 - Luzhnov P.V., Shamaev D.M., Iomdina E.N., et al. Transpalpebral tetrapolar rheoophthalmography in the problems of estimation of parameters of the circulatory system of the eye. Vestnik RAMN. 2015; 70 (3): 372–7 (in Russian).
 27. Клейман А.П., Киселева О.А., Иомдина Е.Н. и др. Ранняя диагностика первичной открытоугольной глаукомы с помощью транспальпебральной реоофтальмографии. Медицинский вестник Башкортостана. 2017; 12, 2 (68): 88–91.
 - Kleyman A.P., Kiseleva O.A., Iomdina E.N., et al. Early diagnosis of primary open-angle glaucoma using transpalpebral rheoophthalmography. Meditsinskij vestnik Bashkortostana. 2017; 12, 2 (68): 88–91 (in Russian).
 28. Киселева О.А., Иомдина Е.Н., Любимов Г.А. и др. Оценка риска прогрессирования глаукомы на основе биомеханических показателей корneosклеральной оболочки глаза. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016; 4: 177–81. doi: 10.21689/2311-7729-2016-16-4-177-181 16
 - Kiseleva O.A., Iomdina E.N., Lyubimov G.A., et al. Assessment of the risk of progression of glaucoma based on biomechanical parameters of the corneoscleral membrane of the eye. RMZH. Klinicheskaya oftal'mologiya. 2016; 4: 177–81 (in Russian). doi: 10.21689/2311-7729-2016-16-4-177-181 16
 29. Luzhnov P.V., Shamaev D.M., Kiseleva A.A., et al. Analyzing rheoophthalmic signals in glaucoma by nonlinear dynamics methods. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering. IFMBE Proceedings, 2018; 68 (2): 827–31.
 30. Furlanetto R.L., Park S.C., Damle U.J., et al. Posterior displacement of the lamina cribrosa in glaucoma: in vivo interindividual and intereye comparisons. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; 54 (7): 4836–42. doi:10.1167/iov.12-11530
 31. Park H.Y., Park C.K. Diagnostic capability of lamina cribrosa thickness by enhanced depth imaging and factors affecting thickness in patients with glaucoma. Ophthalmology. 2013; 120 (4): 745–52. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.051

Поступила: 02.11.2018

Biomechanics of the corneoscleral shell and hemodynamics of the glaucomatous eye: is there a connection?

E.N. Iomdina — Dr. Biol. Sci., Professor, principal researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics¹

O.A. Kiseleva — Dr. Med. Sci., head of the glaucoma department¹

A.M. Bessmertny — Dr. Med. Sci., senior researcher, glaucoma department¹

D.D. Khoziev — Ph.D. student, glaucoma department¹

P.V. Luzhnov — Cand. Tech. Sci, assistant professor, chair of medical and technical information technologies²

D.M. Shamaev — Cand. Tech. Sci, leading researcher³

I.N. Moiseeva — Cand. Phys.-Math. Sci., senior researcher⁴

A.A. Stein — Cand. Phys.-Math. Sci., leading researcher⁴

¹Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

²Bauman Moscow State Technical University, 5/1, 2nd Baumanskaya St., Moscow, 105005, Russia

³“ATES MEDICA SOFT”, 1 Bldg., 1, Bagrationovskiy Proezd, Moscow, 121087, Russia

⁴Institute of Mechanics, Lomonosov Moscow State University, 1, Michurinsky prospect, Moscow, 119192, Russia

iomdina@mail.ru

Purpose. To find the connection between the parameters of the corneoscleral shell and lamina cribrosa (LC) and hemodynamic parameters of the eyes with primary open angle glaucoma (POAG). **Materials and methods.** The study involved 111 eyes of 63 patients, including 41 eyes without ophthalmic pathology (control group, mean age $M \pm SD$ 66.9 ± 18.2 yrs), 22 eyes with the initial glaucoma stage (group 1, mean age 65.9 ± 11.3 yrs), 31 eyes with the developed glaucoma stage (group 2, mean age 69.2 ± 17.3 yrs), and 17 eyes with the advanced glaucoma stage (group 3, mean age 69.7 ± 7.3 yrs). LC parameters and the density of surface (SVL) and deep (DVL) vascular layers were measured using Spectralis OCT2 with an angiography module (Heidelberg Engineering, Germany) in the enhanced deep imaging (EDI) mode using AngioTool software. Corneal hysteresis (CH) and corneal resistance factor (CRF) were determined using ORA (Ocular Response Analyzer, Reichert, USA). The rigidity coefficient (E) of the corneoscleral shell was measured by a GlauTest-60 tonograph (Russia) operation in the differential tonometry mode. The elasticity coefficient (γ_s) was determined by a modified differential tonometry technique. The rheographic index (RI) and pulse blood volume (PBV) were measured using transpalpebral rheoophthalmography. **Results.** A statistically significant correlation was revealed between CH and SVL ($p = 0.005$, $r = 0.288$), LC thickness and SVL and DVL ($p = 0.001$, $r = 0.374$ and $p = 0.003$, $r = 0.397$, respectively). A negative statistically significant correlation was found between E and RI ($p = 0.000$, $r = -0.538$) as well as between E and PBV ($p = 0.001$, $r = -0.376$). A similar correlation was revealed between γ_s and these parameters (RI and PBV; $p = 0.027$, $r = -0.404$ and $p = 0.024$, $r = -0.410$, respectively). E increase is accompanied by a decrease in the SVL density ($p = 0.000$, $r = -0.376$); besides, PBV is negatively correlated with the LC depth ($p = 0.022$, $r = -0.257$). **Conclusion.** In POAG, deteriorated blood supply of inner ocular shells (decreased RI, PBV, SVL and DVL density) correlates with (a) increased corneoscleral rigidity (manifested in the increase of rigidity and elasticity coefficients, and the decrease of CH), and (b) decreased LC thickness and its increased depth. Increased rigidity of the corneoscleral shell contributes to an LC posterior displacement. It must be concluded that LC thickness is a more sensitive biomechanical parameter that changes even in the initial stages of POAG and has a high diagnostic value.

Keywords: primary open angle glaucoma, density of vascular layer, optical coherent tomography angiography, rheographic index

For citation: Iomdina E.N., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M., Khoziev D.D., Luzhnov P.V., Shamaev D.M., Moiseeva I.N., Stein A.A. Biomechanics of the corneoscleral shell and hemodynamics of the glaucomatous eye: is there a connection? Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (1): 10–7 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-10-17

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: This study was supported by Russian Foundation for Basic Research (grant 18-08-01192 and 17-01-00380).

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

Для контактов: Елена Наумовна Иомдина
E-mail: iomdina@mail.ru

Влияние тафлупроста и тафлупрост/тимолола на толщину сетчатки в макулярной области

Н.И. Курышева — д-р мед. наук, профессор, руководитель консультативно-диагностического отдела

Е.В. Полунина — д-р мед. наук, доцент

Д.Д. Аржуханов — ординатор кафедры офтальмологии

А.М. Тхамадокова — ординатор кафедры офтальмологии

Центр офтальмологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА,
Институт повышения квалификации ФМБА, 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 15

Аналоги простагландинов (АП) являются препаратами выбора в лечении первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Тем не менее, обладая провоспалительными свойствами, они могут вызывать макулярный отек. Тафлупрост — первый АП, не содержащий консервантов. Эффективность и безопасность тафлупроста, а также его фиксированной комбинации (ФК) тафлупрост/тимолола продемонстрирована в ходе рандомизированных многоцентровых исследований. Однако в литературе отсутствуют данные о том, каким образом тафлупрост и его ФК могут влиять на толщину макулы. **Цель** — оценить влияние тафлупроста и тафлупрост/тимолола на толщину сетчатки в макулярной области у больных ПОУГ. **Материал и методы.** Толщина сетчатки (ТС) измерена в динамике с интервалом в неделю у 36 больных (36 глаз) с впервые выявленной начальной стадией ПОУГ, из них в 12 случаях был назначен тафлупрост, в 12 — его ФК (тафлупрост/тимолол), 12 глаз составили контрольную группу (не назначались никакие препараты). Измерения проводились в макулярной области методом спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ) с функцией AngioVue ОКТ-ангиографии (SD-OCT, RVue xR Avanti). Методом сравнения парных повторных наблюдений путем анализа медианы приростов оценивали изменение внутриглазного давления (ВГД) и ТС от внутренней пограничной мембраны до внутреннего плексиформного слоя (внутренняя сетчатка) и до пигментного эпителия суммарно в фовеа и парафовеа и по секторам. **Результаты.** На тафлупросте отмечено снижение ВГД на 19,4 %, а на тафлупрост/тимололе — на 43 % от исходного. У пациентов, получавших тафлупрост, замечено увеличение ТС в парафовеа (медиана прироста — 2 мкм, $p = 0,035$), а на тафлупрост/тимололе — во внутренних слоях парафовеа (медиана прироста — 3 мкм, $p = 0,031$) и в нижней ее половине (медиана прироста — 2,5 мкм, $p = 0,023$). Эти изменения наблюдались у 10 пациентов из 12 в каждой группе больных, применявших тафлупрост или его ФК. У пациентов, которым лечение не назначалось, ТС оставалась неизменной. Острота зрения не менялась ни в одной группе больных. **Заключение.** У больных ПОУГ уже через неделю после начала лечения тафлупростом или его ФК происходит утолщение как внутренних слоев, так и всей макулярной сетчатки, не проявляющееся клинически. Это следует учитывать у пациентов, имеющих склонность к развитию макулярного отека.

Ключевые слова: толщина сетчатки, первичная открытоугольная глаукома, оптическая когерентная томография, аналоги простагландинов.

Для цитирования: Курышева Н.И., Полунина Е.В., Аржуханов Д.Д., Тхамадокова А.М. Влияние тафлупроста и тафлупрост/тимолола на толщину сетчатки в макулярной области. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (1): 18–24. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-18-24

Аналоги простагландинов (АП) являются препаратами первого выбора в лечении первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Это обусловлено

их выраженным гипотензивным эффектом, малым количеством побочных действий и удобным режимом закапывания, что повышает качество жизни больных.

Вместе с тем АП при их закапывании в глаз усиливают секрецию простагландина PGE-2 с последующей активацией фосфолипазы II и высвобождением арахидоновой кислоты. Последняя увеличивает выработку эйкозаноидов, которые являются мощным провоспалительным агентом для тканей глаза, увеличивая проницаемость гематофтальмического барьера (ГОБ) [1]. Несостоятельность данного барьера рассматривается как главная причина макулярного отека на фоне лечения АП. В целом данные литературы свидетельствуют о том, что риск воспалительных осложнений при использовании АП минимален и ограничивается определенной категорией больных (при наличии в анамнезе макулярного отека, увеита, ретинальных окклюзий, эпиретинальных мембран, сахарного диабета, афакии/артифакии) [2, 3]. Особенно повышен этот риск в афакичных/артифакичных глазах и в случаях разрыва задней капсулы хрусталика [4]. Возможность развития воспалительной реакции в факичных глазах отмечена в единичных исследованиях [5, 6].

Тафлупрост — первый АП, не содержащий консервантов. Являясь фторированным АП F2 α , или эфиром тафлупростовой кислоты, препарат обладает выраженными свойствами селективного агониста FP-рецепторов человека, превосходящими таковые у других АП, в частности у латанопроста [7]. Фиксированная комбинация (ФК) тафлупроста с тимололом — тафлупрост/тимолол — содержит 15 мг/мл тафлупроста и 5 мг/мл тимолола малеата [8]. Перспективность применения ФК АП с тимололом с целью более выраженного снижения ВГД неоднократно обсуждалась в литературе [8, 9].

Эффективность и безопасность тафлупроста, а также его ФК, были продемонстрированы в ходе рандомизированных многоцентровых исследований [10–17]. Однако влияние указанных препаратов на толщину макулярной сетчатки ранее не исследовалось.

ЦЕЛЬ работы — оценить влияние тафлупроста и тафлупрост/тимолола на толщину сетчатки в макулярной области у больных ПОУГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 36 больных (36 глаз) с впервые выявленной начальной стадией ПОУГ, из них в 12 случаях был назначен тафлупрост, в 12 — его фиксированная комбинация (тафлупрост/тимолол), 12 глаз составили контрольную группу (не назначались никакие препараты).

Глаукому диагностировали на основании характерных изменений в диске зрительного нерва (ДЗН), выявляемых при офтальмоскопии: патологическое отклонение от нормы пропорций невральное ободка, глаукомная экскавация диска зрительного нерва (ЭДЗН), перипапиллярная атрофия, клиновидные дефекты в слое нервных волокон сетчатки, примыкающие к краю ДЗН, геморрагии по краю ДЗН. Диагноз «глаукома» по данным офтальмоскопии был

подтвержден двумя независимыми глаукомными специалистами. Результаты стандартной автоматизированной периметрии, выполняемой на периметре Humphrey (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), были снижены: имелись дефекты в виде аркуатных скопом, назальной ступеньки и темпорального клина. Периметрический индекс MD находился за пределами — 1,5 MD.

В качестве критериев включения учитывали наличие эметропической рефракции и открытого угла передней камеры (УПК), что подтверждалось в результате оптической когерентной томографии (ОКТ) переднего отрезка глаза (Visante OCT, Zeiss), при этом допустимым был УПК не меньше 30°.

Критериями исключения являлись: системное применение бета-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов, а также наличие у больных сопутствующей офтальмопатологии (кроме начальной катаракты); наличие хронических аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, острых нарушений кровообращения в анамнезе и любых сопутствующих заболеваний, требующих применения стероидных препаратов. В анализ были включены только пациенты, ранее не подвергавшиеся хирургическим операциям на глазах.

Офтальмологическое обследование включало визометрию, тонометрию на анализаторе биомеханических свойств глаза (Ocular Response Analyzer, ORA, Reichert Ophthalmic Instruments Inc., Depew, NY), биомикроскопию, гониоскопию, измерение УПК (Visante OCT), пахиметрию (SP-100, Tomey, GmbH), статическую автоматизированную периметрию (САП, Humphrey, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), оптическую когерентную томографию (ОКТ RTVue-100, Optovue, Inc., Fremont, CA) в области макулы и ДЗН. Оценивали толщину слоя нервных волокон сетчатки (CHBC, RNFL) по секторам, а также измеряли толщину комплекса ганглиозных клеток сетчатки (КГКС, GCC) и его характеристики: объем фокальных (FLV) и глобальных (GLV) потерь, как описано нами ранее [18].

Толщина сетчатки измерена в макулярной области: от внутренней пограничной мембраны (ВПМ) до пигментного эпителия (ПЭ) суммарно в фовеа и парафовеа и по секторам: в верхнем, нижнем, темпоральном, назальном.

Глазное перфузионное давление (ПД) рассчитывали с учетом систолического и диастолического артериального давления (АД) по формуле:

$$\text{среднее ПД} = (2/3 \text{ диаст. АД} + 1/3 \text{ систол. АД}) \times 2/3 - \text{ВГД}.$$

Дизайн исследования. Исследование одобрено Комитетом по этике (Institutional Review Board) Федерального медико-биологического агентства России, проводилось в соответствии с Good Clinical Practice и положениями Хельсинкского соглашения.

Все пациенты проходили полный комплекс офтальмологических обследований, а также

измерение АД, предшествующее ОКТ-ангиографии. Далее пациентам назначался тафлупрост или его ФК по 1 капле на ночь ежедневно. Повторное обследование проводилось в то же время спустя неделю тем же специалистом.

Статистическая обработка данных. В работе использованы методы анализа для сравнения парных повторных наблюдений по малой статистической выборке. Типичная величина различия оценивалась с помощью выборочной медианы приростов. Под приростом понимали различие между значением сравниваемого признака на момент последнего обследования пациента и его начальным значением. При слишком большом или слишком малом количестве положительных приростов делали вывод о наличии систематического изменения показателя [19]. Применялся точный односторонний критерий знаков. Показатели со значением $p < 0,05$ считались изменившимися статистически значимо.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные клинические характеристики обследованных пациентов представлены в таблице 1.

Пациенты, которым было назначено лечение тафлупростом или его ФК, не предъявляли жалоб на непереносимость препаратов ни в одном случае. Мы также не отметили ни одного случая гиперемии или других признаков воспалительной реакции.

В обеих группах больных глаукомой, получавших лечение, было зарегистрировано достоверное по сравнению с исходным снижение офтальмотонуса: на 19,4 % на тафлупросте и на 43 % — на его ФК, что сопровождалось повышением роговичного гистерезиса (табл. 2).

Глазное перфузионное давление повысилось на 8,7 и 30,1 % на тафлупросте и его ФК соответственно. У пациентов, не получавших лечения, ВГД и перфузионное давление глаза не менялись.

В таблице 3 приведены данные о толщине сетчатки в трех группах больных, согласно которым у пациентов, получавших тафлупрост, замечено увеличение толщины всей сетчатки в макулярной зоне спустя неделю, а у больных, лечившихся тафлупрост/тимололом, — во внутренних слоях сетчатки. Эти изменения наблюдались у 10 пациентов из 12 в каждой группе больных, применявших тафлупрост или его ФК. У пациентов, которым лечение не назначалось, толщина сетчатки оставалась неизменной.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящей работы показали увеличение толщины макулярной сетчатки от внутренней пограничной мембраны до пигментного эпителия на фоне закапывания тафлупроста. Использование его ФК привело к достоверному увеличению внутренних слоев сетчатки (от внутренней пограничной

Таблица 1. Исходные клинические характеристики пациентов
Table 1. Patient's characteristics at baseline, M (δ)

Показатели Parameters	Группа тафлупрост Tafluprost group	Группа тафлупрост/тимолол Tafluprost/timolol group	Группа без лечения Untreated group
Возраст, годы Age, years	64,7 (7,2)	60,5 (7,6)	62,6 (5,7)
Систол. АД, мм рт. ст. BP systolic, mm Hg	125,0 (5,0)	126,7 (5,4)	129,2 (12,6)
Диаст. АД, мм рт. ст. BP diastolic, mm Hg	80,0 (3,2)	81,8 (4,1)	83,15 (8,2)
ВГДрк, мм рт. ст. IOPcc mm Hg	20,8 (3,7)	23,7 (5,1)	19,8 (5,3)
Перфузионное давление, мм рт. ст. MOPP, mm Hg	42,5 (4,5)	41,0 (6,8)	45,2 (5,6)
ССТ, мкм Central corneal thickness, μ m	535 (12,1)	538,5 (21,2)	541,1 (23,3)
ПЗО, мм Axial length, mm	23,5 (1,2)	23,2 (2,3)	24,0 (1,9)
Visual field MD, dB	-1,23 (0,94)	-1,91 (0,45)	-1,13 (0,2)
Visual field PSD, dB	1,48 (0,29)	2,12 (1,82)	2,73 (1,59)
Avg. RNFL, μ m	92,9 (8,1)	93,5 (9,3)	94,3 (15,3)
Avg. GCC, μ m	86,3 (6,1)	87,2 (9,4)	89,5 (10,3)
FLV, %	1,91 (1,25)	2,13 (1,05)	2,45 (1,68)
GLV, %	4,61 (1,23)	5,33 (2,13)	4,91 (2,04)

Примечание. ПЗО — передне-задняя ось глаза, MD — среднее отклонение, PSD — паттерн стандартное отклонение, Avg. RNFL — средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки, Avg. GCC — средняя толщина слоя ганглиозных клеток, FLV — объем фокальных потерь GCC, GLV — объем глобальных потерь GCC.

Note. BP — blood pressure, MOPP — mean ocular perfusion pressure, MD — mean Deviation, PSD — Pattern Standard Deviation, Avg. RNFL — Average Retinal Nerve Fiber Layer, Avg. GCC — Average Ganglion Cells Complex, FLV — Focal Loss Volume GCC, GLV — Global Loss Volume.

Таблица 2. Значения офтальмотонуса, корнеального гистерезиса и перфузионного давления в трех группах больных глаукомой и их изменение на фоне тафлупроста и тафлупрост/тимолола

Table 2. Values of intraocular pressure, corneal hysteresis and perfusion pressure in three groups of glaucoma patients and their change in the setting of tafluprost and tafluprost/timolol, M (δ)

Параметры Parameters	Тафлупрост Tafluprost group				Тафлупрост/тимолол Tafluprost/timolol group				Без лечения Untreated group			
	до base- line	после at the end	медианы приростов incremental median	p*	до base- line	после at the end	медианы приростов incremental median	p**	до base- line	после at the end	медианы приростов incremental median	p***
ВГД, мм рт. ст. IOPcc, mm Hg	20,8 (3,7)	16,8 (3,2)	-4,4	0,002	23,7 (5,1)	13,2 (3,9)	-8,6	0,016	19,8 (5,3)	20,1 (3,4)	0,9	0,86
Корнеальный ги- стерезис, мм рт. ст. Corneal Hysteresis, mm Hg	9,3 (2,6)	11,2 (2,8)	1,9	0,035	9,3 (3,0)	10,6 (3,2)	1,55	0,016	9,1 (2,0)	9,0 (1,0)	0,3	0,53
Р перф., мм рт. ст. MOPP, mm Hg	42,5 (4,5)	46,2 (5,2)	3,7	0,001	41,0 (6,8)	52,1 (4,5)	9,9	0,000	45,2 (5,6)	44,1 (3,8)	0,28	0,67

Примечание. Медиана приростов означает изменение показателя на фоне лечения тафлупростом или тафлупрост/тимололом;

p* — достоверность медианы прироста на тафлупросте, p** — тафлупрост/тимололе, p*** — в группе сравнения (без лечения).

Note. An incremental median means the change of the value in the setting of treatment with tafluprost or tafluprost/timolol; p* — reliability of the incremental median with tafluprost, p** — with tafluprost/timolol fixed combination (FC), p*** — in the control group (without treatment). MOPP — mean ocular perfusion pressure.

Таблица 3. Толщина сетчатки в макуле у больных глаукомой и ее изменение на фоне лечения тафлупростом и тафлупрост/тимололом

Table 3. The retinal thickness in the glaucomatous patients macula and its change in the setting of treatment with tafluprost and tafluprost/timolol, M (δ)

Толщина сетчатки, мкм Retinal thickness (RT), μm		Тафлупрост Tafluprost group			Тафлупрост/тимолол Tafluprost/timolol group			Без лечения Untreated group		
		RT	медиана приростов incremental median	p*	RT	медиана приростов incremental median	p*	RT	медиана приростов incremental median	p*
ILM-IPL	Parafovea	106,5 (15,9)	-1	0,254	119,6 (13,2)	1	0,031	116,4 (23,1)	0	0,500
	Superiorhemi	105,6 (19,0)	-1	0,227	120,4 (13,0)	3	0,25	116,1 (22,5)	0	0,500
	Inferiorhemi	106,9 (13,9)	-2	0,227	119,1 (13,9)	2,5	0,023	117,0 (23,7)	1	0,773
ILM-RPE	Fovea	257,5 (25,4)	1	0,500	256,9 (25,5)	-1,5	0,227	265,1 (24,0)	0	0,500
	Parafovea	303,0 (18,8)	2	0,035	319,1 (18,0)	1	0,500	318,3 (28,2)	2	0,938
	Temporal	292,4 (18,5)	1	0,746	307,4 (16,9)	1	0,773	306,9 (26,8)	2	0,938
	Superior	304,6 (20,4)	2	0,035	325,5 (19,5)	1,5	0,773	322,5 (30,5)	3	0,938
	Nasal	312,2 (21,6)	2	0,910	324,9 (19,8)	0,5	0,500	326,9 (29,1)	-1	0,500
	Inferior	302,9 (18,1)	2	0,035	317,9 (17,8)	1	0,773	317,0 (27,1)	2	0,938

Примечание. ILM-IPL — толщина сетчатки от внутренней пограничной мембраны до внутреннего плексиформного слоя, ILM-RPE — от внутренней пограничной мембраны до пигментного эпителия сетчатки. Медиана приростов означает изменение показателя на фоне лечения тафлупростом или тафлупрост/тимололом; p* — достоверность медианы прироста на тафлупросте.

Note. ILM-IPL — the retinal thickness from the internal limiting membrane (ILM) to the inner plexiform layer (IPL); ILM-RPE — the retinal thickness from the internal limiting membrane (ILM) to the retinal pigment epithelium (RPE); p* — reliability of the incremental median with tafluprost. An incremental median means the change of the value in the setting of treatment with tafluprost or tafluprost/timolol FC.

мембраны до внутреннего плексиформного слоя), что было отмечено в парафовеальной области в целом и в нижней гемисфере макулы.

Возможность развития макулярного отека на фоне лечения АП неоднократно рассматривалась в литературе. Наиболее часто она реализуется при

афакии/артифакии. Одним из первых это описал R. Азуаля в 1998 г. [4]. Позднее другие авторы сообщили о развитии макулярного отека после фактоэмульсификации катаракты (ФЭК) у больных глаукомой, получавших латанопрост до операции, в то время как у больных глаукомой, которым пре-

парат был отменен, макулярный отек не развился ни в одном случае [20]. Впрочем, эти данные были опровергнуты впоследствии. Так, S. Moghimi и соавт. [21] не отметили увеличения толщины сетчатки в макуле ни у одного из больных глаукомой, которые продолжали применять латанопрост в течение двух месяцев после ФЭК. Вместе с тем многие авторы отмечают увеличение внутренних слоев сетчатки в макуле через неделю после неосложненной ФЭК, связывая это с послеоперационным воспалением, причем снижение отека наступает спустя 3 мес после операции [22]. Авторы не отметили различия между больными глаукомой и без таковой за исключением нижнего и нижневисочного секторов макулярной области: у больных глаукомой в этих отделах увеличения толщины сетчатки не происходило, в отличие от пациентов без глаукомы. Различие между группами больных в толщине сетчатки в нижнем и нижневисочном отделах они объяснили изначальным истончением указанных квадрантов при глаукоме. Было высказано предположение, что более поврежденная (истонченная) сетчатка оказывается более восприимчивой к нарушению гематоофтальмического барьера в ответ на операцию.

К аналогичному выводу пришли M. Sacchi и соавт. [23], отметив обратную зависимость между толщиной ГСС до операции и его утолщением после ФЭК у детей. Y. Nakatani и соавт. [24] обнаружили достоверное различие между больными глаукомой и не страдающими ею в толщине ГКС после ФЭК: при глаукоме было замечено достоверное утолщение ГКС (на 5 мкм в сравнении с 1,4 мкм у пациентов, не страдающих глаукомой).

Следует, однако, подчеркнуть, что в результате метаанализа, проведенного недавно D. Hernstadt, D. Nussain [25] (проанализировано 412 публикаций на данную тему и отобрано 13 из них с наиболее качественным статистическим анализом), авторы заключили, что АП не повышают риск макулярного отека после ФЭК, в связи с чем эти препараты могут назначаться больным глаукомой при ФЭК при отсутствии у них других противопоказаний.

Таким образом, очевидно, что дискуссия по этой проблеме сводится главным образом к случаям афакии/артифакии. Что касается факических глаз, то в литературе имеются единичные наблюдения о том, что АП способны вызывать слабовыраженное воспаление с увеличением толщины внутренних слоев сетчатки, более выраженное, чем при лечении другими антиглаукомными препаратами. Так, согласно данным F. Selen и соавт. [6], усиление воспалительной реакции со стороны передней камеры, достоверное по сравнению с исходным, было определено лишь спустя год на фоне лечения латанопростом и через 3 мес — на фоне биматопроста. Достоверное увеличение толщины макулярной сетчатки авторы отмечали только через полгода у больных, получавших латанопрост и спустя год — при лечении биматопростом.

При этом у пациентов, лечившихся бета-блокаторами, данных явлений не наблюдалось. Вместе с тем в литературе описаны единичные случаи развития увеита уже на первой неделе лечения биматопростом, причем отмена препарата приводила к спонтанному излечению в ближайшие две недели [26].

Эти данные литературы ассоциируются с нашими наблюдениями. Мы полагаем, что увеличение толщины макулярной сетчатки могло быть результатом слабой воспалительной реакции, особенно со стороны нижних отделов макулярной сетчатки, которая считается «максимально уязвимой при глаукоме». Однако это предположение нуждается в проверке на большем количестве больных.

Вместе с тем многие авторы опровергают возможность воспалительной реакции и макулярного отека на фоне лечения АП [27–30]. Некоторые связывают усиление воспалительной реакции на фоне лечения с наличием бензалкония хлорида (БХ) [31]. С другой стороны, было замечено, что воспаление и увеличение толщины сетчатки в макуле были более выраженными на фоне лечения биматопростом, нежели латанопростом, хотя концентрация БХ более высока в последнем: Timoptic 0,5 % содержит 0,1 мг/мл БХ; Xalatan 0,005 % — 0,2 мг/мл БХ; Lumigan 0,03 % — 0,05 мг/мл БХ [6]. В настоящей работе мы исследовали АП, не содержащие консервантов, и заметили достоверное увеличение толщины сетчатки уже спустя неделю после начала лечения. Подобно другим авторам [6], мы не обнаружили клинических признаков побочных эффектов лечения, включая сохраненную остроту зрения. Возможно, использование более чувствительных тестов, например паттерн-электроретинографии, позволило бы зафиксировать клинически значимые изменения.

Полученные нами данные имеют практическое значение. Если применение АП сопровождается нарушением гематоретинального барьера и увеличением толщины макулярной сетчатки, особенно ее внутренних слоев, то это следует учитывать при оценке динамики глаукомной оптиконейропатии (ГОН) методом ОКТ у больных, находящихся на лечении АП [6]. Действительно, оценка толщины внутренних слоев сетчатки в макуле, в частности ее ганглиозного слоя, рассматривается как ведущий метод оценки структурных изменений при ГОН [32, 33]. Можно предположить, что у больных, применяющих АП, этот вид обследования может оказаться недостаточно надежным. Однако данное предположение нуждается в проверке на большем количестве больных глаукомой, наблюдаемых в динамике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, настоящее исследование показало, что у больных глаукомой уже через неделю после начала лечения тафлупростом или его фиксированной комбинацией происходит утолщение как внутренних слоев, так и всей макулярной сетчатки,

не проявляющееся клинически. Это следует учитывать у пациентов, имеющих склонность к развитию макулярного отека.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Литература/References

1. Yousufzai S.Y., Ye Z., Abdel-Latif A.A. Prostaglandin F2 alpha and its analogs induce release of endogenous prostaglandins in iris and ciliary muscles isolated from cat and other mammalian species. *Exp. Eye Res.* 1996; 63: 305–10.
2. Alm A., Grierson I., Shields M.B. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv. Ophthalmol.* 2008; 53 Suppl 1: S93–S105. doi.org/10.1016/j.survophthal.2008.08.004
3. Moroi S.E., Gottfredsdottir M.S., Schteingart M.T., et al. Cystoid macular edema associated with latanoprost therapy in a case series of patients with glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology.* 1999; 106: 1024–9. doi.org/10.1016/s0161-6420(99)00528-x
4. Ayyala R.S., Cruz D.A., Margo C.E., et al. Cystoid macular edema associated with latanoprost in aphakic and pseudophakic eyes. *Am. J. Ophthalmol.* 1998; 126: 602–4. doi.org/10.1016/s0002-9394(98)00127-5
5. Ziai N., Dolan J.W., Kacere R.D., Brubaker R.F. The effects on aqueous dynamics of PhXA41, a new prostaglandin F2 alpha analogue, after topical application in normal and ocular hypertensive human eyes. *Arch. Ophthalmol.* 1993; 111: 1351–8. doi.org/10.1001/archophth.1993.01090100059027
6. Selen F., Tekeli O., Yanik Ö. Assessment of the anterior chamber flare and macular thickness in patients treated with topical antiglaucomatous drugs. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* April 2017, 33 (3): 170–5. https://doi.org/10.1089/jop.2016.0128
7. Takagi Y., Nakajima T., Shimazaki A., et al. Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, as an ocular hypotensive drug. *Exp. Eye Res.* 2004; 74 (4): 767–76. doi.org/10.1016/j.exer.2003.12.007
8. Aptel F., Cucherat M., Denis P. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Eur. J. Ophthalmol.* 2012; 22: 5–18. doi.org/10.5301/ejo.5000009
9. Quaranta L., Biagioli E., Riva I., et al. Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2013; 29: 382–9. doi.org/10.1089/jop.2012.0186
10. Traverso C.E., Ropo A., Papadia M., et al. A Phase II study on the duration and stability of the intraocular pressure-lowering effect and tolerability of tafluprost compared with latanoprost. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2010; 26 (1): 97–104. doi.org/10.1089/jop.2009.0066
11. Uusitalo H., Pillunat L.E., Ropo A. Efficacy and safety of tafluprost 0.0015 % versus latanoprost 0.005 % eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked Phase III study. *Acta Ophthalmol.* 2010; 88 (1): 12–9. doi.org/10.1111/j.1755-3768.2010.01862.x
12. Hommer A., Mohammed R.O., Burchert M., Kimmich F. IOP-lowering efficacy and tolerability of preservative-free tafluprost 0.0015 % among patients with ocular hypertension or glaucoma. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26 (8): 1905–13. doi.org/10.1185/03007995.2010.492030
13. Pfeiffer N., Traverso C.E., Lorenz K., et al. A 6-month study comparing efficacy, safety, and tolerability of the preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015 % and timolol 0.5 % versus each of its individual preservative-free components. *Adv. Ther.* 2014; 31: 1228–46. doi.org/10.1007/s12325-014-0163-3
14. Holló G., Hommer A., Antón López A., et al. Efficacy, safety, and tolerability of preservative-free fixed combination of tafluprost 0.0015 %/timolol 0.5 % versus concomitant use of the ingredients. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2014; 30: 468–75. doi.org/10.1089/jop.2013.0229
15. Hoy S.M. Tafluprost/Timolol: a review in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Drugs* 2015; 75: 1807–13. doi.org/10.1007/s40265-015-0476-9
16. Konstas A.G., Quaranta L., Katsanos A., et al. Twenty-four hour efficacy with preservative free tafluprost compared with latanoprost in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *Br. J. Ophthalmol.* 2013; 97: 1510–5. doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-303026
17. Konstas A., Holló G. Preservative-free tafluprost/ timolol fixed combination: a new opportunity in the treatment of glaucoma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2016 Jun; 17 (9): 1271–83. doi: 10.1080/14656566.2016.1182983
18. Kuryshva N.I. Macula in Glaucoma: Vascularity evaluated by OCT Angiography. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* 2016; 7 (5): 651–62.
19. Лагутин М.Б. Наглядная математическая статистика. Москва: Бином; 2013.
20. Yeh P., Ramanathan S. Latanoprost and clinically significant cystoid macular edema after uneventful phacoemulsification with intraocular lens implantation. *J. Cataract Refract Surg.* 2002 Oct; 28 (10): 1814–8. doi.org/10.1016/s0886-3350(02)01334-2
21. Moghimi S., Zandian M., Latifi G., Amini H., et al. Topical latanoprost does not cause macular thickening after uncomplicated cataract surgery. *J. Ophthalmic. Vis. Res.* 2012 Oct; 7 (4): 289–94. doi.org/10.3928/15428877-20100215-91
22. Roch C., Park C., Kim M. Changes of the macular ganglion cell-inner plexiform layer thickness after cataract surgery in glaucoma patients. *J. Ophthalmology.* 2016; 2016: 9785939. doi: 10.1155/2016/9785939
23. Sacchi M., Serafino M., Trivedi R.H., et al. Spectral-domain optical coherence tomography measurements of central foveal thickness before and after cataract surgery in children. *Journal of Cataract and Refractive Surgery.* 2015; 41 (2): 382–6. doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.05.047
24. Nakatani Y., Higashide T., Ohkubo S., Takeda H., Sugiyama K. Effect of cataract and its removal on ganglion cell complex thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness measurements by fourier-domain optical coherence tomography. *Journal of Glaucoma.* 2013; 22 (6): 447–55. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182894a16
25. Hermsdorf D., Husain D. Effect of prostaglandin analogue use on the development of cystoid macular edema after phacoemulsification using STROBE statement methodology. *J. Cataract Refract Surg.* 2017 Apr; 43 (4): 564–9. doi: 10.1016/j.jcrs.2017.03.005
26. Parentin F. Granulomatous anterior uveitis associated with bimatoprost: a case report. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2003; 11: 67–71. doi.org/10.1076/ocii.11.1.67.15580
27. Lima M.C., Paranhos Jr.A., Salim S., et al. Visually significant cystoid macular edema in pseudo-phakic and aphakic patients with glaucoma receiving latanoprost. *J. Glaucoma.* 2000; 9: 317–21. doi.org/10.1097/00061198-200008000-00006
28. Linden C., Nuija E., Alm A. Effects on IOP restoration and blood-aqueous barrier after long-term treatment with latanoprost in open angle glaucoma and ocular hypertension. *Br. J. Ophthalmol.* 1997; 81: 370–2. doi.org/10.1136/bjo.81.5.370
29. Martin E., Martinez-de-la-Casa J.M., Garcia-Feijoo J., et al. A 6-month assessment of bimatoprost 0.03 % vs timolol maleate 0.5 %: hypotensive efficacy, macular thickness and flare in ocular-hypertensive and glaucoma patients. *Eye (Lond).* 2007. 21: 164–8. doi.org/10.1038/sj.eye.6702149
30. Furuichi M., Chiba T., Abe K., et al. Cystoid macular edema associated with topical latanoprost in glaucomatous eyes with a normally functioning blood-ocular barrier. *J. Glaucoma.* 2001; 10: 233–6. doi.org/10.1097/00061198-200106000-00016
31. Stevens A.M., Kestelyn P.A., De Bacquer D., Kestelyn P.G. Benzalkonium chloride induces anterior chamber inflammation in previously untreated patients with ocular hypertension as measured by flare meter: a randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90: e221–e224. doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.02338.x

32. Nakatani Y., Higashide T., Ohkubo S., et al. Evaluation of macular thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness for detection of early glaucoma using spectral domain optical coherence tomography. *Glaucoma*. 2011; 20: 252–9. doi.org/10.1097/ijg.0b013e3181e079ed

33. Huang J.Y., Pekmezci M., Mesiwala N., Kao A., Lin S. Diagnostic power of optic disc morphology, peripapillary retinal nerve fiber layer thickness, and macular inner retinal layer thickness in glaucoma diagnosis with Fourier-domain optical coherence tomography. *J Glaucoma*. 2011; 20: 87–95. doi.org/10.1097/ijg.0b013e3181d787b6

Поступила: 13.09.2017

Impact of tafluprost and tafluprost/timolol on the thickness of the retina in the macular area

N.I. Kuryшева — Dr. Med. Sci., Professor, head of consultative and diagnostic department

E.V. Polunina — Dr. Med. Sci., assistant professor

D.D. Arzhukhanov — resident of the department of ophthalmology

A.M. Tkhamadokova — resident of the department of ophthalmology

A.I. Burnazyan Ophthalmological Center, Ophthalmological Department of the Institute of Improvement of Professional Skills, 15, Gamalei St., Moscow, 123098, Russia
e-natalia@list.ru

Prostaglandin analogues (PAs) are the drugs of choice in the treatment of primary open-angle glaucoma (POAG). However, they have pro-inflammatory properties and may cause macular edema. Tafluprost is the first PA to be free of preservatives. The efficacy and safety of tafluprost, as well as that of tafluprost/timolol fixed combination (FC), was demonstrated in randomized multicenter trials. However, there are no literary data concerning the effect of tafluprost and its FC on the thickness of the macula. **Purpose.** To assess the effect of tafluprost and tafluprost/timolol on the retinal thickness in the macular area in patients with POAG. **Material and methods.** The retinal thickness (RT) was measured with an interval of a week in 36 patients (36 eyes) with a newly diagnosed initial stage of POAG, 12 of whom were prescribed tafluprost, 12 patients received tafluprost/timolol FC, and 12 eyes represented the control group (no drugs were prescribed). The measurements were performed in the macular area using a spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) by means of the RVue xR Avanti with the AngioVue OCT angiography function. The change in the intraocular pressure (IOP) and RT from the inner limiting membrane (ILM) to the inner plexiform layer (inner retina) and to the pigment epithelium (PE) in fovea and parafovea in total and by sectors were estimated by comparing paired repeated observations using the median growth analysis. **Results.** In the tafluprost group, a 19.4 % IOP decrease was revealed and in the tafluprost/timolol group the decrease achieved 43 % with respect to the reference level. In patients receiving tafluprost, an increase in the RT in parafovea was noted: median growth 2 μm ($p = 0.035$); and in patients receiving tafluprost/timolol — in the inner layers of parafovea: median growth 3 μm ($p = 0.031$), and its inferior half: median growth 2.5 μm ($p = 0.023$). These changes were obtained in 10 patients out of 12 in each treated group. In untreated patients, the RT remained unchanged. The visual acuity did not change in any group of patients. **Conclusions.** In patients with glaucoma, a thickening of both the inner layers and the entire macular retina occurred within a week after treating with tafluprost or its FC, leaving no clinical manifestation. This fact should be taken into account in patients likely to develop macular edema.

Keywords: macula thickness, primary open-angle glaucoma, SD-OCT, prostaglandin analogs

For citation: Kuryшева N.I., Polunina E.V., Arzhukhanov D.D., Tkhamadokova A.M. Impact of tafluprost and tafluprost/timolol on the thickness of the retina in the macular area. *Russian ophthalmological journal*. 2019; 12 (1): 18–24 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-18-24

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

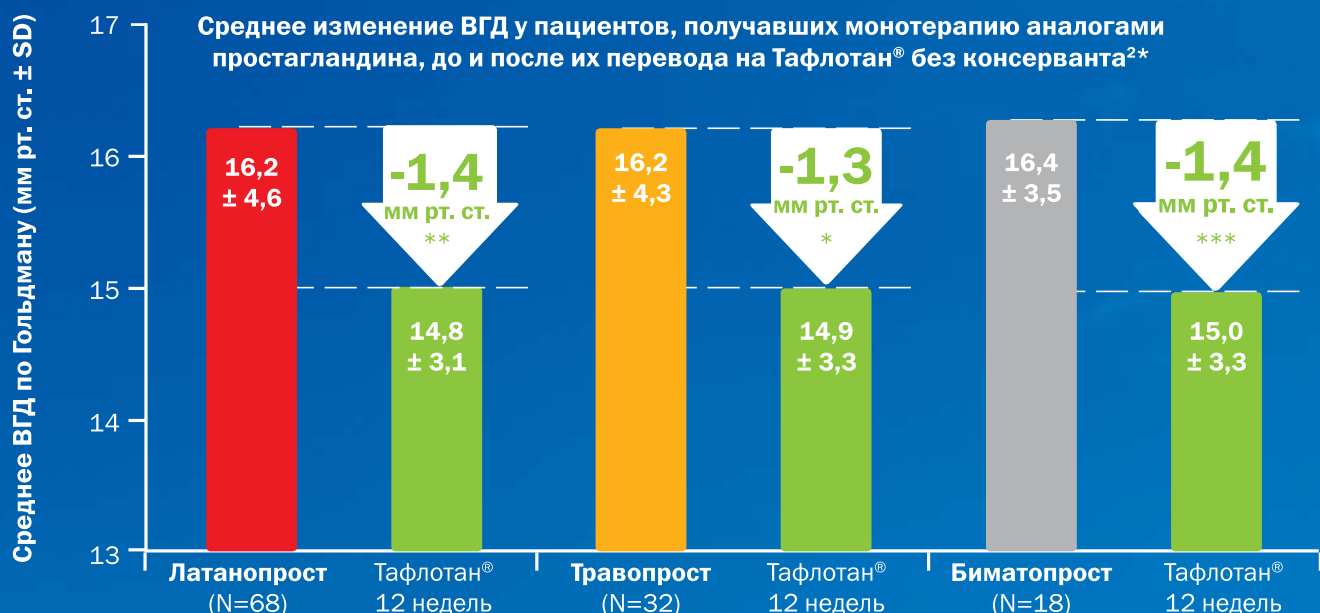
Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Для контактов: Наталия Ивановна Курышева
E-mail: e-natalia@list.ru



**КАЖДЫЙ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ
1 ММ РТ. СТ. УВЕЛИЧИВАЕТ
РИСК ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
ГЛАУКОМЫ НА 19%¹**

ПЕРЕВОД ПАЦИЕНТОВ С АПГ НА ТАФЛОТАН® ДОПОЛНИТЕЛЬНО СНИЖАЕТ ВГД (к 12 неделе)²



*P < 0,05, **P < 0,001, ***P = 0,252

Неинтервенционное проспективное многоцентровое обсервационное открытое исследование – 118 пациентов

ВГД – внутриглазное давление, SD, standard deviation – стандартное отклонение, АПГ – аналоги простагландинов

*График адаптирован из Hommer A and Kimmich F. Switching patients from preserved prostaglandin-analog monotherapy to preservative-free tafluprost. Clinical Ophthalmology. 2011;5:623-631

Краткая инструкция по применению

Регистрационный номер: ЛП-002287. **Торговое название:** Тафлотан®. **Международное непатентованное название:** Тафлупропт. **Лекарственная форма:** Капли глазные. **Фармакотерапевтическая группа:** Противоглаукомные препараты и миотики, аналоги простагландина. **Механизм действия.** Тафлупропт – фторированный аналог простагландина F_{2α}. Кислота тафлупропта, являясь его биологически активным метаболитом, обладает высокой активностью и селективностью в отношении FP-простаноидного рецептора человека. Сродство кислоты тафлупропта к FP-рецептору в 12 раз выше, чем сродство латанопроста. Фармакодинамические исследования на обезьянах показали, что тафлупропт снижает внутриглазное давление, усиливая увеосклеральный отток водянистой влаги. **Показания к применению:** Для снижения повышенного внутриглазного давления у пациентов с открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией. В качестве монотерапии у пациентов: которым показаны глазные капли, не содержащие консерванта; с недостаточной реакцией на препараты первой линии терапии; не переносящих препараты первой линии или имеющих противопоказания к этим препаратам. В качестве дополнительной терапии к бета-блокаторам. Тафлупропт предназначен для пациентов старше 18 лет. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к компонентам препарата. **Беременность, лактация и фертильность:** Женщины с детородным потенциалом/контрацепция. Женщинам с детородным потенциалом не следует применять Тафлотан®, если они не используют адекватные средства контрацепции. **Беременность.** Нет достаточных данных о применении тафлупропта у беременных женщин. Тафлупропт может оказывать неблагоприятное фармакологическое воздействие на течение беременности и/или на плод/новорожденного ребенка. Исследования на животных продемонстрировали токсическое воздействие на репродуктивную систему. В связи с этим Тафлотан® не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда нет других вариантов лечения. **Кормление грудью.** Неизвестно, проникает ли тафлупропт или его метаболиты в грудное молоко человека. В исследовании на крысах была установлена экскреция тафлупропта в грудное молоко после местного применения. Поэтому Тафлотан® не следует применять в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза – одна капля лекарственного препарата Тафлотан® в конъюнктивальный мешок пораженного глаза (глаз) один раз в день, вечером. Дозу следует инстиллировать строго один раз в день, так как более частое применение может уменьшить эффект снижения внутриглазного давления. **Побочное действие.** В клинических исследованиях свыше 1400 пациентов были пролечены тафлупроптом с консервантом – или в качестве монотерапии, или в качестве дополнительного препарата к лечению тимололом, 0,5%. Наиболее часто выявляемым побочным эффектом, связанным с лечением, была конъюнктивальная инъекция. Она отмечалась примерно у 13% пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях тафлупропта в Европе и США. В большинстве случаев конъюнктивальная инъекция была умеренной, и привела к прекращению лечения в среднем у 0,4% пациентов. В 3-месячном исследовании III фазы, в США при сравнении, состава тафлупропта 0,0015% без консерванта, с тимололом, также без консерванта, конъюнктивальная инъекция отмечалась у 4,1% (13/320) пациентов, получавших тафлупропт. **Перед применением препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом!** Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: Московское представительство компании «АО Сантен», Нижний Сусальный переулок, д. 5, стр. 19, офис 402, г. Москва, Россия 105064, тел. представительства: + 7 (495) 980-80-79; тел. горячей линии: + 7 (499) 677-60-85 (для сообщений о побочных эффектах и запроса медицинской информации профессионалами здравоохранения) адрес электронной почты: medinfo@santen.ru

Ссылки:

1. Balwantray C, Chauhan, Frederick S, Mikelberg, et al. Canadian Glaucoma Study Arch Ophthalmol. 2008;126(8):1030–1036.
2. Hommer A and Kimmich F. Switching patients from preserved prostaglandin-analog monotherapy to preservative-free tafluprost. Clinical Ophthalmology. 2011;5:623–631.

ООО «САНТЕН»: Россия, 105064, Москва, Нижний Сусальный пер., д. 5, стр. 19, офис 402, +7 (495) 980 8079. www.santen.com

Santen
A Clear Vision For Life

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Оценка толщины хориоидеи и других анатомо-оптических параметров глаза в ранние сроки после ортокератологической коррекции миопии

С.В. Милаш — научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Е.П. Тарутта — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

М.В. Епишина — канд. мед. наук, врач отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Г.А. Маркосян — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

К.А. Рамазанова — канд. мед. наук, заведующая отделением ультразвуковой диагностики

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России,
105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

Цель работы — оценка субфовеолярной толщины хориоидеи (ТХ) и других анатомо-оптических параметров глаза в ранние сроки после ортокератологической коррекции миопии. **Материал и методы.** Исследование проведено на 40 глазах 20 пациентов (этнических европейцев, Caucasian) с миопией средней степени. Основную группу составили 10 детей в возрасте $11,00 \pm 2,26$ года с миопией $-4,50 \pm 1,03$ дптр, которые были обследованы до и через 3 нед после коррекции ортокератологическими линзами (ОК-линзами) ESA-DL (Dr Lens Техно, Россия). Контрольную группу составили 10 пациентов (20 глаз) в возрасте $11,60 \pm 1,17$ года с миопией $-3,84 \pm 1,12$ дптр, использующие в качестве коррекции монофокальные очки. Исследование ТХ проводили на оптическом когерентном томографе (ОКТ) RS-3000 Advance (Nidek, Япония), передне-задней оси глаза (ПЗО), периферической длины глаза (ПДГ), глубины передней камеры (ГПК) — на оптическом биометре IOL Master 500 (Carl Zeiss, Германия), центральной толщины роговицы (ЦТР), толщины эпителия (ТЭ) и толщины стромы (ТС) роговицы — на ОКТ Avanti Rтvие XR (Ортоvue, США). **Результаты.** Через 3 нед ношения ОК-линз субфовеолярная ТХ увеличилась на $24,25 \pm 19,00$ мкм по сравнению с изменениями в группе контроля ($p < 0,001$). В основной группе выявлена заметная отрицательная корреляция изменений ПЗО и ТХ ($r = -0,48$), а также снижение ЦТР (на $14,60 \pm 2,54$ мкм). Основной вклад в достоверное изменение ЦТР под действием ОК-линз внес эпителий, толщина которого изменилась на $12,70 \pm 1,58$ мкм (22,6 %) по сравнению с исходными данными ($p < 0,001$) и изменением в группе контроля ($p < 0,001$). Корреляция уменьшения ПЗО с уменьшением ЦТР оказалась слабой: $r = 0,16$. ГПК, ПДГ и ТС достоверно не изменились ($p > 0,05$). **Заключение.** В ранние сроки после ОК-коррекции субфовеолярная ТХ увеличивается. При контроле роста глаза у пациентов с ночными линзами нужно учитывать влияние сосудистой оболочки на результаты измерения ПЗО глаза.

Ключевые слова: миопия, ортокератология, эпителий роговицы, дефокус, периферическая длина глаза, хориоидея, толщина хориоидеи.

Для цитирования: Милаш С.В., Тарутта Е.П., Епишина М.В., Маркосян Г.А., Рамазанова К.А. Оценка толщины хориоидеи и других анатомо-оптических параметров глаза в ранние сроки после ортокератологической коррекции миопии. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (1): 26-33. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-26-33

В последнее время показана немаловажная роль сосудистой оболочки в процессе рефрактогенеза, заключающаяся в оптически ориентированном изменении толщины хориоидеи (ТХ) и высвобождении факторов роста, являющихся частью каскада сигналов от сетчатки к склере [1, 2]. Это убедительно продемонстрировано на многочисленных экспериментальных моделях — животных с лениндуцированным дефокусом [3–6]. Глаза молодых животных различных видов компенсаторно реагировали на знак расфокусировки с помощью двух механизмов: путем изменения ТХ и ремоделирования склерального матрикса. Изменение ТХ предшествовало изменению роста глаза. Миопический дефокус вызывал утолщение хориоидеи уже в первые минуты наведения дефокуса и замедление роста глаза при долгосрочном воздействии. Гиперметропический дефокус, наоборот, вызывал истончение хориоидеи в раннем периоде и ускорял рост глаза [7]. Подобный компенсаторный (с целью уменьшения расфокусировки изображения на сетчатке) механизм изменения ТХ в сторону фокальной плоскости впервые был продемонстрирован J. Wallman и соавт. [5, 8] в эксперименте на цыплятах и многими называется «хориоидальной аккомодацией».

Аналогичные эксперименты с наведением дефокуса различного знака с помощью очков и контактных линз были проведены и у людей, в том числе у детей, но в гораздо меньшем объеме [9–11]. Изменения хориоидеи и аксиальной длины глаза носили противоположный характер. Миопическая дефокусировка у людей вызывала увеличение ТХ и укорочение передне-задней оси (ПЗО) глаза, а гиперметропическая дефокусировка уменьшала ТХ и увеличивала ПЗО. R. Chakraborty и соавт. [12, 13] продемонстрировали, что индукция монокулярной миопической и гиперметропической дефокусировки способна нарушать суточные ритмы изменения осевой длины и ТХ глаз человека по амплитуде и по времени.

В клинической практике значительный миопический периферический дефокус проще всего создать с помощью ортокератологической (ОК) коррекции посредством изменения профиля роговицы [14]. Именно дефокусу отводят главную роль в процессе торможения роста глаза у детей с прогрессирующей близорукостью на фоне коррекции ночными линзами [15]. В исследованиях разных авторов показано преимущество ОК-линз в профилактике прогрессирования миопии по сравнению с группой контроля в монофокальных очках или контактных линзах [16–18]. В литературе имеются 3 работы, целью которых было изучение в динамике изменение ТХ у детей, пользующихся ОК-линзами, с противоположными выводами. D. Gardner и соавт. [19] не обнаружили долгосрочных изменений ТХ в течение 9 мес использования ОК-линз у детей с близорукостью слабой и средней степени, несмотря на наличие значительного

периферического миопического дефокуса. Напротив, в двух последующих исследованиях у китайских детей было показано увеличение ТХ на фоне использования ОК-линз по сравнению с группой контроля, носившей монофокальные очки [20, 21].

ЦЕЛЬЮ нашей работы явилась оценка ТХ, ПЗО, периферической длины глаза (ПДГ), центральной толщины роговицы (ЦТР), толщины эпителия (ТЭ), толщины стромы (ТС) роговицы и глубины передней камеры (ГПК) у детей (этнических европейцев) до и в ранние сроки после ОК-коррекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено у 20 пациентов (40 глаз) с миопией средней степени. Основную группу составили 10 пациентов в возрасте $11,00 \pm 2,26$ года с миопией $-4,5 \pm 1,03$ дптр, которые были обследованы до и через 3 нед после коррекции ОК-линзами ESA-DL (Dr Lens Tehno, Russia). Пациенты носили линзы каждую ночь во время сна, не менее 8 ч. Исследования ТХ и других анатомо-оптических параметров глаза проводились именно в этот срок наблюдения (3 нед), так как именно этот период является средним сроком подбора ночных линз. Контрольную группу составили 10 пациентов (20 глаз) в возрасте $11,60 \pm 1,17$ года с миопией $-3,84 \pm 1,12$ дптр, использующих в качестве коррекции монофокальные очки. В основной и контрольной группе все дети были этническими европейцами (Caucasian).

Всем пациентам проводили исследование ТХ, ПЗО, ПДГ, ГПК, ЦТР, ТЭ и ТС роговицы.

Толщину сосудистой оболочки измеряли на спектральном оптическом когерентном томографе (ОКТ) RS-3000 Advance (Nidek, Япония) (рис. 1). Исследования проводились строго с 10:00 до 11:00 утра и до применения мидриатиков для исключения влияния на результаты измерения суточных

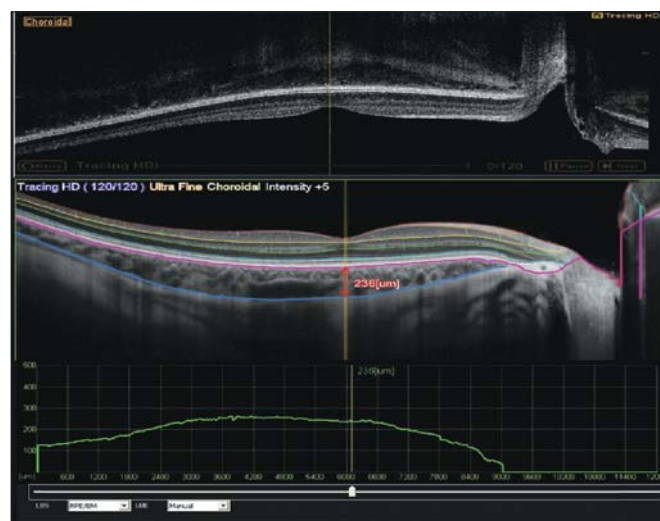


Рис. 1. Измерение толщины хориоидеи.
Fig. 1. Measurement of choroidal thickness.

(циркадных) ритмов изменения ТХ и фармакологических агентов, соответственно [12, 13, 22]. Изображения были получены с использованием протокола сканирования Macula line в режиме Choroidal (т. е. перевернутое изображение с фокусом на хориосклеральный интерфейс) с настройками Ultrafine (получение изображений высокого разрешения за счет скорости сканирования) — 120 усредненных сканов. Далее автоматически определялась внутренняя граница сосудистой оболочки и пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) (граница между ПЭС и мембраной Бруха). Наружная граница определялась мануально с использованием программного обеспечения прибора, с получением профиля ТХ в исследуемой зоне. Субфовеолярная ТХ (мкм) измерялась мануально как длина перпендикуляра между комплексом ПЭС/мембрана Бруха и внутренним краем склеры (хориосклеральный интерфейс).

ПЗО, ПДГ и ГПК измерялись с помощью частично когерентной интерферометрии на оптическом биометре IOL Master 500 (Carl Zeiss, Германия). ПЗО измерялась от передней поверхности (эпителия) роговицы до ПЭС. ГПК измерялась от передней поверхности (эпителия) роговицы до передней поверхности хрусталика. Методика измерения ПДГ описана нами в работе [23].

ЦТР, центральную ТЭ и центральную ТС автоматически измеряли с помощью спектрального ОКТ Avanti Rtvue XR (Optovue Inc., Fremont, CA, США), скорость сканирования — 70 000/А-сканов в секунду, длина волны — 840 ± 10 нм. Для исследования использовали роговичный адаптер (corneal lens adapter).

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа Biostatistics 6.0 for Windows (Statsoft Inc., USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мы провели динамическое (продольное) контролируемое исследование анатомо-оптических параметров глаз в ранние сроки после коррекции ОК-линзами (таблица).

В основной группе в 100 % глаз ПЗО укоротилась на 0,02–0,12 мм, в среднем на $0,08 \pm 0,03$ мм. В группе контроля ПЗО в среднем увеличилась на $0,02 \pm 0,05$ мм: в 45 % глаз увеличилась, в 20 % стала короче и в 35 % не изменилась. Тенденция к увеличению ПЗО в контрольной группе может быть связана с возможной прогрессией миопии у части пациентов. При сравнении изменений ПЗО в двух группах получена достоверная разница ($p < 0,001$). В работе Z. Chen и соавт. [20] через 3 нед ОК-коррекции

Таблица. Динамика анатомо-оптических параметров до и через 3 нед ОК-коррекции

Table 1. The dynamics of anatomical and optical parameters before and after 3 weeks of correction by orthokeratologic lenses

Параметр Parameter	ТХ, мкм Choroid thickness, μm		ПЗО, мм AL, mm		ГПК, мм ACD, mm		ЦТР, мкм CCT, μm		ТЭ в центре, мкм Central epithelial thickness, μm		ТС в центре, мкм Central stromal thickness, μm	
	основная группа main group	группа контроля control group	основная группа main group	группа контроля control group	основная группа main group	группа контроля control group	основная группа main group	группа контроля control group	основная группа main group	группа контроля control group	основная группа main group	группа контроля control group
До подбора ОК-линз Before OC-lens fitting	263,35 $\pm$ 47,00	280,5 $\pm$ 38,0	25,16 $\pm$ 0,70	24,54 $\pm$ 0,74	3,84 $\pm$ 0,21	3,59 $\pm$ 0,21	539,20 $\pm$ 42,99	544,40 $\pm$ 15,51	56,20 $\pm$ 3,75	54,10 $\pm$ 2,26	483,70 $\pm$ 43,26	490,3 $\pm$ 14,9
Через 3 нед после подбора ОК-линз 3 weeks after OC-lens fitting	287,6 $\pm$ 48,0	278,9 $\pm$ 36,0	25,08 $\pm$ 0,70	24,56 $\pm$ 0,80	3,82 $\pm$ 0,22	3,58 $\pm$ 0,20	524,60 $\pm$ 43,34	545,1 $\pm$ 15,5	43,5 $\pm$ 2,9	55,20 $\pm$ 2,18	481,80 $\pm$ 43,21	489,9 $\pm$ 13,7
Разница Difference	24,25 $\pm$ 19,00	-1,6 $\pm$ 7,0	-0,08 $\pm$ 0,03	0,02 $\pm$ 0,05	-0,02 $\pm$ 0,05	-0,01 $\pm$ 0,03	14,60 $\pm$ 2,54	0,70 $\pm$ 2,61	-12,70 $\pm$ 1,58	1,10 $\pm$ 1,26	-1,90 $\pm$ 2,38	-0,4 $\pm$ 2,6
Статистическая значимость (p) различий основной и контрольной группы Statistical significance (p) when comparing the difference in the main and control group	0,001		0,001		0,45		0,001		0,001		0,0646	

похожая тенденция к уменьшению осевой длины наблюдалась в 49 % глаз (19/39) и в 32 % глаз — в группе контроля (12/38). Уменьшение аксиальной длины глаза у детей в начале ношения ОК-линз ранее было отмечено Н. Swarbrick и соавт. [24], которые связывали это с уменьшением толщины роговицы в центре в сочетании с увеличением толщины сосудистой оболочки.

Данные исследования ПДГ в динамике у пациентов на фоне ОК-коррекции представлены на рисунке 2. Во всех исследуемых точках в 15 и 30 градусах к виску (Т) и к носу (N) от центра ПДГ статически не изменилась, отмечена лишь тенденция к уменьшению длины в 15° в группе ОК-линз. До ношения линз контур сетчатки, как в основной, так и в контрольной группе, имел типичную форму вытянутого эллипсоида, соответствующую миопии средней степени: во всех периферических точках выявлен гиперметропический дефокус, т. е. ПДГ была короче, чем ПЗО. Через 3 нед в основной группе в N15° отмечалась относительная периферическая эметропия, при которой ПЗО = ПДГ (в 12 глазах отмечен миопический дефокус, в 8 глазах — гиперметропический дефокус) за счет относительно большего укорочения ПЗО в центре, чем в N15°, в остальных точках сохранялась относительная периферическая гиперметропия.

ГПК через 3 нед статистически не отличалась между двумя группами ($p = 0,45$). В основной и контрольной группах была тенденция к уменьшению ГПК на $0,02 \pm 0,05$ и $0,01 \pm 0,03$ мм соответственно. Первые работы, посвященные механизму развития рефракционного эффекта ночных линз, предполагали возможный прогиб роговицы под действием линз [25], который мог привести к уменьшению ГПК. Однако, как и в нашей работе, последующие исследования не нашли достоверных изменений в ГПК на

фоне использования линз обратной геометрии [26]. Большую тенденцию к уменьшению ГПК в группе ОК-линз частично можно объяснить уменьшением толщины роговицы, измерение в нашем исследовании выполнялось от передней поверхности роговицы до передней поверхности хрусталика.

В группе ОК-линз ЦТР уменьшилась на $14,60 \pm 2,54$ мкм, высоко достоверно отличаясь от изменений в группе контроля — $0,70 \pm 2,61$ мкм ($p = 0,001$). Определяющий вклад в изменение ЦТР под действием линз внес эпителий, изменившийся в центре на 22,6 % по сравнению с исходными данными. В основной группе ТЭ уменьшилась на $12,70 \pm 1,58$ мкм, а в контрольной увеличилась на $1,10 \pm 1,26$ мкм, разница между изменениями в группах высоко достоверна ($p = 0,001$). Уменьшение ТЭ в центральной зоне роговицы в ранние сроки после ОК-коррекции было показано в предыдущих исследованиях с помощью различных методов измерения. Изменения профиля ТЭ были эквивалентны изменению топографии роговицы (на тангенциальной карте): уменьшение ТЭ и уплощение роговицы в центре и увеличение ТЭ и «укручение» в виде кольца парацентральных отделов роговицы [27]. Именно изменение эпителия в центре и парацентральных отделах вносит решающий вклад в развитие рефракционного эффекта ОК-линз, а также позволяет индуцировать значительный миопический периферический дефокус.

ТС в центральной зоне достоверно не изменилась: в основной группе уменьшилась на $1,90 \pm 2,38$ мкм, а в контрольной группе — на $0,4 \pm 2,6$ мкм ($p = 0,065$). В работе П.Г. Нагорского и соавт. [28], выполненной с помощью мануальных измерений на ОКТ переднего отрезка, также не выявлено достоверных изменений ТС в центральной зоне через 1, 6 и 18 мес ношения ОК-линз.

Изменения ЦТР, ТЭ и ТС у пациентов в контрольной группе были незначительными и носили случайный характер.

Субфовеолярная толщина сосудистой оболочки на фоне коррекции ночными линзами увеличилась в 17 (85 %) глазах в среднем на $24,25 \pm 19$ мкм, что составляет 9,2 % от исходной толщины, что достоверно отличается от изменений сосудистой оболочки в группе контроля ($p = 0,001$), где ТХ уменьшилась на $1,6 \pm 7,0$ мкм. В основной группе в 11 (55 %) глазах ТХ увеличилась более чем на 24 мкм (от 24 до 57 мкм). Максимальное увеличение составило 57 мкм (рис. 3). В 3 (15 %) глазах ТХ не изменилась. Выявленное нами увеличение ТХ под действием ОК-линз является максимальным среди опубликованных данных. В пилотной работе D. Gardner и соавт. [19] не было обнаружено увеличения ТХ у детей $13,61 \pm 1,25$ года через 1, 3, 6 и 9 мес использования ОК-линз. Однако свои исследования авторы проводили без сравнения с группой контроля и на ОКТ без функции Enhanced Depth Imaging (EDI — изображения

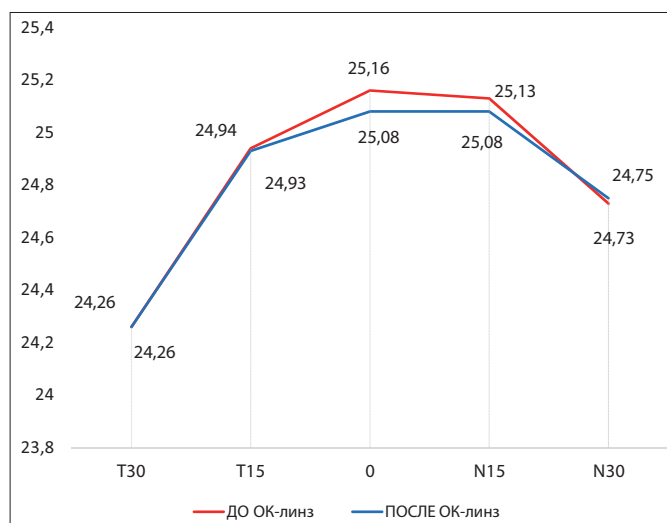


Рис. 2. Контур сетчатки (мм) до и после 3 нед ношения ОК-линз. Во всех исследованных точках разница недостоверна, $p > 0,05$.

Fig. 2. Retinal contour (mm) before and after 3 weeks of wearing OK lenses. In all points studied, the difference is not significant, $p > 0,05$.

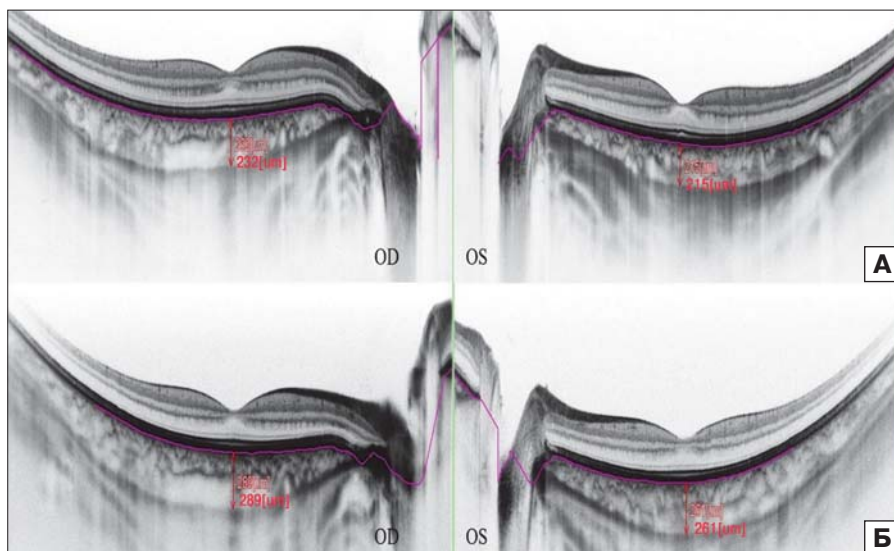


Рис. 3. Изменение толщины сосудистой оболочки до (А) и через 3 нед после (Б) коррекции ОК-линзами. Разница для OD составила 57 мкм, для OS — 46 мкм.

Fig. 3. Changes in the choroidal thickness before (A) and 3 weeks after (B) the OC-lens correction. The difference for OD was 57 μm , for OS — 46 μm .

с повышенной глубиной), что могло повлиять на результаты измерения. В последующих исследованиях, выполненных у китайских детей ($10,6 \pm 2,5$ и $12,31 \pm 1,71$ года) на современных спектральных ОКТ с функцией EDI, ТХ достоверно увеличивалась при сравнении с группой контроля. В работе Z. Chen и соавт. [20] сосудистая оболочка увеличилась на 21,8 мкм после 3 нед лечения ОК-линзами (измерения, как и в нашей работе, проводились на ОКТ RS-3000 Nidek), а в работе Z. Li и соавт. [21] через месяц ТХ увеличилась на 15,78 мкм (измерения проводили на ОКТ Spectralis Heidelberg Engineering). Ранее была замечена разница в реакции хориоидеи в ответ на дефокус между людьми разного возраста и этнического происхождения, что может объяснить максимальное увеличение ТХ в нашей работе (все дети были этническими европейцами) по сравнению с данными литературы. Например, миопический дефокус вызывал значительно большее утолщение хориоидеи у взрослых из Европы [12] и Азии [10], чем у детей из Азии [11], а гиперметропический дефокус одинаковой силы вызывал более выраженное истончение хориоидеи у китайских школьников [11], чем у взрослых европейцев [13], но менее значительное, чем у взрослых из Восточной Азии [10]. Другим объяснением значительно большего увеличения ТХ в нашей работе может служить исходно более высокий сферэквивалент (СЭ) рефракции (в работе Z. Li и соавт. [21] $\text{СЭ} = -3,16 \pm 0,85$ дптр, в работе Z. Chen и соавт. [20] $\text{СЭ} = -2,90 \pm 1,08$ дптр) и, как следствие, больший миопический периферический дефокус, индуцированный ОК-воздействием.

Точный механизм, лежащий в основе изменения ТХ под действием дефокуса, неизвестен. Существует несколько гипотез: изменение проницаемости капилляров, синтез осмотических молекул (протеогликанов), изменение тока жидкости через ПЭС и изменение тонуса несосудистых гладкомышечных клеток в строме хориоидеи [1]. В работе Z. Li и

соавт. [21] было отмечено не только увеличение толщины всей сосудистой, но и увеличение толщины слоя крупных сосудов хориоидеи (слоя Галлера). Авторы предполагают, что ночные линзы, индуцируя миопический дефокус, «расслабляют» крупные сосуды хориоидеи, тем самым увеличивая приток крови, который вызывает утолщение всей сосудистой. Физиологический механизм расширения сосудов хориоидеи пока до конца не ясен, но хорошо укладывается в доказанный экспериментально эффект хориоидальной аккомодации [1, 5, 8].

Экспериментальные исследования на животных и продольные исследования ТХ у человека показывают взаимосвязь между ростом глаза и ТХ. Продольное исследование S. Read и соавт. [29] показало: более медленный рост ПЗО сопровождался большим возрастным увеличением субфовеолярной ТХ с течением времени, и наоборот, высокая скорость аксиального роста глаза была связана с меньшим утолщением или даже истончением хориоидеи. M. Fontaine и соавт. [30] выдвигают гипотезу, согласно которой более тонкая хориоидея может предсказать начало близорукости или ее прогрессию. Ранее в экспериментальном исследовании D. Nickla и соавт. [31] пришли к аналогичному выводу, что ТХ может предсказать темпы роста глаза цыпленка. Глаза с более тонкой сосудистой оболочкой росли быстрее, чем глаза с более толстой. С учетом этих выводов можно предположить, что увеличение толщины сосудистой оболочки может играть определенную роль в механизмах антимиопического действия ночных линз. Дальнейшие крупномасштабные продольные исследования необходимы для установления взаимосвязи темпов прогрессирования миопии и хориоидального ответа на миопический дефокус, индуцированный ОК-линзами.

ПЗО в нашем исследовании измерялась от передней поверхности роговицы до ПЭС. С учетом уменьшения ЦТР и увеличения ТХ, что приводит к

сдвигу ПЭС кпереди, логично предположить, что подобные изменения будут влиять на результаты измерения осевой длины. Мы провели корреляционный анализ изменения ПЗО с изменением толщины сосудистой оболочки и изменением ЦТР (рис. 4). Обнаружена заметная отрицательная корреляция уменьшения ПЗО и увеличения ТХ с коэффициентом корреляции $r = -0,48$, т. е. чем значительней укорачивается ПЗО, тем больше утолщается хориоидея. Аналогичную корреляционную связь через 3–4 нед ношения ОК-линз обнаружили Z. Chen и соавт. [20] ($r = -0,351$) и Z. Li и соавт. [21] ($r = -0,637$). Корреляция уменьшения ПЗО с уменьшением ЦТР показала слабую связь: $r = 0,16$.

Изменение сосудистой оболочки после 3 нед коррекции ночными линзами внесло максимальный вклад — 30 % (24,25 мкм) в уменьшение ПЗО (80 мкм), в отличие от ЦТР — 18 % (14,6 мкм). Для контроля (оценки) прогрессирования миопии на фоне коррекции ОК-линзами обычно используют сравнение данных оптической биометрии (ПЗО) до подбора ночных линз с последующими измерениями. Во избежание недооценки прогрессии близорукости, учитывая влияние хориоидеи и возможное влияние других параметров на определение ПЗО глаза, контрольную биометрию целесообразнее делать после окончательного подбора линз.

Другими словами, степень прогрессии миопии следует определять исходя из данных биометрии, проведенной не до подбора ОК-линз, а после него, обычно через 3–4 нед их ношения.

ВЫВОДЫ

1. В ранние сроки после ОК-коррекции ТХ увеличивается. Хориоидальный ответ на периферический миопический дефокус, выявленный в нашей работе, был выше, чем фиксированный другими авторами.

2. Укорочение ПЗО в ранние сроки после ОК-коррекции может быть связано с сосудистой оболочкой. Коэффициент корреляции показал заметную отрицательную связь укорочения ПЗО и увеличения ТХ.

3. При контроле роста глаза у пациентов, использующих ночные линзы, нужно учитывать влияние сосудистой оболочки на результаты измерения ПЗО глаза и определять степень прогрессии, сравнивая с данными биометрии не до подбора линз, а сразу после него.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Литература/References

1. Nickla D.L., Wallman J. The multifunctional choroid. *Progress in retinal and eye research*. 2010; 29 (2): 144–68. <http://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2009.12.002>
2. Summers J.A. The choroid as a sclera growth regulator. *Exp. Eye. Res.* 2013; 114: 120–7 <http://doi.org/10.1016/j.exer.2013.03.008>
3. Troilo D., Nickla D., Wildsoet C. Choroidal thickness changes during altered eye growth and refractive state in a primate. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41: 1249–58.
4. Hung L.-F., Wallman J., Smith E. Vision-dependent changes in the choroidal thickness of Macaque monkeys. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41:1259–69.
5. Wildsoet C., Wallman J. Choroidal and scleral mechanisms of compensation for spectacle lenses in chicks. *Vision Res.* 1995; 35:1175–94. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(94\)00233-C](https://doi.org/10.1016/0042-6989(94)00233-C)
6. Howlett M., McFadden S. Spectacle lens compensation in the pigmented guinea pig. *Vision Res.* 2009; 49:219–27. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2008.10.008>
7. Zhu X., Park T.W., Winawer J., et al. In a matter of minutes, the eye can know which way to grow. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46: 2238–41. <https://doi.org/10.1167/iops.04-0956>
8. Wallman J., Wildsoet C., Xu A., et al. Moving the retina: choroidal modulation of refractive state. *Vision Res.* 1995; 35: 37–50. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(94\)E0049-Q](https://doi.org/10.1016/0042-6989(94)E0049-Q)

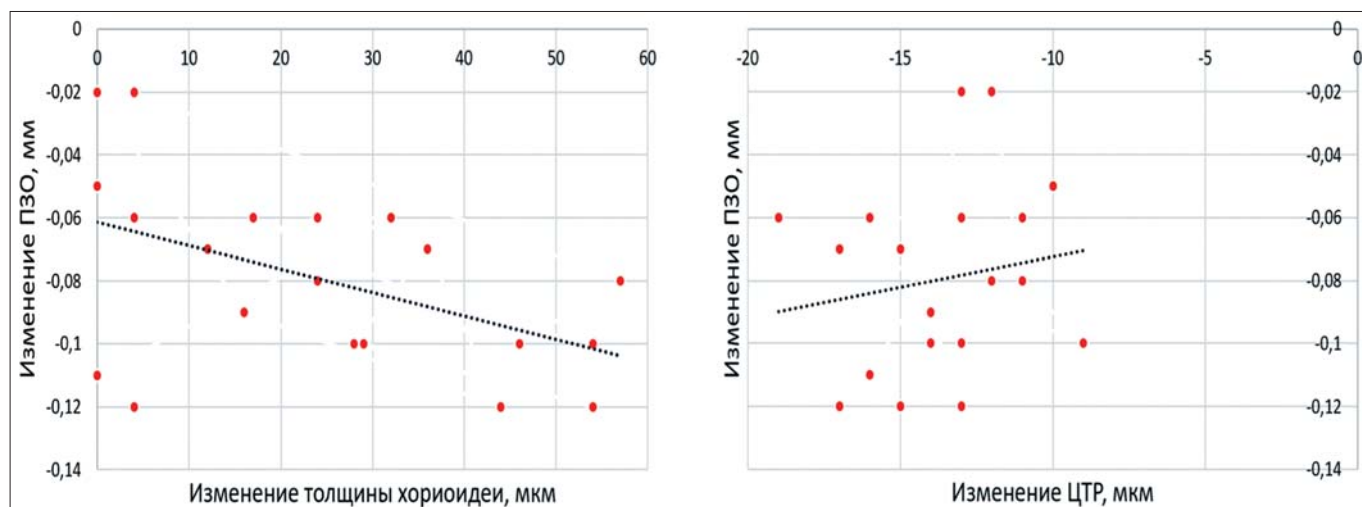


Рис. 4. Корреляция изменения толщины хориоидеи (мкм) и ЦТР (мкм) с изменением ПЗО (мм).

Fig. 4. Correlation of changes in the choroid thickness (μm), CCT (μm) with the change in AL (mm).

9. Read S.A., Collins M.J., Sander B. Human optical axial length and defocus. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51: 6262–9. <http://doi.org/10.1167/iovs.10-5457>
10. Chiang S.T., Phillips J.R., Backhouse S. Effect of retinal image defocus on the thickness of the human choroid. *Ophthalmic Physiol. Opt.* 2015; 35: 405–13. <http://doi.org/10.1111/opo.12218>
11. Wang D., Chun R.K.M., Liu M., et al. Optical defocus rapidly changes choroidal thickness in schoolchildren. *PLoS One*. 2016; 11 (8): e0161535. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0161535>
12. Chakraborty R., Read S.A., Collins M.J. Monocular myopic defocus and daily changes in axial length and choroidal thickness of human eyes. *Exp. Eye Res.* 2012; 103: 47–54. <http://doi.org/10.1016/j.exer.2012.08.002>
13. Chakraborty R., Read S.A., Collins M.J. Hyperopic defocus and diurnal changes in human choroid and axial length. *Optom. Vis. Sci.* 2013; 90 (11): 1187–98. <http://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000035>
14. Тарутта Е.П., Милаш С.В., Тарасова Н.А. и др. Индуцированный периферический дефокус и форма заднего полюса глаза на фоне ортокератологической коррекции миопии. *Российский офтальмологический журнал*. 2015; 8 (3): 52–6.
Tarutta E.P., Milash S.V., Tarasova N.A., et al. Induced peripheral defocus and the shape of the posterior eye pole in orthokeratological myopia correction. *Russian Ophthalmological Journal*. 2015; 8 (3): 52–6 (in Russian).
15. Тарутта Е.П., Вержанская Т.Ю. Возможные механизмы тормозящего влияния ортокератологических линз на прогрессирование миопии. *Российский офтальмологический журнал*. 2008; 1 (2): 26–30.
Tarutta E.P., Verzhanskaya T.Yu. Possible mechanisms of orthokeratological contact lenses inhibiting impact on myopia progression. *Russian Ophthalmological Journal*. 2008; 1 (2): 26–30 (in Russian).
16. Sun Y., Xu F., Zhang T., et al. Orthokeratology to control myopia progression: a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015; 10 (4): e0124535. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0124535>
17. Тарутта Е.П., Вержанская Т.Ю. Стабилизирующий эффект ортокератологической коррекции миопии (результаты десятилетнего наблюдения). *Вестник офтальмологии*. 2017; 1: 49–54. <http://doi.org/10.17116/engoftalma20171331-3>
Tarutta E.P., Verzhanskaya T.Yu. Stabilizing effect of orthokeratology lenses (ten-year follow-up results). *Vestnik oftal'mologii*. 2017; 1: 49–54 (in Russian). <http://doi.org/10.17116/engoftalma20171331-3>
18. Hiraoka T., Sekine Y., Okamoto F., Mihashi T., Oshika T. Safety and efficacy following 10-years of overnight orthokeratology for myopia control. *Ophthalmic. Physiol. Opt.* 2018; 38: 281–9. <https://doi.org/10.1111/opo.12460>
19. Gardner D.J., Walline J.J., Mutti D.O. Choroidal thickness and peripheral myopic defocus during orthokeratology. *Optom Vis Sci.* 2015; 92 (5): 579–88. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000573>
20. Chen Z., Xue F., Zhou J., Qu X., Zhou X. Effects of orthokeratology on choroidal thickness and axial length. *Optom. Vis. Sci.* 2016; 93 (9): 1064–71. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000894>
21. Li Z., Cui D., Hu Y., et al. Choroidal thickness and axial length changes in myopic children treated with orthokeratology. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2017; 40 (6): 417–23. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2017.09.010>
22. Öner V., Bulut A., Öter K. The effect of topical anti-muscarinic agents on subfoveal choroidal thickness in healthy adults. *Eye*. 2016; 30 (7): 925–8. <http://doi.org/10.1038/eye.2016.61>
23. Тарутта Е.П., Милаш С.В., Тарасова Н.А. и др. Периферическая рефракция и контур сетчатки у детей с миопией по результатам рефрактометрии и частично когерентной интерферометрии. *Вестник офтальмологии*. 2014; 6: 44–9.
Tarutta E.P., Milash S.V., Tarasova N.A., et al. Peripheral refraction and retinal contour in children with myopia by results of refractometry and partial coherence interferometry. *Vestnik oftal'mologii*. 2014; 6: 44–9 (in Russian).
24. Swarbrick H.A., Alharbi A., Watt K., Lum E., Kang P. Myopia control during orthokeratology lens wear in children using a novel study design. *Ophthalmology*. 2015; 122: 620–30. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.09.028>
25. Jessen G.N. Contact lenses as a therapeutic device. *Am. J. Optom. Arch. Am. Acad. Optom.* 1964; 41: 429–35.
26. Cheung S.W., Cho P. Long-term effect of orthokeratology on the anterior segment length. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2016; 4: 26–25. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2016.02.003>
27. Милаш С.В., Тарутта Е.П. Изменения толщины корнеального эпителия в ранние сроки после ортокератологической коррекции по данным спектральной оптической когерентной томографии. *Российский офтальмологический журнал*. 2017; 10 (3): 49–54. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-3-49-54>
Milash S.V., Tarutta E.P. Changes of corneal epithelial thickness at an early stage after orthokeratology lens correction according to Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Russian Ophthalmological Journal*. 2017; 10 (3): 49–54 (in Russian.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-3-49-54>
28. Нагорский П.Г., Белкина В.В., Глок М.А., Черных В.В. Состояние эпителия и стромы роговицы детей с миопией, использующих ортокератологические линзы (по данным оптической когерентной томографии). *Современная оптометрия*. 2012; 2: 18–27.
Nagorsky P.G., Belkina V.V., Glok M.A., Chernykh V.V. The state of epithelium and corneal stroma in children with myopia using orthokeratology lenses (according to data from optical coherence tomography). *Sovremennaja optometrija*. 2012; 2: 18–27 (in Russian).
29. Read S.A., Alonso-Caneiro D., Vincent S.J., Collins M.J. Longitudinal changes in choroidal thickness and eye growth in childhood. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56: 3103–12. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-16446>
30. Fontaine M., Gaucher, D., Sauer A., Speeg-Schatz C. Choroidal thickness and ametropia in children: a longitudinal study. *European journal of ophthalmology*. 2017; 27 (6): 730–4. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000965>
31. Nickla D.L., Kristen Totonelly M.S. Choroidal thickness predicts ocular growth in normal chicks but not in eyes with experimentally altered growth. *Clin. Exp. Optom.* 2015; 98: 564–70. <https://doi.org/10.1111/cxo.12317>

Поступила: 16.10.2018

Evaluation of choroidal thickness and anatomical and optical parameters of the eye in the early period after orthokeratology myopia correction

S.V. Milash — researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmogeronomics

E.P. Tarutta — Dr. Med. Sci., Professor, head of the department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmogeronomics

M.V. Epishina — Cand. Med. Sci., ophthalmologist, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmogeronomics

G.A. Markossian — Dr. Med. Sci., leading researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmogeronomics

K.A. Ramazanova — Cand. Med. Sci., head of ultrasound diagnostic unit

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
sergey_milash@yahoo.com

Purpose: to evaluate subfoveal choroidal thickness (SFCT) and other anatomical parameters of the eye in the early stages after orthokeratological correction of myopia. **Material and Methods.** The study was conducted on 20 myopic Caucasian patients (40 eyes) with moderate myopia. The main group consisted of 10 children with myopia -4.5 ± 1.03 D aged 11 ± 2.26 years, who were examined before the correction with orthokeratological lenses (OK-lenses) ESA-DL (Dr Lens Tehno, Russia) and 3 weeks after it. The control group comprised 10 patients (20 eyes) with myopia -3.84 ± 1.12 D aged 11.6 ± 1.17 years, who wore monofocal glasses as a correction. SFCT was measured with RS-3000 Advance optical coherent tomograph (OCT) (Nidek, Japan), while axial length (AL), peripheral eye length (PEL), and anterior chamber depth (ACD) was measured with IOL Master 500 optical biometer (Carl Zeiss, Germany), and central cornea thickness (CCT), epithelial thickness (ET) and corneal stroma (ST) thickness, with OCT Avanti Rtx XR (Optovue, USA). All patients were tested before and 3 weeks after the start of wearing lenses or glasses. **Results.** SFCT increased by $24.25 \pm 19 \mu\text{m}$ as compared with changes in the control group ($p < 0.001$) after 3 weeks of wearing OK-lenses. A notable negative correlation of changes in AL and SFCT was revealed in the main group ($r = -0.48$). CCT decreased by $14.6 \pm 2.54 \mu\text{m}$ in the group wearing OK-lenses. The main OK-lens contribution to the statistically significant change in the CCT concerned the epithelium, whose thickness showed a $12.7 \pm 1.58 \mu\text{m}$ (22.6 %) change as compared with the initial data ($p < 0.001$) and with the change in the control group ($p < 0.001$). The decrease in AL showed an insignificant correlation with the decrease in the CCT: $r = 0.16$. ACD, PEL and ST did not change significantly ($p > 0.05$). **Conclusion.** SFCT shows an increase in the early stages after OK correction. When controlling the growth of the eye in patients with OK lenses, we need to take into account the impact of the choroid on the results of AL measurement.

Keywords: myopia, orthokeratology, corneal epithelium, defocus, peripheral eye length, choroid, choroid thickness

For citation: Milash S.V., Tarutta E.P., Epishina M.V., Markossian G.A., Ramazanova K.A. Evaluation of choroidal thickness and anatomical and optical parameters of the eye in the early period after orthokeratology myopia correction. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (1): 26–33 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-26-33

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Для контактов: Сергей Викторович Милаш
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-3553-9896>
E-mail: sergey_milash@yahoo.com



ВСЕ НЕОБХОДИМОЕ ДЛЯ СОВРЕМЕННОЙ КАТАРАКТАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

ВСЕГО В 3 ПРИБОРАХ NIDEK

с программным обеспечением и расходными материалами



КОМПАКТНАЯ БЕСКАССЕТНАЯ ХИРУРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА CV-9000 NIDEK С МНОГОРАЗОВЫМИ РАСХОДНИКАМИ

- Система APS+ обеспечивает стабильность передней камеры и безопасность при работе вблизи капсулы хрусталика
- Система VIS предотвращает эффект отталкивания и улучшает скорость разрушения хрусталика



СКАНИРУЮЩИЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЙ МИКРОСКОП SEM-530 NIDEK

- Ручной и автоматизированный анализ качественных и количественных показателей, характеризующих состояние эндотелиальных клеток (размер, форма, количество, плотность)
- Возможность исследования центральной, парacentральной и периферической зон



ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДЛЯ ПОДБОРА ИОЛ IOL-STATION™ NIDEK

- Для быстрого выбора оптимального типа и точного расчета оптической силы ИОЛ
- Подбор торических ИОЛ
- Зрительная симуляция индивидуально подобранной ИОЛ



ОПТИЧЕСКИЙ БИОМЕТР AL-SCAN NIDEK

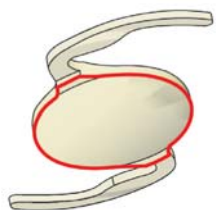
- Бесконтактным способом измеряет необходимые для расчета силы ИОЛ параметры глаза: осевую длину глаза; кривизну, радиус и толщину роговицы; глубину и объем передней камеры; диаметр зрачка.
- Расчет торических ИОЛ
 - Возможность подключения УЗ-датчиков
 - Визуализация Шемпфлюг-изображения переднего отрезка глаза
 - Победитель red dot Design Awards 2012



ИНЖЕКТОР NEX-II 2



- Многоразовый инжектор Nex-II 2 значительно упрощает процесс имплантации ИОЛ. Позволяет проводить манипуляцию одной рукой и через малый разрез
- Предназначен для монолитной ИОЛ AktisSP и трехчастных ИОЛ семейства Nex-Acri
- Оснащен механизмом автоматического плавного возврата поршня в исходное положение
- Ширина разреза 2,8 - 3,0 мм (в зависимости от типа используемого одноразового картриджа)



МОНОЛИТНАЯ ИОЛ С АСФЕРИЧЕСКОЙ ОПТИКОЙ И ЖЕЛТЫМ СВЕТОФИЛЬТРОМ NEX-ACRI «AKTIS SP» NIDEK

- Угол и форма гаптики уникальной формы по «якорному» типу обеспечивают оптимальную фиксацию линзы внутри капсулы
- Квадратный профиль по всему заднему краю линзы предупреждает миграцию клеток и развитие вторичной катаракты

Влияние уровня гликемии крови на биометрические показатели, рефракцию и внутриглазное давление у пациентов с инсулинопотребным сахарным диабетом II типа в стадии субкомпенсации

Л.А. Минеева — канд. мед. наук, ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии¹

Л.И. Балашевич — д-р мед. наук, профессор, главный консультант²

А.А. Кожухов — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии³, ведущий офтальмолог-хирург, директор⁴

А.А. Баранов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии¹

Л.Б. Шубин — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии¹

А.В. Кабанов — канд. мед. наук, ассистент кафедры клинической фармакологии¹

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 192283, г. Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, д. 21

³ ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 15, корп. 4

⁴ ООО «Офтальмологическая клиника СПЕКТР», 125252, Москва, проезд Березовой рощи, д. 12

Цель — изучить взаимосвязь остроты зрения, биометрических показателей, рефракции и внутриглазного давления (ВГД) с уровнями глюкозы крови и гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}) у пациентов с инсулинопотребным сахарным диабетом (ИПСД) II типа в фазе субкомпенсации. **Материал и методы.** Обследованы 32 пациента (27 женщин и 5 мужчин) с ИПСД II типа без тяжелых общих диабетических осложнений и без сопутствующей глазной патологии. Средний возраст пациентов составил $60,42 \pm 5,31$ года, средний стаж инсулинотерапии — 6 лет. Уровень гликемии определялся пациентами ежедневно самостоятельно с помощью индивидуальных глюкометров, а также врачом-эндокринологом на плановых осмотрах ежемесячно. Уровень Hb_{A1c} определялся 1 раз в 3–6 мес. Офтальмологический мониторинг в течение 3 лет включал биомикроскопию, визометрию по системе ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group), авторефрактометрию, пневмотонометрию, измерение передне-задней оси (ПЗО) глаза, глубины передней камеры (ГПК) глаза, толщины хрусталика, толщины роговицы в центральной оптической зоне (ЦОЗ), офтальмоскопию. **Результаты.** На остроту зрения больше влияет изменение уровня глюкозы крови (Spearman $R = 0,18/-0,23$, $t(N-2) = 1,07/-1,34$, $p = 0,1$), чем Hb_{A1c} (Spearman $R = 0,07/-0,15$, $t(N-2) = 0,4/-0,8$, $p = 0,65$). Чем выше уровень глюкозы, тем меньше ГПК и короче ПЗО. При этом чем выше уровень Hb_{A1c} , тем толще роговица в ЦОЗ. Уровень глюкозы и Hb_{A1c} дают одинаковую положительную корреляционную связь с ВГД. Выявлен коррелирующий с уровнем Hb_{A1c} сдвиг рефракции в сторону миопии с 42 до 55 % и соответствующее уменьшение доли гиперметропии. **Заключение.** При ИПСД II типа в стадии субкомпенсации биометрические показатели, рефракция и ВГД детерминированы изменениями уровня гликемии крови.

Ключевые слова: сахарный диабет II типа, глюкоза крови, гликированный гемоглобин (Hb_{A1c}), биометрические показатели, рефракция, внутриглазное давление.

Для цитирования: Минеева Л.А., Балашевич Л.И., Кожухов А.А., Баранов А.А., Шубин Л.Б., Кабанов А.В. Влияние уровня гликемии крови на биометрические показатели, рефракцию и внутриглазное давление у пациентов с инсулинопотребным сахарным диабетом II типа в стадии субкомпенсации. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (1): 35-42. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-35-42

Известно, что хорошее состояние зрительных функций во многом определяет высокое качество жизни, именно поэтому так важно следить за их изменениями при наличии у пациентов сахарного диабета (СД). Это заболевание вызывает развитие патологических процессов в различных системах организма, в том числе и в органе зрения, где в первую очередь речь идет о диабетической ретинопатии, которая основательно изучена и достаточно хорошо контролируема с помощью офтальмоскопии, флюоресцентной ангиографии и фоторегистрации глазного дна. Влияние СД на передний отрезок глаза не так глубоко изучено и описано в литературе, хотя известно, что СД приводит к изменениям в роговице и хрусталике, влияющим на остроту зрения и рефракцию [1].

Отмечено, что у пациентов с СД флюктуации рефракции часто сопряжены с дисрегуляцией СД и с изменениями уровня глюкозы крови, что в свою очередь приводит к скачкам остроты зрения [2–4]. Известно также, что эпизоды острой гипергликемии могут приводить к формированию транзиторных заднекортикальных катаракт [5, 6]. Миопический сдвиг — первая реакция глаза на гипергликемию, а гиперметропический сдвиг — реакция на снижение уровня глюкозы после острой гипергликемии, выражающаяся во временном изменении кривизны или толщины хрусталика [7–11]. Однако данные об изменении рефракции при СД достаточно противоречивы. Так, исследователи, использовавшие Orbscan II и А-сканирование, не нашли достоверного влияния острой гипергликемии на толщину и оптическую силу роговицы, глубину передней камеры, толщину хрусталика и длину глаза [12].

Не исключено, что затуманивание зрения при эпизодах острой гипергликемии связано не только с хрусталиком, но и с влагой передней и задней камеры и со стекловидным телом вследствие изменения их преломляющей способности [13].

Что касается данных литературы о связи внутриглазного давления (ВГД) с уровнем гликемии крови, то было установлено, что у пациентов с инсулинопотребным СД (ИПСД) II типа отсутствует статистически значимая зависимость между этими параметрами. Однако у пациентов с установленной глаукомой при отсутствии должного контроля гликемии возможно повышение ВГД [14].

Следует отметить, что все упомянутые выше изменения рефракции, ВГД и биометрических показателей у пациентов с СД I или II типа выявлены либо при его декомпенсации, либо при нагрузочных тестах с глюкозой. Сведений о взаимосвязи биометрических показателей, рефракции и ВГД с уровнями глюкозы крови и гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}) у пациентов с СД II типа, применяющих инсулин, в фазе субкомпенсации в литературе найти не удалось.

ЦЕЛЬ работы — выявление связи биометрических показателей, остроты зрения, рефракции и ВГД с уровнями глюкозы крови и Hb_{A1c} у пациентов с ИПСД II типа в фазе субкомпенсации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе планового офтальмологического мониторинга на протяжении 3 лет обследованы 32 пациента (64 глаза) с ИПСД II типа без тяжелых общих диабетических осложнений (27 женщин и 5 мужчин). Возраст пациентов колебался от 50 до 70 лет (в среднем $60,42 \pm 5,31$ года). Вес пациентов был в пределах $94,33 \pm 16,52$ кг, рост составил в среднем 163,4 см, индекс массы тела — $29,93$ кг/м².

Стаж применения инсулина у пациентов составлял не менее 3 лет (в среднем 6 лет). Исходный уровень глюкозы крови составил 10,81 ммоль/л, исходный уровень Hb_{A1c} — 9,03 %, что подтверждало состояние субкомпенсации.

Офтальмологическими критериями включения в группу исследуемых были эметропическая рефракция или аметропия не более 0,5 дптр, а также отсутствие в анамнезе глаукомы, афакии или артификации. В группу исследования не включались пациенты с длиной передне-задней оси (ПЗО) глаза менее 22,0 мм и более 24,5 мм, с толщиной роговицы в центральной оптической зоне (ЦОЗ) меньше 500 мкм и больше 600 мкм, с глубиной передней камеры (ГПК) глаза меньше 2,75 мм и больше 3,5 мм, с толщиной хрусталика меньше 3,6 мм и больше 5,0 мм.

На протяжении первых 2 лет мониторинга пациенты обследовались офтальмологом четырехкратно, в течение третьего года — однократно с учетом требований Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (ETDRS).

Уровень глюкозы крови определялся пациентами ежедневно самостоятельно с помощью индивидуальных глюкометров Accu-Check или OneTouch

select, а также врачом-эндокринологом ежемесячно на плановых осмотрах. Уровень Hb_{A1c} определялся один раз в 3–6 мес.

В процессе работы использовались следующие методы офтальмологического исследования: визометрия по системе 20/200 ETDRS с расстояния 4 м с помощью прибора ESV-3000; определение длины ПЗО, ГПК, толщины роговицы в ЦОЗ, толщины хрусталика с помощью ультразвукового биометра-пахиметра TOMEY AL-3000; биомикроскопия глаза с помощью щелевой лампы фирмы Reichert; рефрактометрия на авторефрактометре Humphrey 585; офтальмоскопия при ширине зрачка 5–6 мм с помощью прямого электрического офтальмоскопа Heine Beta 2000; определение истинного ВГД (Po) на бесконтактном пневмотонометре Reichert XPERT NCT.

Статистическую обработку результатов провели с помощью программы STATISTICA, version 10. Вначале данные были классифицированы по типу наблюдаемых признаков, проверены на предмет характера распределения и соответствующим образом описаны с вычислением 95 % доверительных интервалов (ДИ). Точность количественных данных определялась точностью измерений прибора, с которого сняты показания. Затем было проведено сопоставление исследуемых групп на предмет возможных различий и взаимосвязей. Достоверными считались различия или зависимости, если полученное значение p для данного критерия или теста было ниже критического уровня значимости $\alpha = 0,05$. Для решения задачи парных сравнений нескольких групп применялась процедура апостериорных сравнений средних с помощью q -критерия Ньюмена — Кейлса. В случае, когда распределение признака было отлично от нормального, использовался непараметрический анализ вариаций по Краскелу — Уоллису.

Анализ таблиц сопряженности проводился с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). В том случае, если абсолютные частоты в клетках таблицы частот были меньше 10, использовался критерий χ^2 с поправкой Йейтса (Yates) на непрерывность. Если же частота хотя бы в одной ячейке таблицы оказывалась меньше 5, методом выбора являлся точный двусторонний критерий Фишера. Выявление зависимостей между исследуемыми переменными проводилось путем вычисления значимых коэффициентов корреляции r Пирсона в случае линейной связи количественных признаков либо R Спирмена, когда это условие не соблюдалось.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В течение всего периода наблюдения отмечалось достоверное снижение уровня глю-

козы и практически постоянный уровень Hb_{A1c} (рис. 1, 2).

В ходе исследования биометрических показателей установлено, что у пациентов с субкомпенсированным ИПСД II типа и средним стажем инсулинотерапии в 6 лет длина ПЗО исходно составила $22,92 \pm 0,97$ мм, ГПК — $2,98 \pm 0,23$ мм, толщина хрусталика — $4,65 \pm 0,30$ мм, толщина роговицы в ЦОЗ — $549,0 \pm 35,5$ мкм, т. е. данные показатели находились в пределах среднестатистической нормы (табл. 1).

Взаимоотношение биометрических показателей (ПЗО, ГПК, толщины хрусталика, толщины роговицы в ЦОЗ), показателей рефракции, остроты зрения и ВГД с уровнем глюкозы крови и Hb_{A1c} . Оценка соотношения биометрических показателей с уровнем гликемии крови показала, что они взаимосвязаны между собой [15, 16]. Частота достоверной связи этих показателей с Hb_{A1c} оказалась в 2 раза выше, чем с глюкозой. При первом осмотре была выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь между уровнем глюкозы крови и размером ПЗО левых глаз: при более высоком уровне глюкозы крови ПЗО на левых глазах и ГПК на обоих глазах были меньше, т. е. отмечалась тенденция к гиперметропии. Аналогичная достоверная отрицательная корреляционная связь выявлена между длиной ПЗО и ГПК на обоих глазах и Hb_{A1c} , т. е. при более высоком уровне Hb_{A1c} данные показатели были ниже. В то же время повышение Hb_{A1c} сопровождалось повышением показателей толщины роговицы ($R_s = 0,19$, $p < 0,05$). При этом Hb_{A1c} проявил себя как более информативный показатель, чем сахар крови, в отношении толщины роговицы. Колебания содержания глюкозы крови не были заметно связаны с изменениями толщины роговицы в ЦОЗ. Вероятно, ГПК глаза уменьшается как вследствие набухания хрусталика, так и увеличения толщины роговицы (табл. 2).

Динамика показателей рефракции приведена в таблице 3. Как показывают полученные данные, наблюдаются достоверные различия в рефракции в начале и в конце мониторинга. За период наблюдения

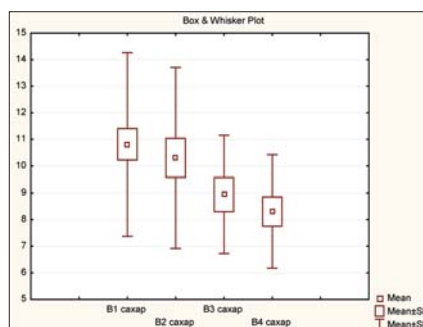


Рис. 1. Динамика уровня глюкозы крови в течение 3 лет наблюдения.

Fig. 1. Dynamics of blood glucose level during 3-year observation period.

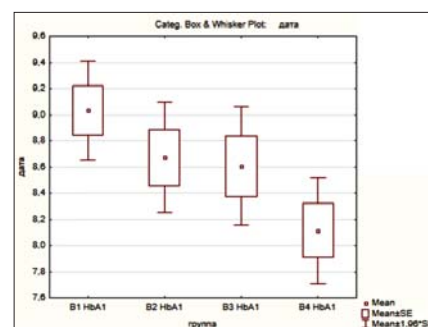


Рис. 2. Динамика уровня гликозилированного гемоглобина крови.

Fig. 2. Dynamics of the glycosylated blood hemoglobin level.

Таблица 1. Исходные биометрические показатели по данным одномерной эхографии
Table 1. Patients initial biometrics data according to one-dimensional echography

Показатель Parameter	Глаз Eye	n	Среднее значение Average value	ДИ -95 % Confidence interval	ДИ +95 % Confidence interval	Min	Max	Станд. ошибка ср. значения Standard error of the mean
Длина ПЗО, мм Axial length, mm	OD	34	22,92	22,59	23,26	21,71	26,11	0,17
	OS	34	22,82	22,49	23,15	21,47	26,80	0,16
ГПК, мм Anterior chamber depth, mm	OD	32	2,98	2,89	3,08	2,59	3,65	0,05
	OS	33	2,98	2,89	3,06	2,46	3,47	0,04
Толщина хрусталика, мм Lens thickness, mm	OD	32	4,66	4,55	4,77	4,25	5,26	0,053
	OS	33	4,62	4,49	4,75	3,40	5,36	0,065
Толщина роговицы в ЦОЗ, мкм Central corneal thickness, μ m	OD	34	548,79	536,40	561,18	483,0	637,0	6,09
	OS	34	554,18	541,23	567,12	490,0	650,0	6,36

Таблица 2. Взаимоотношение биометрических показателей с глюкозой крови и уровнем гликозилированного гемоглобина крови (осмотр 1)
Table 2. The relationship of biometrics with blood glucose and blood glycated hemoglobin (visit 1)

Глюкоза крови/Hb _{A1c} Blood glucose/ Hb _{A1c}	Биометрические показатели Biometric parameters	Глаз Eye	n	Spearman R	t (N-2)	p
Глюкоза крови Blood glucose	Длина ПЗО, мм Anterior-posterior length, mm	OD	34	-0,18	-1,008	0,32
		OS	34	-0,25	-1,45	0,015
Hb _{A1c}		OD	34	-0,19	-1,096	0,028
		OS	34	-0,19	-1,098	0,028
Глюкоза крови Blood glucose	ГПК, мм Anterior chamber depth, mm	OD	32	-0,27	-1,53	0,013
		OS	33	-0,19	-1,13	0,026
Hb _{A1c}		OD	32	-0,22	-1,21	0,023
		OS	33	-0,28	-1,59	0,012
Глюкоза крови Blood glucose	Толщина хрусталика, мм Lens thickness, mm	OD	32	0,054	0,29	0,771
		OS	33	-0,005	-0,03	0,973
Hb _{A1c}		OD	32	0,009	0,05	0,962
		OS	33	0,027	0,15	0,882
Глюкоза крови Blood glucose	Толщина роговицы в ЦОЗ, мкм Central corneal thickness, μm	OD	34	0,07	0,43	0,674
		OS	34	0,1	0,6	0,551
Hb _{A1c}		OD	34	0,19	1,102	0,027
		OS	34	0,21	1,103	0,032

Таблица 3. Динамика показателей общей клинической рефракции по составляющим компонентам на протяжении всего периода наблюдений
Table 3. Dynamics of indicators of total clinical refraction by constituent components throughout the entire observation period

Осмотры Visit	Показатель Parameter	Глаз Eye	n	Среднее значение Average value	ДИ -95 % Confidence interval	ДИ +95 % Confidence interval	Min	Max	Станд. ошибка ср. значения Standard error of the mean	p
1	sph	OD	33	-0,30	-0,94	0,33	-6,25	3,75	0,03	0,046121
3			14	-1,05	-2,17	0,06	-5,75	0,75	0,12	
1		OS	34	-0,13	-0,78	0,51	-8,5	2,75	0,03	0,075181
3			15	-0,75	-1,98	0,48	-8,5	0,75	0,07	
1	cyl	OD	33	-0,02	-0,31	0,28	-1,75	2,75	0,04	0,015765
3			14	-0,19	-0,63	0,23	-1,75	1,0	0,09	
1		OS	34	0,11	-0,19	0,41	-2,75	2,50	0,05	0,095391
3			15	0,07	-0,50	0,63	-2,75	1,75	0,06	
1	Ось цилиндра ax	OD	33	73,00	51,42	94,58	0,0	180,0	10,6	0,080479
3			14	67,50	34,13	100,87	0,0	168,0	15,44	
1		OS	34	81,41	58,79	104,03	0,00	180,0	11,12	0,017114
3			15	102,9	68,63	137,23	0,0	180,0	15,99	

на правых глазах пациентов усилилась имевшая место в начале исследования миопия, а на левых глазах гиперметропия перешла в слабую миопию, т. е. имеется общая достоверная тенденция к изменению рефракции в сторону миопии. Строгой закономерности в величине и направлении оси цилиндра не было выявлено [16].

Взаимосвязь показателей рефракции с глюкозой крови приведена в таблице 4.

При первом осмотре отмечалась положительная корреляционная связь между уровнем глюкозы крови и величиной цилиндра на правых глазах пациентов [$R = 0,296348$; $p = 0,040$]; отрицательная корреляционная связь выявлена между глюкозой крови и направлением оси цилиндра на правых глазах ($R = -0,207$; $p = 0,024$). При третьем осмотре выявлена положительная корреляционная связь между содержанием глюкозы в крови и рефракцией: чем выше был уровень глюкозы, тем больше рефракция смещалась в сторону миопии. Выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнем глюкозы крови и sph левых глаз пациентов [$R = -0,266911$; $p = 0,40$].

Отрицательная корреляционная связь отмечена и между содержанием глюкозы и величиной цилиндра и направлением оси на левых глазах пациентов

[$R = -0,35$; $p = 0,02$]; а также осью левых глаз OS [$R = -0,53$; $p = 0,07$] (чем выше уровень глюкозы крови, тем эти показатели ниже).

Что касается корреляционной связи биометрических данных с содержанием Hb_{A1c} , то при первом осмотре была выявлена положительная корреляционная связь этого показателя с величиной сферического и цилиндрического компонента рефракции. При третьем осмотре сохранялась достоверная положительная корреляционная связь между Hb_{A1c} и величиной сферической рефракции, а с величиной цилиндрической рефракции корреляционная связь была отрицательной. Таким образом, с уровнем Hb_{A1c} так или иначе оказались связаны все изученные нами параметры либо в виде положительной, либо отрицательной связи.

Данные остроты зрения в начале и в конце мониторинга приведены в таблице 5. Из этих данных видно, что она несколько снизилась на обоих глазах пациентов, хотя это снижение и не было статистически достоверным. Возможно, это снижение связано с упомянутым выше небольшим сдвигом рефракции в сторону миопии.

Данные о корреляционной связи между остротой зрения и уровнем глюкозы и Hb_{A1c} приведены в таблице 6.

Таблица 4. Взаимоотношение рефракции с уровнем глюкозы крови и Hb_{A1c} на протяжении всего периода наблюдения
Table 4. The relationship of refraction with blood glucose and Hb_{A1c} throughout the observation period

Осмотры Visit	Глюкоза крови/Hb _{A1c} Blood glucose /Hb _{A1c}	Показатели рефракции Refractive indices	Глаз Eye	n	Spearman R	t (N-2)	p
1	Глюкоза крови Blood glucose	sph	OD	33	0,124287	0,69741	0,490745
			OS	34	0,151650	0,86790	0,391913
	Hb _{A1c}		OD	33	0,412439	2,52075	0,017070
			OS	34	0,226086	1,31293	0,019854
	Глюкоза крови Blood glucose	cyl	OD	33	0,296348	1,72760	0,040122
			OS	34	-0,096419	-0,54798	0,587506
	Hb _{A1c}		OD	33	0,384849	2,32156	0,027001
			OS	34	0,214710	1,24358	0,022686
	Глюкоза крови Blood glucose	Ось цилиндра ax	OD	33	-0,207399	-1,18041	0,024814
			OS	34	0,047951	0,27156	0,787701
	Hb _{A1c}		OD	33	0,130959	0,57006	0,030959
			OS	34	0,082809	0,47006	0,641503
3	Глюкоза крови Blood glucose	sph	OD	11	0,184762	0,56400	0,586534
			OS	12	-0,266911	-0,87582	0,401676
	Hb _{A1c}		OD	13	0,348202	1,23195	0,024365
			OS	14	0,193772	0,68421	0,506840
	Глюкоза крови Blood glucose	cyl	OD	11	-0,072616	-0,21842	0,831971
			OS	12	-0,346984	-1,16995	0,026915
	Hb _{A1c}		OD	13	0,207009	0,70177	0,497400
			OS	14	-0,055681	-0,19319	0,850044
	Глюкоза крови Blood glucose	Ось цилиндра ax	OD	11	0,782110	3,76533	0,004448
			OS	12	-0,525574	-1,95359	0,079275
	Hb _{A1c}		OD	13	0,299587	1,04145	0,320016
			OS	14	0,286188	1,03466	0,321229

Таблица 5. Динамика показателей остроты зрения (по числителю и знаменателю)
Table 5. Dynamics of visual acuity (in numerator and denominator)

Осмотры Visit	Показатель Parameter	Глаз Eye	n	Среднее значение Average value	ДИ -95 % Confidence interval	ДИ +95 % Confidence interval	Min	Max	Станд. ошибка ср. значения Standard error of the mean	p
1	Острота зрения, числитель Visual acuity, numerator	OD	34	3,91	3,73	4,09	1,00	4,0	0,09	0,772148
3	Visual acuity, numerator		15	3,80	3,37	4,23	1,00	4,0	0,20	
1	Острота зрения, числитель Visual acuity, numerator	OS	34	3,91	3,73	4,09	1,00	4,0	0,09	0,821628
3	Visual acuity, numerator		15	3,80	3,37	4,23	1,00	4,0	0,20	
1	Острота зрения, знаменатель Visual acuity, denominator	OD	34	9,19	6,43	11,94	4,00	40,0	1,35	0,203212
3	Visual acuity, denominator		15	10,21	4,66	15,75	4,00	40,0	2,59	
1	Острота зрения, знаменатель Visual acuity, denominator	OS	34	8,84	6,35	11,33	4,00	40,0	1,22	0,392128
3	Visual acuity, denominator		15	9,91	4,8	15,02	4,00	40,00	2,38	

Таблица 6. Взаимоотношение остроты зрения (числитель/знаменатель) с уровнем глюкозы крови и HbA_{1c} на протяжении периода наблюдения
Table 6. The relationship of visual acuity (numerator / denominator) with blood glucose and HbA_{1c} during the observation period

Осмотры Visit	Глюкоза крови/Hb _{A1c} Blood glucose /Hb _{A1c}	Показатель остроты зрения Visual acuity indicator	Глаз Eye	n	Spearman R	t (N-2)	p
1	Глюкоза крови Blood glucose	Числитель Numerator	OD	34	0,186394	1,07321	0,291204
			OS	34	0,186394	1,07321	0,291204
	Hb _{A1c}		OD	34	0,079963	0,45379	0,653043
			OS	34	0,079963	0,45379	0,653043
	Глюкоза крови Blood glucose	Знаменатель Denominator	OD	34	-0,279722	-1,64814	0,010911
			OS	34	-0,231708	-1,34741	0,018731
	Hb _{A1c}		OD	34	-0,148529	-0,84963	0,401843
			OS	34	-0,155199	-0,88870	0,380794
3	Глюкоза крови Blood glucose	Числитель Numerator	OD	12	0,087804	0,27874	0,786125
			OS	12	0,087804	0,27874	0,786125
	Hb _{A1c}		OD	14	0,206861	0,73243	0,477968
			OS	14	0,206861	0,73243	0,477968
	Глюкоза крови Blood glucose	Знаменатель Denominator	OD	12	0,071562	0,22688	0,825087
			OS	12	0,140310	0,44813	0,663609
	Hb _{A1c}		OD	14	-0,383455	-1,43827	0,017592
			OS	14	-0,539760	-2,22112	0,046345

Как видно из таблицы 6, обнаружена лишь отрицательная корреляционная связь между знаменателем остроты зрения и обоими этими показателями (числителем и знаменателем) как в начале, так и в конце мониторинга.

Данные об истинном ВГД в начале исследования приведены в таблице 7.

Из этих данных видно, что ВГД (Р₀) в течение срока наблюдения статистически достоверно снизилось примерно на 1 мм рт. ст.: с 15,94 до 14,85 мм рт. ст. на правых глазах и с 16,06 до 15,17 мм рт. ст. на левых глазах.

Связь ВГД с уровнями глюкозы крови и HbA_{1c} на протяжении периода наблюдения приведена в таблице 8 [15].

При первом осмотре выявлена достоверная положительная корреляционная связь между уровнем глюкозы и HbA_{1c} и уровнем ВГД на обоих глазах: чем выше был уровень глюкозы и HbA_{1c} в крови, тем выше ВГД. За период мониторинга положительная корреляция выявлена только на правых глазах обследованных пациентов.

ВЫВОДЫ

1. При ИПСД II типа в стадии субкомпенсации биометрические показатели, рефракция и ВГД детерминированы изменениями уровня гликемии крови.

2. Изменения биометрических показателей оптической системы глаза, в частности толщины

Таблица 7. Динамика уровня истинного ВГД (Po)
Table 7. Dynamics of the level of true IOP (Po)

Осмотры Visit	Показатель Parameter	Глаз Eye	n	Среднее значение Average value	ДИ -95 % Confidence interval	ДИ +95% Confidence interval	Min	Max	Станд. ошибка ср. значения Standard error of the mean	p
1	ВГД, мм рт. ст.	OD	34	15,94	14,96	16,91	8,00	21,00	0,48	0,010806
3	IOP, mm Hg		15	14,85	13,49	16,2	11,00	19,00	0,63	
1	ВГД, мм рт. ст.	OS	34	16,06	15,14	16,98	10,00	21,00	0,45	0,003924
3	IOP, mm Hg		15	15,17	14,04	16,3	11,50	18,00	0,52	

Таблица 8. Взаимоотношение уровня ВГД с уровнями глюкозы крови и Hb_{A1c} на протяжении периода наблюдения
Table 8. The relationship of IOP level with blood glucose level and Hb_{A1c} during the observation period

Осмотры Visit	Глюкоза крови/Hb _{A1c} Blood glucose /Hb _{A1c}	Показатель Parameter	Глаз Eye	n	Spearman R	t (N-2)	p
1	Глюкоза крови Blood glucose	ВГД, мм рт. ст. IOP, mm Hg	OD	34	0,21	1,22	0,232
			OS	34	0,24	1,42	0,175
	Hb _{A1c}		OD	34	0,25	1,52	0,014
			OS	34	0,31	1,88	0,037
3	Глюкоза крови Blood glucose	ВГД, мм рт. ст. IOP, mm Hg	OD	12	0,25	0,83	0,43
			OS	12	0,46	1,66	0,012
	Hb _{A1c}		OD	14	-0,36	-1,34	0,027
			OS	14	-0,12	-0,44	0,6

роговицы в ЦОЗ, а также сдвиг рефракции в сторону миопии коррелируют преимущественно с уровнем Hb_{A1c} в крови.

3. Выявлена обратная корреляция глубины передней камеры и длины передне-задней оси глаза с уровнем глюкозы: чем выше уровень глюкозы, тем мельче передняя камера и меньше длина передне-задней оси глаза.

4. Имеется прямая корреляционная связь ВГД с уровнем глюкозы и Hb_{A1c}: чем выше эти показатели, тем выше ВГД.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Литература/References

- Huntjens Byki B.Sc., Clare O'Donnell. Refractive error changes in Diabetes mellitus. Optometry in Practice. M.C. Optom. FAAO. City University London. 2006; 7 (3): 103–14.
- Okamoto F., Sone H., Nonoyama T., Honmura S. Refractive changes in diabetic patients during intensive glycemic control. Br. J. Ophthalmol. 2000; 84 (10):1097–102. doi: 10.1136/bjo.84.10.1097
- Giusti C. Transient hyperopic refractive changes in newly diagnosed juvenile diabetes. J. Swiss Med. Wkly. 2003; 133 (13–14): 200–5. doi: 2003/13/smw-10177
- Sonmez B., Bozkurt B., Atmaca A., et al. Effect of glycemic control on refractive changes in diabetic patients with hyperglycemia. J. Cornea. 2005; 24 (5): 531–7. doi: 10.1097/01.ico.0000151545.00489.12
- Gelvin J.B., Thonn V.A. The formation and reversal of acute cataracts in diabetes mellitus. J. Am. Optometry Assoc. 1993; 64 (7): 471–4.

- Trindade F. Transient cataract and hypermetropization in diabetes mellitus: case report. J. Arq. Brasil. Oftalmol. 2007 (6 Nov-Dec); 70 (6): 1037–46. doi:10.1590/S0004-27492007000600030
- Majja Mantjärvi Kuopio. Myopia and diabetes: a review. Acta Ophthalmologica. 1988; 66(Issue S 185): 82–5. doi: 10.1111/j.1755-3768.1988.tb02672.x
- Fledelius H.C., Miyamoto K. Diabetic myopia — is it lens-induced? An oculometric study comprising ultrasound measurements. J. Acta Ophthalmologica. 1987; 65 (4): 469–73. doi: 10.1111/J.1755-3768.1987.TB07025.X
- Brown N., Hungerford J. The influence of the size of the lens in ocular disease. J. Transl. Ophthalmol. Society of UK. 1982; 102 (3): 359–63.
- Sparrow J.M., Brown A.J., Brown N.A., Neil H.A. Biometry of the crystalline lens in early-onset diabetes. Br. J. Ophthalmol.1990; 74 (11): 654–60. doi:10.1364/BOE.6.000702
- Bhandari Madhavendra. Can myopia delay diabetic retinopathy? Review of J. Optometry. 2012; 149 (8): 82–7. doi: 101001/jamaophthalmol.2015.0471
- Tai M.C., Lin S.Y., Chen J.T., et al. Sweet hyperopia: refractive changes in acute hyperglycemia. Eur. J. Ophthalmol. 2006; 16 (5 Sep-Oct.): 663–6. doi:10.1007/s00417-007-0729-8
- Nanouk G.M., Wiemer, Elisabeth M.W., et al. The effect of acute hyperglycemia on retinal thickness and ocular refraction in healthy subjects. J. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2008 May; 246 (5): 703–8. doi: 10.1007/s00417-007-0729-8
- Mitchell P., Smith W., Chey T., Healey P.R. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study. Australia. J. Ophthalmology. 1997; 104 (4): 712–8. doi: 10.1016/S0161-6420(97)30247-4
- Mineeva L.A., Slezkina I.G., Kabanov A.V., Shubin L.B. Correlation of biometric indicators, refraction and intraocular pressure with blood glucose level in patients with diabetes mellitus type 2. Invest. Ophthalmol. Vis. Sc. 2014; 55 (13): 4394.
- Mineeva L.A., Slezkina I.G., Shubin L.B., Kabanov A.V. A study of the dynamics of refraction in patients with insulin dependent Diabetes Mellitus type 2. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2015; 56 (7): 4705.

Поступила: 30.10.2018

Blood glucose level impact on biometric parameters, refraction and intraocular pressure in patients with subcompensated insulin-requiring type II diabetes

L.A. Mineeva — Cand. Med. Sci., assistant, chair of outpatient therapy, clinical laboratory diagnostics and medical biochemistry¹

L.I. Balashevich — Dr. Med. Sci., Professor, principal consultant²

A.A. Kozhukhov — Dr. Med. Sci., Professor of the chair of ophthalmology³, leading ophthalmic surgeon, director⁴

A.A. Baranov — Dr. Med. Sci., Professor, head, chair of outpatient therapy, clinical laboratory diagnostics and medical biochemistry¹

L.B. Shubin — Cand. Med. Sci., assistant professor, pathologic anatomy chair¹

A.V. Kabanov — Cand. Med. Sci., assistant, clinical pharmacology chair¹

¹ Yaroslavl State Medical University, 5, Revolutsionnaya, St., Yaroslavl, 150000, Russia

² St. Petersburg branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Clinic, 21, Yaroslava Gasheka St., St. Petersburg, 192283, Russia

³ A.I. Burnazyan Medical and Biophysical Center, Ophthalmological Department of the Institute of Improvement of Professional Skill, 15, Gamalei St., Moscow, 123098, Russia

⁴ Ophthalmological Clinic "Spektr", 12, proezd Berezovoj roshchi, Moscow, 125252, Russia
lydm@mail.ru

Purpose. To study the relationship of biometric parameters, visual acuity, eye refraction and intraocular pressure (IOP) with blood glucose levels and glycated hemoglobin (Hb_{A1c}) in patients with subcompensated insulin-requiring type II diabetes mellitus. **Material and methods.** Ophthalmic monitoring lasted 3 years, the experience of insulin therapy — 6 years. 32 patients (27 women and 5 men) with insulin-requiring diabetes mellitus and no severe general diabetic complications or concomitant eye pathology were monitored for 3 years. The patients' average age was 60.4 ± 5.3 years; average weight 94.3 ± 16.5 kg; average height 163.4 cm; average BMI (body mass index) was 29.93 kg/m^2 , all received insulin treatment for 6 years. Patients determined the level of blood glucose themselves on a daily basis using individual "Accu-Check" and/or "One Touch select" glucometers, supplemented by endocrinologist checks on scheduled examinations once a month. The level of glycated hemoglobin (Hb_{A1c}) was determined once every 3–6 months. The 3-year ophthalmic monitoring involved both eyes and included biomicroscopy, autorefractometry, pneumotonometry, measurement of the anterior-posterior axis, the depth of the anterior chamber and lens thickness; pachymetry of the cornea in the central optical zone, and ophthalmoscopy. Visometry was performed according to ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group) requirements. **Results.** The impact of blood glucose level on visual acuity (Spearman $R = 0.18/-0.23$, $t(N-2) = 1.07/-1.34$, $p = 0.1$) is higher than that of Hb_{A1c} (Spearman $R = 0.07/-0.15$, $t(N-2) = 0.4/-0.8$, $p = 0.65$). The higher the glucose level, the lower the depth of the anterior chamber and the shorter the APA. In contrast, the higher the level of Hb_{A1c} , the thicker the cornea in the central optical zone. Both the glucose and the Hb_{A1c} levels reveal a similar positive correlations with IOP. A refraction shift toward myopia from 42 % to 55 % was shown to correlate to Hb_{A1c} , and a corresponding reduction of hyperopia share was revealed. **Conclusions.** In patients with subcompensated insulin-requiring diabetes mellitus type II, biometric parameters, refraction and intraocular pressure are determined by changes in the level of blood glycemia.

Keywords: diabetes mellitus type II, blood glucose, glycated hemoglobin (Hb_{A1c}), biometry parameters, refraction, intraocular pressure

For citation: Mineeva L.A., Balashevich L.I., Kozhukhov A.A., Baranov A.A., Shubin L.B., Kabanov A.V. Blood glucose level impact on biometric parameters, refraction and intraocular pressure in patients with subcompensated insulin-requiring type II diabetes. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (1): 35–42 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-35-42

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Для контактов: Лидия Алексеевна Минеева
E-mail: lydm@mail.ru

Центральные бактериальные язвы роговицы затяжного течения. Иммунологические аспекты и тактика этиопатогенетического лечения

В.В. Нероев — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор

Л.А. Катаргина — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе

Л.А. Ковалева — научный сотрудник отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз

Г.И. Кричевская — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии

Н.В. Балацкая — канд. биол. наук, начальник отдела иммунологии и вирусологии

И.Г. Куликова — старший научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России,
105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

Цель работы — описать характерные клинические признаки и изучить причины развития неблагоприятного затяжного течения бактериальных язв роговицы (БЯР) центральной локализации, повысить эффективность их лечения. **Материал и методы.** Обследовано 289 пациентов с центральными БЯР. Выделено 2 типа течения БЯР: благоприятное (острая и подострая формы) и неблагоприятное (затяжная подострая и затяжная хроническая формы). Кровь (122 пробы) и соскобы с язвы роговицы (110 проб) исследовали в гнездовой полимеразной цепной реакции для выявления дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) вируса простого герпеса (ВПГ) 1-го, 2-го типов, вируса Эпштейна — Барр, вируса герпеса человека — ВГЧ-6 и ВГЧ-7. Для выявления аутоиммунной сенсibilизации к антигенам роговицы использовали реакцию торможения миграции лейкоцитов периферической крови (215 проб). **Результаты.** У пациентов с неблагоприятным течением заболевания ДНК ВГЧ в крови и/или роговице обнаружены в 88,7 % случаев и только у 10 % — с благоприятным ($p < 0,002$). У всех пациентов преобладал ВГЧ 6-го типа. Аутосенсibilизация к антигенам роговицы появлялась уже в конце первой — начале второй недели заболевания у 8 (10,4 %) из 77 обследованных больных с благоприятным течением БЯР. При неблагоприятном течении по мере увеличения длительности заболевания отмечалось нарастание числа больных с аутоиммунным компонентом — до 63,2 % (48 из 76). Включение в общепринятую схему лечения противовирусных и иммуносупрессивных препаратов приводило к полной эпителизации роговицы в течение 5–10 дней. **Заключение.** Выявлена роль смешанной герпес-бактериальной инфекции и аутоиммунного компонента в патогенезе затяжного характера течения БЯР, что подтверждается эффективностью модифицированной тактики лечения.

Ключевые слова: бактериальные язвы роговицы, вирус простого герпеса, ВЭБ, ВГЧ-6, ВГЧ-7, ПЦР, аутосенсibilизация к антигенам роговицы, РТМЛ.

Для цитирования: Нероев В.В., Катаргина Л.А., Ковалева Л.А., Кричевская Г.И., Балацкая Н.В., Куликова И.Г. Центральные бактериальные язвы роговицы затяжного течения. Иммунологические аспекты и тактика этиопатогенетического лечения. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (1): 43-9.
doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-43-49

Известно, что бактериальные язвы роговицы (БЯР) — одна из основных причин снижения остроты зрения и роговичной слепоты, они могут приводить к эндофтальмиту, перфорации роговицы и потере глаза [1–7].

БЯР локализуются в любой части роговицы, но более чем у 70 % больных возникают в центральной зоне, где инфекция протекает тяжелее, труднее поддается лечению, и рубцевание в этой области всегда приводит к потере зрения [2, 7, 8].

В острой стадии гнойной язвы роговицы (ЯР) применение общепринятой этиотропной терапии — местных и системных антибактериальных препаратов является неоспоримым фактом [9]. По нашим данным, основанным на богатом клиническом опыте, интенсивная своевременная антибактериальная терапия предотвращает бурное разрушение всех слоев роговицы размножающимися возбудителями, а применение метаболических препаратов способствует эпителизации ЯР [2, 9]. До 7-го дня лечения полностью резорбируется гнойный инфильтрат и завершается эпителизация ЯР. Дальнейшая терапия направлена на купирование остаточных воспалительных явлений в строме роговицы и симптомов увеита, который сопровождает бактериальную язву. Общая продолжительность лечения не должна превышать 17 дней [10].

По нашим данным, несмотря на широкий спектр современных местных и системных метаболических препаратов, улучшающих репарацию, в 45,7 % БЯР, очистившаяся от гнойно-некротических масс, приобретает затяжной, хронический характер течения и представляет большие трудности в лечении.

Известно, что при длительном отсутствии эпителизации ЯР нарушается метаболизм, снижается синтез белка и гликозаминогликанов, повышается активность протеолитических ферментов, что замедляет восстановительные процессы. В результате развиваются дегенеративно-дистрофические процессы, которые могут привести к истончению или перфорации роговицы [11].

По данным разных авторов, с целью восстановления и герметизации дефектов роговицы применяются различные материалы: конъюнктив, роговица, амниотическая мембрана, лечебные мягкие контактные линзы и др. [12, 13].

Хирургические методы герметизации дефектов роговицы широко распространены в офтальмологической практике, но они относятся к симптоматическому лечению и не обладают профилактической и этиопатогенетической терапевтической направленностью.

До сих пор недостаточно изучены причины развития затяжного течения БЯР центральной локализации. Недостаточная эффективность диагностики вызывает острую необходимость в использовании более точных и информативных лабораторных методов, позволяющих выявить этиопатогенетические факторы развития затяжного течения БЯР.

Многолетний клинический опыт позволил нам предположить, что БЯР с затяжным течением имеют смешанную герпетическо-бактериальную этиологию, которую нельзя диагностировать по клиническим признакам, так как биомикроскопические клинические проявления соответствуют клинической картине бактериальной язвы [14].

Кроме того, трудности лечения во многом определяются недостаточностью сведений о пато-

генезе заболевания, в частности о роли системной аутоиммунной сенсibilизации при центральных инфекционных ЯР. Принято считать, что истинную аутоиммунную природу имеют краевые кератиты и ЯР (язва Мурена и др.) [15, 16].

До настоящего времени вопрос применения кортикостероидов в лечении БЯР является спорным, так как известно, что инстилляцией кортикостероидов при центральных инфекционных ЯР могут замедлять процессы эпителизации [17, 18]. Высказывается мнение, что инстилляцией глюкокортикоидов при центральных БЯР необходимы, так как их применение уменьшает воспалительную реакцию и не вызывает побочных эффектов, поэтому многие авторы считают оправданным применение кортикостероидов при ЯР [19, 20].

Таким образом, существует необходимость в дополнительных методах этиопатогенетического исследования и модификации общепринятой тактики лечения, ориентированной на новые звенья этиологии и патогенеза затяжной БЯР. Модифицированная схема терапии должна быть направлена на профилактику возникновения и повышение эффективности лечения уже развившейся затяжной БЯР центральной локализации, на сокращение продолжительности лечения и отсутствие осложнений.

ЦЕЛЬ работы — выявление характерных клинических признаков и изучение причин развития неблагоприятного затяжного течения БЯР центральной локализации, повышение эффективности их лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 289 пациентов (289 глаз) в возрасте от 18 до 82 лет с БЯР центральной локализации. Длительность заболевания на момент госпитализации у 157 (54,3 %) пациентов составляла 2–17 дней, у 132 (45,7 %) — от 18 до 180 дней.

Все пациенты проходили стандартное офтальмологическое обследование: сбор анамнеза, визометрия, биомикроскопия, флуоресцеиновая проба, оптическая когерентная томография переднего отдела глаза, тонометрия (пальпаторно), эхография. Бактериоскопическое обследование включало определение возбудителя при микроскопическом исследовании мазков с конъюнктивы; культуральное — посев материала на питательные среды, изучение патогенности и чувствительности микрофлоры.

Традиционную схему обследования мы дополнили двумя исследованиями, направленными на детекцию ДНК вирусов герпеса человека (ВГЧ) и выявление органоспецифической аутосенсibilизации [21, 22].

Кровь (122 пробы) и соскобы с ЯР (110 проб) исследовали в высокочувствительной гнездовой полимеразной цепной реакции (ПЦР) (nested polymerase chain reaction) для обнаружения ДНК вируса простого герпеса (ВПГ1 и ВПГ2), вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ), ВГЧ-6 и ВГЧ-7 [14].

Для определения аутосенсibilизации к антигенам роговицы использовали реакцию торможения миграции лейкоцитов периферической крови (РТМЛ, 153 пробы), широко применяемую при обследовании больных с различными формами офтальмопатологии в микромодификации [22, 23]. Все исследования выполнялись в стационаре, до начала лечения.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью компьютерной программы BIOSTAT, использовали методы χ -квадрат, точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами выявлены характерные *клинические признаки центральной БЯР неблагоприятного затяжного течения*, появляющиеся после очищения ЯР от гнойно-некротических масс: ЯР различной формы с плоским, рыхлым, инфильтрированным дном, поверхность чистая с признаками дегенеративно-дистрофических нарушений: края отечные, проминирующие, с ксеротическими изменениями; площадь и глубина ЯР не уменьшаются и могут увеличиваться, могут наблюдаться симптомы увеита.

Как показывает клинический опыт, первые клинические признаки неблагоприятного течения БЯР появляются по завершении острого периода заболевания: ЯР не эпителизируется и переходит в подострую фазу, а при отсутствии дополнительного профилактического медикаментозного лечения принимает неблагоприятный затяжной характер, превысив рекомендованный для лечения срок 17 дней.

Изучая варианты течения, мы классифицировали БЯР по срокам завершения эпителизации.

Классификация БЯР по характеру течения

I. Благоприятное течение.

1. Острая форма — на фоне общепринятой терапии к 7-му дню лечения полностью резорбируется гнойный инфильтрат, и ЯР эпителизируется. Дальнейшее лечение направлено на купирование остаточных воспалительных явлений в строме роговицы и симптомов увеита, который сопровождает БЯР в 74,7 % случаев.

2. Подострая форма — развивается по завершении острого периода БЯР, когда на фоне общепринятой терапии на 7-й день лечения площадь язвы не уменьшается. В этом случае ЯР приобретает описанные нами характерные клинические признаки, но применение метаболитических препаратов улучшает репарацию и выздоровление наступает до 17-го дня лечения.

II. Неблагоприятное течение.

1. Затяжная подострая форма БЯР, сроки эпителизации которой составляют от 18 до 30 дней.

2. Затяжная, хроническая форма БЯР, сроки эпителизации которой превышают 30 дней от начала заболевания.

Анализ результатов исследования ткани роговицы и крови в ПЦР показал, что у пациентов с неблагоприятным течением заболевания по сравнению с благоприятным частота выявления ДНК ВГЧ в крови повышалась в 4 раза, преобладала ДНКемия ВГЧ 6-го типа: при благоприятном течении геном ВГЧ-6 выявлен у 4 (6,7 %) из 60, при неблагоприятном — у 17 (27,4 %) из 62 обследованных. В последнее время накапливается все больше данных о возможной роли не только ВПГ, но и других ВГЧ, в первую очередь ВГЧ-6, в этиопатогенезе заболеваний роговицы [14, 24–27]. Почти у 10 % (6 из 62) отмечена смешанная ВГЧ-6 и ВГЧ-7 ДНКемия.

ДНК ВГЧ (ВГЧ-6, ВЭБ, ВПГ-1, 2) в роговице при неблагоприятном течении БЯР обнаружены в 38 (61,3 %) из 62, при благоприятном — в 2 (4,2 %) из 48 образцов, то есть выявлялись в 14,6 раза чаще у пациентов с неблагоприятным течением БЯР ($p < 0,002$). В целом в крови и/или роговице геномы ВГЧ обнаружены у 55 (88,7 %) из 62 обследованных пациентов с неблагоприятным течением БЯР и только у 10 % (6 из 60) с благоприятным ($p < 0,002$).

Сопоставление полученных данных с клиническими признаками позволило нам расценивать БЯР с затяжным течением как смешанные, герпес-бактериальные, выявив роль ВГЧ как одного из факторов в патогенезе затяжного характера течения БЯР.

Аутосенсibilизация к антигенам роговицы появлялась уже в конце первой — начале второй недели заболевания у 8 (10,4 %) из 77 обследованных больных с благоприятным течением БЯР. При неблагоприятном течении по мере увеличения длительности заболевания отмечалось нарастание числа больных с аутоиммунным компонентом — до 63,2 % (48 из 76).

При благоприятном течении БЯР аутоиммунный и/или вирусный компоненты обнаружены только в 10,9 % случаев, при неблагоприятном частота их выявления повышалась до 97,6 %. По нашему мнению, оба эти фактора способствуют затяжному течению ЯР. В связи с этим мы рекомендуем внести в схему обследования пациентов с БЯР тесты на выявление аутоиммунной сенсibilизации к антигенам роговицы и обнаружение ДНК вирусов группы герпеса в крови и роговице.

Лечение центральных БЯР затяжного течения

Таким образом, в связи с полученными новыми данными мы предлагаем дифференцировать тактику медикаментозной терапии БЯР по двум направлениям: профилактика развития неблагоприятного затяжного течения заболевания у пациентов, поступающих на лечение в остром периоде БЯР, и повышение эффективности лечения больных, госпитализируемых с уже развившейся затяжной БЯР, за счет добавления в общепринятую схему лечения противовирусных и иммуносупрессивных лекарственных препаратов (таблица).

Схема профилактики и лечения БЯР идентична, различие имеется лишь в сроках начала противовирусной терапии. При благоприятном подостром течении БЯР противовирусная терапия назначается

Таблица. Модификация тактики лечения центральной БЯР затяжного течения
Table. Modification of treatment tactics of the protracted central bacterial corneal ulcer

Показатели Parameters	Профилактика Preventive treatment	Лечение Treatment	
Характер течения бактериальной язвы роговицы A character of bacterial corneal ulcer course	Благоприятное Favorable	Неблагоприятное Unfavorable	
	Подострое Subacute	Затяжное подострое Protracted subacute	Затяжное хроническое Protracted chronic
Отсутствие эпителизации (день лечения) Absence of epithelialization (day of treatment)	От 8 до 17 дней From 8 to 17 days	От 18 до 30 дней From 18 to 30 days	> 30 дней > 30 days
Противовирусная терапия, начало (день лечения) Antiviral therapy, the beginning (the day of treatment)	Местная — с 8-го дня Системная — с 8-го дня Local — from 8 days Systemic — from 8 days	Местная — с 1–2-го дня Системная — с 1–2-го дня Local — from 1–2 days Systemic — from 1–2 days	
Противовирусная терапия, продолжительность (количество дней) Antiviral therapy, duration (number of days)	Местная — 7–10 дней Системная — 5–10 дней Local therapy — 7–10 days Systemic therapy — 5–10 days		
Иммуносупрессивная терапия, начало (день лечения) Immunosuppressive therapy, the beginning (the day of treatment)	С 1–2-го дня From 1–2 days		
Иммуносупрессивная терапия, продолжительность (количество дней) Immunosuppressive therapy, duration (number of days)	До выздоровления, не более 17 дней Until the recovery is complete, not more than 17 days		
Сроки выздоровления, стационарное лечение (количество дней) Duration of recovery, hospital treatment (number of days)	Не более 17 дней No more than 17 days		

после резорбции гнойного инфильтрата, с 8-го дня лечения, с целью профилактики развития неблагоприятного затяжного течения. При неблагоприятном затяжном течении этиологическая противовирусная терапия применяется с 1–2-го дня лечения.

Противовирусная терапия. Показания.

1. Выявление ДНК одного или нескольких вирусов группы герпеса в крови или в роговице: местная терапия применяется при обнаружении ДНК ВГЧ как в роговице, так и в крови; системная терапия — при обнаружении ДНК ВГЧ в крови.

2. Профилактика реактивации герпетической инфекции при проведении иммуносупрессивной терапии.

3. Офтальмогерпес в анамнезе.

4. Экстраокулярная герпетическая инфекция.

Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату или его компонентам.

Схема противовирусной терапии

I. Местная: 1) интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2а, глазные капли — препарат широкого спектра противовирусной активности, иммуномодулирующего, антисептического, противовоспалительного, противоаллергического действия; применяется в инстилляциях, по 1 капле 4 раза в сутки; 2) ацикловир, глазная мазь 3 % — закладывается в конъюнктивальный мешок 3 раза в сутки.

Продолжительность местной противовирусной терапии составляет 5–10 дней, до завершения эпителизации язвы.

II. Системная: валацикловир или ацикловир — таблетки: 500, 200 мг; дозировка — 1000 мг в сутки.

Продолжительность системной противовирусной терапии — 5–10 дней.

Иммуносупрессивная терапия

Иммуносупрессивная терапия применяется нами как в остром периоде — в качестве профилактики, так и в лечении развившейся затяжной БЯР — с первых дней лечения. Показания: выявление системной аутосенсibilизации к антигенам роговицы. Противопоказания: десцеметоцеле или перфорация роговицы; применение кортикостероидов в виде инстилляций глазных капель, субконъюнктивальных и внутривенных инъекций; проведение иммуносупрессивной терапии в амбулаторных условиях; повышенная чувствительность к препарату или его компонентам.

Схема иммуносупрессивной терапии

Для уменьшения рисков, связанных с инстилляциями кортикостероидов, в качестве иммуносупрессивного и противовоспалительного средства мы применяем раствор дексаметазона для инъекций (1 мл, 4 мг), который вводим парабюльбарно, ежедневно один раз в сутки в условиях офтальмологического стационара под прикрытием местной противовирусной терапии и ежедневным контролем глубины язвы, при изменении которой индивидуальная дозировка дексаметазона меняется в соответствии со схемой расчета дозы препарата.

При глубине язвы до 1/3 толщины стромы роговицы вводят по 1,2 мг дексаметазона в объеме 0,3 мл. При глубине язвы 1/3–2/3 толщины стромы роговицы вводят по 0,8 мг дексаметазона в объеме 0,2 мл. При глубине язвы более 2/3 толщины стромы роговицы на фоне отсутствия десцеметоцеле вводят по 0,4 мг дексаметазона в объеме 0,1 мл. В остром периоде БЯР дексаметазон вводится парабульбарно одновременно с раствором антибактериального препарата в течение 3–5 дней до полной резорбции гнойного инфильтрата и очищения поверхности язвы от гнойно-некротических масс. При явлениях увеита после эпителизации язвы проводят дополнительные ежедневные парабульбарные инъекции дексаметазона по 1,2 мг в объеме 0,3 мл до полного исчезновения явлений увеита.

При глубине язвы более 2/3 стромы, при отсутствии десцеметоцеле, возможна попытка консервативной терапии. Отсутствие эффекта от консервативного лечения в течение 14 дней является показанием для хирургического лечения.

Опираясь на богатый клинический опыт, мы считаем, что при отсутствии возможности проведения обследования или при отрицательных результатах исследования целесообразно назначать иммуносупрессивную терапию при наличии клинических признаков затяжной БЯР под прикрытием местной противовирусной терапии как профилактики реактивации герпетической инфекции.

Хирургическое лечение

Предлагаемая нами тактика лечения не исключает хирургического вмешательства. Показания: десцеметоцеле или перфорации роговицы; прогрессирующее затяжное течение заболевания с глубиной язвы 2/3 толщины стромы и более; отсутствие эффекта от консервативной терапии в течение 14 дней; непереносимость лекарственных препаратов.

Таким образом, выявлена роль ВГЧ и аутоиммунного компонента в патогенезе затяжного течения БЯР. Включение в общепринятую схему лечения противовирусных и иммуносупрессивных препаратов приводит к полной эпителизации роговицы в течение 5–10 дней в зависимости от степени тяжести и независимо от длительности заболевания. Исследование показало, что применение иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии позволило в короткие сроки достичь эпителизации ЯР, а также сократить сроки выздоровления за счет раннего купирования симптомов увеита.

Полученные клинические результаты свидетельствуют об эффективности модифицированного лечения, при котором побочных явлений и перфорации роговицы не отмечалось, лечебные контактные линзы и хирургические методы лечения не применялись. Средняя продолжительность лечения БЯР затяжного течения составила 14,6 койко-дня.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании многолетнего клинического опыта и результатов лабораторных исследований мы пришли к заключению, что возможными причинами затяжного течения центральных БЯР являются: развитие системной аутосенсibilизации к антигенам роговицы и наличие смешанной герпес-бактериальной инфекции.

Корректировка тактики терапии позволяет предупредить развитие затяжного характера течения БЯР, сократить сроки лечения и избежать возникновения осложнений и необходимости хирургического лечения.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Литература

1. Майчук Ю.Ф. Терапевтические алгоритмы при инфекционных язвах роговицы. Вестник офтальмологии. 2000; 3: 35–7.
2. Майчук Ю.Ф., Кононенко Л.А. Антибиотики фторхинолоны в лечении язвы роговицы, вызванной синегнойной палочкой при ношении контактных линз. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2003; 3 (1): 55–60.
3. Каспарова Е.А. Гнойные язвы роговицы: клиника, диагностика, консервативное лечение. Вестник офтальмологии. 2015; 6: 106–19. doi: 10.17116/oftalma20151316106-119
4. Шаимова В.А. Клинико-этиологические особенности различных типов течения гнойной язвы роговицы. Вестник офтальмологии. 2002; 1: 39–41.
5. Bourcier T., Thomas F., Borderie V., Chaumeil C., Laroche L. Bacterial keratitis: predisposing factors: clinical and microbiological review of 300 cases. Br. J. Ophthalmol. 2003; 87 (7): 834–8. doi: 10.1136/bjo.87.7.834
6. Nurozler A.B. Results of therapeutic penetrating keratoplasty. Jpn. J. Ophthalmol. 2004; 48 (4): 368–71. doi: 10.1007/s10384-004-0083-x
7. Scott I.U., Flynn H.W., Feuer W., et al. Endophthalmitis associated with microbial keratitis. Ophthalmology. 1996; 103 (11): 1864–70. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(96)30415-6
8. Кононенко Л.А., Майчук Ю.Ф. Эффективность колбиоцина в виде глазной мази и капель в лечении бактериальных кератитов и язв роговицы. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2004; 4 (3): 39–42.
9. Ковалева Л.А., Вахова Е.С. Алгоритмы фармакотерапии бактериальных язв роговицы. Эффективная фармакотерапия. 2013; 23: 46–8.
10. Майчук Ю.Ф., Кононенко Л.А. Синегнойная язва роговицы: эффективность глазных капель ломефлоксацина — Лофокс. Офтальмология Восточная Европа. 2012; 1: 100–6.
11. Макаров П.В., Кугушева А.Э., Ченцова Е.В., Слепова О.С. О персистирующих эрозиях роговичного трансплантата. Российский офтальмологический журнал. 2015; 8 (1): 13–8.
12. Пучковская Н.А. Лечебная кератопластика и возможности стимуляции регенеративной способности роговой оболочки. Офтальмологический журнал. 1983; 2: 69–71.
13. Оганесян О.Г., Гундорова Р.А., Майчук Ю.Ф. и др. Новая модификация аутоконъюнктивальной пластики в неотложной хирургии роговицы. Вестник офтальмологии. 2002; 1: 18–22.
14. Нероев В.В., Слепова О.С., Ковалева Л.А., Кричевская Г.И. Оптимизация этиологической диагностики и повышение эффективности лечения инфекционных язв роговицы центральной локализации. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (3): 56–61. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-3-56-61

15. Mondino B.I. Inflammatory diseases of the peripheral cornea. *Ophthalmology*. 1988; 95 (4): 463–2.
16. Pleyer U., Bergmann L., Krause A., Hartmann C. Autoimmune diseases of the peripheral cornea. *Immunopathology, clinical aspects and therapy*. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 1996; 208 (2): 73–81.
17. Wilhelmus K.R. Indecision about corticosteroids for bacterial keratitis: an evidence-based update. *Ophthalmology*. 2002; 109 (5): 835–42. doi:10.1016/s0161-6420(02)00963-6
18. Srinivasan M., Lalitha P., Mahalakshmi R., et al. Corticosteroids for bacterial corneal ulcers. *Br. J. Ophthalmol.* 2009; 93 (2): 198–202. doi: 10.1136/bjo.2008.147298
19. Palioura S., Henry C.R., Amescua G., Alfonso E.C. Role of steroids in the treatment of bacterial keratitis. *Clinical Ophthalmology*. 2016; 10: 179–86. doi.org/10.2147/OPHTH.S80411
20. Srinivasan M., Mascarenhas J., Rajaraman R. The steroids for corneal ulcers trial: study design and baseline characteristics. *Arch. Ophthalmol.* 2012; 130 (2): 143–50. doi:10.1001/archophthalmol.2011.315
21. Кричевская Г.И., Слепова О.С., Ковалева Л.А. К вопросу о роли вируса Эпштейна — Барр, вирусов герпеса человека 6-го и 7-го типов в этиопатогенезе язв роговицы с торпидным течением. *Проблемы медицинской микологии*. 2017; 19 (2): 91–2.
22. Ковалева Л.А., Слепова О.С., Куликова И.Г., Миронкова Е.А. Роль аутоиммунного компонента при центральных язвах роговицы. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 6 (2): 29–31.
23. Куликова И.Г., Слепова О.С., Илуридзе С.Л. Модификация тестов, направленных на выявление аутоиммунных реакций при заболеваниях глаз. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 6 (1): 69–72.
24. Миронкова Е.А., Демкин В.В., Слепова О.С. и др. Диагностика и роль ВГЧ-6-инфекции при кератопластике высокого риска. *Российский офтальмологический журнал*. 2012; 5 (3): 30–3.
25. Слепова О.С., Светлова Е.В., Ковалева Л.А. и др. Исследования вируса герпеса человека 6-го типа и других герпес-вирусов, вызывающих заболевания глаз, методом полимеразной цепной реакции. *Вопросы вирусологии*. 2015; 60 (6): 45–8.
26. Okuno T., Hooper L.C., Ursea R., et al. Role of Human herpes virus 6 in corneal inflammation alone or with human herpesviruses. *Cornea*. 2011; 30 (2): 204–7. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181e2e9be
27. Boto-de-los-Bueis A., Romero Gómez M.P., del Hierro Zarzuelo A., et al. Recurrent ocular surface inflammation associated with human herpesvirus 6 infection. *Eye Contact Lens*. 2015; 41 (3): 11–3.

Поступила: 18.05.2018

Central bacterial corneal ulcers of prolonged course. Immunological aspects and tactics of etiopathogenetic treatment

V.V. Neroev — RAS Corresponding member, Dr. Med. Sci., Professor, director

L.A. Katargina — Dr. Med. Sci., Professor, deputy director for science

L.A. Kovaleva — researcher, department of infectious and allergic eye diseases

G.I. Krichevskaya — Cand. Med. Sci., leading researcher, department of immunology and virology

N.V. Balatskaya — Cand. Med. Sci., head of the department of immunology and virology

I.G. Kulikova — senior researcher, department of immunology and virology

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
ulcer.64@mail.ru

Purpose: to describe the characteristic clinical signs and to study the causes of the development of an unfavorable prolonged course of bacterial corneal ulcers of central localization, and to improve treatment effectiveness. **Material and methods.** A total of 289 patients with central bacterial corneal ulcers were examined. Two types courses of bacterial corneal ulcer were distinguished: favorable (acute and subacute) and unfavorable (prolonged subacute and prolonged chronic forms). Blood (122 samples) and scrapings from corneal ulcers (110 samples) were examined in a nested polymerase chain reaction (PCR) to detect deoxyribonucleic acid (DNA) of simple herpes virus (HSV) 1 and 2 types, virus Epstein—Barr (VEB), human herpes virus (HHV)-6, and HHV-7. To detect autoimmune sensitization to the corneal antigens, migration inhibition reaction of leukocytes (MIRL, 215 samples) was used. **Results.** In patients with unfavorable course of the disease, blood and corneal HHV DNA was detected in 88.7 % of cases, while with a favorable course only 10 % of cases showed the presence of HHV DNA ($p < 0.002$). In all patients, HHV type 6 was predominating. Autosensitivity to corneal antigens was detected in 8 (10.4 %) out of 77 patients at the end of the first week of the disease, and as the disease progressed, the number of patients with an autoimmune component increased to reach 63.2 % (48 of 76). The inclusion of antiviral and immunosuppressive drugs into the routine treatment plan led to complete epithelialization of the cornea within 5–10 days. **Conclusion.** The protracted course of bacterial corneal ulcers was found to be caused by a mixed herpes-bacterial infection, which is corroborated by the effectiveness of the modified treatment tactics.

Keywords: bacterial corneal ulcers, simple herpes virus, EBV, HSV, HHV-6, HHV-7, PCR, autosensitization to cornea antigens, MIRL

For citation: Neroev V.V., Katargina L.A., Kovaleva L.A., Krichevskaya G.I., Balatskaya N.V., Kulikova I.G. Central bacterial corneal ulcers of prolonged course. Immunological aspects and tactics of etiopathogenetic treatment. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (1): 43–9 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-43-49

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

References

1. *Maychuk Yu.F.* Therapeutic algorithms in infectious ulcer of the cornea. Vestnik oftal'mologii. 2000; 3: 35–7 (in Russian).
2. *Maychuk Yu.F., Kononenko L.A.* Antibiotics fluoroquinolones in the treatment of corneal ulcers provoked by *Pseudomonas aeruginosa* under contact lens wearing. Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya. 2003; 3 (1): 55–60 (in Russian).
3. *Kasparova E.A.* Purulent corneal ulcers: clinical presentation, diagnosis, and conservative treatment. Vestnik oftal'mologii. 2015; 6: 106–19 (in Russian). doi: 10.17116/oftalma20151316106-119
4. *Shaimova V.A.* Clinico-etiological features of different types of course of purulent corneal ulcer. Vestnik oftal'mologii. 2002; 1: 39–41 (in Russian).
5. *Bourcier T., Thomas F., Borderie V., Chaumeil C., Laroche L.* Bacterial keratitis: predisposing factors: clinical and microbiological review of 300 cases. Br. J. Ophthalmol. 2003; 87 (7): 834–8. doi: 10.1136/bjo.87.7.834
6. *Nurozler A.B.* Results of therapeutic penetrating keratoplasty. Jpn. J. Ophthalmol. 2004; 48 (4): 368–71. doi: 10.1007/s10384-004-0083-x
7. *Scott I.U., Flynn H.W., Feuer W., et al.* Endophthalmitis associated with microbial keratitis. Ophthalmology. 1996; 103 (11): 1864–70. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(96)30415-6
8. *Kononenko L.A., Maychuk Yu.F.* Efficacy of colbiocini eye ointment and eye drops in treatment of bacterial keratitis and corneal ulcers. Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya. 2004; 4 (3): 39–42 (in Russian).
9. *Kovaleva L.A., Vakhova E.S.* Drug therapy algorithms in bacterial corneal ulcers. Effektivnaya farmakoterapiya. 2013; 23: 46–8 (in Russian).
10. *Maychuk Yu.F., Kononenko L.A.* Pseudomonas corneal ulcer: the efficiency of eye drops of lomefloxacin — lofox. Oftal'mologiya Vostochnaya Evropa. 2012; 1: 100–6 (in Russian).
11. *Makarov P.V., Kugusheva A.E., Chentsova E.V., Slepova O.S.* About persistent erosions of the corneal transplant. Russian ophthalmological journal. 2015; 8 (1): 13–8 (in Russian).
12. *Puchkovskaya N.A.* Therapeutic keratoplasty and the possibilities of stimulating the regenerative capacity of the cornea. Oftal'mologicheskii zhurnal. 1983; 2: 69–71 (in Russian).
13. *Oganesyan O.G., Gundorova R.A., Maychuk Yu.F., et al.* A new modification of auto-conjunctival plastics in urgent corneal surgery. Vestnik oftal'mologii. 2002; 1: 18–22 (in Russian).
14. *Neroev V.V., Slepova O.S., Kovaleva L.A., Krichevskaya G.I.* Optimization of etiologic diagnosis and improvement of treatment efficiency of corneal infectious ulcers of central localization. Russian ophthalmological journal. 2017; 10 (3): 56–61 (in Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-3-56-61
15. *Mondino B.I.* Inflammatory diseases of the peripheral cornea. Ophthalmology. 1988; 95 (4): 463–2.
16. *Pleyer U., Bergmann L., Krause A., Hartmann C.* Autoimmune diseases of the peripheral cornea. Immunopathology, clinical aspects and therapy. Klin. Monbl. Augenheilkd. 1996; 208 (2): 73–81.
17. *Wilhelmus K.R.* Indecision about corticosteroids for bacterial keratitis: an evidence-based update. Ophthalmology. 2002; 109 (5): 835–42. doi:10.1016/s0161-6420(02)00963-6
18. *Srinivasan M., Lalitha P., Mahalakshmi R. et al.* Corticosteroids for bacterial corneal ulcers. Br. J. Ophthalmol. 2009; 93 (2): 198–202. doi: 10.1136/bjo.2008.147298
19. *Palioura S., Henry C.R., Amescua G., Alfonso E.C.* Role of steroids in the treatment of bacterial keratitis. Clinical Ophthalmology. 2016; 10: 179–86. doi.org/10.2147/OPTH.S80411
20. *Srinivasan M., Mascarenhas J., Rajaraman R.* The steroids for corneal ulcers trial: study design and baseline characteristics. Arch. Ophthalmol. 2012; 130 (2): 143–50. doi:10.1001/archophthalmol.2011.315
21. *Krichevskaya G.I., Slepova O.S., Kovaleva L.A.* The role of Epstein-Barr virus, human herpes viruses 6 and 7 types in the etiopathogenesis of corneal ulcer with a torpid course. Problemy meditsinskoy mikologii. 2017; 19 (2): 91–2 (in Russian).
22. *Kovaleva L.A., Slepova O.S., Kulikova I.G., Mironkova E.A.* The role of the autoimmune component in central corneal ulcers. Russian ophthalmological journal. 2013; 6 (2): 29–31 (in Russian).
23. *Kulikova I.G., Slepova O.S., Iluridze S.L.* A Modification of tests identifying autoimmune reactions in eye diseases. Russian ophthalmological journal. 2013; 6 (1): 69–72 (in Russian).
24. *Mironkova E.A., Demkin V.V., Slepova O.S., et al.* Diagnostics and role of HHV-6 in high-risk keratoplasty. Russian ophthalmological journal. 2012; 5 (3): 30–3 (in Russian).
25. *Slepova O.S., Svetlova E.V., Kovaleva L.A., et al.* PCR study of the human herpes virus type 6 and other viruses of the herpes group in eye diseases. Voprosy virusologii. 2015; 60 (6): 45–8 (in Russian).
26. *Okuno T., Hooper L.C., Ursea R., et al.* Role of Human herpes virus 6 in corneal inflammation alone or with human herpesviruses. Cornea. 2011; 30 (2): 204–7. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181e2e9be
27. *Boto-de-los-Bueis A., Romero Gómez M.P., del Hierro Zarzuelo A., et al.* Recurrent ocular surface inflammation associated with human herpesvirus 6 infection. Eye Contact Lens. 2015; 41 (3): 11–3.

Для контактов: Людмила Анатольевна Ковалева
E-mail: ulcer.64@mail.ru

Влияние факоэмульсификации на состояние эндотелия роговицы у пациентов с псевдоэксфолиативным синдромом

В.В. Потемкин — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии², врач-офтальмолог¹

Т.С. Варганова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог¹

Е.В. Агеева — врач-офтальмолог¹

¹ СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5

² ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Воздействие псевдоэксфолиативного синдрома (ПЭС) на клетки эндотелия является предметом изучения уже давно. Влияние же факоэмульсификации (ФЭ) на состояние эндотелия у пациентов с ПЭС изучено в меньшей степени. Цель — оценить влияние ФЭ на плотность эндотелиальных клеток роговицы и на коэффициент вариации у пациентов с ПЭС. Материал и методы. Обследовано 64 пациента (30 пациентов с ПЭС и 34 пациента без ПЭС). Всем пациентам была выполнена ФЭ. Плотность эндотелиальных клеток роговицы и коэффициент вариации оценивались до и после ФЭ. Результаты. У пациентов с ПЭС плотность клеток после ФЭ была достоверно ниже, коэффициент вариации достоверно выше ($p < 0,05$). Заключение. Наличие ПЭС оказывает отрицательное влияние на эндотелий роговицы и приводит к выраженной потере клеток после ФЭ.

Ключевые слова: факоэмульсификация, псевдоэксфолиативный синдром, эндотелий, эндотелиальная микроскопия.

Для цитирования: Потемкин В.В., Варганова Т.С., Агеева Е.В. Влияние факоэмульсификации на состояние эндотелия роговицы у пациентов с псевдоэксфолиативным синдромом.

Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (1): 50–5. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-50-55

Псевдоэксфолиативный синдром (ПЭС) — системное, ассоциированное с возрастом заболевание, суть которого заключается в продукции и накоплении внеклеточного амилоидоподобного материала в структурах глазного яблока и całego ряда других органов и тканей [1–5]. Наиболее простым способом диагностики синдрома является биомикроскопия. Осмотр позволяет обнаружить скопления беловато-серого хлопьевидного материала по зрачковому краю радужки, на передней капсуле хрусталика, а также на эндотелии роговицы [3, 4, 6]. К последствиям скопления патологического материала можно отнести открыто- и закрытоугольную глаукому, слабость и/или нарушение прикрепления связочного аппарата хрусталика, подвывих

и дислокацию хрусталика, нарушение стабильности слезной пленки [1].

Эндотелий роговицы представляет собой монослой гексагональных клеток. Средняя плотность клеток эндотелия у взрослых составляет 2500 клеток/мм², а ежегодная их потеря — около 0,6 %. Целостность эндотелия важна для поддержания прозрачности роговицы [7]. В ответ на различные воздействия слой эндотелиальных клеток претерпевает ряд изменений. Последнее выражается в морфологических преобразованиях, а именно в изменении размера (полимегатизм) и формы (полиморфизм) клеток. Полимегатизм проявляется увеличением размера клеток, а полиморфизм — уменьшением процента клеток гексагональной формы [7, 8].

По данным ряда исследований, при ПЭС зачастую имеют место следующие изменения эндотелия роговицы: снижение плотности клеток эндотелия [9–15] и полиморфизм [9, 10]. Эндотелиопатия, ассоциированная с ПЭС, — медленно прогрессирующее заболевание эндотелия роговицы, всегда двустороннее, но асимметричное. Приводит к ранней декомпенсации эндотелия роговицы, которая может быть причиной развития буллезной кератопатии и резкого снижения зрения [16].

Общеизвестно, что наличие ПЭС повышает риск интра- и послеоперационных осложнений во время факоэмульсификации (ФЭ) из-за плохо расширяющегося зрачка и слабости связочного аппарата хрусталика [17–19]. Согласно данным литературы, пациенты с ПЭС имеют повышенный риск разрыва цинновых связок и задней капсулы, выпадения стекловидного тела, а в послеоперационном периоде — риск развития воспаления, образования задних синехий, помутнения задней капсулы, фимоза передней капсулы, децентрации и дислокации ИОЛ [19]. Известно также, что для ПЭС характерно наличие ядерной катаракты с более плотным ядром, что теоретически может приводить к большей потере эндотелиальных клеток при ФЭ.

ЦЕЛЬ работы — оценить влияние ФЭ на плотность эндотелиальных клеток роговицы и на коэффициент вариации у пациентов с ПЭС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках исследования было обследовано 64 пациента на базе отделения офтальмологии ГМПБ № 2. Все пациенты были разделены на две группы: основную группу составили 30 пациентов (30 глаз) с ПЭС, группу контроля — 34 пациента (34 глаза) без ПЭС. У пациентов обеих групп имелись помутнения ядра хрусталика, которые соответствовали преимущественно уровню 3–4 (NC, NO 3–4) по классификации LOCS III (Lens Opacities Classification System — системная классификация помутнений хрусталика) [16]. Средний балл помутнений в группе с ПЭС составил 3,4, в группе без ПЭС — 3,2 ($p = 0,7$). Основным диагностическим критерием ПЭС было обнаружение псевдоэкзофолиативного материала (ПЭМ) на передней капсуле хрусталика, на зрачко-

вом крае радужной оболочки или в углу передней камеры. Группы были равноценны по полу и возрасту (табл. 1).

Критерии исключения: врожденные, травматические, увеальные катаракты, дистрофии роговицы, травмы глазного яблока в анамнезе, а также cornea guttata, наличие глаукомы и применение гипотензивных капель.

Все пациенты проходили стандартный предоперационный офтальмологический осмотр, включающий визометрию, периметрию, тонометрию, биомикроскопию при узком и широком зрачках, гониоскопию. Помимо этого, всем пациентам выполнялась эндотелиальная микроскопия (TOPCON SP-3000P в комплекте с программным обеспечением CellCount™, Япония) до и через 3 мес после ФЭ. Для подсчета клеток эндотелия применялся метод фиксированной рамки и произвольного выбора клеток (не менее 30) для автоматического анализа. В качестве основных параметров оценки мы выбрали плотность клеток эндотелия (количество клеток эндотелия на 1 мм²), толщину роговицы в центральной зоне, а также коэффициент вариации (CV — coefficient of variation), который отражает степень полимегатизма. Значение CV (%) от 22 до 32 считается нормальным, от 32 до 40 — повышенным, а выше 40 — патологическим [20].

ФЭ была выполнена одним хирургом по методике phaco chop (Infiniti, Alcon) с имплантацией интраокулярной линзы Akreos AO (Bausch and Lomb, США). В послеоперационном периоде все пациенты получали стандартное противовоспалительное лечение в виде инстилляций дексаметазона по убывающей схеме в течение 4 нед и левофлоксацина в течение 2 нед.

Учитывая тот факт, что на потерю эндотелиальных клеток могут оказывать влияние такие факторы, как кумулятивная рассеянная энергия ультразвука (УЗ), количество BSS, а также время операции (от момента нажатия на педаль факомашины), данные параметры также оценивались во время операции.

Статистическая обработка данных выполнялась при помощи программы SPSS Statistics v20.0. В качестве основных количественных показателей

Таблица 1. Распределение пациентов в группах по полу и возрасту
Table 1. Patients distribution in groups by sex and age

Показатели Parameters		Основная группа Main group n = 30	Группа контроля Control group n = 34	Достоверность разницы, p p value
Возраст, лет Age, years		74,8 ± 4,1	78,5 ± 3,1	0,51
Пол Gender	Мужчины Male	8 (26,7 %)	7 (20,6 %)	0,21
	Женщины Female	22 (73,3 %)	27 (79,4 %)	

Примечание. n — количество пациентов.

Note. n — number of patients.

статистической обработки определялись средние значения и среднеквадратические отклонения. Проверка нормальности распределения осуществлялась при помощи критерия Колмогорова — Смирнова. Выборка исследования показала нормальное распределение. Соотношение количественных переменных в двух независимых группах оценивали при помощи t-теста, качественных — при помощи построения таблиц сопряженности. При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Плотность клеток эндотелия измерялась до и через 3 мес после ФЭ в каждой группе. Для начала проводилось сравнение плотности клеток до и через 3 мес после ФЭ между группами, а затем тот же показатель изучался в пределах каждой группы. До операции плотность эндотелиальных клеток достоверно не отличалась между группами (у пациентов с ПЭС — 2519 ± 86 клеток/мм², у пациентов без ПЭС — 2388 ± 87 клеток/мм², $p = 0,26$, рисунок). После ФЭ в группе с ПЭС плотность клеток была несколько ниже, но разница была статистически недостоверна (у пациентов с ПЭС — 2133 ± 124 клеток/мм², у пациентов без ПЭС — 2327 ± 113 клеток/мм², $p = 0,19$, рисунок).

После ФЭ в пределах группы с ПЭС отмечалось достоверно значимое снижение плотности эндотелиальных клеток ($p = 0,013$, табл. 2). В пределах группы без ПЭС снижение плотности клеток было статистически недостоверным ($p = 0,61$, табл. 3).

Коэффициент вариации достоверно повышался после ФЭ в обеих группах ($p < 0,05$).

Интересным является тот факт, что процент пациентов с пограничной плотностью эндотелиальных клеток (< 2000 клеток/мм²) в группе с ПЭС до ФЭ составил 10 %, после ФЭ — 30 % ($p = 0,048$), в группе без ПЭС — 5,9 % до ФЭ и 11,8 % после ФЭ ($p = 0,3$).

Что касается показателей, оцениваемых интраоперационно, то у пациентов с ПЭС была достоверно выше кумулятивная рассеянная энергия УЗ. Количество использованного BSS и время операции достоверно не отличались между группами (табл. 4).

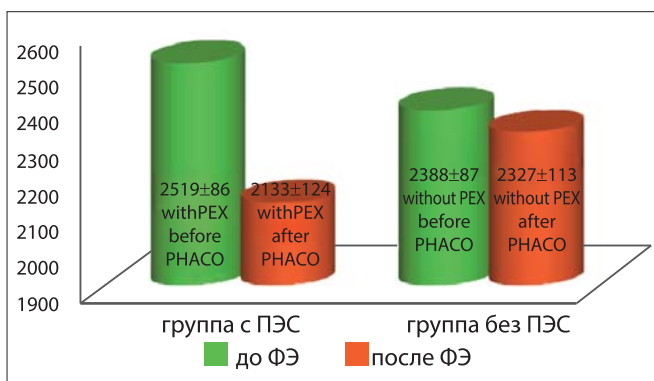


Рисунок. Плотность клеток эндотелия (клеток/мм²) в группах до и после ФЭ.

Figure. Density of endothelial cells (cells/mm²) in groups before and after PHACO.

Таблица 2. Изменение плотности клеток эндотелия у пациентов с ПЭС

Table 2. Change of endothelial cell density (ESD) in patients with PEX

Показатель Parameter	До ФЭ Before PHACO n = 30	После ФЭ After PHACO n = 30	Достоверность, p p value
Плотность клеток эндотелия, клеток/мм ² ECD, cells/mm ²	2519 ± 86	2133 ± 124	0,013
Толщина роговицы в центральной зоне, мкм Central corneal thickness, μ m	$512,3 \pm 28,2$	$518,7 \pm 28,3$	0,56
Коэффициент вариации, % CV, %	21,5	27,3	0,028

Примечание. n — количество пациентов.

Note. n — number of patients.

Таблица 3. Изменение плотности клеток эндотелия у пациентов без ПЭС

Table 3. Change of endothelial cell density (ESD) in patients without PEX

Показатель Parameter	До ФЭ Before PHACO n = 34	После ФЭ After PHACO n = 34	Достоверность, p p value
Плотность клеток эндотелия, клеток/мм ² ECD, cells/mm ²	2388 ± 87	2327 ± 113	0,61
Толщина роговицы в центральной зоне, мкм Central corneal thickness, μ m	$528 \pm 39,4$	521 ± 40	0,6
Коэффициент вариации, % CV, %	20	27,3	0,015

Примечание. n — количество пациентов.

Note. n — number of patients.

Таблица 4. Параметры, оцениваемые интраоперационно в группах
Table 4. Parameters evaluated intraoperatively in groups

Показатель Parameter	Группа с ПЭС Group with PEX n = 30	Группа без ПЭС Group without PEX n = 30	Достоверность, p p value
Кумулятивная рассеянная энергия УЗ Ultrasound power	18,6 ± 8,1	15,8 ± 7,3	0,038
Количество BSS, мл Amount of BSS, ml	71,8 ± 24,1	66,8 ± 18,7	0,3
Время операции, мин Operation time, minutes	8,30 ± 2,35	7,2 ± 3,2	0,22

Примечание. n — количество пациентов.

Note. n — number of patients.

ОБСУЖДЕНИЕ

Прозрачность роговицы обеспечивают клетки эндотелия. Анатомическое расположение эндотелия делает его уязвимым при выполнении ФЭ. На плотность эндотелия также влияет возраст. Физиологическая потеря клеток эндотелия составляет 0,5–0,6 % в год. После внутриглазной хирургии эта цифра увеличивается до 2–3 % [20–23].

Ассоциированное с ПЭС повреждение эндотелия является многофакторным. Основными механизмами развития эндотелиопатии считают:

- проникновение ПЭМ к десцеметовой мембране за счет разрушения гексагональных связей и провоцирования апоптоза эндотелиальных клеток [24, 25];
- гипоксию передней камеры с повышением оксидативного повреждения и уменьшением антиоксидантной защиты [26–30];
- нарушение функционирования гематоофтальмического барьера [28, 31–33];
- изменение соотношения матриксных металлопротеиназ (MMPs) и тканевых ингибиторов металлопротеиназ, что приводит к скоплению MMPs в пораженных тканях.

Множество исследований было посвящено оценке влияния ПЭС на плотность клеток эндотелия. Одними из первых были К. Miyake и соавт. [34], которые в своем исследовании отметили снижение плотности эндотелия и увеличение полиморфизма и полимегатизма. Подобные результаты получили G. Naumann и U. Schlötzer-Schrehardt [26]. В исследовании Н. Knorr и соавт. [35] плотность эндотелиальных клеток у пациентов без предшествующих хирургических вмешательств, ПЭС и глаукомы составила 2302 клеток/мм², у пациентов с ПЭС — 1812 клеток/мм², а у пациентов с ПЭС и глаукомой — 1482 клеток/мм². В исследовании L. Quiroga и соавт. [36] плотность клеток эндотелия у пациентов с ПЭС была меньше на 167 клеток/мм². К. Inoue и соавт. [37], А. Ostern, L. Drolsum [38] не нашли различий ни в количественном, ни в качественном составе эндотелия у пациентов с ПЭС.

В рамках нашего исследования мы также не получили достоверной разницы плотности клеток эндотелия между группами. Однако после ФЭ мы отметили достоверно значимое снижение плотности

клеток в группе с ПЭС, что указывает на большую уязвимость клеток эндотелия у данной группы пациентов. На это также указывает больший процент пациентов с пограничной плотностью эндотелиальных клеток (< 2000 клеток/мм²), который почти в 2 раза выше в группе с ПЭС. Во время ФЭ ряд факторов может спровоцировать повреждение эндотелия: непосредственный контакт фрагментов хрусталика с эндотелием, гидратационная травма, большая мощность ультразвука, а также выработка свободных радикалов [22]. Так, в рамках нашего исследования у пациентов с ПЭС кумулятивная рассеянная энергия УЗ была достоверно выше, что также может увеличивать потерю эндотелиальных клеток. Нельзя не отметить, что кумулятивная рассеянная энергия УЗ зависит не только от плотности катаракты, но и от различных интраоперационных факторов: ширины зрачка, степени слабости связочного аппарата хрусталика, стабильности передней камеры.

Отдельно хочется подчеркнуть, что при ПЭС имеет место первичное повреждение эндотелия, в основе которого лежат фибробластические изменения его клеток, что делает их более уязвимыми, а остальные вышеназванные факторы лишь усугубляют состояние последнего. Увеличение коэффициента вариации указывает на повреждение клеток эндотелия. В связи со снижением плотности клеток оставшиеся растут и теряют свою шестиугольную форму и однородный размер [39]. По нашим данным, коэффициент вариации как до, так и после ФЭ находился в пределах нормальных значений в обеих группах. Тем не менее после ФЭ мы отметили достоверно значимое его увеличение в обеих группах (p = 0,028 в группе с ПЭС и p = 0,015 в группе без ПЭС).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование демонстрирует отрицательное воздействие ПЭС на эндотелий роговицы, которое приводит к выраженной потере клеток после ФЭ. Одним из факторов, усугубляющих потерю эндотелиальных клеток при ПЭС после ФЭ, является увеличение кумулятивной энергии УЗ. Подсчет плотности клеток эндотелия роговицы целесообразно использовать в качестве неотъемлемой части предоперационного осмотра пациентов с ПЭС.

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

Литература/References

1. Riich R., Schlötzer-Schrehardt U., Konstas A.G.P. Why is glaucoma associated with exfoliation syndrome? Prog Retin Eye Res. 2003; 22 (3): 253–75. doi.org/10.1016/S1350-9462(02)00014-9
2. Martone G., Casprini F., Traversi C., et al. Pseudoexfoliation syndrome: in vivo confocal microscopy analysis. Clinical and Experimental Ophthalmology. 2007; 35 (6): 582–585. doi.org/10.1111/j.1442-9071.2007.01535.x
3. Riich R., Schlötzer-Schrehardt U. Exfoliation syndrome. Survey of Ophthalmology. 2001; 45 (4): 265–315. doi.org/10.1016/S0039-6257(00)00196-X
4. Schlötzer-Schrehardt U., Naumann G.O. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. American Journal of Ophthalmology. 2006; 141(5): 921–33.
5. Schumacher S., Schlötzer-Schrehardt U., Martus P., Lang W., Naumann G.O. Pseudoexfoliation syndrome and aneurysms of the abdominal aorta. The Lancet. 2001; 357 (9253): 359–60. doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03645-X
6. Naumann G. O. H., Schlötzer-Schrehardt U. Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompensation. Ophthalmology. 2000; 107 (6): 1111–24. doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00087-7
7. Kohnen T. Corneal endothelium: an important structure for cataract and refractive procedures. J. Cataract. Refract. Surg. 1997; 23: 967–8. doi.org/10.1016/S0886-3350(97)80055-7
8. Rao S.K., Ranjan Sen P., Fogla R., et al. Corneal endothelial cell density and morphology in normal Indian eyes. Cornea. 2000; 19: 820–3. doi.org/10.1097/00003226-200011000-00012
9. Miyake K., Matsuda M., Inaba M. Corneal endothelial changes in pseudoexfoliation syndrome. Am. J. Ophthalmol. 1989; 108: 49–52. doi.org/10.1016/S0002-9394(14)73259-3
10. Hattori Y. Corneal endothelial examination of pseudoexfoliation syndrome. Nippon Ganka Gakkai Zasshi (Acta Soc Ophthalmol Jpn) 1990; 94: 957–63.
11. Wang L., Yamashita R., Hommura S. Corneal endothelial changes and aqueous flare intensity in pseudoexfoliation syndrome. Ophthalmologica. 1999; 213: 387–91. doi.org/10.1159/000027460
12. Seitz B., Müller E.E., Langenbucher A., Kus M.M., Naumann G.O. Endothelial keratopathy in pseudoexfoliation syndrome: quantitative and qualitative morphometry using automated video image analysis. Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 1995; 207: 167–75. doi.org/10.1055/s-2008-1035363
13. Knorr H.L., Junemann A., Hndel A., Naumann G.O.H. Morphometric and qualitative changes in corneal endothelium in pseudoexfoliation syndrome. Fortschr. Ophthalmol. 1991; 88: 786–9.
14. Wirbelauer C., Anders N., Pham D.T., Wollensak J. Corneal endothelial cell changes in pseudoexfoliation syndrome after cataract surgery. Arch Ophthalmol. 1998; 116: 145–9. doi.org/10.1001/archophth.116.2.145
15. Wirbelauer C., Anders N., Pham D.T., Holschbach A., Wollensak J. Early postoperative endothelial cell loss after corneal scleral tunnel incision and phacoemulsification in pseudoexfoliation syndrome. Der Ophthalmologe. 1997; 94: 332–6. doi.org/10.1007/s003470050124
16. Chylack L.T.Jr., Wolfe J.K., Singer D.M., et al. The Lens Opacities Classification System III. Arch. Ophthalmol. 1993; 111 (6): 831–6. doi:10.1001/archophth.1993.01090060119035
17. Schlötzer-Schrehardt U., Naumann G.O. A histopathologic study of zonular instability in pseudoexfoliation syndrome. Am. J. Ophthalmol. 1994; 118: 730–43. doi.org/10.1016/S0002-9394(14)72552-8
18. Shingleton B.J., Crandall A.S., Ahmed II. Pseudoexfoliation and the cataract surgeon: preoperative, intraoperative, and postoperative issues related to intraocular pressure, cataract, and intraocular lenses. J Cataract Refract Surg. 2009; 35:1101–20. doi.org/10.1016/j.jcrs.2009.03.011
19. Vazquez-Ferreiro P., Carrera-Hueso F.J., Poquet Jornet J.E., et al. Intraoperative complications of phacoemulsification in pseudoexfoliation: meta-analysis. J. Cataract. Refract. Surg. 2016; 42 (11): 1666–75. doi.org/10.1016/j.jcrs.2016.09.010
20. Zheng X., Shiraishi A., Okuma Sh., et al. In vivo confocal microscopic evidence of keratopathy in patients with pseudoexfoliation syndrome. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011 March; 52: 1755–61.
21. McCarey B.E., Edelhauser H.F., Lynn M.J. Review of corneal endothelial specular microscopy for FDA clinical trials of refractive procedures, surgical devices, and new intraocular drugs and solutions. Cornea. 2008 Jan; 27 (1): 1–16. doi.org/10.1097/ICO.0b013e31815892da
22. Bourne R.R., Minassian D.C., Dart J.K., et al. Effect of cataract surgery on the corneal endothelium: modern phacoemulsification compared with extracapsular cataract surgery. Ophthalmology. 2004; 111: 679–85. doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.07.015
23. Cheng H., Jacobs P.M., McPherson K., Noble M.J. Precision of cell density estimates endothelial cell loss with age. Arch. Ophthalmol. 1985; 103: 1478–81. doi.org/10.1001/archophth.1985.01050100054017
24. Abib F.C. Microscopia Especular de Córnea. Manual e Atlas. Rio de Janeiro: Revinter, 2000.
25. Schlötzer-Schrehardt U.M., Dörfler S., Naumann G.O. Corneal endothelial involvement in pseudoexfoliation syndrome. Arch. Ophthalmol. 1993 May; 111 (5): 666–74.
26. Naumann G.O., Schlötzer-Schrehardt U. Keratopathy in pseudoexfoliation syndrome as a cause of corneal endothelial decompensation: A clinicopathologic study. Ophthalmology. 2000; 107 (6): 1111–24. doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00087-7
27. Demirdögen B.C., Ceylan O.M., İşıkoğlu S., Mumcuoğlu T., Erel O. Evaluation of oxidative stress and paraoxonase phenotypes in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. Clin Lab 2014; 60 (1): 79–86. doi.org/10.7754/Clin.Lab.2013.121229
28. Patel S., McLaren J., Hodge D., Bourne W. Normal human keratocyte density and corneal thickness measurement by using confocal microscopy in vivo. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2001; 42 (2): 333–9.
29. Schlötzer-Schrehardt U., Naumann G.O.H. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome. Am. J. Ophthalmol. 2006; 141 (5): 921–37. doi.org/10.1016/j.ajo.2006.01.047
30. Sein J., Galor A., Sheth A., et al. Exfoliation syndrome: New genetic and pathophysiologic insights. Curr. Opin. Ophthalmol. 2013; 24 (2): 167–74. doi.org/10.1097/ICU.0b013e3182835d11
31. Sbeity Z., Palmiero P.-M., Tello C., Liebmann J.M., Ritch R. Non-contact in vivo confocal scanning laser microscopy in exfoliation syndrome, exfoliation syndrome suspect and normal eyes. Acta Ophthalmol. 2011; 89 (3): 241–7. doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01678.x
32. Ritch R. Exfoliation syndrome. Curr. Opin. Ophthalmol. 2001; 12 (2): 124–30. doi.org/10.1097/00055735-200104000-00008
33. Kiechle M., Viores S.A., Mahlow J., Green W.R. Blood-aqueous barrier in pseudoexfoliation syndrome: Evaluation by immunohistochemical staining of endogenous albumin. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1996; 234 (1): 12–8. doi.org/10.1007/BF00186513
34. Miyake K., Matsuda M., Inaba M. Corneal endothelial changes in pseudoexfoliation syndrome Am. J. Ophthalmol. 1989; 108: 49–52. doi.org/10.1016/S0002-9394(14)73259-3
35. Knorr H.L., Junemann A., Hande A., Naumann G.O. Morphometric and qualitative changes in corneal endothelium in pseudoexfoliation syndrome. Fortschr Ophthalmol. 1991; 88: 786–9.
36. Quiroga L., Lansingh V.C., Samudio M., Peña F.Y., Carter M.J. Characteristics of the corneal endothelium and pseudoexfoliation syndrome in patients with senile cataract. Clin. Exp. Ophthalmol. 2010 Jul; 38 (5): 449–55.
37. Inoue K., Okugawa K., Oshika T., Amano S. Morphological study of corneal endothelium and corneal thickness in pseudoexfoliation syndrome. Jpn J Ophthalmol. 2003; 47: 235–9. doi.org/10.1016/S0021-5155(03)00022-4

38. Ostern A.E., Drolsum L. Corneal endothelial cells 6–7 years following cataract surgery in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90: 408–11. doi.org/10.1111/j.1755-3768.2010.02012.x

39. Palko J.R., Qi O., Sheybani A. Corneal alterations associated with pseudoexfoliation syndrome and glaucoma: a literature review. *J. Ophthalmic Vis. Res.* 2017 Jul-Sep; 12 (3): 312–24. doi:10.4103/jovr.jovr_28_17

Поступила: 02.03.2018

The impact of phacoemulsification on corneal endothelial cells in patients with pseudoexfoliation syndrome

V.V. Potemkin — Cand. Med. Sci., ophthalmologist¹, assistant professor, chair of ophthalmology²

T.S. Varganova — Cand. Med. Sci., ophthalmologist¹

E.V. Ageeva — ophthalmologist¹

¹City Ophthalmologic Center of City hospital No. 2, 5, Uchebny pereulok, St. Petersburg, 194354, Russia

²St. Petersburg Pavlov State Medical University, 6–8, Bldg 16, Lev Tolstoy St., St. Petersburg, 197089, Russia
ageeva_elena@inbox.ru

*The effect of pseudoexfoliation syndrome (PEX) on endothelial cells has been studied long enough. Yet the effect of phacoemulsification (PHACO) on endothelium in patients with PEX is less explored. **Purpose.** To assess the impact of PHACO on corneal endothelial cell density (ECD) and on the coefficient of variation (CV) in patients with PEX. **Material and methods.** 30 patients (30 eyes) with PEX syndrome and 34 patients (34 eyes) with no such syndrome were examined before and after phacoemulsification. **Results.** In patients with PEX, the ECD after PHACO was significantly lower and CV was significantly higher ($p < 0.05$). **Conclusion.** PEX has a negative impact on endothelial cells, which leads to a pronounced cells loss after PHACO.*

Keywords: phacoemulsification, pseudoexfoliation syndrome, endothelial microscopy, corneal endothelium

For citation: Potemkin V.V., Varganova T.S., Ageeva E.V. The impact of phacoemulsification on corneal endothelial cells in patients with pseudoexfoliation syndrome. *Russian ophthalmological journal.* 2019; 12 (1): 50–5 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-50-55

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Для контактов: Елена Владимировна Агеева
E-mail: ageeva_elena@inbox.ru

Структурные изменения сетчатки и хориоидеи при болезни Гентингтона

С.Н. Светозарский — аспирант кафедры глазных болезней

С.В. Копишинская — канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии, психиатрии и наркологии

И.Г. Сметанкин — д-р мед. наук, заведующий кафедрой глазных болезней

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, 603000, Н. Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Цель исследования — изучение структур хориоидеи и сетчатки у пациентов с болезнью Гентингтона (БГ) с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) и анализ связи исследуемых показателей с клиническими характеристиками. **Материал и методы.** В исследовании участвовали две группы пациентов: 44 пациента (средний возраст — $37,6 \pm 10,2$ года) с БГ и 31 (средний возраст — $37,3 \pm 10,8$ года) практически здоровый доброволец. В основной группе 21 пациент находился на преманифестной стадии, 23 — на манифестной стадии БГ. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, уровню внутриглазного давления и клинической рефракции. Все пациенты прошли детальное неврологическое и офтальмологическое обследование, включавшее ОКТ сетчатки. Оценивали толщину хориоидеи в области фовеа, толщину сетчатки в 9 областях макулярной зоны, толщину комплекса ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) перипапиллярной области в 4 квадрантах. У пациентов с БГ оценивали количество ЦАГ-повторов (цитозин — аденин — гуанин) в гене гентингтина, длительность заболевания и балл по двигательной шкале Унифицированной шкалы оценки БГ (UHDRS). **Результаты.** У пациентов основной группы количество ЦАГ-повторов в гене гентингтина варьировало от 37 до 56 ($44,3 \pm 3,8$), балл по двигательной шкале UHDRS составил $36,3 \pm 29,7$, длительность заболевания — $13,7 \pm 7,2$ года. По данным ОКТ, при БГ выявлено снижение толщины хориоидеи субфовеально, комплекса ГКС, средней толщины СНВС и толщины СНВС в височном, нижнем и назальном квадранте, общей толщины сетчатки в наружном височном секторе. Кроме того, обнаружена обратная корреляция между длительностью заболевания, количеством баллов по шкале UHDRS и рядом ОКТ-параметров. **Заключение.** Полученные результаты подтверждают перспективность применения ретиномографических параметров в качестве биомаркера для ранней диагностики и мониторинга прогрессии нейродегенеративного процесса. Топография изменений указывает на специфический паттерн ретиальной нейродегенерации при БГ.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография, болезнь Гентингтона, нейродегенерация, зрительный нерв, биомаркер.

Для цитирования: Светозарский С.Н., Копишинская С.В., Сметанкин И.Г. Структурные изменения сетчатки и хориоидеи при болезни Гентингтона. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (1): 56-63. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-56-63

Болезнь Гентингтона (БГ) — это неуклонно прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с аутосомно-доминантным механизмом наследования, проявляющееся моторными, когнитивными и психиатрическими нарушениями [1]. Распространенность заболевания в европеоидной расе составляет 3–13,7 на 100 000 [2–5]. Причина его развития — мутация в гене гентингтина (НТТ) в виде увеличения числа ЦАГ (цитозин — аденин — гуанин) повторов [6], заболевание отличается высокой пенетрант-

ностью. В развитии болезни выделяют преманифестную и манифестную стадии [7, 8], манифестацией считают появление типичной двигательной симптоматики, при этом возраст пациента на момент манифестации коррелирует с количеством ЦАГ-повторов [8]. Медиана выживаемости после дебюта двигательной симптоматики составляет 18 лет [9]. Моногенный характер наследования, высокая пенетрантность и исключительная возможность наблюдения за пациентом на бессимптомной

стадии заболевания позволяют рассматривать БГ как «модельное» заболевание для изучения ранних стадий развития спорадических нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [10].

Возможность использовать сетчатку в качестве «окна» в центральную нервную систему в последние годы привлекает особое внимание [11]. Оптическая когерентная томография (ОКТ) позволяет прижизненно визуализировать хориоидею, диск зрительного нерва, все слои сетчатки и количественно оценить их. Параметры ОКТ сетчатки рассматривают как биомаркер ряда неврологических заболеваний, таких как рассеянный склероз, оптический нейромиелинит, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона [12]. Исследование структур хориоидеи, слоя ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) у больных нейродегенеративными заболеваниями позволило не только дополнить представление о патогенезе заболеваний, но и предложить новые способы их диагностики и мониторинга [11, 12].

Первые сведения о дегенерации СНВС при БГ по данным ОКТ относятся к 2014 г. [13], позже были опубликованы работы Н. Kersten и соавт. [14] и С. Andrade и соавт. [15], представившие комплексный анализ ОКТ-параметров сетчатки и хориоидеи в группах из 8 и 26 пациентов с БГ соответственно. Н. Kersten и соавт. [14] установили снижение толщины СНВС в височном квадранте перипапиллярной области в отсутствие изменений общей толщины сетчатки, С. Andrade и соавт. [15] обнаружили снижение толщины хориоидеи в макулярной области, изменений толщины сетчатки и СНВС не было выявлено.

ЦЕЛЬЮ настоящего исследования явилось изучение структур хориоидеи и сетчатки у пациентов БГ методом ОКТ и анализ связи исследуемых показателей с клиническими характеристиками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 2 группы пациентов: основная и группа контроля. Основная группа представлена 44 пациентами с БГ. Критерием включения пациентов было молекулярно-генетическое подтверждение диагноза. В основной группе выделяли пациентов с преманифестной стадией БГ и пациентов с манифестной стадией заболевания. Критерием включения в группу контроля (31 человек) было отсутствие значимой офтальмологической и неврологической патологии по данным офтальмологического и неврологического обследования, отсутствие известных наследственных заболеваний, нейродегенеративных заболеваний у родителей по данным наследственного анамнеза.

Критерии исключения были офтальмологическими, неврологическими и общесоматическими. Офтальмологические критерии: наилучшая коррегированная острота зрения ниже 0,8; аметропия и

астигматизм средней и высокой степени, внутриглазное давление более 22 мм рт. ст. или разница между глазами более 2 мм рт. ст.; отношение вертикального диаметра экскавации к диаметру диска зрительного нерва $> 0,5$ по данным ОКТ; любое значимое помутнение оптических сред на момент обследования; наличие в анамнезе или по данным обследования последствий травм и оперативных вмешательств (в том числе лазерных) на органе зрения; заболеваний, способных повлиять на результаты исследования; использование глазных капель. Неврологические и общесоматические критерии исключения были следующими: для группы контроля — балл по шкале оценки когнитивных функций Mini-Mental State Examination (MMSE) менее 26, для всех пациентов — наличие в анамнезе черепно-мозговой травмы, нарушений мозгового кровообращения, сахарного диабета, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и других системных заболеваний с поражением органа зрения, прием наркотических средств, хроническое употребление алкоголя, прием гормональных лекарственных препаратов, антигипертензивных и сахароснижающих средств. Пациентам рекомендовалось исключить физические нагрузки и прием кофеинсодержащих продуктов за 2 ч до исследования. К критериям исключения также относили возраст пациентов моложе 18 и старше 59 лет, фазу менструации в день исследования для женщин, систолическое артериальное давление за пределами 110–125 мм рт. ст., диастолическое артериальное давление за пределами 75–85 мм рт. ст. по данным сфигмоманометрии в начале обследования.

Генетическое и неврологическое обследование. Все пациенты основной группы прошли исследование ДНК на наличие мутации в гене гентингтина (НТТ) и количество ЦАГ-повторов в данном гене (Центр молекулярной генетики, Москва, Россия). Неврологическое обследование проводилось одним специалистом (К.С.В.) и включало сбор анамнеза жизни и заболевания, наследственного анамнеза, формирование родословной, клиническое исследование нервной системы, оценку когнитивных нарушений по шкале MMSE. В основной группе проводилось обследование по двигательной шкале UHDRS (Unified Huntington's Disease Rating Scale — Унифицированная шкала оценки БГ) и определение длительности заболевания с момента манифестации. Невролог, проводивший обследование, не имел доступа к результатам офтальмологического обследования.

Офтальмологическое обследование во всех группах проводил один специалист (С.С.Н.), не знакомый с результатами неврологического и генетического исследований на момент осмотра. Обследование включало сбор анамнеза и объективное обследование обоих глаз, включавшее авторефрактометрию, определение наилучшей корригированной остроты зрения по таблице Головина — Сивцева, тономе-

трию по Маклакову с грузом 10 г, биомикроскопию переднего отдела глаза с помощью щелевой лампы, биомикроофтальмоскопию с помощью набора асферических линз в условиях медикаментозного мидриаза с оценкой состояния диска зрительного нерва, его размеров, экскавации и нейроретинального пояса.

ОКТ структур сетчатки, хориоидеи и зрительного нерва выполнял один специалист (С.С.Н.) на спектральном оптическом томографе RTVue-100 (Optovue Inc, Fremont, CA, USA) в дневное время, в интервале с 12 до 14 ч. Первичным элементом анализа (в программах обработки данных) и синтеза (при создании изображения поперечного среза ткани) в оптическом когерентном томографе является осевое изображение — А-скан. В используемом приборе длина излучаемой световой волны — 830 нм, осевое разрешение А-сканов — около 5 мкм, скорость их регистрации — 26 000 в секунду.

Толщину хориоидеи измеряли на вертикальном и горизонтальном сканах сетчатки, проходящих через центральную ямку, полученных в режиме Cross Line. Данный протокол представляет 2 ортогонально ориентированных скана шириной 6 мм, каждый из которых получен путем усреднения 16 В-сканов. Измерения проводили в ручном режиме (Measuring tools, Distance), определяя расстояние от наружного края гиперрефлективного слоя пигментного эпителия сетчатки до внутренней границы склеры (Lamina fusca) субфовеально [16]. Значение субфовеальной толщины хориоидеи получали как среднее между данными измерений на вертикальном и горизонтальном сканах.

Толщину СНВС оценивали с помощью протоколов ONH и 3DDisc (RNFL Thickness Analysis), получали данные о толщине СНВС в перипапиллярной области, ограниченной кругом диаметром 3,46 мм. При последующем анализе учитывали среднюю толщину и толщину в 4 квадрантах (секторах): верхнем, назальном, нижнем, височном. Состояние комплекса ГКС, включающего СНВС, ГКС и внутренний плексиформный слой [17] изучали с помощью протокола GCC (ganglion cell complex), при анализе учитывали параметр средней толщины комплекса ГКС (GCCavg). С помощью протокола ЕММ5 исследовали толщину сетчатки в макулярной области в пределах круга диаметром 5 мм. Результаты включали толщину сетчатки в 9 областях (по ETDRS): в центральной области диаметром 1 мм и в секторах, формируемых внутренним и наружным кольцами диаметром 3 и 5 мм соответственно и разделенных на четыре части. Снимки, полученные при индексе силы сигнала (SSI) менее 50 или при наличии артефактов (саккады, неправильная фокусировка прибора на центре диска зрительного нерва и др.), исключались из исследования.

Протокол исследования был составлен в соответствии с Хельсинской декларацией и одобрен локальным этическим комитетом НижГМА. Все

участники предоставили информированное согласие до начала исследования.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Science for Windows, IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.). Непрерывные переменные представлены как $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для анализа отличий в выборках с нормальным распределением и равными дисперсиями применяли t-критерий Стьюдента для независимых выборок, в остальных случаях — непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Категориальные переменные (пол) сравнивали с помощью критерия хи-квадрат. Зависимость ОКТ-параметров от клинических и генетических характеристик — длительности течения манифестной стадии заболевания, тяжести двигательных нарушений по шкале UHDRS (для пациентов на манифестной стадии заболевания) и количества ЦАГ-повторов в гене гентингина (для всей основной группы) исследовали с помощью коэффициента корреляции Пирсона (r), обращая внимание на статистически значимые зависимости с сильной и заметной силой связи (по шкале Чеддока, $r > 0,5$). С целью оценки диагностической ценности ОКТ-параметров для выявления БГ строили характеристические ROC-кривые. Для каждого параметра рассчитывали площадь под кривой (area under curve, AUC), представляя в результатах кривые с AUC более 0,8. Принятый уровень значимости — 5 % ($p < 0,05$). Показатели правого и левого глаза пациентов значимо коррелировали, анализ выполнялся только по данным правого глаза каждого пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из исследования были исключены 4 пациента с БГ: 2 в связи с радиальной кератотомией в анамнезе, один — в связи с сахарным диабетом 2-го типа, один — в связи с невозможностью получить изображения достаточного качества вследствие выраженной хореи. В результате анализу были подвергнуты данные 44 пациентов (44 глаза) основной группы и 31 пациента (31 глаз) группы контроля. Из числа пациентов основной группы 21 пациент находился на преманифестной стадии, 23 — на манифестной стадии БГ. Количество ЦАГ-повторов в гене гентингина варьировало от 37 до 56 ($44,3 \pm 3,8$), балл по двигательной шкале UHDRS у манифестных пациентов составил $36,3 \pm 29,7$, длительность заболевания — $13,7 \pm 7,2$ года. Разницы по возрасту, гендерному распределению, остроте зрения и уровню внутриглазного давления между основной группой и группой контроля найдено не было (табл. 1). Внутри основной группы между манифестными и преманифестными пациентами обнаружена разница

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики исследуемых групп
Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study groups

	Основная группа Main group n = 44	Преманифестная стадия БГ Premanifest HD n = 21	Манифестная стадия БГ Manifest HD n = 23	Группа контроля Controls n = 31	БГ vs. контроль HD vs. controls p*
Возраст, лет Age, years	37,6 ± 10,2	30,63 ± 4,62	42,60 ± 10,20	37,3 ± 10,8	0,90
Мужчины/женщины Females/males	24/20	7/14	17/6	15/16	0,599
Наилучшая корректированная острота зрения Best-corrected visual acuity	1,00 ± 0,02	1,0 ± 0,0	1,00 ± 0,02	1,01 ± 0,09	0,260
Внутриглазное давление, мм рт. ст. Intraocular pressure, mm Hg	19,3 ± 1,7	18,9 ± 1,4	19,5 ± 1,8	19,3 ± 1,5	0,945

Примечание. * — уровень значимости p для t-критерия Стьюдента для независимых выборок, n — количество пациентов.

Note. * — student t-test significance, n — number of patients, HD — Huntington's disease cases; Log CS — contrast sensitivity logarithm.

в возрасте ($p < 0,001$), объяснимая последовательным развитием стадий заболевания.

У пациентов с БГ было выявлено значимое снижение толщины хориоидеи в области фовеа, средней толщины комплекса ГКС, средней толщины СНВС в перипапиллярной области и толщины СНВС в височном, назальном и нижнем секторах, а также снижение общей толщины сетчатки в наружном височном секторе макулярной зоны (табл. 2). Значимой разницы между ОКТ-параметрами пациентов на преманифестной и манифестной стадии БГ установлено не было (табл. 2), однако тенденция к снижению толщины исследуемых слоев сетчатки при прогрессировании заболевания прослеживается во всех группах показателей. На рисунке представлены ROC-кривые и показатели AUC наиболее перспективных ОКТ-параметров. При анализе зависимостей клинических и ретинотомографических характеристик была выявлена заметная отрицательная корреляция между длительностью заболевания и толщиной хориоидеи субфовеально ($r = -0,559$, $p = 0,020$), а также между количеством баллов по двигательной шкале UHDRS и средней толщиной комплекса ГКС ($r = -0,657$, $p = 0,003$) и толщиной СНВС в височном секторе ($r = -0,590$, $p = 0,010$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании впервые была показана высокая диагностическая ценность ретинотомографических параметров в дифференцировании БГ. Результаты исследования подтвердили снижение толщины хориоидеи, комплекса ГКС и СНВС при БГ. Кроме того, была обнаружена обратная корреляция между клиническими характеристиками заболевания и рядом ОКТ-параметров.

Исследование структур сетчатки при нейродегенеративных заболеваниях проводится различными коллективами с 2004 г. [18], толщина хориоидеи как

потенциальный биомаркер изучена в меньшей степени. Интерес к структурам хориоидеи обусловлен тем, что источником ее кровоснабжения, так же как и центральной артерии сетчатки, является внутренняя сонная артерия, питающая структуры головного мозга. Снижение толщины хориоидеи в макулярной зоне описано при болезни Альцгеймера [16, 19] и Паркинсона [20], в то же время в перипапиллярной зоне при болезни Паркинсона отмечается утолщение хориоидеи [21]. Снижение толщины хориоидеи у пациентов с БГ во всех квадрантах макулярной зоны впервые описали С. Andrade и соавт. [15], не обнаружив значимых изменений в перипапиллярной хориоидее. Средняя толщина хориоидеи субфовеально составила $252,0 \pm 57,9$ мкм [15], что соответствует полученному нами результату. Трудность интер-

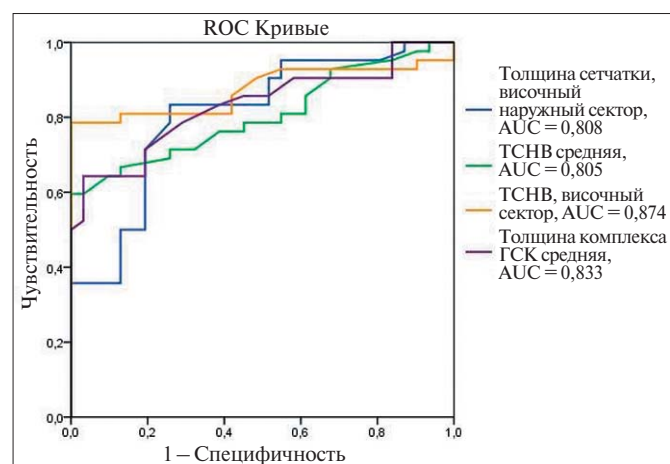


Рисунок. Характеристические ROC-кривые параметров оптической когерентной томографии сетчатки и хориоидеи в дифференцировании болезни Гентингтона. Соответствующие значения площади под кривой (AUC) представлены в легенде

Figure. ROC curves of retinal and choroidal optical coherence tomography parameters for discriminating Huntington's disease. Area under curve (AUC) meanings are presented in the legend.

Таблица 2. Толщина слоев сетчатки и хориоидеи (мкм) у пациентов с болезнью Гентингтона и в группе контроля
Table 2. Retinal and choroidal thickness (μm) in Huntington's disease patients and controls

Группа параметров Group of parameters	Параметр Parameter	Основная группа Main group n = 44	Преманифестная стадия БГ Premanifest HD n = 21	Манифестная стадия БГ Manifest HD n = 23	Группа контроля Controls n = 31	БГ vs. контроль All HD vs. controls p*	Преманифестная БГ vs. Манифестная БГ Premanifest HD vs. Manifest HD p**
Толщина хориоидеи Choroidal thickness	Толщина субфовеально Subfoveal choroid	249,8 ± 40,5	262,6 ± 50,5	239,7 ± 25,5	315,1 ± 74,1	< 0,001	0,165
Толщина комплекса ГКС GCC thickness	Средняя толщина Average GCC	84,9 ± 7,8	85,36 ± 6,43	84,70 ± 8,66	93,8 ± 5,2	< 0,001	0,824
Толщина СНВС RNFL thickness	Средняя толщина Average RNFL	96,07 ± 9,40	99,86 ± 8,74	93,74 ± 8,96	105,7 ± 7,5	< 0,001	0,167
	Толщина в височном квадранте Temporal RNFL	69,4 ± 15,1	69,29 ± 12,41	69,44 ± 16,67	86,8 ± 6,9	< 0,001	0,711
	Толщина в верхнем квадранте Superior RNFL	114,4 ± 15,4	122,14 ± 12,50	109,86 ± 15,31	119,5 ± 14,4	0,159	0,064
	Толщина в назальном квадранте Nasal RNFL	73,5 ± 10,5	76,43 ± 7,62	71,86 ± 11,65	80,5 ± 12,9	0,016	0,274
	Толщина в нижнем квадранте Inferior RNFL	128,4 ± 15,3	133,64 ± 15,39	125,32 ± 14,74	138,7 ± 18,0	0,015	0,110
Толщина сетчатки в макулярной зоне Macular thickness	Толщина в области фовеа Fovea	250,9 ± 15,6	251,1 ± 17,3	250,8 ± 14,7	252,0 ± 18,8	0,801	0,941
	Верхний внутренний сектор Superior inner	317,6 ± 16,6	324,7 ± 21,0	312,5 ± 10,1	314,9 ± 14,6	0,485	0,054
	Височный внутренний сектор Temporal inner	303,9 ± 13,8	306,8 ± 19,2	301,7 ± 7,6	301,5 ± 12,1	0,461	0,314
	Нижний внутренний сектор Inferior inner	312,4 ± 15,7	311,9 ± 19,5	312,8 ± 12,8	312,4 ± 12,8	0,986	0,836
	Назальный внутренний сектор Nasal inner	317,3 ± 14,9	322,2 ± 19,8	313,7 ± 9,0	318,5 ± 15,0	0,736	0,0599
	Верхний наружный сектор Superior outer	276,7 ± 16,0	279,6 ± 16,2	274,7 ± 16,0	283,2 ± 13,5	0,078	0,416
	Височный наружный сектор Temporal outer	263,4 ± 16,4	263,3 ± 15,1	263,6 ± 17,7	281,6 ± 15,2	< 0,001	0,801
	Нижний наружный сектор Inferior outer	269,1 ± 17,9	273,9 ± 18,8	265,6 ± 16,8	273,5 ± 16,5	0,286	0,178
	Назальный наружный сектор Nasal outer	295,8 ± 16,6	298,9 ± 19,4	293,6 ± 14,2	300,7 ± 15,1	0,203	0,280

Примечание. * — уровень значимости p для t-критерия Стьюдента для независимых выборок, ** — уровень значимости p для U-критерия Манна — Уитни, n — количество пациентов, БГ — болезнь Гентингтона, ГКС — ганглиозные клетки сетчатки, СНВС — слой нервных волокон сетчатки.

Note. * — student t-test significance, ** — Mann — Whitney U-test significance, n — number of patients, HD — Huntington's disease cases, GCC — ganglion cell complex, RNFL — retinal nerve fiber layer.

претации показателя толщины хориоидеи связана с его интегральным характером, так как с помощью большинства спектральных оптических когерентных томографов можно определить лишь толщину сосудистой оболочки, которая в свою очередь определяется как функциональным состоянием — кровенаполнением микрососудов, так и структурным ремоделированием [22]. Так или иначе, истончение хориоидеи в макулярной зоне можно рассматривать как один из признаков нарушения интракраниальной гемодинамики, вероятно, связанной с патологическим накоплением гентингтина и сужением просвета церебральных сосудов [23].

ГКС представляют собой третий нейрон зрительного анализатора, аксоны которого формируют зрительный нерв. Истончение комплекса ГКС и СНВС описано при болезни Альцгеймера [24] и болезни Паркинсона [25]. По данным метаанализа, включавшего 25 исследований, 887 пациентов, при болезни Альцгеймера отмечается общее снижение толщины СНВС, максимально выраженное в верхнем и нижнем квадрантах [26]. Установлено также снижение толщины сетчатки во всех отделах макулярной зоны с максимальным истончением в периферических отделах, относящихся к магноцеллюлярной системе [26]. Подобный паттерн атрофии клеток отмечают при глаукоме [27, 28], сходство в патогенезе данных заболеваний подтверждают и другие исследования [29, 30]. Результаты оценки толщины СНВС при болезни Паркинсона более разнородны и указывают на преимущественное снижение толщины СНВС в височном секторе [18, 20, 29], что больше соответствует атрофии зрительного нерва при митохондриальных заболеваниях, таких как наследственная оптическая невропатия Лебера [31]. Основываясь на сходстве патогенеза болезни Паркинсона и БГ, С. La Morgia и соавт. [32] предположили, что развитие оптиконеуропатии при БГ может также происходить по типу дегенерации структур парвоцеллюлярной системы с преимущественным поражением ГКС и их отростков, расположенных в макулярной зоне, в противоположность болезни Альцгеймера и глаукоме. В то же время проведенные ранее функциональные исследования говорят о поражении магноцеллюлярного пути при БГ [33].

В настоящем исследовании впервые установлено дегенерация комплекса ГКС при БГ, выявляемая уже на ранних стадиях заболевания. Объяснением данного феномена может послужить дисфункция митохондрий при БГ [34], вызывающая поражение наиболее энергетически затратных клеток, в частности ГКС [35]. На достаточном объеме клинического материала было подтверждено раннее снижение толщины СНВС, максимально выраженное в височном секторе перипапиллярной зоны, и наличие отрицательной корреляции между данным параметром и длительностью заболевания, описанные Н. Kersten и соавт. [14]; впервые установлено снижение толщины

сетчатки в наружном височном секторе. Представленные данные свидетельствуют в пользу гипотезы С. La Morgia и соавт. о преимущественно «парвоцеллюлярном», или папилломакулярном паттерне нейродегенерации при БГ [32], особенно на ранней стадии заболевания, и согласуются с экспериментальными данными, указывающими на более раннее поражение колбочек, чем палочек при прогрессировании БГ [36]. В то же время впервые описанное истончение толщины СНВС в назальном и нижнем квадрантах, прогрессирующее на стадии манифестации, может говорить о стадийности поражения периферического отдела зрительного анализатора, заключающейся в раннем поражении папилломакулярного пучка с переходом нейродегенеративного процесса на периферические нейроны на манифестной стадии БГ.

Проведенный ROC-анализ диагностической ценности ретинотомографических параметров (рисунок) показал большие возможности ОКТ в дифференцировании пациентов с БГ. Наилучшие показатели AUC имели толщина СНВС в височном секторе и средняя толщина ГКС.

Представленное исследование имело ряд ограничений. Субъективная мануальная оценка толщины хориоидеи предполагает более высокий риск ошибки, чем стандартный протокол анализа, заложенный в более современных моделях оптических когерентных томографов [37]. Кроме того, не учитывалась длина передне-задней оси глаза, влияющая на толщину хориоидеи [38], однако принималась во внимание рефракция. Несмотря на это, наши данные совпали с результатами С. Andrade и соавт. [15], проводивших исследование с помощью стандартного протокола. Анализ комплекса ГКС включал только интегральную оценку средней толщины комплекса, что не позволяет сделать выводов относительно преимущественной локализации нейродегенеративного процесса на уровне ГКС.

Необходимо отметить и сильные стороны работы. В исследовании приняли участие 44 пациента с редким заболеванием — БГ, что является наибольшей выборкой из представленных в подобных исследованиях. Клинический диагноз в основной группе был подтвержден молекулярно-генетическим методом, неврологическое обследование и оценку по шкале UHDRS проводил невролог — член Европейской сети по изучению БГ (European Huntington's Disease Network). Было выполнено «ослепление» специалистов, проводивших обследование пациентов, учтены основные факторы, способные повлиять на состояние зрительного нерва, сетчатки и хориоидеи, проводился контроль качества изображений [39–41]. Впервые был проведен анализ комплекса ГКС и установлена его дегенерация, что дополняет сведения о дегенерации различных структур зрительного анализатора при БГ [42]. Увеличение объема выборки и дифференцированный анализ толщины сетчатки в

9 секторах позволили впервые выявить уменьшение толщины сетчатки в наружном височном секторе, сочетающееся со снижением толщины СНВС в височном, нижнем и назальном квадрантах. Наличие в основной группе пациентов с различной генетической характеристикой, длительностью течения и тяжестью двигательных проявлений заболевания позволило подтвердить наличие связи между длительностью заболевания и толщиной СНВС в височном секторе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Междисциплинарный подход к изучению социально значимой проблемы ранней диагностики и мониторинга лечения нейродегенеративных заболеваний открывает новые неинвазивные биомаркеры нейродегенерации. ОКТ позволяет проследить изменения, происходящие в хориоиде и сетчатке при БГ. Первые результаты подобных исследований указывают на дегенерацию ГКС и их аксонов, отмечаемую уже на преманифестной стадии заболевания и имеющую специфический паттерн. Толщина СНВС связана обратной зависимостью с длительностью течения манифестной стадии БГ. Характер и причина истончения хориоидеи при БГ требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Литература/ References

- McColgan P., Tabrizi S. Huntington's disease: a clinical review. *Eur. J. Neurol.* 2018; 25 (1): 24–34. doi: 10.1111/ene.13413
- Seliverstov Y., Dranitsyna M., Ivashynka A., et al. Huntington disease in Russia: an epidemiological challenge? *Neurology* 2017; 88 (Suppl 16): P4.323.
- Fisher E., Hayden M. Multisource ascertainment of Huntington disease in Canada: Prevalence and population at risk. *Mov. Disord.* 2013; 29 (1): 105–14. doi: 10.1002/mds.25717
- Morrison P., Harding-Lester S., Bradley A. Uptake of Huntington disease predictive testing in a complete population. *Clin. Genet.* 2010; 80 (3): 281–6. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01538.x
- Evans S., Douglas I., Rawlins M., et al. Prevalence of adult Huntington's disease in the UK based on diagnoses recorded in general practice records. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2013; 84 (10): 1156–60. doi: 10.1136/jnnp-2012-304636
- Иванова-Смоленская И.А., Овчинников И.В., Иллариошкин С.Н. и др. Молекулярно-генетическое тестирование в диагностике спорадических случаев хореи Гентингтона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 1998; 98 (1): 19–22.
- Ivanova-Smolenskaia I.A., Ovchinnikov I.V., Illarioshkin S.N., et al. Molecular genetic testing in the diagnosis of sporadic cases of Huntington's chorea. *Zhurnal Nevrologii Psikiatrii im S.S. Korsakova.* 1998; 98 (3): 19–22 (in Russian).
- Reilmann R., Leavitt B., Ross C. Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history. *Mov. Disord.* 2014; 29 (11): 1335–41. doi: 10.1002/mds.26011
- Bates G., Dorsey R., Gusella J., et al. Huntington disease. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2015; 1: 15005. doi: 10.1038/nrdp.2015.5
- Ross C., Aylward E., Wild E., et al. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat. Rev. Neurol.* 2014; 10 (4): 204–16. doi: 10.1038/nrneurol.2014.24
- Иллариошкин С.Н. Болезнь Гентингтона как модель для изучения нейродегенеративных заболеваний. *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.* 2016; 1: 3–11.
- Illarioshkin S.N. Huntington's disease as model for studying of neurodegenerative diseases. *Byulleten natsional'nogo obshchestva po izucheniyu*

- bolezni Parkinsona i rasstroystvam dvizheniy. 2016; 1: 3–11 (in Russian).
- Doustar J., Torbati T., Black K., Koronyo Y., Koronyo-Hamaoui M. Optical Coherence Tomography in Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Neurology.* 2017; 8: 701. doi: 10.3389/fneur.2017.00701
- Светозарский С.Н., Копишинская С.В. Оптическая когерентная томография сетчатки при нейродегенеративных заболеваниях (обзор). *Современные технологии в медицине.* 2015; 7 (1): 116–23. doi: 10.17691/stm2015.7.1.14
- Svetozarskiy S.N., Kopishinskaya S.V. Retinal Optical Coherence Tomography in Neurodegenerative Diseases (Review). *Sovremennye tekhnologii v medicine.* 2015; 7 (1): 116–23 (in Russian). doi: 10.17691/stm2015.7.1.14
- Kopishinskaya S., Svetozarskiy S., Antonova V., Gustov A. The first data on retinal optical coherence tomography parameters in Huntington's disease. *Eur. J. Neurol.* 2014 May; 21(Suppl 1): 36.
- Kersten H., Danesh-Meyer H., Kilfoyle D., Roxburgh R. Optical coherence tomography findings in Huntington's disease: a potential biomarker of disease progression. *J. Neurol.* 2015; 262 (11): 2457–65. doi: 10.1007/s00415-015-7869-2
- Andrade C., Beato J., Monteiro A., et al. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography as a potential biomarker in Huntington's disease. *Mov. Disord.* 2016; 31 (3): 377–83. doi: 10.1002/mds.26486
- Bayhan H., Aslan Bayhan S., Celikbilek A., Tamik N., Gurdal C. Evaluation of the chorioretinal thickness changes in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2014; 43 (2): 145–51. doi: 10.1111/ceo.12386
- Tan O., Li G., Lu A., Varma R., Huang D. Mapping of macular substructures with optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology.* 2008; 115 (6): 949–56. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.08.011
- Inzelberg R., Ramirez J.A., Nisipeanu P., Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vis. Res.* 2004; 44 (24): 2793–7. doi: 10.1016/j.visres.2004.06.009
- Cunha J., Proença R., Dias-Santos A., et al. Choroidal thinning: Alzheimer's disease and aging. *Alzheimers Dement (Amst)* 2017; 8: 11–7. doi: 10.1016/j.dadm.2017.03.004
- Eraslan M., Cerman E., Yildiz Balci S., et al. The choroid and lamina cribrosa is affected in patients with Parkinson's disease: enhanced depth imaging optical coherence tomography study. *Acta Ophthalmol.* 2015; 94 (1): e68–e75. doi: 10.1111/aos.12809
- Garcia-Martin E., Pablo L., Bambo M., et al. Comparison of peripapillary choroidal thickness between healthy subjects and patients with Parkinson's disease. *PLoS One.* 2017; 12 (5): e0177163. doi: 10.1371/journal.pone.0177163
- Laviers H., Zambarakji H. Enhanced depth imaging-OCT of the choroid: a review of the current literature. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2014; 252: 1871–83. doi: 10.1007/s00417-014-2840-y
- Drouin-Ouellet J., Sawiak S., Cisbani G., et al. Cerebrovascular and blood-brain barrier impairments in Huntington's disease: Potential implications for its pathophysiology. *Ann Neurol* 2015; 78 (2): 160–177. doi: 10.1002/ana.24406
- Боголепова А.Н., Журавлева А.Н., Махнович Е.В. Перспективы диагностики болезни Альцгеймера с использованием оптической когерентной томографии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117 (9): 112–7. doi: 10.17116/jnevro201711791112-117
- Bogolepova A.N., Zhuravleva A.N., Makhnovich E.V. Perspectives of the diagnosis of Alzheimer's disease using optical coherent tomography. *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017; 117 (9): 112–7 (in Russian). doi: 10.17116/jnevro201711791112-117
- Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Угрюмов М.В. Патология органа зрения как одно из проявлений болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017; 117 (9): 124–31. doi: 10.17116/jnevro201711791124-131
- Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., Ugrumov M.V. Ophthalmic disorders as a manifestation of Parkinson's disease. *Zhurnal Nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017; 117 (9): 124–31. (In Russian). doi: 10.17116/jnevro201711791124-131
- denHaan J., Verbraak F., Visser P., Bouwman F. Retinal thickness in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement (Amst)* 2017; 6: 162–70. doi: 10.1016/j.dadm.2016.12.014
- Eraslan M., Cerman E., Çekiç O., et al. Neurodegeneration in ocular and central nervous systems: optical coherence tomography study in normal-tension glaucoma and Alzheimer disease. *Turk. J. Med. Sci.* 2015; 45: 1106–14. doi: 10.3906/sag-1406-145
- Cesareo M., Martucci A., Ciuffoletti E., et al. Association between Alzheimer's disease and glaucoma: a study based on Heidelberg retinal tomography and frequency doubling technology perimetry. *Front. Neurosci.* 2015; 9: 479. doi: 10.3389/fnins.2015.00479
- Lin I., Wang Y., Wang T., et al. Glaucoma, Alzheimer's Disease, and Parkinson's Disease: An 8-Year Population-Based Follow-Up Study. *PLoS One.* 2014; 9 (10): e108938. doi: 10.1371/journal.pone.0108938
- Davis B., Crawley L., Pahlitzsch M., Javard F., Cordeiro M. Glaucoma: the retina and beyond. *Acta Neuropathologica.* 2016; 132 (6): 807–26. doi: 10.1007/s00401-016-1609-2

31. Аветисов С.Э., Шеремет Н.Л., Фомин А.В. и др. Структурные изменения сетчатки и зрительного нерва у пациентов с наследственной оптической невропатией Лебера. Вестник офтальмологии. 2014; 130 (1): 4–11. Avetisov S.E., Sheremet N.L., Fomin A.V., et al. Morphological changes in retina and optic nerve head in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. Vestnik Oftal'mologii. 2014; 130 (1): 4–11 (in Russian).
32. La Morgia C., Di Vito L., Carelli V., Carbonelli M. Patterns of retinal ganglion cell damage in neurodegenerative disorders: parvocellular vs magnocellular degeneration in optical coherence tomography studies. Front. Neurol. 2017; 8: 710. doi: 10.3389/fneur.2017.00710
33. O'Donnell B., Blekher T., Weaver M., et al. Visual perception in prediagnostic and early stage Huntington's disease. J. Int. Neuropsychol. Soc. 2008; 14 (03): 446–53. doi: 10.1017/s1355617708080405
34. Shirendeb U., Reddy A., Manczak M., et al. Abnormal mitochondrial dynamics, mitochondrial loss and mutant huntingtin oligomers in Huntington's disease: implications for selective neuronal damage. Hum. Mol. Genet. 2011; 20 (7): 1438–55. doi: 10.1093/hmg/ddr024
35. Wong-Riley M. Energy metabolism of the visual system. Eye Brain. 2010; 2: 99–116. doi: 10.2147/eb.s9078
36. Batcha A.H., Greferath U., Jobling A.I., et al. Retinal dysfunction, photoreceptor protein dysregulation and neuronal remodeling in the R6/1 mouse model of Huntington's disease. Neurobiol. Dis. 2012; 45 (3): 887–96. doi: 10.1016/j.nbd.2011.12.004
37. Spaide R., Koizumi H., Pozzoni M. Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. Am. J. Ophthalmol. 2008; 146 (4): 496–500. doi: 10.1016/j.ajo.2008.05.032
38. Barteselli G., Chhablani J., El-Emam S., et al. Choroidal volume variations with age, axial length, and sex in healthy subjects: a three-dimensional analysis. Ophthalmology. 2012; 119 (12): 2572–2578. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.06.065
39. Chakraborty R., Read S.A., Collins M.J. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011; 52: 5121–9. doi: 10.1167/iops.11-7364
40. Usui S., Ikuno Y., Akiba M., et al. Circadian changes in subfoveal choroidal thickness and the relationship with circulatory factors in healthy subjects. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012; 53: 2300–7. doi: 10.1167/iops.11-8383
41. Tan K., Gupta P., Agarwal A., et al. State of science: Choroidal thickness and systemic health. Surv. Ophthalmol. 2016; 61 (5): 566–81. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.02.007
42. Светозарский С.Н., Копишинская С.В., Густав А.В. и др. Офтальмологические проявления болезни Гентингтона. Вестник офтальмологии. 2015; 131 (5): 82–6. doi: 10.17116/oftalma2015131582-86
Svetozarskiy S.N., Kopishinskaya S.V., Gustov A.V., et al. Ophthalmic manifestations of Huntington's disease. Vestnik Oftal'mologii. 2015; 131 (5): 82–6 (In Russian). doi: 10.17116/oftalma2015131582-86

Поступила: 18.06.2018

Retinal and choroidal morphological changes in Huntington's disease

S.N. Svetozarskiy — Ph.D. student, department of eye diseases

S.V. Kopishinskaya — Cand. Med. Sci., associate professor, department of neurology, psychiatry and addiction medicine, postgraduate faculty

I.G. Smetankin — Dr. Med. Sci., head of chair of ophthalmology

Privolzhsky Research Medical University, 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia
svetozarskiy@rambler.ru

Purpose: to investigate the choroidal and retinal morphology in Huntington's disease (HD) using optical coherence tomography (OCT) and to analyze how the parameters studied correlate with the clinical data. **Material and methods.** The study included two groups of subjects, (1) 44 HD patients, averagely aged 37.6 ± 10.2 yrs, and (2) 31 healthy volunteers, averagely aged 37.3 ± 10.8 yrs. The groups had matching age, sex distribution, intraocular pressure and mean refractive error. In the study group, 21 patients had pre-manifest and 23, manifest HD stage. All patients underwent a thorough neurological and ophthalmic examination which included retinal OCT. The foveal choroidal thickness, retinal thickness in 9 areas of the macular zone, retinal ganglion cells complex (GCC) and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness (RNFL) were evaluated in 4 quadrants. CAG repeat expansion size (cytosine-adenine-guanine) in the huntingtin gene, the disease duration and Unified HD Rating Scale motor scores (UHDRS) were evaluated for HD patients. **Results.** The range of the CAG repeat expansion size in the study group was 37–56 repeats (44.3 ± 3.8), the UHDRS motor score was 36.3 ± 29.7 , disease duration was 13.7 ± 7.2 years. OCT revealed a significant decrease in the foveal choroidal thickness, GCC complex thickness, average, temporal, inferior and nasal RNFL thickness and total retinal thickness in the external temporal area in HD patients as compared to the controls. In addition, an inverse correlation between the disease duration, UHDRS Motor Score and a number of OCT parameters was found. **Conclusion.** The results confirm the promising potential of retinal tomographic parameters as a biomarker for early diagnosis and monitoring of the neurodegenerative process progression. The topography of retinal thickness reduction indicates a specific pattern of retinal neurodegeneration in HD.

Keywords: optical coherence tomography, Huntington's disease, neurodegeneration, optic nerve, biomarker

For citation: Svetozarskiy S.N., Kopishinskaya S.V., Smetankin I.G. Retinal and choroidal morphological changes in Huntington's disease. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (1): 56–63 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-56-63

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Для контактов: Сергей Николаевич Светозарский
E-mail: svetozarskiy@rambler.ru

Объективное исследование отрицательной аккомодации

Е.П. Тарутта — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Н.А. Тарасова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Г.А. Маркосян — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Н.Ю. Кушнареви́ч — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Т.Ю. Ларина — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

Цель работы — исследование динамической рефракции миопических глаз в момент фиксации объекта в открытом поле на расстоянии 5 м и определение привычного тонуса аккомодации в открытом поле. **Материал и методы.** Обследовано 130 пациентов (260 глаз) в возрасте от 6 до 23 лет (в среднем $11,26 \pm 0,20$ года). Средняя рефракция по сферэквиваленту составила $-4,16 \pm 0,13$ дптр. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от степени миопии. Исследовали привычный тонус аккомодации с помощью автоматического бинокулярного авторефрактометра «открытого поля» (ПТА ОП) Grand Seiko WR-5100K (Япония) и привычный тонус аккомодации (ПТА) по Ю.З. Розенблюму с помощью обычного авторефрактометра Nidek. **Результаты.** При сравнении значений нециклоплегической и циклоплегической рефракции на двух приборах наблюдается разница показателей: различие в первом случае максимально: $-0,15$ дптр ($-4,38 - (-4,23)$), во втором — минимально: $-0,09$ дптр ($-4,16 - (-4,07)$). В целом по группе ПТА составил $-0,21 \pm 0,02$ дптр. ПТА у пациентов с миопией слабой степени был самым высоким и составил $-0,33 \pm 0,03$ дптр. У пациентов с миопией средней степени ПТА составил $-0,23 \pm 0,03$, с высокой миопией составил $-0,19 \pm 0,04$ дптр. У пациентов с анизомиопией отмечалась значительная разница тонусов на парных глазах: на глазах с меньшей рефракцией ПТА составил $-0,21 \pm 0,03$ дптр, на «худших» — $0,06 \pm 0,11$ дптр ($p < 0,05$) (т. е. отрицательный тонус аккомодации). В целом по группе ПТА ОП составил $-0,17 \pm 0,02$ дптр; у пациентов с миопией слабой степени $-0,22 \pm 0,04$ дптр, средней степени $-0,27 \pm 0,02$ дптр, с высокой миопией $-0,09 \pm 0,04$ дптр. ПТА ОП у пациентов с анизомиопией составил $-0,07 \pm 0,03$ дптр и значительно различался между глазами: $-0,26 \pm 0,03$ дптр на «лучших» глазах и $0,12 \pm 0,06$ дптр — на «худших» ($p < 0,01$). Отрицательный ПТА ОП при миопии встречается в среднем у 30 % больных; его частота максимальна при высокой миопии (50 %) и минимальна при средней (13,8 %). **Заключение.** Объективно установлено ослабление динамической рефракции вдаль по сравнению со статической рефракцией (в условиях циклоплегии), иными словами, объективно подтвержден факт существования отрицательной аккомодации.

Ключевые слова: миопия, отрицательный тонус аккомодации, аккомодация вдаль, привычный тонус аккомодации, авторефрактометр «открытого поля» Grand Seiko WR-5100K.

Для цитирования: Тарутта Е.П., Тарасова Н.А., Маркосян Г.А., Кушнареви́ч Н.Ю., Ларина Т.Ю. Объективное исследование отрицательной аккомодации. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (1): 64-8. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-64-68

Существует гипотеза о двойной антагонистической иннервации аккомодационного процесса: парасимпатический нерв иннервирует меридиональную часть цилиарной мышцы и осуществляет положительную аккомодацию (аккомодацию для близости); симпатический нерв иннервирует радиальную часть цилиарной мышцы и обеспечивает отрицательную аккомодацию (аккомодацию вдаль). Дезаккомодация (аккомодация вдаль) — приспособление оптической системы глаза, направленное на четкое видение удаленных предметов.

Н. Helmholtz [1] предполагал, что дезаккомодация (отрицательная аккомодация) представляет собой пассивный процесс. При расслаблении цилиарной мышцы цинновы связки натягиваются, и хрусталик под действием эластической силы увеличивает радиус кривизны. При этом преломляющая сила глаза соответствует положению дальнейшей точки ясного видения, т. е. статической рефракции [1].

G. Westheimer и соавт. [2–5] в разное время регистрировали изменения аккомодации на объективном аккомодометре и показали, что отрицательная аккомодация (т. е. расслабление цилиарной мышцы) является активным процессом, связанным с тонусом вегетативной нервной системы.

Y. Le-Grand [6] отмечал, что у некоторых молодых людей с миопией средней степени в состоянии стресса, когда возрастает активность симпатoadrenalовой системы, рефракция может временно ослабевать на 2,0–3,0 дптр, что можно связать с отрицательной аккомодацией.

B. Hurwitz и соавт. [7] проводили электрическое раздражение определенных участков среднего мозга животных током и выявили наличие пропорциональной зависимости между частотой стимуляции и напряжением аккомодации. Это означает, что степень сокращения цилиарной мышцы определяется частотой эфферентных импульсов аккомодационного центра головного мозга, и как положительная, так и отрицательная аккомодация является в одинаковой мере активным процессом [7].

Ш.Ш. Фаллух и Ю.З. Розенблюм [8] исследовали привычный тонус аккомодации у пациентов с различной рефракцией на авторефрактометре «Диоптрон» путем измерения рефракции до и после циклоплегии. Авторы выявили большую вариабельность индивидуальных показателей. Тогда впервые было установлено объективным методом, что при миопии тонус аккомодации может иметь обратное значение, когда величина миопии до циклоплегии выше, чем после нее. Такое явление наблюдалось у 11,5 % обследованных [8].

В.В. Волков и соавт. [9] разработали прибор для эргометрии, снабженный тест-объектом, в котором сохраняется постоянный угловой размер дифференцируемой детали независимо от расстояния до глаза. Прибор позволяет исследовать аккомодацию не только для близости, но и для дали, однако он в на-

стоящее время не выпускается, к тому же максимальное удаление, на котором измерялась способность к аккомодации, составляло 70 см.

У.Х. Мусабеили [10] обнаружила, что некорригированная острота зрения у лиц, не пользующихся постоянно стеклами, выше, чем у тех, кто постоянно носит очки. Причиной несоответствия между некорригированной остротой зрения и степенью миопии или миопического астигматизма, которое отмечается преимущественно у лиц, не пользующихся оптической коррекцией, по мнению автора, является аккомодация для зрения вдаль, или так называемая отрицательная аккомодация.

В то же время В.Э. Аветисов [11] обнаружил при высокой миопии выраженную устойчивость остроты зрения к расфокусировке изображения «плюсовыми» линзами и объяснял этот феномен наличием нейрофизиологических механизмов, компенсирующих оптический дефект при аметропиях. По мнению автора, при миопии средней и высокой степени существуют адаптационные механизмы центрального происхождения, связанные с перестройкой частотно-контрастных характеристик зрительной системы, обеспечивающие снижение чувствительности к расфокусировке.

Очевидно, что сам факт сохранения высокой остроты зрения некорригированного миопического глаза или при приставлении слабopоложительных линз к оптимально корригированному миопическому глазу можно трактовать двояко: за счет отрицательной аккомодации и (или) за счет нейросенсорных приспособительных механизмов. Для уточнения ответа на этот вопрос необходимо исследование динамической рефракции в момент решения зрительных задач в режиме дальнего видения. Такое исследование стало возможным благодаря авторефрактометрам «открытого поля».

ЦЕЛЬЮ данной работы явилось исследование динамической рефракции миопических глаз в момент фиксации объекта в «открытом поле» на расстоянии 5 м и определение привычного тонуса аккомодации «открытого поля» (ПТА ОП).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 130 пациентов (260 глаз) от 6 до 23 лет (в среднем $11,26 \pm 0,20$ года) со средней рефракцией по сферэквиваленту $-4,16 \pm 0,13$ дптр. Все пациенты были разделены на 4 группы. Первую группу составили 42 пациента (84 глаза) с миопией слабой степени в возрасте от 6 до 18 лет (в среднем $11,14 \pm 0,47$ года), средняя рефракция у пациентов в этой группе была $-1,58 \pm 0,11$ дптр. Вторую — 40 пациентов (80 глаз) с миопией средней степени в возрасте от 8 до 23 лет (в среднем $11,20 \pm 0,43$ года) и средней рефракцией $-4,38 \pm 0,12$ дптр. В третью группу вошли 30 пациентов (60 глаз) с миопией высокой степени в возрасте от 9 до 23 лет (в среднем $11,50 \pm 0,46$ года) и средней рефракцией $-7,49 \pm 0,13$ дптр. Четвертую группу

составили 18 пациентов (36 глаз) с анизомипией в возрасте от 10 до 18 лет (в среднем $11,22 \pm 0,46$ года) и средней рефракцией $-6,00 \pm 0,22$ дптр.

Все исследования проводили при помощи автоматического бинокулярного авторефрактометра «открытого поля» Grand Seiko WR-5100K (Япония). Сначала измеряли рефракцию вдаль при фиксации взгляда на удаленный объект (5 м) до циклоплегии. Объектом служил оптотип, соответствующий остроте зрения 0,2. Затем пациенту проводили циклоплегию путем двукратного закапывания 1 % раствора циклопентолата (цикломед) с интервалом 15 мин. Через 40 мин после 1-й инстилляций проводили объективное исследование рефракции на том же приборе.

ПТА ОП рассчитывали по предложенной нами формуле:

$$\text{ПТА ОП} = R - R_{\text{ц}},$$

где R — рефракция без циклоплегии, $R_{\text{ц}}$ — рефракция в условиях циклоплегии.

Одновременно определяли привычный тонус аккомодации (ПТА) по Ю.З. Розенблюму, для чего проводили авторефрактометрию на обычном авторефрактометре (с фиксацией виртуального объекта) до и после циклоплегии и вычитали второе значение из первого.

Тонус аккомодации считают положительным, если величина манифестной рефракции сильнее рефракции, выявленной при циклоплегии. В этом случае ПТА имеет отрицательное значение, что в оптике означает усиление оптической системы. Если манифестная рефракция слабее рефракции, выявленной при циклоплегии, тонус аккомодации считают отрицательным, он имеет положительное значение.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя нециклоплегическая рефракция, измеренная с помощью обычного авторефрактометра, составила по сферэквиваленту $-4,38 \pm 0,14$ дптр. Циклоплегическая рефракция составила в среднем $-4,16 \pm 0,13$ дптр ($p \geq 0,05$). Средняя рефракция, из-

меренная с помощью авторефрактометра «открытого поля» Grand Seiko, до циклоплегии составила $-4,23 \pm 0,14$ дптр, под циклоплегией $-4,07 \pm 0,13$ дптр ($p \geq 0,05$) (табл. 1).

При сравнении значений нециклоплегической и циклоплегической рефракций на двух приборах наблюдается разница показателей: в первом случае различие было максимальным: $-0,15$ дптр ($-4,38 - (-4,23)$), во втором — минимальным: $-0,09$ дптр ($-4,16 - (-4,07)$). Это происходит потому, что на обычном авторефрактометре исходная рефракция измеряется при фиксации на виртуально удаленный, но в действительности находящийся на конечном расстоянии от глаза объект. При исследовании в открытом поле пациент фиксирует реально удаленный на 5 м объект. Это объясняет более низкие значения динамической рефракции, а также факт наличия максимального процента случаев с отрицательным тонусом аккомодации.

Сравнение величин ПТА и ПТА ОП при миопии различной степени показало следующее (табл. 2).

В целом по группе ПТА, измеренный на обычном авторефрактометре, составил $-0,21 \pm 0,02$ дптр. ПТА у пациентов с миопией слабой степени был самым высоким $-0,33 \pm 0,03$ дптр, практически не отличаясь на правых и левых глазах. У пациентов с миопией средней степени ПТА составил $-0,23 \pm 0,03$ дптр и был также одинаковым на обоих глазах. У пациентов с высокой миопией ПТА равнялся $-0,19 \pm 0,04$ дптр и был также симметричным. У пациентов с анизомипией отмечалась значительная разница тонусов на парных глазах: на глазах с меньшей рефракцией ПТА составил $-0,21 \pm 0,03$ дптр, на «худших» — $0,06 \pm 0,11$ дптр ($p < 0,05$) (т. е. тонус аккомодации был отрицательным).

В нашем исследовании у пациентов с миопией слабой степени отрицательный ПТА не встречался. У 4 пациентов (4 глаза, 1,5 %) в этой группе ПТА был нулевым. У пациентов с миопией средней степени отрицательный или нулевой тонус аккомодации наблюдался в 13 случаях (17 глаз, 21,3 %),

Таблица 1. Разница динамической и статической рефракции и привычного тонуса аккомодации при исследовании с виртуальным и реальным (в открытом поле) объектом

Table 1. The difference of dynamic and static refraction and the usual tonus of accommodation at the examination using virtual and real (in open field) object

Показатели Parameters	Условия предъявления объекта Conditions of object presentation		p
	виртуальный стимул virtual stimulus (n = 260)	реальный стимул в открытом поле real stimulus in open field (n = 260)	
Рефракция до циклоплегии Refraction before cycloplegia	$-4,38 \pm 0,14$	$-4,23 \pm 0,14$	$\geq 0,05$
Рефракция после циклоплегии Refraction under cycloplegia	$-4,16 \pm 0,13$	$-4,07 \pm 0,13$	$\geq 0,05$
ПТА HAT	$-0,22 \pm 0,02$	$-0,16 \pm 0,02$	$\geq 0,05$

Примечание. n — число глаз.

Note. n — number of eyes. HAT — habitual accommodation tonus.

Таблица 2. Показатели рефракции и аккомодации (дптр) у пациентов с различной степенью миопии ($M \pm m$)
Table 2. Refraction and accommodation (D) in patients with various degrees of myopia ($M \pm m$)

Показатель Parameter	Миопия слабой степени Low myopia (n = 84)		Миопия средней степени Moderate myopia (n = 80)		Миопия высокой степени High myopia (n = 60)		Анизомия Anisomyopia (n = 36)		В целом Total (n = 260)
	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OU
R	-1,88 $\pm 0,13$	-1,93 $\pm 0,15$	-4,59 $\pm 0,15$	-4,62 $\pm 0,14$	-7,64 $\pm 0,15$	-7,72 $\pm 0,16$	-5,53 $\pm 0,23^*$	-6,62 $\pm 0,38$	-4,38 $\pm 0,14$
RGS	-1,71 $\pm 0,13$	-1,79 $\pm 0,14$	-4,48 $\pm 0,14$	-4,56 $\pm 0,13$	-7,53 $\pm 0,14$	-7,59 $\pm 0,15$	-5,42 $\pm 0,17$	-6,45 $\pm 0,21$	-4,23 $\pm 0,14$
R _u R _c	-1,55 $\pm 0,12$	-1,61 $\pm 0,14$	-4,36 $\pm 0,14$	-4,39 $\pm 0,13$	-7,45 $\pm 0,14$	-7,53 $\pm 0,15$	-5,32 $\pm 0,22^*$	-6,68 $\pm 0,36$	-4,16 $\pm 0,13$
R _u GS R _c GS	-1,50 $\pm 0,12$	-1,56 $\pm 0,13$	-4,20 $\pm 0,13$	-4,29 $\pm 0,13$	-7,39 $\pm 0,13$	-7,54 $\pm 0,14$	-5,16 $\pm 0,16$	-6,57 $\pm 0,23$	-4,07 $\pm 0,13$
ПТА HAT	-0,33 $\pm 0,04$	-0,32 $\pm 0,04$	-0,23 $\pm 0,04$	-0,23 $\pm 0,04$	-0,19 $\pm 0,08$	-0,19 $\pm 0,04$	-0,21 $\pm 0,03^{**}$	0,06 $\pm 0,11$	-0,22 $\pm 0,02$
ПТА ОП HAT OF	-0,21 $\pm 0,05$	-0,23 $\pm 0,05$	-0,28 $\pm 0,03$	-0,27 $\pm 0,03$	-0,14 $\pm 0,05$	-0,05 $\pm 0,04$	-0,26 $\pm 0,03^*$	0,12 $\pm 0,06$	-0,16 $\pm 0,02$

Примечание. n — число глаз. * — различие с показателем парного глаза достоверно, $p < 0,01$; ** — различие с показателем парного глаза достоверно, $p < 0,05$.

Note. n — number of eyes. R — refraction; RGS — refraction measured by Grand Seiko open field refractometer; R_c — refraction under cycloplegia; HAT — habitual accommodation tonus; HAT OF — habitual accommodation tonus in open field. * — the difference with fellow eye is significant, $p < 0.01$; ** — the difference with fellow eye is significant, $p < 0.05$.

при высокой миопии — у 15 пациентов (18 глаз, 30 %), у пациентов с анизомией — в 6 случаях (9 глаз, 25 %). Таким образом, можно сделать заключение, что чем выше степень близорукости, тем чаще встречается данный феномен (отрицательная аккомодация).

В целом по группе ПТА ОП составил $-0,17 \pm 0,02$ дптр. Этот показатель у пациентов с миопией слабой степени был равен $-0,22 \pm 0,04$ дптр. При этом отрицательный тонус наблюдался у 18 пациентов (28 глаз, 33,3 %). У пациентов с миопией средней степени ПТА ОП составил $-0,27 \pm 0,02$ дптр. При этом отрицательный тонус наблюдался у 8 пациентов (11 глаз, 13,8 %). ПТА ОП у пациентов с высокой миопией составил $-0,09 \pm 0,04$ дптр, а отрицательный тонус наблюдался у 21 пациента (30 глаз, 50 %). ПТА ОП у пациентов с анизомией составил $-0,07 \pm 0,03$ дптр и значительно различался между глазами ($-0,26 \pm 0,03$ дптр на «лучших» глазах и $0,12 \pm 0,06$ дптр на «худших», $p < 0,01$). При этом отрицательный тонус наблюдался у 12 пациентов (15 глаз, 41,7 %) (табл. 3).

Таким образом, объективное исследование динамической рефракции в «открытом поле», т. е. при фиксации удаленного объекта в реальном пространстве, выявило существование феномена отрицательной аккомодации. В данном случае речь идет о дополнительном ослаблении динамической рефракции по сравнению с рефракцией в условиях циклоплегии.

Исследование отрицательной аккомодации может быть использовано для прогноза прогрессирования миопии и оценки эффективности ее лечения.

ВЫВОДЫ

1. Объективно установлено ослабление динамической рефракции вдаль по сравнению со статической рефракцией (в условиях циклоплегии), иными словами, объективно подтвержден факт существования отрицательной аккомодации.

2. Отрицательный ПТА ОП при миопии встречается в среднем у 30 % больных; его частота максимальна при высокой миопии (50 %) и минимальна при средней (13,8 %).

Таблица 3. Частота отрицательных тонусов аккомодации: ПТА (по Ю.З. Розенблюму) и ПТА ОП при миопии различной степени
Table 3. The frequency of negative accommodation tonus in myopia of various degrees: according Yu. Rosenblum and in open field

Показатель Parameter	ПТА, % Habitual tonus of accommodation, %	ПТА ОП, % Habitual tonus of accommodation in open field, %
Миопия слабой степени Low myopia	1,5	33,3
Миопия средней степени Moderate myopia	21,3	13,8
Миопия высокой степени High myopia	30	50
Анизомия Anisomyopia	25	41,7

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Literature/References

1. Helmholtz H.V. Über die Accommodation des Auges. Albrecht von Graefe's Arch. Ophthalmol. 1855; 1: 1–89.
2. Westheimer G. Accommodation measurement in empty visual field. J. Opt. Soc. Am. 1957; 47: 714–8.
3. Westheimer G. Focusing responses of the human eye. Am. J. Opt. 1966; 43: 221–32.
4. Westheimer G., Blair S.M. Accommodation of the eye during sleep and anesthesia. Vision Res. 1973; 13 (6): 1035–40.
5. Westheimer G., Mitchell A.M. Eye movement responses to convergence stimuli. Arch. Ophthalmol. (Chicago). 1956; 55: 848–56.
6. Le-Grand Y. Sur l'existence chez certain sujets d'une accommodation negative. C.R. Acad. Sci. 1950; 230: 1422–4.
7. Hurwitz B.S., Davidowitz J., Pachter B.R., et al. The effects of the sympathetic nervous system on accommodation. I. Beta Sympathic nervous system. Arch. Ophthalmol. 1972; 87 (6): 688–74. doi:10.1001/archophth.1972.0100020677012

8. Фаллук Ш.Ш., Розенблюм Ю.З. Статическая и динамическая рефракция глаза в зоне дальнейшего видения при различных методах исследования. В кн.: Динамическая рефракция глаза в норме и при патологии. Москва; 1981.
Fallukh S.S., Rozenblum Yu.Z. Static and dynamic refraction in the area of far vision measured by various methods. In: Dynamic refraction of the eye in health and disease. Moscow; 1981 (in Russian).
9. Волков В.В., Колесникова Л.Н., Парпаров А.Б. Эргографический способ исследования работоспособности цилиарной мышцы. Патент РФ, № 00456610; 1974.
Volkov V.V., Kolesnikova L.N., Parparov A.B. Ergographic technique for the study of ciliary muscle performance. Patent RU № 00456610, 20.09.1974 (in Russian).
10. Мусабейли У.Х. Острота некорригированного и корригированного зрения при миопии. Вестник офтальмологии. 1971; 3: 42–5.
Musabeili U.Kh. Uncorrected and corrected visual acuity in myopia. Vestnik oftal'mologii. 1971; 3: 42–5 (in Russian).
11. Аветисов В.Э. Влияние фокусной установки оптической системы на остроту зрения при миопии. Вестник офтальмологии. 1975; 4: 33–5.
Avetisov V.E. The effect produced on the visual acuity in myopia by focusing an optic system. Vestnik oftal'mologii. 1975; 4: 33–5 (in Russian).

Поступила: 01.02.2018

An objective study of negative accommodation

E.P. Tarutta — Dr. Med. Sci., Professor, head of the department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoergonomics

N.A. Tarasova — Cand. Med. Sci., senior researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoergonomics

G.A. Markosyan — Dr. Med. Sci., leading researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoergonomics

N.Yu. Kushnarevich — Cand. Med. Sci., senior researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoergonomics

T.Yu. Larina — Cand. Med. Sci., researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoergonomics

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
elenatarutta@mail.ru

Purpose: to study the dynamic refraction of myopic eyes at the time when the object is fixed in an open field at a distance of 5 m and determine habitual accommodation tone (HAT) in an open field. **Material and methods.** 130 patients (260 eyes) aged 6 to 23 years (ave. 11.26 ± 0.2 years) with an average refraction spherical equivalent of -4.16 ± 0.13 D were divided into 4 groups, depending on the degree of myopia. The HAT was measured by an automatic binocular open field (OP) autorefractometer Grand Seiko WR-5100K (Japan), while the HAT according to Yuri Rosenblum was determined by a conventional autorefractometer Nidek. **Results.** Comparing noncycloplegic and cycloplegic refraction using the two devices, we obtained different results. In the first case, we found the maximal difference of -0.15 D ($-4.38 - (-4.23)$), and in the second case, the minimal difference of -0.09 D ($-4.16 - (-4.07)$). Over the whole group, HAT according to Yuri Rosenblum averaged -0.21 ± 0.02 D. In patients with low myopia HAT was the highest and averaged -0.33 ± 0.03 D. In patients with moderate myopia an average HAT level was -0.23 ± 0.03 , and in high myopia it was -0.19 ± 0.04 D. Patients with anisomyopia showed a significant difference of the tone between the fellow eyes: the eyes with lower refraction showed a HAT of -0.21 ± 0.03 D, while for the worse eye it was 0.06 ± 0.11 D ($p < 0.05$) (i.e. a negative accommodation tone). Over the whole contingent HAT OP averaged -0.17 ± 0.02 D: in patients with low myopia it averaged -0.22 ± 0.04 D, in those with moderate myopia, -0.27 ± 0.02 D, in high myopia — -0.09 ± 0.04 D. PTA OP patients with anisomyopia averaged -0.07 ± 0.03 D and demonstrated a significant difference between the eyes (-0.26 ± 0.03 D for the better eyes and 0.12 ± 0.06 D — for the worse eyes, $p < 0.01$). A negative tone of accommodation of HAT OP in myopia occurs, on average, in 30% of patients; the frequency was maximal in high myopia (50 %) and minimal in moderate myopia (13.8 %). **Conclusions.** Objectively determined the weakening of the far dynamic refraction as compared with the static refraction (in terms of cycloplegia) was objectively determined. Thus, the existence of negative accommodation was confirmed.

Keywords: myopia, negative tone of accommodation, far accommodation, habitual accommodation tone, autorefractometer open field Grand Seiko WR-5100K

For citation: Tarutta E.P., Tarasova N.A., Markosyan G.A., Kushnarevich N.Yu., Larina T.Yu. An objective study of negative accommodation. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (1): 64–8 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-64-68

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

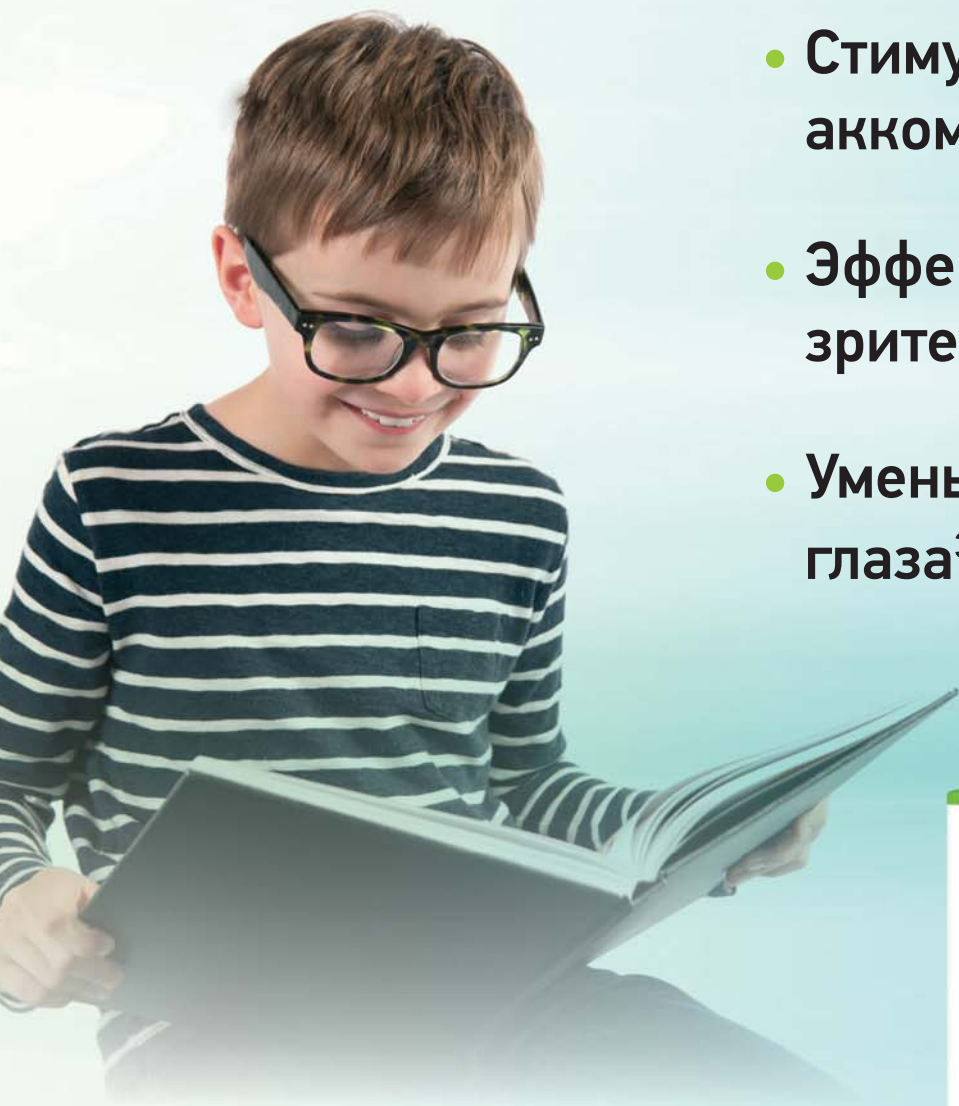
Financial disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Для контактов: Елена Петровна Тарутта
E-mail: elenatarutta@mail.ru

ИРИФРИН®

Фенилэфрин 2,5%, глазные капли

ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ АККОМОДАЦИИ И ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МИОПИИ



- Стимулирует аккомодацию вдаль¹
- Эффективно снимает зрительное напряжение²
- Уменьшает гиперемию глаза³



Реклама

1. Аккомодация. Руководство для врачей. Под ред. Катаргиной Л.А., 2012
2. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А., Филинова О.Б. Влияние ирифрина на показатели аккомодации и динамику рефракции у пациентов с прогрессирующей миопией. РОЖ № 2, 2010
3. Инструкция по медицинскому применению

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Per. № ПН013268/01

ООО «Сентисс Рус»

115432, Москва, Проектируемый 4062-й проезд,
д. 6, стр. 16, этаж 4, офис 12.
Тел.: +7 (495) 229-76-63. Факс: +7 (495) 229-76-64.
sentiss@sentiss.ru, www.sentiss.ru


SENTISS

Гидродинамика глаза у детей под воздействием тотальной внутривенной анестезии

Л.С. Хамраева — канд. мед. наук, доцент кафедры «Офтальмология, детская офтальмология»

Л.Ю. Бобоха — ассистент кафедры «Офтальмология, детская офтальмология»

Н.Ш. Ахмедова — магистрант 3-го курса обучения кафедры «Офтальмология, детская офтальмология»

Ташкентский педиатрический медицинский институт,
100140, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223

Цель — изучить состояние гидродинамики глаза у детей под действием тотальной внутривенной анестезии при офтальмологических операциях. **Материал и методы.** Обследовано 50 детей (100 глаз) в возрасте от 15 дней до 14 лет, из них у 21 ребенка были нарушения гидродинамики глаза, у 29 детей таких нарушений не было. Всем больным для проведения офтальмологических операций был применен комбинированный эндотрахеальный наркоз. **Результаты.** У детей без нарушения гидродинамики глаза после введения наркоза с кетаминотом отмечается достоверное повышение истинного внутриглазного давления (P_o) на $3,80 \pm 0,12$ мм рт. ст. за счет достоверного увеличения продукции водянистой влаги (F). У детей с нарушенной гидродинамикой глаза, получавших гипотензивный офтальмологический препарат (арутимол 0,25–0,5 %), после введения в наркоз с фентанилом происходит достоверное снижение P_o на $3,90 \pm 0,12$ мм рт. ст. за счет достоверного увеличения коэффициента легкости оттока (C) и снижения минутного объема водянистой влаги (F). У пациентов, не получавших гипотензивную терапию, происходит достоверное снижение P_o на $2,08 \pm 0,70$ мм рт. ст. за счет достоверного увеличения показателя C , при этом снижение показателей F оказалось недостоверным. **Заключение.** Для объективной оценки тонографических показателей у детей с нарушенной гидродинамикой глаза, получавших гипотензивную терапию (арутимол 0,25–0,5 %) и введенных в наркоз под фентанилом, рекомендуется делать поправку показателей P_o в сторону увеличения на $3,9 \pm 0,12$ мм рт. ст., без арутимола — на $2,08 \pm 0,70$ мм рт. ст., что поможет в выборе вида и объема антиглаукоматозных операций. Необходимо также учитывать повышение P_o (на $3,80 \pm 0,12$ мм рт. ст.) под действием кетамина у детей без нарушения гидродинамики глаза для профилактики возможных интра- и послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: гидродинамика глаза, комбинированный эндотрахеальный наркоз, кетамин, фентанил.

Для цитирования: Хамраева Л.С., Бобоха Л.Ю., Ахмедова Н.Ш. Гидродинамика глаза у детей под воздействием тотальной внутривенной анестезии. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (1): 70–4. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-70-74

Большое количество полостных операций в офтальмологии проводится с применением анестезии для обеспечения неподвижности глазного яблока и надежной аналгезии. У взрослого контингента поставленные задачи решаются при помощи местной регионарной анестезии, что малоприменимо в педиатрической офтальмохирургии в связи с анатомо-физиологическими и психологическими особенностями детского организма [1]. В детской

практике основным методом анестезии во время офтальмохирургических операций остается комбинированная анестезия. Отличительной и важной особенностью проведения анестезиологических пособий при офтальмохирургических вмешательствах является то, что анестезиолог не имеет доступа к дыхательным путям пациента [1]. Поэтому существует проблема адекватного обеспечения проходимости дыхательных путей и газообмена

в условиях спонтанного дыхания в течение всего периода общей анестезии и оперативного вмешательства. Основными требованиями к анестезиологическому пособию в хирургической офтальмологии являются: адекватная и оптимальная анестезия, исключая непроизвольный спазм мышц век, орбиты, движения глаз, а также малейшие непроизвольные движения пациента, поддержание постоянного внутриглазного давления (ВГД) и профилактика усиленного слезотечения [2, 3]. Необходимо устранение эмоциональных реакций и кашлевого рефлекса в сочетании с минимальным угнетающим влиянием на дыхание и кровообращение, хорошая управляемость и быстрое восстановление психомоторных функций пациента после операции и анестезии. Большинство же применяемых для наркоза препаратов влияет на ВГД, что необходимо учитывать при проведении некоторых микрохирургических операций, в частности антиглаукоматозных. Кетамин является одним из наиболее часто используемых препаратов для седации и обезболивания в отделениях детской неотложной помощи. Он считается безопасным и надежным агентом с ограниченным подавлением дыхания. Однако врачи неохотно используют кетамин для пациентов с травмами глаз ввиду того, что этот препарат может увеличить ВГД [4, 5]. Сравнивалось также действие других препаратов — ремифентанила и фентанила на уровень ВГД во время ввода в наркоз и поддержания анестезии у пациентов при офтальмохирургических операциях. Показано, что ремифентанил, в отличие от фентанила, не повышает ВГД [6].

С учетом вышеперечисленного представляется необходимым более глубокое изучение влияния анестезиологических препаратов на гидродинамику глаза.

ЦЕЛЬ работы — изучить состояние гидродинамики глаза у детей под действием тотальной внутривенной анестезии при офтальмологических операциях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 50 больных (100 глаз) в возрасте от 15 дней до 14 лет, в том числе 24 (48 %) мальчика и 26 (52 %) девочек.

Детям проводились офтальмологические исследования: визометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, тонометрия, тонография, ультразвуковое (УЗ) сканирование в А- и В-режимах. Для оценки соматического статуса пациентам было проведено комплексное клиническое обследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из всех пациентов 29 (58 %) детей были без нарушения и 21 (42 %) ребенок — с нарушением гидродинамики глаза. Для проведения офтальмологических операций детям применяли комбинированный эндотрахеальный наркоз.

По виду используемого анестезиологического препарата дети были разделены на 2 группы: в 1-ю (29 детей, 58 %) вошли пациенты без нарушения гидродинамики глаза, получившие тотальную внутривенную анестезию с использованием кетамина; во 2-ю (21 пациент, 42 %) вошли дети с нарушением гидродинамики глаза, которым применили тотальную внутривенную анестезию с использованием фентанила. В этой группе проводились антиглаукоматозные операции.

Структура хирургических вмешательств у детей 1-й группы распределилась следующим образом: операции по поводу исправления птоза верхнего века — 18 (32 %) глаз, косоглазия — 27 (41 %) глаз, экстракции катаракты — 12 (27 %) глаз. Больным проводился комбинированный эндотрахеальный наркоз. Для премедикации использовались димедрол 1 % и атропина сульфат 0,1 %; при индукции в 20 % случаях применяли сочетание сибазона 0,5 %, натрия оксибутират (ГОМК) и кетамина 5 %. Поддержание наркоза проводилось галотаном 0,5–1,0 об. %. Длительность операций варьировала от 25 до 70 мин.

Для определения гидродинамических показателей проводили тонографию на обоих глазах до и после наркоза: детям в возрасте от 2 мес до 7 лет — после премедикации, пациентам старше 7 лет — за 1–2 ч до премедикации, а также всем пациентам через 3–5 мин после индукции (время введения в наркоз). Тонографические показатели вычисляли по упрощенной методике с использованием нормограммы Фриденвальда.

В таблице 1 представлена динамика тонографических показателей глаза у обследуемых детей 1-й группы.

Статистический анализ результатов показал: в 1-й группе после введения в наркоз с кетаминотом отмечается достоверное повышение P_0 в среднем на $3,80 \pm 0,12$ мм рт. ст. за счет достоверного увеличения продукции водянистой влаги — минутного объема водянистой влаги (F , мм³/мин), при этом снижение показателя легкости оттока — коэффициента легкости оттока (C , мм³/мин/мм рт. ст.) оказалось недостоверным.

Во 2-й группе больным также применяли тотальную внутривенную анестезию (комбинированный эндотрахеальный наркоз) с использованием при индукции фентанила. Исследования гидродинамики глаза проводились аналогично 1-й группе.

Обследуемые пациенты 2-й группы по виду глаукомы распределились следующим образом: 18 детей с первичной глаукомой, из них 14 с первичным детским гидрофтальмом, один с инфантильной, 3 — с ювенильной глаукомой; 3 больных с вторичной глаукомой. Начальная стадия заболевания была обнаружена на 4 (9,5 %) глазах, вырвавшая стадия — на 8 (20 %), далеко зашедшая — на 25 (61 %), терминальная — на 4 (9,5 %) глазах соответственно.

При проведении исследования необходимо было учесть, что часть больных 2-й группы до оперативного вмешательства находилась на гипотензивной терапии (β -блокатор арутимол 0,25–0,5 % по 1 капле 1–2 раза в день). Поэтому всех больных с глаукомой (21 больной, 41 глаз) мы разделили на 2 подгруппы: в подгруппу А вошли 10 (20 глаз) детей, получавших арутимол; в подгруппу В — 11 (21 глаз) детей, не получавших гипотензивную терапию.

В подгруппе А после введения в наркоз с фентанилом происходит достоверное снижение истинного ВГД (P_o) на $3,90 \pm 0,12$ мм рт. ст. за счет достоверного увеличения показателя С и достоверного снижения показателя F (табл. 2). В подгруппе В происходит достоверное снижение P_o на $2,08 \pm 0,70$ мм рт. ст. за счет достоверного увеличения показателя С, при этом снижение показателя F оказалось недостоверным (табл. 3).

Таблица 1. Динамика тонографических показателей глаза ($M \pm m$) пациентов 1-й группы
Table 1. Dynamics of tonographic parameters of the eye ($M \pm m$) of patients group 1

Показатели тонографии Parameters of tonography	Группы обследования / Survey groups			
	1-я группа group 1 n = 57			
	до наркоза before anesthesia	после наркоза after anesthesia	норма* standard*	t** коэффициент Стьюдента Student's t-distribution
Истинное ВГД (P_o), мм рт. ст. True IOP (P_o), mm Hg	$14,90 \pm 0,08$	$18,70 \pm 0,20$	10,48–19	5,76
Коэффициент легкости оттока (C), мм ³ /мин/мм рт. ст. Coefficient of ease of outflow (C), mm ³ /min/mm Hg	$0,37 \pm 0,03$	$0,33 \pm 0,01$	0,14–0,56	0,76
Минутный объем водянистой влаги (F), мм ³ /мин Minute volume of aqueous humor (F), mm ³ /min	$2,48 \pm 0,02$	$4,09 \pm 0,08$	1,1–4,0	2,22
Коэффициент Беккера (P_o/C) The Becker coefficient (P_o/C)	$52,80 \pm 1,1$	$75,20 \pm 2,50$	30–100	2,78

Примечание. * — по А.П. Нестерову [7, 8], ** — статистическая обработка проводилась с вероятностью допустимой ошибки, равной 0,05, значение t сравнивалось с показателями таблицы «Критические значения t-критерия Стьюдента для различных степеней свободы $\eta = n_1 + n_2 - 2$ и уровней значимости». Таким образом, для 1-й группы критическое значение — не ниже 2,00 при объеме выборки 57, n — количество глаз.

Note. * — according A.P. Nesterov [7, 8], ** — statistical processing was carried out with a probability of an admissible error equal to 0.05, the value of t was compared with the indicators of the table “Critical values of the Student's t-test for various degrees of freedom $\eta = n_1 + n_2 - 2$ and significance levels”. Thus, for group 1, the critical value is not lower than 2.00 with a sample size of 57, n — number of eyes.

Таблица 2. Динамика тонографических показателей глаза ($M \pm m$) пациентов 2-й группы, подгруппы А
Table 2. Dynamics of tonographic parameters of the eye ($M \pm m$) of patients group 2, subgroup A

Показатели тонографии Parameters of tonography	Группы обследования / Survey groups			
	2-я группа, подгруппа А group 2, subgroup A n = 20			
	до наркоза before anesthesia	после наркоза after anesthesia	норма* standard*	t** коэффициент Стьюдента Student's t-distribution
Истинное ВГД (P_o), мм рт. ст. True IOP (P_o), mm Hg	$20,20 \pm 0,08$	$16,3 \pm 0,2$	10,48–19	4,14
Коэффициент легкости оттока (C), мм ³ /мин/мм рт. ст. Coefficient of ease of outflow (C), mm ³ /min/mm Hg	$0,24 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,01$	0,14–0,56	4,06
Минутный объем водянистой влаги (F), мм ³ /мин Minute volume of aqueous humor (F), mm ³ /min	$1,29 \pm 0,02$	$0,46 \pm 0,08$	1,1–4,0	2,20
Коэффициент Беккера (P_o/C) The Becker coefficient (P_o/C)	$112,7 \pm 1,1$	$77,2 \pm 2,5$	30–100	2,78

Примечание. * — по А.П. Нестерову [7, 8], ** — статистическая обработка проводилась с вероятностью допустимой ошибки, равной 0,05, значение t сравнивалось с показателями таблицы «Критические значения t-критерия Стьюдента для различных степеней свободы $\eta = n_1 + n_2 - 2$ и уровней значимости». Таким образом, для данной подгруппы критическое значение — не ниже 2,09 при объеме выборки 20, n — количество глаз.

Note. * — according A.P. Nesterov [7, 8], ** — statistical processing was carried out with a probability of an admissible error equal to 0.05, the value of t was compared with the indicators of the table “Critical values of the Student's t-test for various degrees of freedom $\eta = n_1 + n_2 - 2$ and significance levels”. Thus, for group 1, the critical value is not lower than 2.09 with a sample size of 20, n — number of eyes.

Таблица 3. Динамика тонографических показателей глаза ($M \pm m$) пациентов 2-й группы, подгруппы В
Table 3. Dynamics of ophthalmological parameters of the eye ($M \pm m$) of patients group 2, subgroup B

Показатели тонографии Parameters of tonography	Группы обследования / Survey groups			
	2-я группа, подгруппа В Group II, subgroup B n = 21			
	до наркоза before anesthesia	после наркоза after anesthesia	норма* standard*	t** коэффициент Стьюдента Student's t-distribution
Истинное ВГД (P_o), мм рт. ст. True IOP (P_o), mm Hg	27,4 $\pm$ 1,0	25,32 $\pm$ 0,30	10,48–19	2,02
Коэффициент легкости оттока (C), мм ³ /мин/мм рт. ст. Coefficient of ease of outflow (C), mm ³ /min/mm Hg	0,11 $\pm$ 0,02	0,18 $\pm$ 0,03	0,14–0,56	3,99
Минутный объем водянистой влаги (F), мм ³ /мин Minute volume of aqueous humor (F), mm ³ /min	1,30 $\pm$ 0,05	0,22 $\pm$ 0,02	1,1–4,0	1,75
Коэффициент Беккера (P_o/C) The Becker coefficient (P_o/C)	118,5 $\pm$ 2,0	87,62 $\pm$ 2,50	30–100	2,75

Примечание. * — по А.П. Нестерову [7, 8], ** — статистическая обработка проводилась с вероятностью допустимой ошибки, равной 0,05, значение t сравнивалось с показателями таблицы «Критические значения t-критерия Стьюдента для различных степеней свободы $\eta = n_1 + n_2 - 2$ и уровней значимости». Таким образом, для данной подгруппы критическое значение — не ниже 2,08 при объеме выборки 21, n — количество глаз.

Note. * — according A.P. Nesterov [7, 8], ** — statistical processing was carried out with a probability of an admissible error equal to 0.05, the value of t was compared with the indicators of the table “Critical values of the Student's t-test for various degrees of freedom $\eta = n_1 + n_2 - 2$ and significance levels”. Thus, for group 1, the critical value is not lower than 2,08 with a sample size of 21, n — number of eyes.

Следовательно, у детей с нарушенной гидродинамикой глаза фентанил снижает ВГД за счет увеличения оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ), арутимол же, как известно, снижает продукцию ВГЖ. Поэтому при расчете тонографических показателей у данной категории детей мы считаем целесообразным делать поправку P_o в сторону увеличения на $3,90 \pm 0,12$ мм рт. ст. У детей с нарушенной гидродинамикой глаза, получавших наркоз с фентанилом и при этом не получавших ранее арутимол, необходимо делать поправку P_o в сторону увеличения на $2,08 \pm 0,70$ мм рт. ст.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, для объективной оценки тонографических показателей у детей с нарушенной гидродинамикой глаза, получавших гипотензивную терапию (арутимол 0,25–0,5 %) и введенных в наркоз под фентанилом, рекомендуем делать поправку показателей P_o в сторону увеличения на $3,90 \pm 0,12$ мм рт. ст., без арутимола — на $2,08 \pm 0,70$ мм рт. ст., что поможет в выборе вида и объема антиглаукоматозных операций. Необходимо также учитывать повышение P_o под действием кетамина (на $3,80 \pm 0,12$ мм рт. ст.) у детей без нарушения гидродинамики глаза для профилактики возможных интра- и послеоперационных осложнений.

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Литература/References

1. Уткин С.И., Игнатенко Д.Ю., Маршева Н.А. и др. Общая анестезия с применением ларингеальной маски — метод выбора в офтальмохирургии. Офтальмохирургия. 2006; 2: 56–8. Utkin S.I., Ignatenko D.Yu., Marшева N.A., et al. General anesthesia using the laryngeal mask is the method of choice in ophthalmic surgery. Oftal'mokhirurgiya. 2006; 2: 56–8 (in Russian).
2. Полушин Ю.С. Руководство по анестезиологии и реаниматологии. Санкт-Петербург: Элби-СПб; 2004. Polushin Yu.S. Guide to anesthesiology and reanimatology. Sankt-Petersburg: Elbi-SPb; 2004 (in Russian).
3. Егоров Е.А., Астахов Ю.С., Шуко А.Г. Национальное руководство по глаукоме. Для практикующих врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011. Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Shchuko A.G. National glaucoma guidelines. For practicing doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (in Russian).
4. Bar-Joseph G., Guilburd Y., Tamir A., Guilburd J.N. Effectiveness of ketamine in decreasing intracranial pressure in children with intracranial hypertension. Neurosurg. Pediatrics. 2009; 4 (1):40–6. doi: 10.3171/2009.1.PEDS08319
5. Nagdev N.G., Yaddanapudi S., Pandav S.S. The effect of different doses of ketamine on intraocular pressure in anesthetized children. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. 2006 Jul-Aug; 43 (4): 219–23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16915900>
6. Sator-Katzenschlager S.M., Oehmke M.J., Deusch E., Heinze G., Wedrich A. Effects of remifentanyl and fentanyl on intraocular pressure during the maintenance and recovery of anaesthesia in patients undergoing non-ophthalmic surgery. Eur. J. Anaesthesiol. 2004 Feb; 21 (2): 95–100. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14977339>
7. Нестеров А.П., Пилецкий Г.К., Пилецкий Н.Г. Транспальпаторный тонометр для измерения внутриглазного давления. Вестник офтальмологии. 2003; 1: 3–5.

Nesterov A.P., Piletskiy G.K., Piletskiy N.G. Transpalpebral tonometer for measuring intraocular pressure. Vestnik oftal'mologii. 2003; 1: 3–5 (in Russian).

Buzrukov B.T., Levchenko O.G., Khamroeva Yu.A. Primary glaucoma. Modern aspects of etiopathogenesis, clinic, diagnosis and treatment. Tashkent: ILM ZIYO; 2015 (in Russian).

8. Бузруков Б.Т., Левченко О.Г., Хамроева Ю.А. Первичная глаукома. Современные аспекты этиопатогенеза, клиники, диагностики и лечения. Ташкент: ILM ZIYO; 2015.

Поступила: 04.09.2018

Eye hydrodynamics in children subject to total intravenous anesthesia

L.S. Khamraeva — Cand. Med. Sci., associate professor of the department of ophthalmology, and pediatric ophthalmology

L.Yu. Bobokha — assistant of the department of ophthalmology and pediatric ophthalmology

N.Sh. Akhmedova — 3rd course master student of the department of ophthalmology and pediatric ophthalmology

Tashkent Pediatric Medical Institute, 223, Boghisamol, Tashkent, 100140, Uzbekistan
lubavaboboha1979@mail.ru

Purpose: to study eye hydrodynamics in children subjected to total intravenous anesthesia during ophthalmic operations. **Materials and methods.** 50 children (100 eyes) aged 15 days to 14 years were examined. 21 children showed impaired hydrodynamics while the remaining 29 had no hydrodynamic disorders. All patients received combined endotracheal anesthesia for ophthalmic operations. **Results.** The patients with undisturbed hydrodynamics showed a significant increase in true intraocular pressure (P_o) (by 3.8 ± 0.12 mm Hg) after an injection of anesthesia with ketamine, due to a significant increase in aqueous humor production. Children with disturbed hydrodynamics, who received an antihypertensive ophthalmic drug (arutimol 0.25–0.5 %), after an injection of anesthesia with fentanyl, showed a significant P_o decrease (by 3.9 ± 0.12 mm Hg) due to a significant increase of outflow facility rate (C) and a decrease in aqueous humour volume (F). The patients who received no antihypertensive therapy showed a significant decrease in P_o (by 2.08 ± 0.7 mm Hg) due to a significant increase in C . In contrast, the decrease in F proved to be insignificant. **Conclusion.** For an objective assessment of tonographic parameters in children with impaired eye hydrodynamics who received antihypertensive therapy (arutimol 0.25–0.5 %) and anesthetized with fentanyl, we recommend that the P_o indices be adjusted upwards by 3.9 ± 0.12 mm Hg, without arutimol by 2.08 ± 0.7 mm Hg, which will help in choosing the type and volume of antiglaucomatous operations. It is also necessary to take into account the increase in P_o under the action of ketamine (by 3.8 ± 0.12 mm Hg) in children with undisturbed eye hydrodynamics to prevent possible intra- and postoperative complications.

Key words: eye hydrodynamics, combined endotracheal anesthesia, ketamine, fentanyl

For citation: Khamraeva L.S., Bobokha L.Yu., Akhmedova N.Sh. Eye hydrodynamics in children subject to total intravenous anesthesia. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (1): 70–4 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-70-74

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Для контактов: Лола Салимовна Хамраева
E-mail: lubavaboboha1979@mail.ru, lola251167@mail.ru

Артефакты оптической когерентной томографии

А.А. Шпак — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом клинико-функциональной диагностики
М.В. Коробкова — аспирант

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России,
127486, Москва, Бескудниковский б-р, д. 59а

Цель работы — изучение и классификация артефактов спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ). **Материал и методы.** Ретроспективно изучены данные ОКТ 112 пациентов (112 глаз), осмотренных на двух аппаратах Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec) последовательно в течение 3 (исследования макулярной области, 67 человек) и 5 (исследования области диска зрительного нерва (ДЗН), 62 человека) дней, в том числе 17 человек, которым проводились исследования обоих видов. На предмет наличия артефактов оценивали как исходные данные сканирования (В-сканы), так и результаты их последующего анализа. **Результаты.** Предложены критерии артефактов ОКТ и их рабочая классификация, выделяющая три вида артефактов: ошибки сегментирования / определения границ ДЗН, «срезание» скана и смещение/выпадение сканов, а также 8 основных причин ошибок. Частота артефактов варьировала от 19 % (анализ области ДЗН) до 37 % (анализ макулярной области) и 65 % (оценка макулярного слоя ганглиозных клеток с внутренним плексиформным). Наиболее распространены были ошибки сегментирования у пациентов с резко выраженными нарушениями или эпиретинальными мембранами (фиброзом). **Заключение.** Клинически значимые артефакты ОКТ встречаются в 19–65 % случаев в зависимости от анализируемых структур глазного дна. Наиболее распространены ошибки сегментирования у пациентов с резко выраженными нарушениями и эпиретинальными мембранами (фиброзом). Предложена рабочая классификация артефактов ОКТ, выделяющая три основных их вида и наиболее важные причины их появления.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография, артефакты, классификация, диск зрительного нерва, макулярная область, слой ганглиозных клеток с внутренним плексиформным.

Для цитирования: Шпак А.А., Коробкова М.В. Артефакты оптической когерентной томографии. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (1): 75-80. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-75-80

Понятие «артефакт» в медицине не имеет строгого определения. В медицинской визуализации под артефактом понимают любое изменение, не отражающее структуру тканей, а порожаемое методикой исследования [1]. Своевременное распознавание артефактов играет важную роль, особенно при оценке количественных результатов оптической когерентной томографии (ОКТ). В ряде зарубежных работ изучались артефакты спектральной ОКТ в зависимости от используемой аппаратуры и при разных формах офтальмопатологии [2–9], в то время как в отечественной литературе артефакты ОКТ только упоминаются в обзорных статьях [10, 11]. До настоящего времени не выработано общепринятой классификации артефактов ОКТ.

В связи с изложенным **ЦЕЛЬЮ** настоящей работы явилось изучение и классификация артефактов спектральной ОКТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно изучены данные ОКТ 112 пациентов (112 глаз), осмотренных на двух аппаратах Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec) последовательно в течение 3 (исследования макулярной области, 67 человек) и 5 (исследования области диска зрительного нерва (ДЗН), 62 человека) дней, в том числе 17 человек, которым проводились исследования обоих видов.

Критерием включения было только достаточное качество сканирования (сила сигнала не менее 5 из 10 возможных).

У всех испытуемых исследовали оба глаза, однако оценивали только один глаз, избранный случайным методом, или, при односторонней патологии, глаз с наличием патологии, или, при недостаточной силе сигнала на одном глазу, парный глаз.

Сканирование макулярной области осуществлялось по протоколу Macular Cube 512×128 , области ДЗН — по протоколу Optic Disc Cube 200×200 , включавших 128 и 200 В-сканов соответственно.

На предмет наличия артефактов оценивали как результаты сканирования (все В-сканы), так и результаты их последующего анализа: два протокола для макулярной области — Macular Thickness Analysis (оценка толщины сетчатки), Ganglion Cell Analysis (оценка слоя ганглиозных клеток с внутренним плексиформным — СГКВП), а также протокол анализа ДЗН и перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (пСНВС) — ONH and RNFL OU Analysis.

Оценку проводили оба автора статьи, при расхождении мнений добивались консенсуса. Изменения единичных В-сканов не рассматривали как артефакт. Для макулярной сетчатки артефактом считали изменения, после коррекции которых в режиме редактирования толщина сетчатки в фовеальной или одной из парафовеальных зон изменялась не менее чем на $10 \mu\text{m}$. Для СГКВП артефактом считали изменения, не имеющие органического субстрата, но при этом вызывающие либо отличие средней толщины СГКВП от парного здорового глаза не менее $4 \mu\text{m}$, либо выраженные (красного цвета) или умеренные (желтой окраски) изменения хотя бы одного количественного показателя. Для пСНВС и ДЗН артефактом считали латеральное смещение сканов в зоне измерений при движении глаз $\geq 75 \mu\text{m}$ или выпадение сканов при мигании, а также ошибки определения границ ДЗН $\geq 75 \mu\text{m}$ на двух и более соседних радиальных срезах.

Описательный характер результатов не требовал их статистической обработки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У двух человек (с катарактой и с выраженной возрастной макулодистрофией) программному обеспечению прибора не удалось выполнить анализ СГКВП, поэтому число пациентов с данным видом анализа составило 65.

Кроме трех детей 6–8 лет, испытуемые (68 женщин, 44 мужчины) были в возрасте от 19 до 86 лет.

Исследование макулярной области проводили у пациентов с возрастной макулодистрофией (21), диабетической ретинопатией и макулопатией (9), эпиретинальной мембраной или фиброзом (9), катарактой (4), глаукомой (3) и другими формами патологии (11); у 10 человек патологии не было выявлено. Исследование области ДЗН выполняли при глаукоме (22), застойном и псевдозастойном ДЗН (3), неглаукомной частичной атрофии зрительного нерва (1) и других заболеваниях (5); на 31 глазу патологии не было выявлено.

Данные о видах, причинах и частоте артефактов приведены в таблице. Первые 2 столбца таблицы представляют собой предложенную рабочую классификацию артефактов ОКТ и их причин (некоторые

пояснения и дополнения рассмотрены в разделе «Обсуждение результатов»).

Как следует из таблицы, артефакты чаще выявлялись при исследовании макулярной области, особенно макулярного СГКВП. Здесь преобладали ошибки сегментирования, т. е. неправильное выделение (определение границ) сетчатки или ее слоев. Основной причиной таких ошибок была резко выраженная патология различного характера (возрастная макулодистрофия, диабетический макулярный отек, тромбоз центральной вены сетчатки и пр.), которая препятствовала визуализации как наружной границы сетчатки, так и границ СГКВП (рис. 1). Другой важной причиной была эпиретинальная мембрана (фиброз), которая не позволяла правильно проложить линии внутренней границы сетчатки и особенно границ СГКВП (рис. 2). Для наглядности на обоих рисунках изменен цвет и толщина линий сегментирования.

Несмотря на достаточный опыт операторов, в ряде случаев они допускали ошибки, порождавшие артефакт «срезания скана» сверху. Вероятно, в слу-

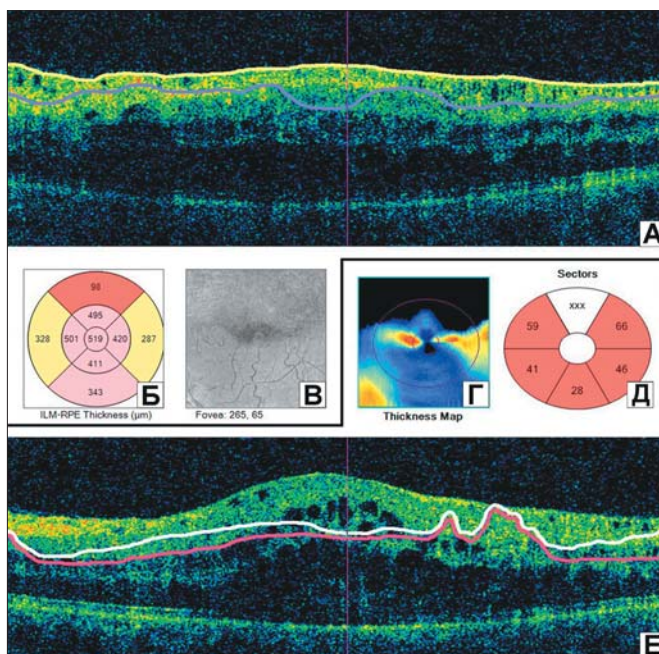


Рис. 1. Ошибки сегментирования в анализах макулярной сетчатки (А—В) и СГКВП (Г—Е) у пациента с тромбозом верхней ветви центральной вены сетчатки. В зоне отека кверху от фовеа (В) наружная граница сетчатки выделена неправильно (А), в результате на схеме (Б) верхняя зона представлена резко истонченной (красного цвета). СГКВП неправильно сегментирован как с внутренней, так и с наружной стороны в фовеальной области (Е) и за счет этого резко истончен, а в верхних отделах не определяется (Г, Д).
Fig. 1. Segmentation errors in the analysis of the macular retina (А—В) and GCIPL (Г—Е) in a patient with branch retinal vein occlusion. At the edema zone upward from the fovea (В) the outer border of the retina is delineated incorrectly (А); as a result, in the scheme (Б) the upper zone is shown as severely thinned (of the red color). Both inner and outer borders of the GCIPL are segmented incorrectly in the foveal region (Е); as a result GCIPL is severely thinned, and at the upper sections is shown as absent (Г, Д).

Таблица. Рабочая классификация артефактов ОКТ и их причин (в рамке). Артефакты ОКТ у обследованных пациентов
Table. Working classification of OCT artefacts and their causes (in box). Artefacts of OCT in the examined patients

Артефакт Artifact	Причина Cause	Анализ Analysis		
		макулярная область macular area n = 67	СГКВП GCIPL n = 65	пЧНВС и ДЗН pRNFL and OND n = 62
Ошибка сегментирования/ определения границ ДЗН Segmentation error/ errors in delineation of the optic disc borders	Резко выраженные нарушения Pronounced pathology	11	26	1
	Эпиретинальная мембрана / фиброз Epiretinal membranes / fibrosis	4	8	3
	Помутнения оптических сред глаза Opacification of the media of the eye	2	1	3
	Аномалии рефракции* Refractive errors*	—	—	1
	Ошибки программного обеспечения Software errors	—	2	2
	Сочетание причин Combination of causes	5	3	—
«Срезание» скана Out-of-register artifacts	Ошибки оператора Technician errors	5	1	—
	Аномалии рефракции*	1	1	—
Смещение/выпадение сканов Displacement/fallout of B-scans	Движение глаз, мигание Eye movement, blinking	5**	4**	3
	Нистагм Nystagmus	1	1	—
Всего артефактов: Total artifacts:		34	47	13
Всего больных: Total patients:		25 (37 %)	42 (65 %)	12 (19 %)

Примечание. * — близорукость высокой степени (также имела место у одного пациента в строке «сочетание причин»), ** — не оказывали существенного влияния на результаты, n — количество глаз.

Note: * — high-degree myopia (also occurred in one patient in the line “Combination of causes”), ** — did not have a significant impact on the results, n — number of eyes.

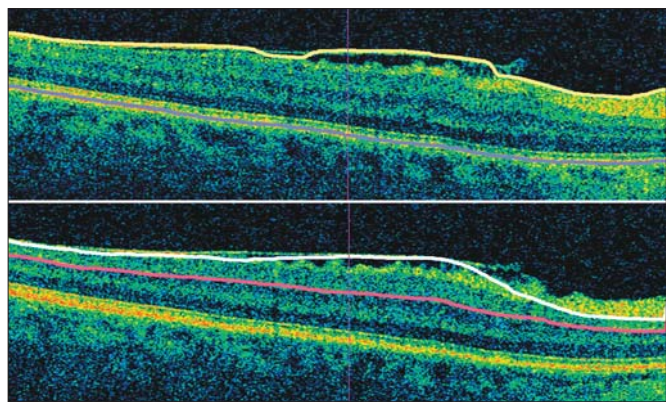


Рис. 2. Ошибки сегментирования в анализах макулярной сетчатки (верхний скан) и СГКВП (нижний скан) у пациента с эпиретинальной мембраной. Внутренние границы и сетчатки и СГКВП проложены по эпиретинальной мембране, что существенно увеличивает толщину измеряемых объектов; наружные границы сегментированы правильно.

Fig. 2. Segmentation errors in analyses of the macular retina (upper scan) and GCIPL (lower scan) in a patient with an epiretinal membrane. Inner borders of both retina and GCIPL are placed along the epiretinal membrane, which significantly increases the thickness of the measured objects; the outer borders are segmented correctly.

чаях очевидной патологии операторы рассматривали количественные измерения как второстепенные и не добивались устранения такого рода артефактов, что обычно не представляет технических трудностей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Отсутствие общепринятых определений артефактов ОКТ приводит к очень большому разбросу данных об их частоте. Ряд авторов считают артефактом любые ошибки анализа/сегментирования, в том числе даже на единичном В-скане. В таких работах частота артефактов доходит до 42–55 % [2, 7, 8] и даже до 77–91 % [5, 9]. Некоторые авторы пытались также выделить клинически значимые артефакты и дать их количественное определение. Например, для фовеальной зоны предлагался критерий изменения толщины сетчатки после коррекции в режиме редактирования > 10 % или > 50 μm [5] либо > 5 % [3, 7]. В этих работах частота артефактов для макулярной области была ниже — 5–8 и 22,7–28,2 % соответственно. Очевидно, что любые количественные критерии носят во многом субъективный характер.

Для макулярной зоны мы использовали критерий $\geq 10 \mu\text{m}$, что примерно соответствует удвоенной повторяемости измерений (repeatability limit) у здоровых лиц [12]. В результате ошибки сегментирования составили 33 % (22 из 67), что сопоставимо с данными некоторых авторов [3, 7]. Критерий для СГКВП ($\geq 4 \mu\text{m}$) был выбран также по принципу удвоенной повторяемости [12].

Согласно результатам настоящего исследования, ошибки программного обеспечения весьма редко являются причиной артефактов. Вместе с тем многие потенциальные артефакты, очевидно, могут быть частично или полностью ликвидированы путем совершенствования программного обеспечения приборов. Это видно на примере артефактов, связанных с движениями глаз, которые были клинически значимыми только при анализе области ДЗН. Очевидно, в анализах макулярной области и СГКВП, в отличие от области ДЗН, программное обеспечение прибора позволяло нивелировать влияние смещения сканов, обусловленного движениями глаз. Определенным несовершенством существующего программного обеспечения можно объяснить и большую частоту артефактов в анализах СГКВП. Однако следует учитывать, что данный анализ предназначен в первую очередь для пациентов с глаукомой, а не для больных с макулярной патологией, которые преобладали в настоящем исследовании. Впрочем, альтернативным объяснением может быть избыточная чувствительность предложенных критериев артефактов для анализа СГКВП.

Вопрос классификации артефактов ОКТ остается весьма спорным. Разные авторы выделяют от 3 [13] до 12 видов артефактов [8]. Хотя в предлагаемой рабочей классификации мы ограничились наиболее значимыми видами артефактов и их причинами, их перечень не является исчерпывающим. У обследованных пациентов не встречались и не включены в таблицу такие менее распространенные виды артефактов, как, например, зеркальный («отражение» скана) [6], который имеет место, когда сетчатка частично отслоена или приподнята патологическим образованием более чем на 2 мм (стандартная высота скана). Не включена такая причина ошибок сегментирования, как загрязнение объектива прибора, которая встречается только у неопытных операторов. Отсутствуют и более редкие причины артефактов: сильное сужение зрачка, выраженный синдром сухого глаза [14], сканирование не по центру зрачка [4] и др.

Представленные результаты указывают на весьма высокую частоту различных артефактов ОКТ. В связи с этим общей рекомендацией является постоянная настороженность в отношении артефактов, что обеспечивает их своевременное выявление. Необходимо обязательное максимально внимательное рассмотрение не только результатов анализа, но также и исходного материала (В-сканов), особенно

в случаях, когда количественные результаты ОКТ не соответствуют клиническим данным и результатам других исследований.

К сожалению, приборы для ОКТ не всегда обеспечивают возможность корректировки выявленных артефактов в ручном режиме. Так, прибор Cirrus HD-ОСТ допускает коррекцию границ сетчатки (часто весьма трудоемкую), однако не позволяет вносить исправления в анализы СГКВП и пСНВС. При наличии очевидных артефактов в таких анализах оператору следует отметить это в текстовом заключении и на самой распечатке для исключения неверной трактовки результатов исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинически значимые артефакты ОКТ встречаются в 19–65 % случаев в зависимости от анализируемых структур глазного дна. Наиболее распространены ошибки сегментирования у пациентов с резко выраженными нарушениями и эпиретинальными мембранами (фиброзом). Предложена рабочая классификация, выделяющая три основных вида артефактов ОКТ и их наиболее важные причины.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Литература

1. Artifact. Доступно на: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/artifact>
2. Alshareef R., Goud A., Mikhail M., et al. Segmentation errors in macular ganglion cell analysis as determined by optical coherence tomography in eyes with macular pathology. *Int. J. Retina Vitreous*. 2017; 3: 25. doi: 10.1186/s40942-017-0078-7
3. Asrani S., Essaid L., Alder B., Santiago-Turla C. Artifacts in spectral-domain optical coherence tomography measurements in glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132 (4): 396–402. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7974
4. Balk L., de Vries-Knopert W., Petzold A. A simple sign for recognizing off-axis OCT measurement beam placement in the context of multicentre studies. *PLoS One*. 2012; 7 (11): e48222. doi: 10.1371/journal.pone.0048222
5. Han I., Jaffe G. Evaluation of artifacts associated with macular spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2010; 117 (6): 1177–89. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.10.029
6. Ho J., Castro D., Castro L., et al. Clinical assessment of mirror artifacts in spectral-domain optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2010; 51 (7): 3714–20. doi: 10.1167/iovs.09-4057
7. Lee S., Kwon H., Bae H., et al. Frequency, type and cause of artifacts in swept-source and Cirrus HD optical coherence tomography in cases of glaucoma and suspected glaucoma. *Curr. Eye Res*. 2016; 41 (7): 957–64. doi: 10.3109/02713683.2015.1075219
8. Liu Y., Simavli H., Que C., et al. Patient characteristics associated with artifacts in Spectralis optical coherence tomography imaging of the retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Am. J. Ophthalmol*. 2015; 159 (3): 565–76. doi: 10.1016/j.ajo.2014.12.006
9. Waldstein S., Gerendas B., Montuoro A., et al. Quantitative comparison of macular segmentation performance using identical retinal regions across multiple spectral-domain optical coherence tomography instruments. *Br. J. Ophthalmol*. 2015; 99 (6): 794–800. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305573

10. Аветисов С.Э., Кац М.В. Использование оптической когерентной томографии в диагностике заболеваний сетчатки (обзор литературы). *Universum: Медицина и фармакология: электронный научный журнал*. 2017; 4 (38). Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-opticheskoy-kogerentnoy-tomografii-v-diagnostike-zabolevaniy-setchatki-obzor-literatury>.
11. Курьшова Н.И. Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомной оптиконеуропатии. Часть 2. *Национальный журнал глаукома*. 2016; 15 (3): 60–70.
12. Cirrus HD-OCT User Manual – Models 500, 5000. Carl Zeiss Meditec, Inc., 2015.
13. Mansouri K., Medeiros F., Tatham A., et al. Evaluation of retinal and choroidal thickness by swept-source optical coherence tomography: repeatability and assessment of artifacts. *Am. J. Ophthalmol.* 2014; 157 (5): 1022–32. doi: 10.1016/j.ajo.2014.02.008
14. Hardin J., Taibbi G., Nelson S., Chao D., Vizzeri G. Factors affecting Cirrus-HD OCT optic disc scan quality: a review with case examples. *J. Ophthalmol.* 2015; Article ID 746150: 16p. doi: 10.1155/2015/746150

Поступила: 18.06.2018

Artifacts of optical coherence tomography

A.A. Shpak — Dr. Med. Sci., Professor, head of clinical & functional diagnostics department

M.V. Korobkova — Ph.D. student, clinical & functional diagnostics department

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 59a, Beskudnikovsky Blvd., Moscow, 127486, Russia
korobkova1@inbox.ru

Purpose. To study and classify artifacts of spectral-domain optical coherence tomography (OCT). **Material and methods.** The retrospective study included OCT data of 112 patients (112 eyes) examined on two Cirrus HD-OCTs (Carl Zeiss Meditec) sequentially for three days (macular area examinations, 67 patients) and five days (examination of the optic disc region, 62 people), including 17 people who underwent both types of examination. Both the original scanning data (B-scans) and the results of their subsequent analysis were evaluated for the presence of artifacts. **Results.** The criteria of OCT artifacts were suggested and their practical classification was proposed, which distinguishes three types of artifacts: segmentation errors/errors in delineation of the optic disc borders, "out-of-register" artifacts and displacement/fallout of B-scans, and eight main causes of artifacts. The frequency of artifacts ranged from 19 % (analysis of the optic disc area) to 37 % (analysis of the macular area) and 65 % (evaluation of the ganglion cell-inner plexiform layer). The most common were segmentation errors in patients with pronounced pathology or epiretinal membranes (fibrosis). **Conclusion.** Clinically significant OCT artifacts occur in 19–65 % of cases, depending on the analyzed eye fundus structures. The most common artifacts are segmentation errors in patients with pronounced pathology and epiretinal membranes (fibrosis). A practical classification of OCT artifacts is proposed, which distinguishes three main types and the most important causes of their presence.

Keywords: optical coherence tomography, artifacts, classification, optic disc, macular area, ganglion cell-inner plexiform layer

For citation: Shpak A.A., Korobkova M.V. Artifacts of optical coherence tomography. *Russian ophthalmological journal*. 2019; 12 (1): 75–80 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-75-80

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

References

1. Artefact. Available at: <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/artifact>
2. *Alshareef R., Goud A., Mikhail M., et al.* Segmentation errors in macular ganglion cell analysis as determined by optical coherence tomography in eyes with macular pathology. *Int. J. Retina Vitreous*. 2017; 3: 25 doi: 10.1186/s40942-017-0078-7
3. *Asrani S., Essaid L., Alder B., Santiago-Turla C.* Artifacts in spectral-domain optical coherence tomography measurements in glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132 (4): 396–402. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7974
4. *Balk L., de Vries-Knoppert W., Petzold A.* A simple sign for recognizing off-axis OCT measurement beam placement in the context of multicentre studies. *PLoS One*. 2012; 7 (11): e48222. doi: 10.1371/journal.pone.0048222
5. *Han I., Jaffe G.* Evaluation of artifacts associated with macular spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2010; 117 (6): 1177–89. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.10.029
6. *Ho J., Castro D., Castro L., et al.* Clinical assessment of mirror artifacts in spectral-domain optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2010; 51 (7): 3714–20. doi: 10.1167/iovs.09-4057
7. *Lee S., Kwon H., Bae H., et al.* Frequency, type and cause of artifacts in swept-source and Cirrus HD optical coherence tomography in cases of glaucoma and suspected glaucoma. *Curr. Eye Res*. 2016; 41 (7): 957–64. doi: 10.3109/02713683.2015.1075219
8. *Liu Y., Simavli H., Que C., et al.* Patient characteristics associated with artifacts in Spectralis optical coherence tomography imaging of the retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Am. J. Ophthalmol*. 2015; 159 (3): 565–76. doi: 10.1016/j.ajo.2014.12.006
9. *Waldstein S., Gerendas B., Montuoro A., et al.* Quantitative comparison of macular segmentation performance using identical retinal regions across multiple spectral-domain optical coherence tomography instruments. *Br. J. Ophthalmol*. 2015; 99 (6): 794–800. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305573
10. *Avetisov S., Kats M.* Using optical coherent tomography in diagnosis of retinal diseases. (Review of literature). *Universum: Meditsina i farmakologiya: elektron. nauchn. zhurn*. 2017; 4 (38). Available at: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/4561> (in Russian).
11. *Kuryшева N.I.* Optical coherence tomography in glaucoma optic neuropathy diagnostics. Part 2. *Natsional'nyi zhurnal glaucoma*. 2016; 15 (3): 60–70 (in Russian).
12. *Cirrus HD-OCT User Manual – Models 500, 5000.* Carl Zeiss Meditec, Inc., 2015.
13. *Mansouri K., Medeiros F., Tatham A., et al.* Evaluation of retinal and choroidal thickness by swept-source optical coherence tomography: repeatability and assessment of artifacts. *Am. J. Ophthalmol*. 2014; 157 (5): 1022–32. doi: 10.1016/j.ajo.2014.02.008
14. *Hardin J., Taibbi G., Nelson S., Chao D., Vizzeri G.* Factors affecting Cirrus-HD OCT optic disc scan quality: a review with case examples. *J. Ophthalmol*. 2015; Article ID 746150: 16p. doi: 10.1155/2015/746150

Опыт лечения возрастной макулярной дегенерации при сопутствующей миопии

И.Б. Алексеев — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии

Ю.А. Нам — аспирант кафедры офтальмологии

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Целью настоящей работы была оценка изменений зрительных функций у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) и миопией средней и высокой степени на фоне лечения пептидным биорегулятором и поливитаминным комплексом. **Материал и методы.** Обследовано 60 пациентов (120 глаз) в возрасте от 44 до 79 лет с возрастными изменениями сетчатки, разделенных на две группы в зависимости от вида лечения: 1-я группа — пациенты, получающие пептидный биорегулятор и поливитаминный комплекс; 2-я группа — пациенты, получающие только поливитаминный комплекс, а также на подгруппы в зависимости от длины ПЗО (1-я подгруппа — с ПЗО < 26,5 мм; 2-я подгруппа — с ПЗО ≥ 26,5 мм). Оценивали изменения зрительных функций на фоне лечения пептидным биорегулятором и поливитаминным комплексом. **Результаты.** Положительный ответ на предложенную терапию (повышение остроты зрения и улучшение периметрических показателей) зафиксирован у пациентов обеих групп с ПЗО < 26,5 мм, что можно объяснить исходно лучшим состоянием сетчатки. У пациентов в подгруппе с ПЗО ≥ 26,5 мм отмечалось статистически достоверное улучшение остроты зрения без коррекции, однако максимальная скорректированная острота зрения осталась практически без изменений. **Заключение.** Предложенная схема лечения может быть использована у пациентов с патологией сетчатки при ВМД и миопии.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, миопия, пептидные биорегуляторы, поливитаминный комплекс.

Для цитирования: Алексеев И.Б., Нам Ю.А. Опыт лечения возрастной макулярной дегенерации при сопутствующей миопии. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (1): 81-5. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-81-85

Распространенность и тяжесть течения патологических процессов сетчатки при развитых стадиях возрастной макулярной дегенерации (ВМД) и при миопии, прогрессирующий характер снижения зрительных функций при обоих состояниях обуславливают необходимость разработки методов прогнозирования течения и лечения данных заболеваний на разных стадиях.

Хорошие результаты лечения дегенеративных процессов сетчатки в случаях, когда существует необходимость добиться их стабилизации и улучшения зрительных функций, показали пептидные биорегуляторы, принимающие непосредственное участие в белковом синтезе и регуляции клеточного метаболизма, а также препараты, содержащие каротиноиды (лютеин, зеаксантин) [1–3]. Полипептидный биорегулятор представляет собой комплекс водорас-

творимых полипептидных фракций с молекулярной массой не более 10 000 дальтон. Этот комплекс оказывает стимулирующее действие на фоторецепторы и клеточные элементы сетчатки, способствует улучшению функционального взаимодействия пигментного эпителия и наружных сегментов фоторецепторов, глиальных клеток, способствует восстановлению световой чувствительности, нормализует проницаемость сосудов, уменьшает проявления местной воспалительной реакции, стимулирует репаративные процессы сетчатки [1–3].

Одной из основных причин развития и прогрессирования дегенеративных заболеваний сетчатки, как известно, является снижение активности антиоксидантной системы и истончение пигментного слоя. Особое значение в осуществлении антиоксидантной защиты отводится каротиноидам из класса

ксантофиллов — лютеину и зеаксантину. Именно они связывают образующиеся в результате фотоокисления радикалы кислорода, предотвращая цепную реакцию разрушения полиненасыщенных жирных кислот и тем самым защищая фоторецепторы [4–10].

ЦЕЛЬ работы — оценить изменения зрительных функций у пациентов с ВМД и миопией средней и высокой степени на фоне лечения пептидным биорегулятором и поливитаминовым комплексом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошло 60 пациентов (120 глаз) в возрасте от 44 до 79 лет (в среднем 66 лет) с миопией средней и высокой степени, а также с возрастными изменениями сетчатки. Наряду со стандартными офтальмологическими исследованиями были проведены также: компьютерная периметрия (Humphrey, Carl Zeiss), ультразвуковая биометрия с определением передне-задней оси (ПЗО) глаза (Tomey), оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки (Spectralis HRA + OCT Heidelberg). Для оценки зрительных функций до и после лечения определяли остроту зрения без коррекции и с максимальной коррекцией (МКОЗ), показатели периметрии (MD, PSD). По данным ОКТ выявлялись следующие изменения сетчатки: друзы, дефекты пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), хориоваскулосклероз, эпиретинальная мембрана.

В исследование не включали пациентов с отягощенным онкологическим анамнезом, инфарктом, инсультом, некомпенсированным сахарным диабетом, некомпенсированной глаукомой, отслойкой сетчатки, состояниями, осложняющими светопроницаемость оптических сред глазного яблока.

Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от варианта лечения: 1-я группа — получающие пептидный биорегулятор и поливитаминовый комплекс; 2-я группа — получающие только поливитаминовый комплекс, а также на подгруппы в зависимости от длины ПЗО: 1-я подгруппа — с ПЗО < 26,5 мм; 2-я подгруппа — с ПЗО ≥ 26,5 мм.

Терапия проводилась в следующем режиме: пациенты получали 5 мг пептидного биорегулятора ежедневно внутримышечно № 10. Поливитаминовый комплекс назначался по 1 табл. 2 раза в день в течение 3 мес в качестве монотерапии или в сочетании с пептидным биорегулятором. Результаты оценивались до лечения и через 3 мес, т. е. в день завершения приема поливитаминового комплекса.

Статистическая обработка материала была выполнена с помощью программы IBM SPSS Statistics 21. Характер распределения анализируемой переменной (количественный или качественный) определял метод статистического анализа. Распределение количественных признаков в большинстве случаев было отличным от нормального (по критерию Колмогорова — Смирнова). Для описания признаков использовались медиана, 1-й и 3-й квартили

(Me [Q1; Q3]). Для сравнения групп по количественным признакам использовались непараметрические методы (критерий Манна — Уитни и критерий Вилкоксона). Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных частот, для сравнения групп по данным признакам применялся хи-квадрат и точный критерий Фишера. Пороговый уровень значимости принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с ПЗО < 26,5 мм, получающих комбинированную терапию, отмечалось достоверное увеличение показателей МКОЗ с 0,7 до 0,8 ($p = 0,001$) и остроты зрения без коррекции с 0,05 до 0,06 ($p = 0,011$) после терапии. Зафиксировано также улучшение показателей MD, PSD. До лечения MD составил -1,22 dB, PSD 2,08 dB, после лечения MD оказался равен -0,20 dB ($p = 0,005$), PSD 2,00 dB ($p = 0,016$) (табл. 1). Показатели в подгруппе с ПЗО ≥ 26,5 мм не имели значимых различий, вероятно, в связи с более выраженными миопическими изменениями на глазном дне.

В группе пациентов, получающих только поливитаминовый комплекс, были зафиксированы следующие изменения после лечения: в подгруппе с ПЗО < 26,5 мм отмечалось статистически достоверное увеличение остроты зрения без коррекции на 0,03. МКОЗ улучшилась с 0,80 до 0,90 ($p = 0,035$). При этом также отмечалось достоверное изменение показателя MD в сторону его улучшения: с -2,16 до -0,84 dB ($p = 0,04$). У пациентов в подгруппе с ПЗО ≥ 26,5 мм отмечалось статистически достоверное улучшение остроты зрения без коррекции с 0,02 до 0,04 ($p = 0,001$), однако МКОЗ снизилась с 0,60 до 0,55 ($p = 0,002$). Значимых изменений показателей светочувствительности сетчатки не было получено (табл. 2).

Необходимо отметить, что у пациентов 1-й группы, получавших оба препарата, миопия высокой степени определялась чаще (66 %), чем во 2-й группе (48,3 %) ($p = 0,049$ по критерию Фишера). Пациенты 1-й группы также исходно имели более выраженные изменения сетчатки, наличие или отсутствие которых мы сравнили у всех исследуемых вне зависимости от длины ПЗО. Отмечено, что у пациентов, получающих комбинированную терапию, чаще встречались дефекты ПЭС, друзы, хориоваскулосклероз, эпиретинальная мембрана с тракционным воздействием (табл. 3). Такие данные, по всей видимости, могут обуславливать невысокий прирост зрительных функций и невыраженные положительные результаты лечения у данных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Положительный ответ на предложенную терапию был зафиксирован у пациентов обеих групп с ПЗО < 26,5 мм, что можно объяснить исходно лучшим состоянием сетчатки. У пациентов в подгруппе с

Таблица 1. Изменение показателей зрительных функций у пациентов, получающих комбинированную терапию
Table 1. Visual functions change in patients after combined therapy

Количественный показатель Quantitative parameter	ПЗО < 26,5 мм Axial length < 26.5 mm	ПЗО ≥ 26,5 мм Axial length ≥ 26.5 mm
	Me [Q1,Q3]	
Острота зрения без коррекции до лечения Non-corrected visual acuity before treatment	0,05 [0,03; 0,10]	0,04 [0,01; 0,05]
Острота зрения без коррекции после лечения Non-corrected visual acuity after treatment	0,06 [0,04; 0,10] *	0,03 [0,01; 0,06]
МКОЗ до лечения Best corrected visual acuity before treatment	0,70 [0,50; 0,95]	0,30 [0,16; 0,90]
МКОЗ после лечения Best corrected visual acuity after treatment	0,80 [0,63; 1,00] *	0,30 [0,12; 0,85]
MD до лечения MD before treatment	-1,22 [-5,22; -0,09]	-6,28 [-10,61; -3,64]
MD после лечения MD after treatment	-0,20 [-2,09; 0,43] *	-6,12 [-10,80; -3,25]
PSD до лечения PSD before treatment	2,08 [1,89; 2,75]	5,21 [2,19; 7,45]
PSD после лечения PSD after treatment	2,00 [1,54; 2,58] *	4,43 [2,05; 7,46]

Примечание. * — различие с показателем до лечения статистически достоверно, $p < 0,05$.

Note. * — difference with the initial parameter (before treatment) is significant, $p < 0.05$.

Таблица 2. Изменение показателей зрительных функций у пациентов, получающих поливитаминный комплекс
Table 2. Visual functions change in patients after treatment using multivitamin complex only

Количественный показатель Quantitative indicator	ПЗО < 26,5 мм Axial length < 26.5 mm	ПЗО ≥ 26,5 мм Axial length ≥ 26.5 mm
	Me [Q1,Q3]	
Острота зрения без коррекции до лечения Non-corrected visual acuity before treatment	0,05 [0,03; 0,07]	0,02 [0,02; 0,03]
Острота зрения без коррекции после лечения Non-corrected visual acuity after treatment	0,08 [0,04; 0,10] *	0,04 [0,04; 0,05] *
МКОЗ до лечения Best corrected visual acuity before treatment	0,80 [0,70; 2,00]	0,60 [0,30; 0,70]
МКОЗ после лечения Best corrected visual acuity after treatment	0,90 [0,80; 1,00] *	0,55 [0,40; 0,70] *
MD до лечения MD before treatment	-2,16 [-3,25; -0,47]	-3,39 [-7,08; -1,54]
MD после лечения MD after treatment	-0,84 [-2,17; 1,05] *	-4,38 [-7,03; 0,73]
PSD до лечения PSD before treatment	2,10 [1,51; 3,58]	5,11 [2,29; 6,50]
PSD после лечения PSD after treatment	2,67 [1,85; 3,57]	4,16 [2,31; 5,88]

Примечание. * — различие с показателем до лечения статистически достоверно, $p < 0,05$.

Note. * — difference with the initial parameter (before treatment) is significant, $p < 0.05$.

Таблица 3. Частота изменений сетчатки по данным ОКТ в исследованных группах (%)
Table 3. Retinal changes frequency according OCT data in studied groups (%)

Параметр Parameter	Группы/Groups				
	группа комбинированной терапии group of combined treatment		группа терапии поливитаминным комплексом group of multivitamin complex treatment		p
	есть present	нет absent	есть present	нет absent	
Дефекты ПЭС RPE defects	96,7	3,30	83,3	16,7	0,015
Друзы Druses	63,3	36,7	36,7	63,3	0,003
Хориоваскулосклероз Choroidal vascular sclerosis	68,3	31,7	41,7	58,3	0,003
Эпиретинальная мембрана с тракционным воздействием Epiretinal membrane with traction effect	20	80	16,7	83,3	

ПЗО $\geq 26,5$ мм отмечалось статистически достоверное улучшение остроты зрения без коррекции, однако МКОЗ осталась практически без изменений. Предложенная схема лечения полипептидным биорегулятором в сочетании с поливитаминовым комплексом может быть использована у пациентов с патологией сетчатки при ВМД и миопии.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Литература/References

1. Егоров Е.А., Сарыгина О.И., Зайцева О.В. и др. Терапевтическая эффективность и безопасность препарата Ретиналамин® при миопической болезни. Результаты клинического исследования. Российский офтальмологический журнал. 2012, 5 (4): 8–10.
Egorov E.A., Sarygina O.I., Zajceva O.V., et al. Therapeutic effect and safety of Retinalamin® medication in the treatment of myopia. Results of clinical study. Russian ophthalmological journal. 2012; 5 (4): 8–10 (in Russian).
2. Хасанова Н.Х., Беляева А.В. Результаты применения ретиналамина при заболеваниях сетчатки. РМЖ «Клиническая Офтальмология». 2008; 3: 77–9.
Khasanova N.H., Beljaeva A.V. Results of retinal diseases treatment with Retinalamin. Rosijskij Meditsinskij zhurnal “Klinicheskaja Oftal'mologija”. 2008; 3: 77–9 (in Russian).
3. Максимов И.Б., Савостьянова С.А., Закиева С.А. Комплексная терапия различных стадий инволюционной центральной хориоретинальной дистрофии сетчатки. В кн.: Максимов И.Б., Нероев В.В., ред. Ретиналамин. Нейропротекция в офтальмологии. Москва: Наука; 2007: 12–7.
Maksimov I.B., Savost'janova S.A., Zakieva S.A. Complex therapy of different stages of involutional central retinal dystrophy. In: Maksimov I.B., Neroev V.V., eds. Retinalamin. Neuroprotection in ophthalmology. Moscow: Nauka; 2007: 12–7 (in Russian).
4. Завьялов А.И., Митрофанова Н.В. Оценка клинической эффективности препарата Витрум® Вижн Форте у пациентов с миопией высокой и средней степени после ЛАСИК. Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2014; 2: 84–8.
Zav'jalov A.I., Mitrofanova N.V. Estimation of clinical effectiveness of Vitrum Vision Forte in patients with moderate and high myopia after LASIK. Bulletin of the Bashkir State Medical University. 2014; 2: 84–8 (in Russian).
5. Мошетова Л.К., Воробьева И.В., Алексеев И.Б., Михалева Л.Г. Результаты лечения антиоксидантными и ангиопротекторными препаратами пациентов с диабетической ретинопатией и возрастной макулярной дегенерацией при сахарном диабете 2-го типа. Вестник офтальмологии. 2015; 3: 34–44.
Moshetova L.K., Vorob'eva I.V., Alekseev I.B., Mikhaleva L.G. Results of treatment of patients with diabetic retinopathy and age related macular degeneration with 2 type of diabetes with antioxidants and angioprotectors. Vestnik oftal'mologii. 2015; 3: 34–44 (in Russian).
6. Егоров А.А., Гветадзе А.А., Виноградова Е.П. Рациональные подходы к ведению больных с «сухой» формой возрастной макулярной дегенерации. РМЖ «Клиническая Офтальмология». 2011; 1: 34–6.
Egorov A.A., Gvetadze A.A., Vinogradova E.P. Rational approaches to patient managing with dry type of age-related macular degeneration (Literary review). Rosijskij meditsinskij zhurnal “Klinicheskaja Oftal'mologija”. 2011; 1: 34–6 (in Russian).
7. Дмитриева Е.И., Гусаревич О.Г., Лантух В.В. и др. Результаты рандомизированного сравнительного исследования эффективности, переносимости и безопасности препарата Витрум® Вижн Форте (UNIPHARM, INC, США). Journal of Siberian Medical Sciences. 2015; 3: 29–41.
Dmitrieva E.I., Gusarevich O.G., Lantuh V.V., et al. Results of randomized comparative research of efficiency, acceptability and safety of medicine Vitrum® Vision Forte (UNIPHARM, INC, USA). Journal of Siberian Medical Sciences. 2015; 3: 29–41 (in Russian).
8. Liu R., Wang T., Zhang B., et al. Lutein and Zeaxanthin supplementation and association with visual function in Age-Related Macular Degeneration. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2015; 56 (1): 252–8. doi: 10.1167/iovs.14-15553
9. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study AREDS Report No. 22. Arch Ophthalmol. 2007; 125 (9): 1225–32. doi:10.1001/archophth.125.9.1225
10. Piermarocchi S., Saviano S., Parisi V., et al. Carotenoids in age-related maculopathy Italian study (CARMIS): two-year results of a randomized study. Eur. J. Ophthalmol. 2012; 22 (2 Mar. — Apr.): 216–25. doi: 10.5301/ejo.5000069

Поступила: 05.07.2018

Experiences of treatment of age related macular degeneration with concomitant myopia

I.B. Alekseev — Dr. Med. Sci., Professor, department of ophthalmology

Ju.A. Nam — Ph.D. student, department of ophthalmology

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 2/1 Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia
yuliyanam@rocketmail.com

Purpose: to assess the changes in visual functions in patients with age related macular degeneration (AMD) and medium to high degree myopia treated with a peptide bioregulator and a multivitamin complex. **Material and methods.** 60 patients (120 eyes) aged 44 to 79 with age-related changes in the retina treated with peptide bioregulator and/or multivitamin complex were tested for changes of visual functions. The patients, examined before and after treatment with both, were divided

into 2 groups depending on treatment type (peptide plus multivitamin vs. multivitamin alone), which were further subdivided into two subgroups depending on the axial length of the eyeball (less than 26.5 mm vs. 26.5 mm or more). **Results.** A positive response to the therapy (increased visual acuity and improved perimetric parameters) was revealed in patients of both groups with $AL < 26.5$ mm), which may be accounted for by an initially better state of the retina. The patients of the subgroup with $AL \geq 26.5$ mm) showed a significant improvement of uncorrected visual acuity, but best corrected visual acuity remained practically the same. **Conclusions.** The proposed treatment with a polypeptide bioregulator in combination with a multivitamin complex can be used in AMD and myopic patients with retinal pathology.

Keywords: age-related macular degeneration, myopia, peptide bioregulators, multivitamin complex

For citation: Alekseev I.B., Nam Ju.A. Experiences of treatment of age related macular degeneration with concomitant myopia. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (1): 81–5 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-81-85

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Для контактов: Юлия Аркадьевна Нам
E-mail: yuliyanam@rocketmail.com

Таблицы для исследования зрения вблизи при слабовидении

Т.С. Егорова — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

Цель работы — представить методику и алгоритм подбора технических средств для работы вблизи при слабовидении. Предложены таблицы для определения остроты зрения вблизи от 0,01 до 0,8 с изменением размеров тестовых знаков в логарифмической прогрессии со знаменателем 1,26. Таблицы также позволяют определять минимальный размер читаемого шрифта — «порог чтения» и степень увеличения, необходимую для чтения стандартного шрифта. Для выбора оптимального увеличителя предложен количественный критерий — скорость чтения. Использование данных методов дает возможность рекомендовать наиболее эффективные технические средства реабилитации для моно- или бинокулярного применения в зависимости от порога чтения, скорости чтения, офтальмопатологии и возраста пациента.

Ключевые слова: слабовидение, таблицы для визометрии вблизи, порог чтения, скорость чтения как критерий выбора степени увеличения и типа увеличителя.

Для цитирования: Егорова Т.С. Таблицы для исследования зрения вблизи при слабовидении. Российский офтальмологический журнал. 2019; 1 (12): 86-91. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-86-91

Реабилитация инвалидов по зрению является важной социально-экономической задачей. Инвалидом в стране признается человек, имеющий нарушения здоровья со стойким расстройством функций организма, приводящим к ограничению его жизнедеятельности и требующим социальной защиты [1]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла следующее определение: человек считается слепым, если острота его центрального зрения в условиях максимальной коррекции не превышает 3/60 (0,05), и считается слепым, если диаметр его поля зрения не превышает 10°. Для социальной защиты инвалида Приказом Минтруда России установлен порядок разработки и реализации индивидуальной программы реабилитации или абилитации (ИПРА), которые осуществляются федеральными службами госучреждений медико-социальной экспертизы (МСЭ). Оформление ИПРА проводится с учетом рекомендаций, указанных в направлении на МСЭ организацией, оказывающей медицинскую помощь [2]. Важный раздел ИПРА — обеспечение инвалида техническими средствами реабилитации (ТСР). Правительством РФ утвержден Перечень ТСР, где в п. 13–15 указаны средства, которые бес-

платно могут получить инвалиды по зрению — слабовидящие и практически слепые [3]. К ним относятся очки для коррекции зрения, лупы, электронный стационарный или ручной видеоувеличитель, тифлофлешплеер, трость для слепых, собака-проводник, медицинские термометры и тонометры с речевым выходом [3].

Для получения ТСР, указанных в ИПРА, инвалиды по зрению подают заявление в Фонд социального страхования (ФСС) РФ. При приобретении ТСР, предусмотренных ИПРА, за собственный счет инвалиду выплачивается компенсация в размере фактически понесенных расходов, но не более стоимости изделия, которое должно быть предоставлено инвалиду по ИПРА.

К сожалению, ИПРА, которые являются основным документом для инвалида, врачами-офтальмологами часто не востребованы; инвалиды и законные представители детей-инвалидов не получают должной информации по социальной, бытовой, средовой, трудовой реабилитации, о возможности получения ТСР. Сложившаяся ситуация обусловлена как недостаточной информационной подготовкой окулистов, так и ограниченным временем врачебного приема.

Обращает на себя внимание следующий момент: ТСР для слабовидящих пациентов определяются по данным остроты зрения вдаль, но предназначаются они главным образом для улучшения зрения вблизи.

ЦЕЛЬ работы — ознакомить офтальмологов с методикой и алгоритмом подбора ТСР для работы вблизи с оценкой возможности восстановления чтения книжного шрифта.

Исследование разрешающей способности глаза — неотъемлемая часть работы офтальмолога. Острота зрения — это универсальный показатель состояния зрительной системы, служащий для выявления аномалий рефракции, нарушений зрения, для постановки диагноза, помогающий принять решение по тактике обследования и лечения пациента, что особенно важно для лиц со снижением зрительных функций различного генеза. В офтальмологической практике для визометрии наиболее широко применяется таблица Головина — Сивцева, где используются буквы русского алфавита, полукольца Ландольта или картинки для детей, размеры которых в пределах остроты зрения от 0,1 до 1,0 уменьшаются в арифметической прогрессии [4]. Однако начало исследования (от 0,1) практически исключает точную визометрию у инвалидов 1–2-й группы; недостатком таблиц является и существенное различие в размерах тестовых знаков первых трех рядов таблицы. Тенденция — построение тестовых знаков в арифметической прогрессии — наблюдается и в некоторых проекторах знаков, где применяются тесты разной сложности и, соответственно, разного уровня распознавания. В таблицах для близи, в приборе «ПОЗБ-1» размеры тестовых знаков также изменяются в арифметической прогрессии от 0,1 до 1,0.

В 1976 г. австралийские офтальмологи I. Bailey и J. Lovie предложили для исследования остроты зрения таблицу, содержащую оптоотипы с одинаковой логарифмической прогрессией размеров в 1,26 раза в каждой последующей строке. В основе разработанных таблиц лежит представление, что нормальной остроте зрения соответствует значение MAR, равное одной угловой минуте (1') [5]. Таблицы logMAR (логарифм минимального угла разрешения) с некоторыми дополнениями вошли в практику многих стран.

Принимая во внимание тот факт, что при слабовидении в системе logMAR пациенту может быть предъявлено больше рядов тестовых знаков, при разработке таблиц для визометрии вблизи нами был использован принцип построения тест-объектов в логарифмической прогрессии со знаменателем 1,26. В качестве тестов были использованы буквенные знаки, выполненные гарнитурой, сохраняющей принцип Снеллена: весь знак виден под углом зрения, в 5 раз большим, чем его линии, при этом высота и ширина знака одинаковы. Таблица состоит из 17 строк, острота зрения исследуется в пределах от 0,01 до 0,8, при этом 10 строк обеспечивают визометрию до 0,2. Для каждой строки приведены значе-

ния остроты зрения с 4 расстояний: 40, 33, 25 и 20 см в системе десятичных дробей. Предусмотрены тесты детям дошкольного возраста: буквы С и О воспринимаются как «колечко с разрывом» и «без разрыва», буквы Ш и Е — как палочки, расположенные вертикально или горизонтально. Опыт показывает, что дети уже с 3–4-летнего возраста достаточно успешно справляются с предъявленной задачей. Острота зрения вблизи исследуется после визометрии вдаль, с коррекцией рефракционных нарушений и возрастной аддидацией моно- и бинокулярно.

Таблица позволяет: а) исследовать остроту зрения вблизи в пределах 0,01–0,3 в широком диапазоне, что важно как в клинической практике, так и при оценке степени слабовидения; б) сопоставляя результаты с данными визометрии вдаль, исключить ошибки, связанные с завышением пациентом данных из-за произвольного заучивания тестов вдаль при частых исследованиях или с занижением результатов вследствие утомления или осознанного преувеличения пациентом существующих функциональных нарушений [6, 7] (рисунок).

Распознавание изолированных знаков, однако, еще не дает представления о возможности пациента читать связный текст. Затруднения при чтении появляются у лиц с остротой зрения 0,3 и ниже, и восстановление возможности чтения — одна из важных

№ 1				
Н С А				
№ 2				
Е И В				
№ 3				
О Ш К				
Номера рядов	Острота зрения с расстояния			
	20 см	25 см	33 см	40 см
1	0,01	0,013	0,016	0,02
2	0,03	0,016	0,02	0,025
3	0,016	0,02	0,025	0,032

Рисунок. Таблица для исследования остроты зрения вблизи (фрагмент).

Figure. The table for the estimation of visual acuity for near (fragment).

задач окулиста. В связи с этим возникла потребность в выработке критерия для выполнения конкретной задачи — чтения текста; он должен быть прост, универсален, доступен для выполнения в условиях амбулаторного приема, облегчающий при слабовидении выбор увеличения и вида увеличителя.

Поскольку главной характеристикой процесса чтения является его скорость, были проведены работы по исследованию процесса чтения у здоровых лиц и у слабовидящих; в качестве критерия оценки принята скорость чтения (СЧ). Использовались 17 таблиц с литературным текстом, набранным шрифтом от 2-го до 72-го пункта. Текст, набранный шрифтом минимального размера — 2 п., распознавался с 25 см при остроте зрения 1,0; размер шрифта 72 п. соответствовал остроте зрения 0,02. Наименьший размер читаемого шрифта назвали порогом чтения (ПЧ, п.), СЧ шрифта порогового размера — пороговая скорость чтения (ПСЧ) — определяется как число знаков за минуту (зн./мин). Изучалась максимальная скорость чтения (МСЧ) при чтении шрифтов разных размеров, и уточнялся размер шрифта, обеспечивающий МСЧ.

Установлено, что у здоровых лиц МСЧ достигается при оптимальном размере шрифта 12 п., значения СЧ при чтении без артикуляции составляли 1600–2300 зн./мин. При уменьшении или увеличении размеров шрифта СЧ снижается. Так, при чтении текстов с размером шрифта 2 п. СЧ оказалась в 3 раза ниже МСЧ. При чтении текста с использованием шрифта 72 п. СЧ также снижалась в 1,7–2 раза. СЧ стандартного шрифта 8 п. составляла 85–87 % МСЧ [8].

Полученные данные подтверждены с помощью объективной регистрации движений глаз при чтении шрифтов разного размера методом электроокулографии (ЭОГ), а также с использованием фотоэлектронного прибора для записи движений глаз, разработанного В.Ф. Ананьиным [9]. При чтении глаза человека находятся в одном из двух состояний: в состоянии фиксации и «скачка» — смены точек фиксации. Восприятие текста происходит только в момент фиксации. Основные параметры движения глаз в процессе чтения, определяющие скорость восприятия, — это число фиксаций глаз на 100 слов текста; число слов, воспринимаемых за одну фиксацию; длительность фиксации [10]. При движении взгляда по строке наибольшая острота зрения и полнота восприятия возникают только в центральной зоне сетчатки, в так называемой зоне ясного видения. СЧ коррелирует с числом буквенных знаков, воспринимаемых в момент фиксации. Буквы порогового размера воспринимаются только участком сетчатки с наивысшей разрешающей способностью — фовеолой, проекция которой составляет 1°, число фиксируемых при этом знаков — минимальное. При увеличении шрифта расширяется зона сетчатки, способная к восприятию и обработке информации.

Оптимальной точкой для фиксации является участок чуть правее центра слова, максимальное число букв книжного шрифта, воспринимаемое в момент фиксации, фиксируется при шрифте 12 п. и составляет около 12–13 знаков (зависит от гарнитуры шрифта). При дальнейшем увеличении шрифта сокращается число букв, воспринимаемых в момент фиксации, поскольку понижение остроты зрения с расширением зоны сетчатки к периферии идет быстрее, чем увеличение числа проецируемых на нее буквенных знаков [11].

Аналогичные исследования СЧ проведены у слабовидящих пациентов разных возрастных групп с ПЧ от 12 до 48 п.; которые показали, что для слабовидящих также существует оптимальный для чтения размер шрифта, он оказался несколько выше ПЧ: в 1,3–1,4 раза, что приводит к возрастанию СЧ в 1,2–1,3 раза, но при дальнейшем увеличении шрифта СЧ быстро снижается. Абсолютные значения СЧ у слабовидящих значительно ниже СЧ аналогичного шрифта здоровых лиц и обычно не превышают 600–700 зн./мин. При ПЧ более 40 п., скотомах более 20–25° в диаметре, при сливных скотомах, при сужении поля зрения до 10° и менее увеличение шрифта не дает существенного повышения СЧ [12]. Исследование проводится моно- и бинокулярно. Возможность бинокулярного чтения в ряде случаев может нивелировать негативное влияние скотом и повысить СЧ, зрительную работоспособность, уменьшить амплитуду нистагма.

Сходные исследования были проведены группой офтальмологов с использованием печатных карт для измерения скорости чтения у слабовидящих с различной офтальмопатологией [13–15] и при наличии центральных скотом в поле зрения [16, 17]. А. Bower и V. Rein [18], исследуя скорость чтения и движения глаз при чтении у молодых людей с моделированными зрительными нарушениями, пришли к выводу, что размер читаемого шрифта для достижения МСЧ должен быть не менее чем в 4 раза выше ПЧ.

По результатам наших исследований созданы таблицы для определения ПЧ и разработана методика установления оптической силы положительной линзы — аддидации (DD), обеспечивающей увеличение, необходимое для чтения стандартного шрифта (таблица).

Таблица состоит из 15 рядов изолированных слов, состоящих из одного, двух и более слогов, размер букв каждого ряда последовательно уменьшается от 80 до 4 пунктов. Слова из нескольких слогов предназначены для выявления скотом в поле зрения, затрудняющих чтение. Пациенту предлагается постепенно, начиная от более крупного шрифта, переходить к чтению более мелкого шрифта; определяется минимальный размер шрифта, еще свободно читаемый пациентом, обозначаемый по данным левой колонки как порог чтения (ПЧ, п.).

Таблица. Фрагмент таблицы для исследования порога чтения
Figure. The table for the estimation of visual acuity for near

Размер шрифта, кегль Font size	Исследование порога чтения Examination of reading threshold	Аддидация с 25 см (в D и ×) Addition for 25 cm (D and ×)
20	шаг каштан автобус гвоздика	10 D (2,5×)
16	сон пчела стрекоза требование	8 D (2,0×)
12	шум сосна облако виноград мероприятие	6 D (1,5×)
10	сад зима август мелодия ласточка предложение	5 D (1,25×)
8	лев пион озеро тротуар карандаш библиотека происхождение	4 D (1,0×)

По данным правой колонки определяется оптическая сила дополнительной положительной линзы (DD), с тем чтобы стандартный шрифт рассматривался под тем же углом зрения, что и буквы читаемой строки (в скобках указана величина аддидации в кратах). С новой коррекцией проверяется способность к чтению стандартного шрифта. Текст размещается на фокусном, более близком расстоянии, которое соответствует оптической силе результирующей линзы. Если оба глаза имеют предметное зрение, обследование проводят для каждого глаза, что позволяет подобрать индивидуальную коррекцию и уточнить, на какой вид коррекции — для моно- или бинокулярного использования — следует ориентироваться. Поскольку слабовидящий в дальнейшем будет использовать тексты, напечатанные шрифтом разного размера и разной гарнитурой, целесообразно не ограничиваться чтением стандартного шрифта и предложить пациенту читать строки выше и ниже стандартной строки.

Для повышения СЧ величина DD может быть увеличена на несколько диоптрий лицам старшего возраста и пациентам с артификацией. У молодых лиц дополнительная аддидация может быть компенсирована за счет собственной аккомодации, а также при миопической рефракции за счет уменьшения оптической силы линзы.

На СЧ влияет характер офтальмопатологии, состояние поля зрения: наличие скотом и концентрическое сужение границ до 10° и менее, контрастная и световая чувствительность, наличие и степень рефракционных нарушений, вид и степень астигматизма. У лиц с нистагмом СЧ может повыситься при уменьшении длины строки. Имеет значение и вид печатной продукции, гарнитура шрифта: наиболее трудный для чтения — курсив, хорошо читаемый шрифт — «рубленный», «литературный» и arial, важна и толщина буквенных знаков [19, 20]. Выявлена зависимость СЧ от интерлиньяжа — межстрочного интервала: большой интервал более приемлем при чтении, особенно у лиц с центральными скотомами [21]. Ограничивает СЧ трудный для понимания и запоминания текст [22–24]. S. Whittaker, J. Lovie-

Kitchin [25] называют 4 главных фактора эффективности СЧ: острота зрения, размер читаемого шрифта и порог чтения, контрастность текста, поле зрения и размер центральной скотомы.

В число средств, обеспечивающих возможность чтения слабовидящим, входят очки, лупы и электронные видеоувеличители. При увеличениях до 4 крат МСЧ обеспечивают очки-гиперокуляры, затем — лупы опорные большого диаметра. При необходимости увеличения шрифта в 5–10 раз более эффективны электронные ручные видеоувеличители (ЭРВУ). Увеличение более 10 раз из-за небольшого экрана нецелесообразно, поскольку приводит к послоговому или побуквенному чтению. Увеличение до 20 раз может быть востребовано при работе со стационарным видеоувеличителем с большим экраном, при удалении его на расстояние 50–70 см [25]. На снижение СЧ, помимо ограниченного числа букв на экране дисплея, существенно влияют особенности восприятия: это дискоординация движений глаз и текста на мониторе, затруднения фиксации взора при движущейся строке и при поиске следующей строки [26–29].

При выборе корректирующих средств слабовидящим не следует использовать очки с линзами более +10,0 D, поскольку из-за небольшой глубины фокусной зоны (менее 10 см) возникнут затруднения при фокусировке текста, особенно у лиц пожилого возраста. Очки более слабой оптической силы востребованы инвалидами по зрению для письма, ручного труда, при работе с электронными увеличителями; кроме того, они легко сочетаются с опорными лупами, имеющими стабильную фокусировку, а увеличение расстояния до текста создает удобства для передвижения глаз по строке [30].

«Таблицы для исследования зрения вблизи при слабовидении» были утверждены для применения в медицинской практике Комитетом по новой медицинской технике МЗ СССР (протокол № 3 от 29.05.1985) и входили в три выпускаемых набора для подбора оптических средств коррекции слабовидения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработаны «Таблицы» для исследования зрения вблизи при слабовидении, методика и алгоритм подбора увеличителя для работы вблизи. Предложены критерии: «порог чтения» и скорость чтения для выбора степени увеличения и типа увеличителя.

Помимо оказания реальной помощи для оптической коррекции слабовидения, «Таблицы» дадут возможность окулисту представить для МСЭ данные о состоянии зрительных функций пациента вблизи, о степени увеличения, необходимого для восстановления способности к чтению, а также позволят обозначить наиболее эффективные ТСР моно- или бинокулярного применения.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Литература/References

1. Федеральный закон от 24.11.1995 № 181 ФЗ «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации» (в ред. от 07.03.2017). Доступно на: <http://base.garant.ru/10164504/#friends>
Federal Law of 24.11.1995 # 181 "On social protection of invalids in the Russian Federation" (ed. by 07.03.2017). Available at: <http://base.garant.ru/10164504/#friends> (in Russian).
2. Приказ Минтруда и социальной защиты России от 27.01.2016, № 26н. Доступно на: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=268373>
Order of the Ministry of Labor and Social Protection of Russian Federation from 27.01.2016, No 26n. Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=268373> (in Russian).
3. Перечень ТСР № 2347р от 30.12.2005 (с изменениями и дополнениями от 18.07.2016) Доступно на: <http://legalacts.ru/doc/rasporjazhenie-pravitelstva-rf-ot-30122005-n-2347-r/vc>
List of technical means for rehabilitation. No 2347p, 30.12.2005 (with corrections and additions of 18.07.2016). Available at: <http://legalacts.ru/doc/rasporjazhenie-pravitelstva-rf-ot-30122005-n-2347-r/vc> (in Russian).
4. Розенблюм Ю.З. Оптометрия. Санкт-Петербург: Гиппократ; 1996: 84–90.
Rozenblum Yu.Z. Optometry. Sankt-Petersburg: Hippocrates; 1996: 84–90 (in Russian).
5. Bailey I.L., Lovie J.E. New design principles for visual acuity letter charts. Am. J. Optom. Physiol. Opt. 1976; 53: 740–5.
6. Егорова Т.С. Таблицы для подбора средств коррекции зрения при чтении. Медицинская техника для всеобщей диспансеризации населения. Москва: ВНИИМП; 1985: 38–41.
Egorova T.S. Tables for selection of vision correction means for reading. Medical facilities for universal clinical examination of the population. Moscow: VNIIMP; 1985; 38–41 (in Russian).
7. Егорова Т.С. Визометрия при низком зрении. Дефектология. 1992; 1: 22–4.
Egorova T.S. Visometry of low vision patients. Defektologija. 1992; 1: 22–4 (in Russian).
8. Егорова Т.С. Скорость чтения как эргономический критерий оптимальной коррекции при слабовидении. В кн.: Офтальмология и оптометрия. Москва; 1988: 158–65.
Egorova T.S. Reading speed as ergonomical criteria for optimal correction of low vision patients. In: Oftalmologija I optometrija. Moscow; 1988: 158–65 (in Russian).
9. Ананьев В.Ф. О механизме и роли непроизвольных движений глаз в зрительном процессе. Физиология зрения. 1976; 2 (5): 741–7.
Ananjin V.F. On mechanism and role of involuntary eye movements in the visual process. Physiology of vision. 1976; 2 (5): 741–7 (in Russian).
10. Ярбус А.Л. Роль движений глаз в процессе чтения. Москва: Наука; 1965.
Yarbus A.L. Role of eye movements during reading. Moscow: Nauka; 1965 (in Russian).
11. Розенблюм Ю.З., Егорова Т.С. Подбор оптических средств для чтения при пониженном зрении. Методические рекомендации. Москва; 1985.
Rozenblum Yu.Z., Egorova T.S. Selection of optical devices for reading in low vision. Guidelines. Moscow; 1985 (in Russian).
12. Розенблюм Ю.З., Егорова Т.С., Аветисов В.Э., Усик В.А. Способ подбора средств коррекции зрения для чтения слабовидящим. Авторское свидетельство № 1238757; 1986.
Rozenblum Yu.Z., Egorova T.S., Avetisov V.E., Usik V.A. Method of selection of vision correction means for low vision patients reading. RF patent No 1238757; 1986 (in Russian).
13. Ahn S.J., Legge G.E., Luebker A. Printed cards for measuring low-vision reading speed. Vision Res. 1995; 35(13 Jul.): 1939–44.
14. Legge G.E., Rubin G.S., Pell D.G., Schleske M.M. Psychophysics of reading-2. Low vision. Vision Res. 1985; 25: 239–52.
15. Yang S.N. Effects of gaze-contingent text changes on fixation duration in reading. Vision Res. 2009; 49(23 Nov.): 2843–55. doi: 10.1016/j.visres.2009.08.023
16. Baldasare J., Watson G.R. The development of a reading test for low vision individuals with macular loss. J. Vis. Imp. Blind. 1986; 80: 785–9.
17. Bullimore M.A., Bailey I.L. Reading and eye movements in age-related maculopathy. Optom. Vis. Sci. 1995; 72: 125–38.
18. Bower A.R., Rein V.M. Eye movements and reading with simulated visual impairment. Ophthal. Physiol. Opt. 1997; 17 (5): 392–402.
19. Legge G.E., Glenn A. Fry award lecture. Optom. Vis. Sci. 1991; 68: 763–9.
20. Егорова Т.С. Особенности чтения у людей с нормальным зрением и у слабовидящих. Дефектология. 1993; 6: 26–32.
Egorova T.S. Reading peculiarities of people with normal vision and the visually impaired. Defektologija. 1993; 6: 26–32 (in Russian).
21. Kalloniatis M., Johnston A.W. The visual characteristics of visually impaired children. Optom. Vis. Sci. 1990; 67: 38–48.
22. Bernard J.B., Scherlen A.C., Castet E. Page mode reading with simulated scotomas: a modest effect of interline spacing on reading speed. Vision Res. 2007; 47 (28): 3447–59.
23. Legge G.E., Rubin G.S., Pelli D.G., et al. Understanding low vision reading. J. Vis. Impairment Blindness. 1988; 82: 54–9.
24. Dickinson C.M., Rabbitt P.M. Simulated visual impairment: effects on text comprehension and reading speed. Clin. Vis. Sci. 1991; 6: 301–8.
25. Whittaker S.G., Lovie-Kitchin J.E. Visual requirements for reading. Optom. Vis. Sci. 1993; 70: 54–65.
26. Дроздов А.А., Егорова Т.С., Балашов Б.Н., Лопухов В.И. Устройство для чтения плоскочечатного текста слабовидящими. Авторское свидетельство № 976979; 1982. Бюл. 44.
Drozdo A.A., Egorova T.S., Balashov B.N., Lopukhov V.I. Device for reading flat printed text for visually impaired patients. RF patent. No. 976979; 1982. Bul. 44 (in Russian).
27. Дроздов А.А., Егорова Т.С., Лопухов В.И. Комплекс специальных технических средств для предъявления зрительной информации слабовидящим ученикам. Дефектология. 1982; 4: 64–6.
Drozdo A.A., Egorova T.S., Lopukhov V.I. Complex special technical means for the presentation of visual information for low vision students. Defektologija. 1982; 4: 64–6 (in Russian).
28. Lovie-Kitchin J.E., Woo G.C. Effect of magnification and field of view on reading speed using a CCTV. In: Woo G, ed. Low Vision: Principles and Applications. New York: Springer-Verlag; 1987: 308–22.
29. Lowe J.B., Drazdo N. Efficiency in reading with closed-circuit television for low vision. Ophthal. Physiol. Opt. 1990; 10: 225–33.

Поступила: 16.04.2018

Tables for near vision examination in low vision patients

T.S. Egorova — Dr. Med. Sci., senior researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoergonomics

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
info@igb.ru

Purpose: to design methods and algorithms of technical means selection for near visual work in low vision patients. We propose tables to measure near vision acuity ranging from 0.01 to 0.8, with test character sizes varying in logarithmic progression with 1.26 denominator. The tables help determine the minimal size of readable font = the reading threshold and magnification degree needed to ensure the reading of a normal font. To choose the optimal magnifier, a quantitative criterion was chosen — the reading rate. Due to these methods we were able to recommend the most effective technical means of rehabilitation for monocular or binocular use depending on the reading threshold, reading rate, the presence of ophthalmic pathologies and the patient's age.

Keywords: low vision, tables for near vision visometry, reading threshold, speed of reading rate, magnification degree, magnifier type

For citation: Egorova T.S. Tables for near vision examination in low vision patients. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (1): 86–91 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-86-91

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Лимфома «под маской» конъюнктивита (клинические наблюдения)

И.Е. Панова — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе¹

Ю.Н. Виноградова — д-р мед. наук, руководитель отдела лучевых и комбинированных методов лечения²

Е.В. Самкович — врач-офтальмолог, младший научный сотрудник¹

¹ ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Санкт-Петербургский филиал, 192283, Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, д. 21

² ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

В статье представлены два клинических случая лимфомы конъюнктивы, заболевания, которое относится к категории злокачественных опухолей органа зрения и нередко может иметь системное поражение. Представленные в нашем наблюдении пациенты на протяжении длительного периода получали консервативное лечение по поводу хронического конъюнктивита. В статье рассмотрена тактика диагностики и лечения пациентов с лимфопрролиферативным заболеванием органа зрения, которая позволяет повысить эффективность лечения.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, лимфома конъюнктивы, лимфома органа зрения, хронический конъюнктивит.

Для цитирования: Панова И.Е., Виноградова Ю.Н., Самкович Е.В. Лимфома «под маской» конъюнктивита (клинические наблюдения). Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (1): 92-6. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-92-96

Лимфомы — гетерогенная группа злокачественных опухолей из гематopoэтической и лимфоидной тканей — составляют в мире 3 % от всех злокачественных новообразований. Экстранодальные неходжкинские лимфомы занимают 24–40,7 % от всех неходжкинских лимфом (НХЛ), а НХЛ орбиты, глаза и придаточного аппарата глаза — 4,1–8 % от всех экстранодальных лимфом [1]. Различают более 60 видов НХЛ, которые отличаются по биологическим свойствам, морфологическому строению, клиническим проявлениям, ответу на терапию и прогнозу [2].

НХЛ с поражением органа зрения составляют 8–12 % от всех первичных экстранодальных лимфом. Среди всех поражений органа зрения лидируют лимфомы конъюнктивы — 25–52 % и орбиты — 36 %, поражение век диагностируется реже — у 12 % больных [3–7].

В литературе описаны особенности злокачественных лимфом конъюнктивы: заболевание обычно развивается на 4–5-м десятилетии жизни,

в 1/3 случаев оно двустороннее, до 6 % случаев возникает уже на фоне имеющегося системного поражения, в 31 % случаев может быть дебютом заболевания с системным распространением в последующем, факторами риска которого являются локализация в области конъюнктивальных сводов и большие размеры образования [2, 8].

Диагностика лимфом основывается на данных анамнеза, жалобах, результатах комплексного клинико-инструментального обследования и биопсии с применением иммуногистохимического исследования (ИГХ). При локализации процесса в периокулярной области, ближе к сводам, клиническая диагностика нередко затруднительна, поскольку основные жалобы характерны для воспалительных заболеваний глазной поверхности (синдрома сухого глаза и хронического конъюнктивита) [8–10].

В отдельных зарубежных публикациях представлены клинические случаи, посвященные сложностям диагностики конъюнктивальных лимфом. В нашей клинической практике мы наблюдали несколько

таких пациентов и сочли целесообразным поделиться нашими собственными наблюдениями.

В рамках данной статьи представлены два клинических случая лимфомы конъюнктивы.

Клинический случай 1. Пациентка К., 30 лет, обратилась с жалобами на дискомфорт, слезотечение, гиперемию и утолщение конъюнктивы правого глаза. Из анамнеза: в течение года наблюдалась в поликлинике у офтальмолога по месту жительства и получала лечение по поводу конъюнктивита. Острота зрения обоих глаз без коррекции — 1,0. Внутриглазное давление (ВГД) в норме.

При биомикроскопии отмечалось опухолевидное разрастание светло-розового цвета, в виде валика, с гладкой поверхностью, мягкой консистенции, локализующееся в области нижней переходной складки правого глаза (рис. 1, 2).

При ультразвуковом исследовании (УЗИ, Phillips Affinity 50) глаза и орбиты: в нижненаружном сегменте конъюнктивального свода определяется гипоехогенное образование с четкими контурами $17,3 \times 6,7$ мм, в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК) кровотока в ткани не определялся (рис. 3). При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга и орбит (без контрастного усиления) патологических образований не выявлено.

С учетом данных анамнеза о длительно текущем процессе, клинической картины и данных инструментальных исследований было принято решение о проведении субтотальной трансконъюнктивальной биопсии образования в условиях местной анестезии (рис. 4.). По результатам патоморфологического исследования (инфильтрат из атипичных мелких и средних лимфоидных клеток) и ИГХ верифицирована экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны (CD20, bcl2-положительны в клетках

опухоли). Послеоперационный период протекал без особенностей.

После верификации диагноза пациентка была направлена в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» МЗ РФ для дообследования и лечения. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, а также МРТ головного мозга специфической патологии не выявлено, на основании чего пациентке была установлена IAE стадия заболевания. Согласно современным рекомендациям [11], терапией выбора при лимфомах маргинальной зоны ранних стадий является локальная лучевая терапия на вовлеченную область или контактная лучевая терапия с помощью офтальмоаппликаторов с изотопом стронция [11, 12]. В представленном случае лучевая терапия была проведена на линейном ускорителе электронов Infinity/Elekta электронным излучением энергией 4 МэВ в режиме обычного фракционирования дозы (разовая доза 2 Гр) до суммарной очаговой дозы 30 Гр. Передний отрезок глазного яблока экранировался свинцовым блоком, который после местной анестезии вводился за веки перед каждым сеансом лучевой терапии. Лечение пациентка перенесла удовлетворительно. По окончании лучевой терапии отмечалась лучевая реакция в виде конъюнктивита I степени.

Клинический случай 2. Пациентка П., 57 лет, обратилась с жалобами на раздражение и гиперемию, чувство песка, слезотечение правого глаза, характерными для конъюнктивита, по поводу которого в течение 6 мес наблюдалась по месту жительства у офтальмолога и получала лечение антибактериальными препаратами из группы фторхинолонов и аминогликозидов. Острота зрения обоих глаз с гиперметропической коррекцией — 1,0. ВГД в норме.



Рис. 1. Опухолевидное разрастание в виде валика с гладкой поверхностью, локализующееся в области нижней переходной складки.

Fig. 1. Tumor growth in the form of a roller with a smooth surface, localized in the region of the lower transitional fold.



Рис. 2. Лимфома конъюнктивы в области нижней переходной складки.

Fig. 2. Lymphoma of the conjunctiva in the region of the lower transitional fold.

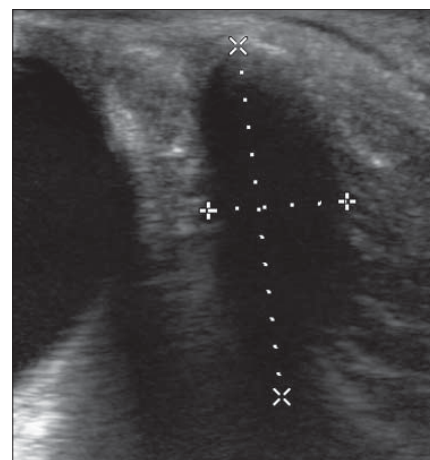


Рис. 3. Картина ультразвукового исследования. Новообразование конъюнктивы. Размер $6,7 \times 17,3$ мм.

Fig. 3. Picture of ultrasound examination. Conjunctival neoplasm. Dimensions: 6.7×17.3 mm.



Рис. 4. Субтотальная биопсия новообразования.
Fig. 4. Subtotal biopsy of the neoplasm.



Рис. 5. Новообразование светло-розового цвета в области слезного мясца.
Fig. 5. Tumor is light pink in the area of the teary flesh.



Рис. 6. Застойная инфильтрация конъюнктивы при лимфоме конъюнктивы.
Fig. 6. Stagnant infiltration of the conjunctiva with conjunctival lymphoma.

При биомикроскопии визуализировалось образование светло-розового цвета в области слезного мясца на фоне застойной инъекции конъюнктивы (рис. 5, 6).

Для уточнения диагноза была выполнена КТ орбит с денситометрией мягких тканей орбиты (без внутривенного контрастного усиления): патологических образований орбит не выявлено. КТ-признаки двустороннего экзофтальма, незначительно выраженного справа и умеренно выраженного слева. Незначительная гипертрофия слезной железы.

С учетом длительного анамнеза заболевания и клинической картины было принято решение о проведении трансконъюнктивальной биопсии образования в условиях местной анестезии. По результатам патоморфологического исследования диагностирована крупноклеточная злокачественная лимфома, последующее ИГХ показало, что она относится к классу фолликулярной лимфомы G I–II. ICD-O код 9691/3. Послеоперационный период протекал без особенностей.

После верификации диагноза пациентка была направлена в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России. С целью оценки распространенности процесса проведена позитронно-эмиссионная КТ с ^{18}F -ФДГ (ПЭТ/КТ), на которой при исследовании метаболизма глюкозы в мягких тканях правой половины лица на уровне глазницы и наружном отделе верхнего века визуализировался инфильтрат размером $6,7 \times 1,0 \times 2,1$ см с гиперфиксацией РФП SUV max 8,61 (5 по Deauville). В проекции левой слезной железы очаг гиперфиксации РФП $1,2 \times 1,2 \times 1,2$ см (сцинтиграфически) с SUV max 6,68, по КТ слезная железа представлялась неизменной. Поверхностный лимфоузел на уровне правого угла нижней челюсти — $0,7$ см с SUV max 6,36. В жировой складке по задненаружной поверхности средней трети шеи — очаг гиперфиксации РФА с SUV max 5,70. В правом надпочечнике — патологическое образование низкой плотности размером $2,1 \times 1,4 \times 1,9$ см с низкой метаболической активностью SUV max 4,05. На серии томограмм органов таза по левому контуру перешейка матки —

очаг патологического образования $2,2 \times 2,4 \times 1,4$ см с гиперфиксацией РФП SUV max 17,38. В левой половине полости таза — наружные подвздошные лимфоузлы до $1,3 \times 0,7$ см с SUV max 5,51 (4 по Deauville). В левой паховой области и медиальном отделе верхней трети левого бедра — лимфоузлы, увеличенные до $5,1 \times 4,2$ см, с гиперфиксацией РФП SUV max 20,62 (5 по Deauville) (рис. 7). Заключение: «ПЭТ/КТ-картина гиперфиксации РФП (5 по Deauville) в инфильтрате мягких тканей правой половины лица на уровне глазницы и в наружном отделе правого верхнего века, наличие патологического параметрального образования (5? X? по Deauville), значительно увеличенных лимфоузлов левой паховой области и медиального отдела верхней трети бедра. Высокая метаболическая активность неизменной (по КТ) левой слезной железы, неувеличенного наружного лимфоузла II уровня справа, кожно-жировой складки в средней трети шеи слева (4? X? по Deauville). Патологическое образование правого надпочечника с низкой метаболической активностью (наиболее вероятно, аденома)».

В связи с обнаруженными изменениями при проведении ПЭТ/КТ было принято решение о проведении МРТ органов малого таза для уточ-

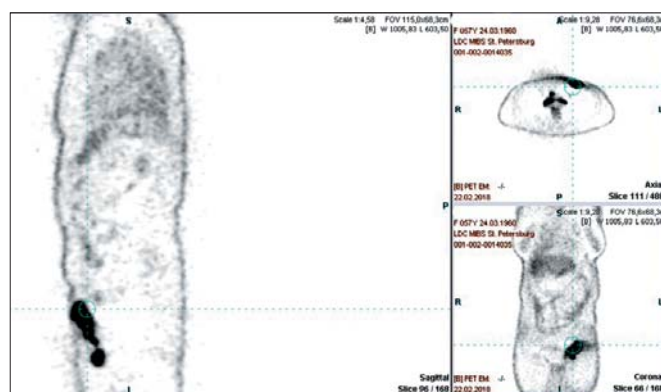


Рис. 7. Патологическое образование и значительно увеличенные лимфоузлы левой паховой области и медиального отдела верхней трети бедра.

Fig. 7. The pathological neoplasm and significantly enlarged lymph nodes of the left inguinal region and the medial section of the upper third of the thigh.

нения характера этих изменений. На серии МР-томограмм визуализируются значительно увеличенные наружные паховые лимфоузлы слева, размерами до $6,1 \times 3,3 \times 7,3$ см, с признаками рестрикции диффузии на DWI. По ходу подвздошных сосудов слева определялись немногочисленные лимфоузлы, размерами до $1,7 \times 0,9$ см. Заключение: «МР-картина значительно увеличенных наружных паховых лимфоузлов слева (вероятно, имеющих метастатический характер), тазовая лимфаденопатия».

По результатам всех исследований была установлена IIIA стадия заболевания и принято решение о проведении 6 циклов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме R-COP согласно «Российским рекомендациям» [5], после чего запланировано контрольное ПЭТ/КТ-исследование. В ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова» Минздрава России проведено 5 циклов ПХТ, по данным обследования получена положительная динамика, лечение переносится пациенткой удовлетворительно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лимфома конъюнктивы имеет определенные клинические признаки, при наличии которых офтальмолог поликлиники должен иметь онкологическую настороженность и направить пациента к специалисту, который занимается вопросами офтальмоонкологии, где, как правило, тактикой лечения является биопсия образования с последующим патогистологическим и ИГХ-исследованием. С учетом результатов этих исследований и оценки системности поражения, а также согласно клиническим рекомендациям (2016) по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний, пациентам назначается лучевая и (или) химиотерапия, которую следует проводить в радиологических отделениях или центрах, располагающих необходимым оборудованием, при участии специалистов с опытом лечения новообразований данной локализации.

Как демонстрируют представленные клинические наблюдения, поражение глаз может зачастую быть первым и единственным проявлением патологии, которое должно навести на мысль о системном заболевании. Конъюнктивальные лимфомы должны

быть включены в дифференциальный диагноз хронического конъюнктивита и синдрома сухого глаза. Диагностика данного патологического состояния требует выполнения хирургического вмешательства, проведения патогистологического и ИГХ-исследования для определения дальнейшей тактики дообследования и лечения пациента.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Литература

1. McKelvie P.A. Ocular adnexal lymphomas: a review. *Adv. Anat. Pathol.* 2010; 17 (4): 251–61.
2. Бровкина А.Ф., Гришина Е.Е. Внутриглазные неходжкинские лимфомы. *Русский медицинский журнал.* 2000; 1 (3): 82–3.
3. Гришина Е.Е., Гузенко Е.С. Лимфомы органа зрения: особенности течения и прогноз. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2013; 1: 4–8.
4. Гранов А.М., Ильин Н.В. Лимфомы: научно-практическое руководство. Санкт-Петербург: ФГУ «РНЦРХТ»; 2010.
5. Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. 2016: 44–5. Доступно на сайте: <https://docplayer.ru/55252770-Rosciyskie-klinicheskie-rekomendacii-po-diagnostike-i-lecheniyu-limfoproliferativnyh-zabolevaniy.html>
6. Kirkegaard M.M., Coupland S.E., Prause J.U., Heegaard S. Malignant lymphoma of the conjunctiva. *Survey of ophthalmology.* 2015; 60 (5): 444–58. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2015.05.001>
7. Coupland S.E., Krause L., Delecluse H.J., et al. Lymphoproliferative lesions of the ocular adnexa: analysis of 112 cases. *Ophthalmology.* 1998; 105 (8): 1430–41.
8. Shields C.L., Shields J.A., Carvalho C., Rundle P., Smith A.F. Conjunctival lymphoid tumors: clinical analysis of 117 cases and relationship to systemic lymphoma. *Ophthalmology.* 2001; 108 (5): 979–84.
9. Akpek E.K., Polcharoen W., Ferry J.A., Foster C.S. Conjunctival lymphoma masquerading as chronic conjunctivitis. *Ophthalmology.* 1999; 106 (4): 757–60.
10. Akpek E.K., Polcharoen W., Chan R., Foster C.S. Ocular surface neoplasia masquerading as chronic blepharoconjunctivitis. *Cornea.* 1999; 18 (3): 282–8.
11. Бровкина А.Ф., Гришина Е.Е., Вальский В.В. Способ лечения и профилактики злокачественных лимфом конъюнктивы с помощью бета-аппликационной терапии. Патент РФ № 2164161 от 20.03.2001.
12. Бородин Ю.И., Вальский В.В. Предварительные результаты лечения злокачественных опухолей придаточного аппарата глаза редуцированной дозой протонного излучения. *Российский офтальмологический журнал.* 2009; 2 (3): 4–7.

Поступила: 22.08.2018

Lymphoma under disguise of conjunctivitis (clinical observations)

I.E. Panova — Dr. Med. Sci., Professor, deputy director for science¹

Ju.N. Vinogradova — Dr. Med. Sci., head of the department of radiation and combined therapies²

E.V. Samkovich — ophthalmologist, junior researcher of the scientific and educational department¹

¹St. Petersburg branch of the S.N. Fyodorov IRTC "Eye Microsurgery", 21, Yaroslava Gasheka St., St. Petersburg, 192283, Russia

²Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technology, 70, Leningradskaya St., St. Petersburg, 197758, Russia
e.samkovich@mail.ru

We present two clinical cases of conjunctival lymphoma, the disease which is classified as a malignant tumor of the eye. Conjunctival lymphoma has systemic involvement. Patients presented in our monitoring study received a conservative treatment for chronic conjunctivitis over a long period of time. The article considers the diagnostics and treatment plan of lymphoproliferative eye disease, which allows an increased effectiveness of treating.

Keywords: Non-Hodgkin's Lymphoma, lymphoma of the conjunctiva, lymphoma of the eye, chronic conjunctivitis

For citation: Panova I.E., Vinogradova Ju.N., Samkovich E.V. Lymphoma under disguise of conjunctivitis (clinical observations). Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (1): 92–6 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-92-96

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

References

1. McKelvie P.A. Ocular adnexal lymphomas: a review. *Adv. Anat. Pathol.* 2010; 17 (4): 251–61.
2. Brovkina A.F., Grishina E.E. Intraocular non-Hodgkin's lymphomas. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2000; 1 (3): 82–3 (in Russian).
3. Grishina E.E., Guzenko E.S. Lymphoma of the organ of vision: features of the course and prognosis. *RMZh. Klinicheskaya oftalmologiya.* 2013; 1: 4–8 (in Russian).
4. Granov A.M., Il'in N.V. Lymphoma: scientific and practical guidance. Sankt-Petersburg: FGU "RNTsRKhT"; 2010 (in Russian).
5. Poddubnaya I.V., Savchenko V.G. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases; 2016: 44–5 (in Russian). Available at: <https://docplayer.ru/55252770-Rosciyskie-klinicheskie-rekomendacii-po-diagnostike-i-lecheniyu-limfoproliferativnyh-zabolevaniy.html>
6. Kirkegaard M.M., Coupland S.E., Prause J.U., Heegaard S. Malignant lymphoma of the conjunctiva. *Survey of ophthalmology.* 2015; 60 (5): 444–58. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2015.05.001>
7. Coupland S.E., Krause L., Delecluse H.J., et al. Lymphoproliferative lesions of the ocular adnexa: analysis of 112 cases. *Ophthalmology.* 1998; 105 (8): 1430–41.
8. Shields C.L., Shields J.A., Carvalho C., Rundle P., Smith A.F. Conjunctival lymphoid tumors: clinical analysis of 117 cases and relationship to systemic lymphoma. *Ophthalmology.* 2001; 108 (5): 979–84.
9. Akpek E.K., Polcharoen W., Ferry J.A., Foste C.S. Conjunctival lymphoma masquerading as chronic conjunctivitis. *Ophthalmology.* 1999; 106 (4): 757–60.
10. Akpek E.K., Polcharoen W., Chan R., Foster C.S. Ocular surface neoplasia masquerading as chronic blepharoconjunctivitis. *Cornea.* 1999; 18 (3): 282–8.
11. Brovkina A.F., Grishina E.E., Valsky V.V. Method of treatment and prevention of malignant conjunctival lymphomas using beta-application therapy. RF Patent # 2164161; 2001 (in Russian).
12. Borodin Yu.I., Valsky V.V. Preliminary results of treatment of malignant eye adnexa tumours using reduced exposure to proton irradiation. *Russian Ophthalmological journal.* 2009; 2 (3): 4–7 (in Russian).

Для контактов: Елена Владиславовна Самкович (<https://orcid.org/0000-0002-5573-5712>)
E-mail: e.samkovich@mail.ru

Абиотрофия сетчатки при митохондриальной патологии. NARP-синдром (описание клинического случая)

О.В. Хлебникова — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник

И.В. Шаркова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр»,
115522, Москва, ул. Москворечье, д. 1

*Цель работы — описание больного с абиотрофией сетчатки при митохондриальной патологии (синдром NARP), обусловленной мутацией $m.8993T>G$ в гене АТФ-азы, тип 6, для улучшения диагностики наследственных абиотрофий. Представлены результаты клиничко-молекулярно-генетического обследования семьи, направленной с изолированной патологией органа зрения для уточнения диагноза и определения генетического риска. С помощью ДНК-исследований методом MLPA и анализа клинических данных в семье установлена наследственная синдромная патология, приведшая к изменению состояния глаз. Определен материнский тип наследования. **Заключение.** Синдром NARP — это синдром с материнским типом наследования, при котором абиотрофия сетчатки среди других клинических проявлений является основным диагностическим признаком и связана в основном с мутацией $m.8993T>G$ мтДНК. Этот пример демонстрирует трудности диагностики наследственных синдромов, сопровождающихся патологией глаз.*

Ключевые слова: синдром NARP, абиотрофия сетчатки, митохондриальные болезни, этиологическая диагностика, прогнозирование.

Для цитирования: Хлебникова О.В., Шаркова И.В. Абиотрофия сетчатки при митохондриальной патологии. NARP-синдром (описание клинического случая). Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (1): 97-101. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-97-101

Митохондриальная патология органа зрения, как изолированная, так и входящая в состав синдромов, вызывает значительные диагностические трудности, обусловленные выраженным внутри- и межсемейным клиническим полиморфизмом, отсутствием четкого менделевского типа наследования.

Митохондрии — цитоплазматические органеллы, присутствующие во всех клетках человека (кроме зрелых эритроцитов) в количестве от нескольких сотен до нескольких тысяч копий. Основная функция митохондрий — синтез энергетического субстрата клетки (молекулы АТФ). Каждая митохондрия содержит от 2 до 10 копий молекул митохондриальной ДНК (мтДНК). В ее работе участвуют более 1500 белков. Для обеспечения основной функции

митохондрий необходимо 83 белка, но только 13, участвующих в дыхательных цепях митохондрий, кодируют гены мтДНК, а остальные 70 кодируются ядерным геномом.

Митохондриальные болезни, обусловленные мутациями в митохондриальном геноме, имеют материнский тип наследования, основным признаком которого является тот факт, что заболевание передается от матери детям обоего пола, а далее передача мутаций в генах мтДНК идет только через женщин. Тяжесть заболевания зависит от типа мутаций и энергетической потребности пострадавшей ткани. Наиболее чувствительна к патологии митохондрий центральная нервная система (ЦНС), сердечная и скелетные мышцы, глаза, в меньшей степени —

почки, печень, эндокринная система. Показано, что в норме во всех клетках и тканях организма имеется один и тот же нормальный вид мтДНК (состояние гомоплазии). При возникновении же митохондриальной патологии различное соотношение количества мутантной и нормальной мтДНК в отдельных органах и тканях (эффект гетероплазии) имеет огромное значение для развития особенностей клинической картины [1–3]. В мтДНК высокая частота мутаций *de novo* (в 6–17 раз выше, чем в ядерной), что приводит к увеличению количества спорадических случаев и может модифицировать характер клинических проявлений у пациента. Митохондриальные болезни органа зрения, обусловленные мутацией в мтДНК, могут быть изолированными или синдромальными. Изолированные представлены митохондриальной оптической нейропатией Лебера и митохондриальной прогрессирующей офтальмоплегией. Синдромальная патология характеризуется сочетанием офтальмоплегии наружной и внутренней (парез аккомодации), дистрофии сетчатки, частичной атрофии зрительного нерва с различными симптомами поражения ЦНС и/или задержкой физического развития и входит в структуру синдромов: Кернса — Сейра, NARP, MELAS, MRRF и др. [4].

Синдром NARP (OMIM: 551500), являющийся частью континуума прогрессирующих нейродегенеративных заболеваний, вызванных аномалиями выработки энергии митохондрий, впервые описан в 1990 г. I. Holt и соавт. [5]. Название синдрома происходит от английской аббревиатуры сложного термина: «нейропатия, атаксия, пигментная дегенерация сетчатки». Заболевание манифестирует в широком возрастном диапазоне: от 6 мес до 12 лет. Часто уже с рождения отмечается задержка физического развития и умеренная мышечная гипотония, сопровождающаяся задержкой темпов набора моторных навыков, которым не придают должного значения и расценивают эти проявления как симптомы детского церебрального паралича (ДЦП). Ранними признаками синдрома является абийотрофия сетчатки и нистагм. Появление других симптомов, особенно атаксии и трудности обучения, происходит обычно в раннем детстве, признаки сенсорной полинейропатии, сенсоневральной тугоухости появляются значительно позже. На поздних стадиях заболевания возможно развитие судорожного синдрома и деменции [6–11]. Возраст манифестации абийотрофии сетчатки варьирует от 3 до 25 лет даже в одной семье [5, 12]. Пигментная абийотрофия сетчатки не специфична только для этого заболевания и описана при синдроме Кернса — Сейра [13–15], прогрессирующей наружной офтальмоплегии (СРЕО) и митохондриальных миопатиях без наружной офтальмоплегии [16, 17], а также при митохондриальной энцефаломиопатии [18]. Кроме этого, пигментная абийотрофия сетчатки может быть изолированной наследственной патологией или входить в состав синдромов с мутациями в ядерном геноме.

Причиной синдрома NARP в 80 % случаев является мутация *m.8993T>G* в гене АТФ-азы, тип 6 [19], в результате которой происходит изменение структуры или функции АТФ-синтазы, что приводит в свою очередь к уменьшению способности митохондрий вырабатывать молекулу АТФ. Большинство описанных в литературе больных с синдромом NARP имеют такую мутацию в 70–90 % своих митохондрий. Когда эта мутация присутствует в более высоком проценте — от 90 до 95 %, возникает более тяжелое состояние, известное как подострая некротизирующая лейкоэнцефаломиелопатия, или синдром Ли [20]. Состояния, при которых доля аномальной мтДНК ниже 60 %, обычно бессимптомны или проявляются только мягкой пигментной абийотрофией сетчатки и мигренеподобными головными болями. Однако в литературе описаны взрослые пациенты без клинических признаков заболевания с уровнем аномальной мтДНК до 75 % [1, 21].

ЦЕЛЬЮ нашего сообщения является описание больного с абийотрофией сетчатки при митохондриальной патологии — синдроме NARP, обусловленном мутацией *m.8993T>G* в гене АТФ-азы, тип 6, для улучшения диагностики наследственных абийотрофий.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В научно-консультативное отделение ФГБНУ МГНЦ для уточнения диагноза и определения генетического риска обратилась женщина — Д. 35 лет — по поводу нарушения сумеречного зрения и прогрессирующего снижения остроты зрения. Пациентке проведено комплексное стандартное офтальмологическое и неврологическое обследование. ДНК-исследования методом MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) на ДНК, выделенной из клеток крови пациента, проводились в лаборатории наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ МГНЦ.

При расспросе выяснилось, что пациентку также беспокоит прогрессирующее снижение слуха, нарушение походки по типу атаксии, быстрая утомляемость, плохая переносимость нагрузок, гипергидроз, онемение и похолодание кистей и стоп. Ее акушерский анамнез отягощен: тазовое предлежание плода, использование приемов выдавливания при рождении, рождение в состоянии синей асфиксии, закричала не сразу. Раннее развитие с темповой задержкой. Ходит самостоятельно с полутора лет. Походка всегда была неустойчива, девочка часто падала, но вставала сама. Наблюдалась неврологом по месту жительства по поводу атактико-гипотонической формы ДЦП. Получала лечение с положительной динамикой, но не до полного устранения неврологической симптоматики. В 3 года обратили внимание на снижение сумеречного зрения (ухудшалась устойчивость при переходе в темное помещение). В 14 лет выявлено значительное снижение

остроты и сужение полей зрения, патология цветоощущения, дистрофия сетчатки обоих глаз. Два раза в год получает оперативную коррекцию патологии глаз — имплантацию аллоплантов. С 18 лет выявлена сенсоневральная тугоухость, более выраженная справа. Окончила вуз, посещает занятия танцами и лечебной гимнастикой для инвалидов детства, активно общается со сверстниками. При обследовании на МРТ головного мозга с контрастным усилением выявлены признаки умеренной диффузной атрофии головного мозга и мозжечка (расширение боковых желудочков до 14 мм; III желудочка — до 7 мм; IV желудочка — до 18,3 мм, расширение субарахноидальных пространств по конвексу больших полушарий головного мозга и мозжечка), а также зоны лейкоариоза перивентрикулярно по задним рогам и истончение мозолистого тела. На ЭХО-КГ выявлен пролапс митрального клапана I степени. На электронейромиографии (ЭНМГ) — признаки аксонального поражения периферических нервов, больше выраженные в нижних конечностях. По месту жительства в 2017 г. была заподозрена синдромальная патология и рекомендовано проведение молекулярно-генетической диагностики путем секвенирования экзона. При проведении этого исследования в «Генотеке» выявлена вероятно патогенная мутация с.7186СТ, приводящая к замене аминокислоты в 2396-й позиции белка (p.Arg2396Trh) в гетерозиготном состоянии в гене *LAMA1*, ответственном за развитие синдрома Поретти — Больтшаузера (OMIM: 615960). Однако этот синдром имеет аутосомно-рецессивный тип наследования (для его развития необходимо наличие двух патогенных мутаций) и характеризуется более тяжелой клинической картиной с ранним началом, дисплазией-гипоплазией и кистами мозжечка, высокой степенью миопии, дистрофией сетчатки и аномальными движениями глаз. Такие больные часто имеют с рождения грубую задержку моторного развития и задержку речи в сочетании с когнитивными нарушениями, вплоть до олигофрении [22]. Кроме того, к развитию этого синдрома чаще приводят не точковые замены аминокислот (миссенс-мутации), а делеции в компаунд-гетерозиготном состоянии. Приведенные выше данные позволили нам с большой вероятностью исключить наличие этого синдрома и прекратить поиски второй возможной мутации в гене *LAMA1*, ответственном за развитие синдрома Поретти — Больтшаузера.

При офтальмологическом обследовании острота зрения обоих глаз составила 0,02–0,01. Электроретинограмма не определяется. Зрительные вызванные потенциалы указывают на снижение амплитуды и удлинение латентности. Птоза век нет. Движение глаз в полном объеме. Наблюдается слабость круговой мышцы глаз. При биомикроскопии установлена врожденная заднекапсулярная катаракта, подозрение на задний лентиконус обоих глаз. Диски зрительных нервов бледные, границы четкие, сосуды сужены, по

всему главному дну пигментные «костные тельца», макулярная область не дифференцируется (рисунок).

При неврологическом осмотре: сознание ясное, критика к собственному состоянию несколько снижена, отмечены легкие когнитивные нарушения. Часто переспрашивает из-за трудности концентрации внимания и снижения слуха. Предложенные просьбы выполняет после нескольких повторов и демонстрации задания. Перемещается в основном с поддержкой сопровождающего из-за снижения зрения и атаксии, но может ходить сама. Походка на широкой базе. Тандемная ходьба затруднена. В усложненной пробе Ромберга не устойчива. Интенция при пальце-носовой пробе, по черепно-мозговым нервам: негрубая дизартрия. Слабость круговой мышцы глаз при зажмуривании, но более выражена слабость надувания щек. При прослеживании молоточка в горизонтальном положении периодически возникают плавающие движения глаз по типу апраксии. Отмечается легкое отклонение языка вправо при его вытягивании. Маленький язычок — по средней линии. Мягкое нёбо свисает свободно. Резко усилены нёбный и глоточный рефлексы. Вызываются все патологические оральные и кистевые автоматизмы. Тонус мышц умеренно диффузно снижен. Сила мышц достаточная. Сухожильные рефлексы: коленные — живые, с рук — повышены. Стопные патологические знаки все слабopоложительные. Признаки нарушения глубокой и поверхностной чувствительности выражены не ярко.

Таким образом, у пациентки с врожденной катарактой, смешанной пигментной палочко-колбочковой абитрофией сетчатки в сочетании с прогрессирующей тугоухостью и смешанной атаксией, ЭНМГ-признаками аксональной полинейропатии, МРТ-признаками атрофии головного мозга и мозжечка была заподозрена митохондриальная патология, ей было предложено исследование уровня лактата в сыворотке крови, повышение которого является патогномоничным, но не облигатным признаком

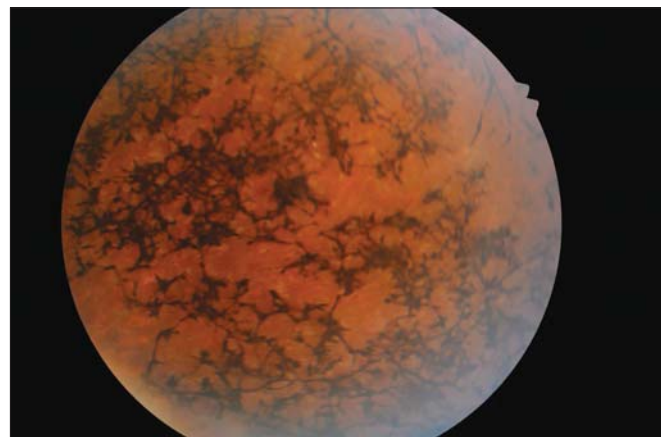


Рисунок. Глазное дно пациентки с NARP-синдромом.

Figure. Condition of the fundus of the patient with NARP-syndrome.

митохондриальных заболеваний. Установлены нормальные значения при анализе показателей натошак (1,9 ммоль/л) и повышение этих значений через 40 мин после нагрузки сладким до 4,4 ммоль/л при норме до 2,2 ммоль/л. После этого проведен анализ, направленный на определение частых мутаций мтДНК, в результате которого выявлена мутация m.8993T>G в гетероплазмическом состоянии (примерно 89 % по мутантным копиям) в гене *MT-ATP6*, кодирующем 6-ю субъединицу АТФ-синтазного комплекса. По данным литературы, данная мутация в состоянии гетероплазмии до 90 % приводит к развитию синдрома NARP. Таким образом, у пациентки Д. установлен и подтвержден на молекулярно-генетическом уровне диагноз: «Митохондриальное заболевание. Синдром NARP».

Наша пациентка, как и большинство других описанных в литературе больных с синдромом NARP, имела умеренную проксимальную нейрогенную мышечную слабость с явлениями сенсорной полинейропатии, атаксию, пигментную дегенерацию сетчатки, невыраженные трудности в обучении и легкие когнитивные нарушения. Однако у нее не отмечалось задержки физического развития, низкого роста, судорог, деменции и нарушений сердечной проводимости, описанных рядом авторов при этом синдроме [7–9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам обоего пола с признаками любой клинической формы абиотрофии сетчатки с манифестацией патологического процесса на первых годах жизни и до 30 лет целесообразно обследование невролога, сурдолога, кардиолога. В отягощенных семьях показано комплексное обследование офтальмолога в первый год жизни с последующим динамическим наблюдением. В международной практике строгих критериев для диагностики синдрома NARP в настоящий момент не разработано, однако при наличии пигментной дегенерации сетчатки в сочетании с симптомами умеренной диффузной мышечной слабости, атаксии, трудности обучения, аксональной нейропатии и эпилептических приступов рекомендуется помимо офтальмологического осмотра проводить оценку физического развития, МРТ головного мозга и ЭНМГ с исследованием проводимости по периферическим нервам, оценку сердечной деятельности (холтеровское мониторирование ЭКГ), а также исследование уровня концентрации лактата и пирувата в плазме крови и цереброспинальной жидкости, анализ мочи на органические кислоты [19].

При обнаружении специфического симптомокомплекса: пигментная дегенерация сетчатки, атаксия, аксональная полинейропатия, прогрессирующее снижение слуха, ДЦП — алгоритм ДНК-поиска этиологического фактора может быть построен следующим образом.

Вариант 1 (предпочтителен для детей). Целевой анализ для двух распространенных патогенных вариантов m.8993T>G и m.8993T>C в *MT-ATP6* проводится одновременно с анализом делеции/дублирования ДНК лейкоцитов. При отсутствии результата проводится исследование митохондриального генома.

Вариант 2 (предпочтителен для взрослых). Целевой анализ последовательности ДНК лейкоцитов для двух распространенных патогенных вариантов *MT-ATP6*. При отсутствии результата следует оценить последовательность митохондриального генома.

Вариант 3. Сразу выполняется секвенирование генотипа митохондрий [19]. Такой подход к этиологической диагностике наследственных заболеваний сетчатки должен привести к раннему выявлению тяжелых инвалидизирующих заболеваний, определению генетического риска появления повторного случая в семье и адекватной социальной адаптации.

Генетическое консультирование по прогнозу здоровья потомства затруднено. Возможно проведение предимплантационной пренатальной диагностики с использованием донорных ооцитов.

К настоящему времени специфическое лечение синдрома NARP не разработано. Встречаются лишь отдельные рекомендации с использованием препаратов, улучшающих нейротрофические и метаболические процессы, как и при всех других митохондриальных заболеваниях.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Литература/References

1. Tatuch Y., Christodoulou J., Feigenbaum A., et al. Heteroplasmic mtDNA mutation (T→G) at 8993 can cause Leigh disease when the percentage of abnormal mtDNA is high. *Am. J. Hum. Genet.* 1992; 50: 852–8.
2. Makela-Bengs P., Suomalainen A., Majander A., et al. Correlation between the clinical symptoms and the proportion of mitochondrial DNA carrying the 8993 point mutation in the NARP syndrome. *Pediatr. Res.* 1995; 37: 634–9.
3. Tatuch Y., Pagon R.A., Vlcek B., et al. The 8993 mtDNA mutation: heteroplasmy and clinical presentation in three families. *Eur. J. Hum. Genet.* 1994; 2: 35–43.
4. McKusick V.A. Online Mendelian inheritance in man. Catalogs of Human Genes and Genetic Disorders. Baltimore; London: John Hopkins, Univ. press; 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM>
5. Holt I.J., Harding A.E., Petty R.K.H., Morgan-Hughes J.A. A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy. *Am. J. Hum. Genet.* 1990; 46: 428–33.
6. Puddu P., Barboni P., Mantovani V., et al. Retinitis pigmentosa, ataxia, and mental retardation associated with mitochondrial DNA mutation in an Italian family. *Br. J. Ophthalmol.* 1993; 77: 84–8.
7. Santorelli F.M., Tanji K., Sano M., et al. Maternally inherited encephalopathy associated with a single-base insertion in the mitochondrial tRNA^{Trp} gene. *Ann. Neurol.* 1997; 42: 256–60.
8. Sembrano E., Barthlen G.M., Wallace S., Lamm C. Polysomnographic findings in a patient with the mitochondrial encephalomyopathy NARP. *Neurology.* 1997; 49: 1714–7.

9. Lopez-Gallardo E., Solano A., Herrero-Martin M.D., et al. NARP syndrome in a patient harboring an insertion in the MT-ATP6 gene that results in a truncated protein. *J. Med. Genet.* 2009; 45: 64–7.
10. Rawle M.J., Larner A.J. NARP syndrome: a 20-year follow-up. *Case Rep. Neurol.* 2013; 5: 204–7.
11. Руденская Г.Е., Захарова Е.Ю. Наследственные нейрометаболические болезни юношеского и взрослого возраста. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
12. Rudenskaya G.E., Zakharova E.Yu. Hereditary neurometabolic disorders of young and adult age. Moscow: Geotar-Media; 2018 (in Russian).
13. Kerrison J.B., Biousse V., Newman N.J. Retinopathy of NARP syndrome. *Arch. Ophthalmol.* 2000; 118: 298–9.
14. Kearns T.P., Sayre G.P. Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia and complete heart block; unusual syndrome with histologic study in one of two cases. *Arch. Ophthalmol.* 1958; 60: 280–9.
15. Eagle R.C., Hedges T.R., Yano V.M. The atypical pigmentary retinopathy of Kearns — Sayre syndrome. *Ophthalmology.* 1982; 89: 1433–40.
16. Moraes T.C., DiMauro S., Zeviani M., et al. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns — Sayre syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 1293–9.
17. Mullie M.A., Harding A.E., Petty R.K.H., et al. The retinal manifestations of mitochondrial myopathy. *Arch. Ophthalmol.* 1985; 103: 1825–30.
18. Bosche J., Hammerstein W., Neuen-Jacob E., et al. Variation in retinal changes and muscle pathology in mitochondrialriopathies. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1989; 227: 578–83.
19. Chang T.S., Johns D.R., Walker D., et al. Ocular clinicopathologic study of the mitochondrial encephalomyopathy overlap syndrome. *Arch. Ophthalmol.* 1993; 111: 1254–62.
20. Thorburn D.R., Rahman S. Mitochondrial DNA-Associated Leigh Syndrome and NARP. 2003 Oct 30 [updated 2014 Apr 17]. In: Pagon R.A., Adam M.P., Ardinger H.H., et al., eds. *Gene Reviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1173>
21. Claeys K.G., Abicht A., Hausler M., et al. Novel genetic and neuropathological insights in neurogenic muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa (NARP). *Muscle Nerve.* 2016; 54: 328–33.
22. Ciafaloni E., Santorelli F.M., Shanske S., et al. Maternally inherited Leigh syndrome. *J. Pediatr.* 1993; 122: 419–22.
23. Aldinger K.A., Mosca S.J., Tetreault M., et al. Mutations in LAMA1 cause cerebellar dysplasia and cysts with and without retinal dystrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 2014; 95: 227–34. Note: Erratum: *Am. J. Hum. Genet.* 2014; 95: 472.

Поступила: 12.02.2018

Retinal abiotrophy in mitochondrial pathology: NARP syndrome (a clinical case)

O.V. Khlebnikova — Dr. Med. Sci., leading researcher

I.V. Sharkova — Cand. Med. Sci., senior researcher

Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia
sharkova-inna@rambler.ru

Purpose: to present a clinical case of retinal abiotrophy in mitochondrial pathology (NARP syndrome) caused by the mutation m.8993T>G in the ATPase gene type 6 in order to improve the diagnosis of hereditary abiotrophies. **Material and methods.** The results of a clinical molecular genetic examination of the patient's family, undertaken in order to clarify the diagnosis and determine the genetic risk, are presented. The family was found to have an isolated pathology of the eye. **Results.** DNA studies by MLPA method and the analysis of clinical data in the family revealed a hereditary syndromic pathology which caused changes in the eyes. The inheritance type was found to be maternal. **Conclusion.** NARP syndrome is a syndrome with the maternal type of inheritance in which retinal abiotrophy is primarily associated with the mutation m.8993T>G mtDNA and can be considered as the main diagnostic feature among other clinical manifestations. The case demonstrates the difficulties of diagnosing hereditary syndromes accompanied by eye pathology.

Keywords: NARP syndrome, retinal abiotrophy, mitochondrial diseases, etiologic diagnosis, prognosis

For citation: Khlebnikova O.V., Sharkova I.V. Retinal abiotrophy in mitochondrial pathology: NARP syndrome (a clinical case). *Russian ophthalmological journal.* 2019; 12 (1): 97–101 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-97-101

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Для контактов: Инна Валентиновна Шаркова
E-mail: sharkova-inna@rambler.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

НОВИНКА

Защищает и поддерживает роговицу, конъюнктиву и веки. Бережная помощь
при раздражении глаз. 24-х часовая быстрая и надежная защита от раздражения глаз
1-4 степень сухости



Защита в ночное время



Вита-ПОС® Витамин А

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

1-4 степень сухости



Лимбальная недостаточность: этиология, патогенез, принципы и перспективы хирургического лечения

А.С. Дубовиков — клинический ординатор

И.О. Гаврилюк — врач-офтальмолог

А.Н. Куликов — д-р мед. наук, начальник кафедры офтальмологии

С.В. Чурашов — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры

В.Ф. Черныш — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры

А.В. Безушко — врач-офтальмолог

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

Обзор посвящен современному представлению об этиологии и патогенезе лимбальной недостаточности, рассмотрена история развития тканевой и клеточной трансплантации лимбальных эпителиальных стволовых клеток, а также обсуждены некоторые перспективные направления лечения пациентов с лимбальной недостаточностью.

Ключевые слова: роговица, лимбальная недостаточность, лимбальные эпителиальные стволовые клетки, эпителий слизистой оболочки полости рта, тканевая трансплантация, клеточная трансплантация, тканевая инженерия.

Для цитирования: Дубовиков А.С., Гаврилюк И.О., Куликов А.Н., Чурашов С.В., Черныш В.Ф., Безушко А.В. Лимбальная недостаточность: этиология, патогенез, принципы и перспективы хирургического лечения. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (1):103-111. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-103-111

По данным ВОЗ, в 2010 г. во всем мире зарегистрировано 2,46 млн случаев понижения остроты зрения и 1,56 млн случаев слепоты пациентов по причине помутнений роговицы различной интенсивности [1]. Зрительная реабилитация таких пациентов в основном связана с оптической кератопластикой. Однако функциональные исходы этой операции не всегда благоприятны, особенно у лиц с сосудистыми помутнениями роговицы. Одной из главных причин формирования таких помутнений является гибель стволовых клеток роговичного эпителия вследствие различных патологических состояний глазной поверхности и связанная с ней несостоятельность роговичной регенерации [2]. Разработка методов восстановления роговичной регенерации у таких пациентов является важной задачей офтальмохирургии.

Этиопатогенез лимбальной недостаточности. Популяция стволовых клеток эпителия рогович-

ного фенотипа расположена в складках палисада Vogt роговичной части лимба [3]. Она обеспечивает в течение всей жизни постоянное восполнение эпителиального покрова роговицы в норме и при ее заболеваниях и травмах, а также играет роль барьера для конъюнктивального эпителия.

Повреждение или полная гибель популяции лимбальных эпителиальных стволовых клеток (ЛЭСК), а также нарушение интенсивности их пролиферации вызывают состояние, получившее название Limbal Stem Cell Deficiency (LSCD) [4] — «лимбальная недостаточность (ЛН)» [5].

Клинически ЛН характеризуется возникновением персистирующих и рецидивирующих эпителиальных дефектов роговицы, хроническим воспалением глазной поверхности, ведущим к деформации базальной мембраны эпителиоцитов. В условиях недостаточности или отсутствия источника

регенерации роговичного эпителия на роговицу начинает медленно нарастать эпителий конъюнктивы (конъюнктивализация роговицы), что сопровождается вращением в строу новообразованных сосудов с формированием фиброваскулярного паннуса (образованием сосудистого бельма) [6, 7]. Все это приводит к значительному понижению остроты зрения пораженных глаз. В случае гибели всей популяции ЛЭСК развивается полная (тотальная) ЛН; при частичной потере ЛЭСК — частичная ЛН, а патологические изменения в роговице развиваются преимущественно в секторе пораженного лимба.

К этиологическим факторам, вызывающим развитие ЛН, относят ожоги глаз, синдром Стивенса — Джонсона, воспалительные заболевания глазной поверхности, воздействие ультрафиолетовых лучей, тяжелое течение синдрома «сухого глаза», многократные кровоизлияния, повышенная хирургическая активность в зоне лимба и др. [8–10].

По патогенезу принято различать 2 категории ЛН [5]. Первая характеризуется первичным повреждением непосредственно стволовых клеток (СК), при которой окружающие их структуры лимба не страдают. Для второй характерно первичное повреждение морфологического микроокружения ЛЭСК в лимбе, приводящее к разрушению клеточного каркаса, экстрацеллюлярного матрикса и перикорнеальных кровеносных сосудов, а также к денервации лимбальной зоны. Оно вызывается медленно прогрессирующим хроническим воспалением тканей глазной поверхности, что приводит к нейротрофическим изменениям и в конечном итоге заканчивается истощением пролиферации ЛЭСК, вплоть до ее прекращения [5]. В условиях тотальной ЛН восстановление прозрачности роговицы посредством традиционной кератопластики исключено ввиду неизбежности рецидива

фиброваскулярного паннуса и помутнения роговичного трансплантата [11].

Решение данной проблемы возможно за счет привнесения на роговицу СК роговичного фенотипа. В такой реконструктивной хирургии существует два подхода. Первый основан на пересадке лимбальных тканей, содержащих ЛЭСК (лимбальной трансплантации, ЛТ), а второй — на трансплантации культивированных ЛЭСК роговицы. Это, в свою очередь, предусматривает разделение всех трансплантаций для реконструкции глазной поверхности на аллогенные и аутологичные. При аутологичной лимбальной трансплантации ткань берется из парного неповрежденного глаза пациента, в то время как при аллогенной забор осуществляется у живого донора или кадаверного источника.

Классификацию таких оперативных вмешательств в 1996 г. предложили E. Holland и G. Schwarz [12]. Позднее, в 2011 г., она была модернизирована S. Daya и соавт., в результате чего в настоящее время ее окончательный вариант существует под названием «Cornea Society Nomenclature for Ocular Surface Rehabilitative Procedures» [13]. В этой классификации отражены также методики восстановления стабильной эпителизации роговицы посредством трансплантации тканей (Other Mucosal Transplantation) и культивированных эпителиальных стволовых клеток (Other Ex Vivo Cultivated Mucosal Transplantation) из альтернативных источников, таких как слизистая оболочка ротовой полости. Таким образом, в арсенале современной офтальмологии имеется две основные методики хирургической реэпителизации роговицы: первая основана на пересадке тканей (Tissue Transplantation) (табл. 1), а вторая — на трансплантации культивированных эпителиоцитов (Ex Vivo Tissue Engineered) (табл. 2).

Таблица 1. Трансплантация тканей для реэпителизации роговицы
Table 1. Tissue transplantation for corneal reepithelialization

Методика трансплантации Transplantation technique	Аббревиатура Abbreviation	Донор Donor	Ткань для трансплантации Tissue for transplantation
Лимбальная трансплантация Limbal Transplantation			
Conjunctival limbal autograft	CLAU	Парный глаз пациента Fellow patient eye	Лимб и конъюнктура Limb and conjunctiva
Cadaveric conjunctival limbal allograft	c-CLAL	Кадаверный глаз Cadaveric eye	Лимб и конъюнктура Limb and conjunctiva
Living related conjunctival limbal allograft	lr-CLAL	Глаз живого родственника Eye of living relative	Лимб и конъюнктура Limb and conjunctiva
Living nonrelated conjunctival limbal allograft	lnr-CLAL	Глаз живого донора (не родственника) Eye of living donor (not relative)	Лимб и конъюнктура Limb and conjunctiva
Keratolimbal autograft	KLAU	Парный глаз пациента Fellow patient eye	Лимб и роговица Limb and cornea
Keratolimbal allograft	KLAL	Кадаверный глаз Cadaveric eye	Лимб и роговица Limb and cornea
Другие ткани (слизистая оболочка) Other mucosal transplantation			
Oral mucosa autograft	OMAU	Пациент Patient	Слизистая полости рта Oral cavity mucosal tissue

Таблица 2. Ex Vivo Tissue Engineered для реэпителизации роговицы
Table 2. Ex Vivo Tissue Engineered for corneal reepithelialization

Методика трансплантации Transplantation technique	Аббревиатура Abbreviation	Донор Donor	Ткань для трансплантации Tissue for transplantation
Ex Vivo Limbal Transplantation (CLET)			
Ex vivo cultivated limbal autograft	EVLAU	Парный глаз пациента Fellow patient eye	Лимб и роговица Limb and cornea
Ex vivo cultivated cadaveric limbal allograft	EVc-LAL	Кадаверный глаз Cadaveric eye	Лимб и роговица Limb and cornea
Ex vivo cultivated living-related limbal allograft	EVlr-LAL	Глаз живого родственника Eye of living relative	Лимб и роговица Limb and cornea
Ex vivo cultivated living nonrelated limbal allograft	EVlnr-LAL	Глаз живого донора (не родственника) Eye of living donor (not relative)	Лимб и роговица Limb and cornea
Other Ex Vivo Cultivated Mucosal Transplantation			
Ex vivo cultivated oral mucosa autograft (COMET)	EVOMAU	Пациент Patient	Слизистая полости рта Oral cavity mucosal tissue

Тканевая трансплантация — Tissue Transplantation — в лечении дисфункции ЛЭСК. Автором одной из ранних работ, посвященных поиску оптимальной хирургической методики реконструкции роговицы, является R. Thoft. В 1984 г. он описал методику аллогенной кератоэпителиопластики (keratoepithelioplasty procedure), которая осуществлялась путем трансплантации эпителиального роговичного лоскута, взятого с периферических областей кадаверной роговицы (cadaveric corneal allograft) [14]. Она оказалась эффективной при лечении периферических язв роговицы, обеспечивая ее ткань эпителиоцитами роговичного фенотипа, что способствовало предотвращению конъюнктивализации роговицы.

В 1989 г. K. Kenyon и S. Tseng [15] впервые осуществили успешную аутологичную ЛТ (limbal autograft transplantation) в клинике. Ввиду аутологичности метода отсутствовала проблема отторжения трансплантата. Поэтому операция получила широкое признание и в настоящее время остается методом выбора при лечении односторонней ЛН. Однако в случаях даже незначительного повреждения лимба парного глаза забор лимбально-конъюнктивальных трансплантатов как носителей СК связан с риском развития на глазу донора ятрогенной ЛН, а при двустороннем поражении он просто невозможен. Поэтому для лечения двусторонней дисфункции СК позднее начали предлагать различные варианты аллогенной трансплантации.

Так, в 1994 г. R. Tsai и S. Tseng предложили метод аллогенной керато-лимбальной трансплантации (keratolimbal allograft (KLAL) procedure) [16], при которой в качестве источника СК используются кадаверные глаза (рис. 1). Позднее E. Holland в 1996 г. (рис. 2) сообщил об успешном применении в лечении двусторонней ЛН лимбально-конъюнктивального аллотрансплантата живого родственника (living related conjunctival limbal allograft, lr-CLAL)

[17]. Эта методика также является аллогенной трансплантацией и требует системной иммуносупрессии. При этом выполнение этой процедуры невозможно при отсутствии у пациента близких родственников, способных стать донорами тканей.

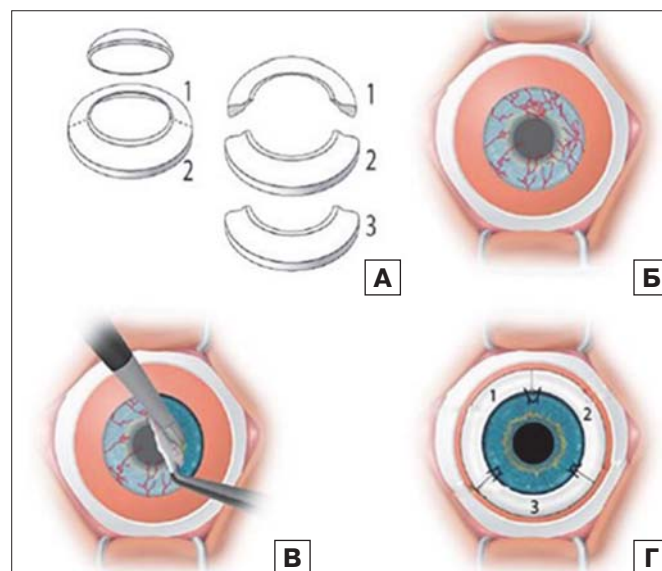


Рис. 1. Этапы выполнения аллогенной кератолимбальной трансплантации (KLAL). А — KLAL-трансплантаты (1, 2, 3), содержащие лимбальную зону, сформированные из донорских корнеосклеральных лоскутов шириной 7,5 мм. Б — круговая перитомия и разведение конъюнктивы в стороны на глазу реципиента. В — выполнение поверхностной кератэктомии (удаление паннуса) на глазу реципиента. Г — KLAL-трансплантаты (1, 2, 3), фиксированные вокруг лимба реципиента при помощи нейлона 10/0 [4].
Fig. 1. Schematic of major steps to KLAL surgery. А — Donor KLAL lenticles are fashioned from 2 corneoscleral rims from deceased donors with the central 7.5 mm of the cornea removed by trephination. Б — Conjunctival peritomy for 360 degrees and tenectomy is performed and the conjunctiva retracts. В — Abnormal corneal epithelium and fibrovascular pannus are removed by superficial dissection using blunt and sharp techniques such as with a 64 Beaver blade. Г — KLAL lenticles are secured to the recipient limbus using 10-0 nylon sutures and tissue glue.

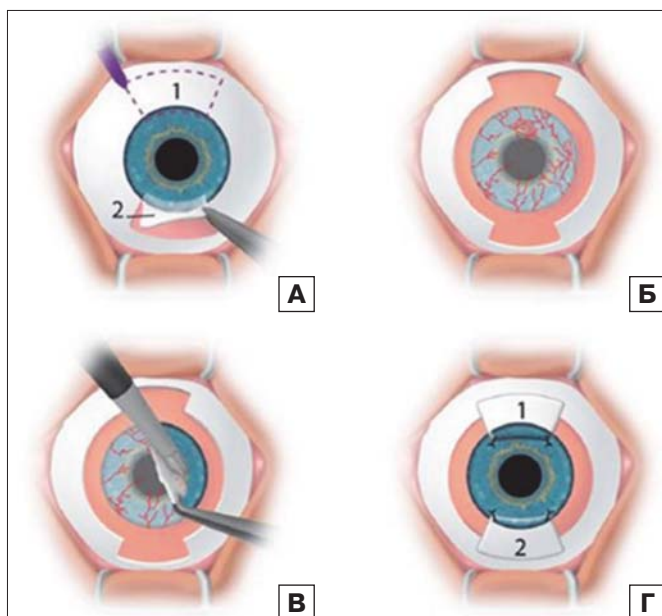


Рис. 2. Этапы выполнения аутологичной трансплантации лимбально-конъюнктивального лоскута (CLAU); лимбально-конъюнктивальной аллотрансплантации (lr-CLAL) и с-CLAL. А — разметка и забор 2 лимбально-конъюнктивальных лоскутов (1, 2) от донорского глаза в меридиане 6 и 12 ч. Б — круговая перитомия и выкраивание конъюнктивы под размер донорских лоскутов на глазу реципиента. В — выполнение поверхностной кератэктомии (удаление паннуса) на глазу реципиента. Г — донорские трансплантаты (1, 2), фиксированные возле лимба реципиента при помощи нейлона 10/0 [4].

Fig. 2. Schematic of the CLAU/CLAL procedure. А — Marking and harvesting of the conjunctival and limbal grafts of the donor tissue at the 12-o'clock and 6-o'clock positions. Б — Preparation of the CLAU recipient site with a 360-degree peritomy and resection of the conjunctiva at the 12-o'clock and 6-o'clock positions for placement of the donor tissue. В — Superficial keratectomy of the recipient cornea. Г — Placement of the CLAU or LR-CLAL grafts.

Одну из модификаций тканевых пересадок в 2011 г. предложили J. Viber и соавт. [18]. Они разработали операцию, сочетающую в себе KLAL и lr-CLAL. Этот метод получил название Cincinnati Procedure (рис. 3). Он оказался особенно актуальным в лечении глаз с тяжелыми поражениями не только лимба, но и конъюнктивального покрытия.

К настоящему времени предложено множество модификаций методики тканевых трансплантаций для лечения ЛН. Однако все они не лишены недостатков. Так, аутоотрансплантация несет в себе риск развития на здоровом глазу-доноре ятрогенной ЛН, а при двустороннем поражении ее выполнение вовсе невозможно. Аллотрансплантация связана с проблемой гистосовместимости тканей донора и реципиента, которая в определенной степени решается только при помощи системной иммуносупрессии [4]. При этом она не исключает рецидивов конъюнктивализации роговицы ввиду не только высокой частоты отторжений трансплантата, но и вследствие постепенной потери донорских клеток с течением времени. В литературе имеются данные о том, что в 50 % случаев всех аллогенных пересадок в течение

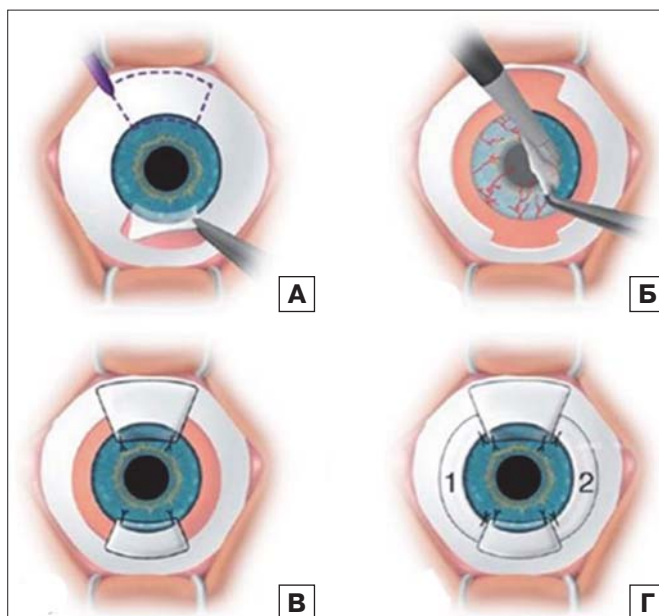


Рис. 3. Этапы выполнения Cincinnati Procedure. А — разметка и забор 2 лимбально-конъюнктивальных лоскута lr-CLAL от донорского глаза в меридиане 6 и 12 ч. Б — на глазу реципиента выполнена круговая перитомия и выкраивание конъюнктивы под размер донорских lr-CLAL-лоскутов. Выполняется поверхностная кератэктомия (удаление паннуса). В — донорские lr-CLAL-трансплантаты, фиксированные в меридиане 6 и 12 ч возле лимба реципиента при помощи нейлона 10/0. Г — KLAL-трансплантаты (1, 2), фиксированные к оставшимся частям лимба реципиента при помощи нейлона 10/0 [4].

Fig. 3. Schematic of the Cincinnati Procedure. А — Marking and harvesting of the lr-CLAL grafts of the donor tissue at the 12-o'clock and 6-o'clock positions. Б — Superficial keratectomy of the recipient cornea. Preparation of the lr-CLAL recipient site with a 360-degree peritomy and resection of the conjunctiva at the 12-o'clock and 6-o'clock. В — Placement of the lr-CLAL grafts. Г — Placement of the KLAL grafts.

3 лет трансплантат перестает выполнять свои функции [19], а 62 % всех неблагоприятных исходов пересадок связано с отторжением трансплантата [4].

Трансплантации культивированных эпителиоцитов (Ex Vivo Tissue Engineered) в лечении лимбальной недостаточности. Ввиду недостатков описанных выше тканевых методов реэпителизации роговицы многие группы исследователей сосредоточились на разработке новых способов лечения патологий, связанных с ЛН. Главным их принципом стало культивирование ЛЭСК на различных субстратах-носителях с последующей трансплантацией полученного монослоя клеток на роговицу поврежденного глаза. Такой подход обеспечивает забор минимального количества клеточного материала без нанесения сколько-нибудь значимого повреждения лимбальной зоне глаза-донора. Успех данного способа реэпителизации роговицы связан с использованием эффективных факторов роста и оптимального субстрата для культивирования СК, а также с наличием подходящего источника клеточного материала [3].

Факторы роста. История культивирования эпителиальных клеток начинается с 1975 г. Именно

тогда J. Rheinwald [20] и H. Green [21] сообщили о выполнении процедуры культивирования эпидермальных пластов и сосредоточили внимание на выращивании роговичных эпителиоцитов. Позднее, в 1979 г., H. Green [21] экспериментально доказал, что при культивировании СК необходимыми условиями для длительного поддержания пролиферации различных типов эпителиоцитов является наличие фибробластов, а также достаточное количество факторов роста и цитокинов. Такая, содержащая фидерные (питающие) фибробласты, культуральная система получила название «3Т3-система». Аббревиатура 3Т3 отражает наличие в культуре стандартной 3Т3-линии фибробластов мышинных эмбрионов, впервые полученной G. Todaro и H. Green [22] еще в 1963 г. путем их пересевания каждые 3 дня в концентрации 3×10^5 (3 дня культивирования — Transfer — в концентрации 3×10^5 клеток). После 20–30 поколений достигалась спонтанная бессмертность и стабильная скорость роста 3Т3-клеток, выделяющих необходимые факторы роста [23]. 3Т3-система для культивирования эпителиоцитов роговицы, конъюнктивы и кожи была использована в эксперименте на кроликах еще в 1977 г. [24]. Однако для выращивания эпителия роговицы человека впервые ее применили только в 1997 г. [25].

С тех пор мышинные 3Т3 фидерные клетки стали широко применяться для культивирования ЛЭСК. Однако наличие в культуральной среде материала животного происхождения связано с риском передачи зоонозной инфекции реципиенту. Поэтому в настоящее время используются человеческие фидерные клетки: жировой ткани [26], мезенхимальные стволовые [27], дермальные фибробласты [28] и т. д.

Помимо использования фидерных клеток в культуральных системах, для поддержания пролиферации и дифференцировки СК в настоящее время применяются различные ксенобиотические составляющие, к которым, в частности, относится эмбриональная бычья сыворотка (FBS). Однако ввиду опасности передачи реципиенту возбудителей различных инфекций от ее использования стали постепенно отказываться. На сегодняшний день предложена аутологичная сыворотка (AS), использование которой значительно безопаснее и не уступает по эффективности FBS [29].

Перспективными исследованиями в области тканевой инженерии являются также работы, направленные на создание фидерсвободных и бессывороточных культуральных систем. К ним относится использование для культивирования СК в системах, содержащих эпидермальный фактор роста и новую добавку B-27 к среде D-MEM [3], а также ингибитор Rho-киназы (ROCK) и фактор роста кератиноцитов [30].

Субстрат для культивирования. Хороший субстрат должен обладать высокой биосовместимостью, не иметь иммуногенных свойств, не вызывать воспаления, а также поддерживать прозрачность и

стабильность культивированного эпителиального пласта, способствовать пролиферации и адгезии клеток [3].

Впервые решение данной проблемы предложил J. Friend, который в 1982 г. сообщил об успешном опыте культивирования роговичных эпителиоцитов на обнаженной строме роговицы кроликов [31]. G. Pellegrini и соавт. [25] в 1997 г., используя в качестве субстрата для культивирования вазелиновую марлю и мягкую контактную линзу, сообщили о первом успешном клиническом опыте трансплантации культивированного монослоя ЛЭСК при лечении односторонней ЛН. В 2000 г. R. Tsai и соавт. [32] успешно выполнили аутоотрансплантацию ЛЭСК, культивированных на нативной амниотической мембране (АМ). В том же году N. Koizumi и соавт. [33] доказали, что при культивировании на деэпителизированной АМ ЛЭСК быстрее формируют многослойный пласт, а базальные эпителиоциты адгезируются к мембране амниона, за счет чего монослой приобретает повышенную прочность. В 2001 г. N. Koizumi и соавт. [34] успешно культивировали аллогенную ткань лимбальной зоны на деэпителизированной АМ с одновременной поддержкой 3Т3-фибробластов и добились стабильной эпителизации роговиц у больных с синдромом Стивенса — Джонсона в течение 6 мес.

В настоящее время АМ считается золотым стандартом среди предложенного множества биологических и синтетических каркасов для культивирования [3]. Она способна ингибировать патологическое субэпителиальное рубцевание, обладает противовоспалительными свойствами, содержит различные факторы роста и цитокины, индуцирующие эпителизацию и заживление ран, а также напоминает базальную мембрану роговичного эпителия и способна интегрироваться в роговичную строму [5, 35–37]. При этом она может быть использована не только в качестве носителя клеток, но и в виде хорошего субстрата для покрытия поврежденной поверхности глазного яблока.

Еще одной перспективной подложкой является фибриновый субстрат, который первыми использовали P. Rama и соавт. в 2001 г. [38]. Его особенностью является способность рассасываться после трансплантации на поврежденную роговицу.

В литературе имеются также сообщения об использовании для культивирования подложки из синтетического термочувствительного полимера, которая при ее охлаждении до $+20^\circ\text{C}$ позволяет легко отделить полученный монослой клеток [39].

Несмотря на широкое использование АМ, фибрина и термочувствительного полимера в качестве субстрата для культивирования, к настоящему времени продолжают исследования по разработке новых альтернативных подложек, среди которых перспективными являются биосинтетические, сшитые кросслинкингом коллагеновые скаффолды [40], извлеченный из скелетных мышц

миогель [41], кератиновые пленки [42] и гидрогели хитозана [43]. Предлагается использовать и синтетические подложки, такие как мягкие контактные линзы [44], нановолокна [45] и электроплетенные 3D-каркасы [46].

Источники клеточного материала для культивирования. Основным источником ЛЭСК, безусловно, является зона их физиологической локализации. Трансплантация культивированных ЛЭСК (cultured limbal epithelial transplantation, CLET) начинается с работы J. Rheinwald и H. Green [47], которые доказали возможность *ex vivo* культивирования ЛЭСК.

Первыми, кто применил технологию трансплантации культивированных ЛЭСК в клинике, были G. Pellegrini и соавт. [25]. Они в 1997 г. использовали аутологичный лимбальный биоптат размером 1 × 2 мм, взятый со здорового глаза пациента, и успешно вырастили монослой клеток роговичного фенотипа, который был применен для трансплантации на поврежденный глаз.

Аутологичная CLET является эффективным способом лечения односторонней ЛН [48]. Она создает условия для длительного поддержания камбиального резерва роговицы. Так, в 2010 г. P. Rama и соавт. [49] сообщили о том, что трансплантированные ЛЭСК в более чем 75 % случаях сохраняют свою работоспособность на срок до 10 лет.

Вместе с тем в литературе имеются сообщения о нередких случаях рецидива конъюнктивализации после трансплантации культивированных аутологичных ЛЭСК. Так, T. Nakamura и соавт. в 2016 г. сообщили, что во всех случаях применения аутологичной CLET, несмотря на успешную реконструкцию роговичного эпителия, в той или иной степени наблюдалась легкая периферическая конъюнктивализация [3]. Тем не менее сохранение прозрачности центральных областей роговицы и наличие стабильного роговичного эпителия убедительно подтверждают эффективность трансплантации культивированных ЛЭСК при лечении тяжелых случаев односторонних патологий глазной поверхности, осложненных ЛН. Вместе с тем выполнение аутологичной CLET невозможно при тяжелой двусторонней ЛН, так как в таких условиях отсутствуют источники ЛЭСК.

В сложившейся ситуации одним из альтернативных источников для CLET являются лимбальные зоны кадаверных глаз. Первым трансплантацию культивированных кадаверных ЛЭСК применили I. Schwab и соавт. в 2000 г. [50], доказав, что такая трансплантация позволяет восстановить зрение пациентам и добиться стабильной эпителизации роговицы на срок до 19 мес. Кроме того, имеются данные о том, что при тяжелых двусторонних поражениях глазной поверхности выполнение аллогенной CLET может быть успешно как в острой фазе (для скорейшего покрытия поврежденных тканей и уменьшения воспаления), так и в хронической (для улучшения остроты зрения) [3, 34].

Используя такую тактику и иммуносупрессивную терапию, японские ученые трансплантировали культивированные аллогенные ЛЭСК на 39 глазах пациентов с тяжелыми формами различных заболеваний глазной поверхности, добившись в большинстве случаев сохранения прозрачности роговиц и стабилизации их эпителия в течение 3 лет. Вместе с тем в некоторых случаях в течение нескольких лет после аллогенной CLET фенотип трансплантированных от донора СК постепенно менялся на аналогичный эпителиоцитам реципиента [3]. Это явление авторы объясняют отторжением трансплантированных клеток и делают акцент на необходимости проведения иммуносупрессивной терапии у пациентов с аллогенной CLET для повышения выживаемости трансплантата.

Таким образом, для восстановления эпителия роговичного фенотипа у пациентов с двусторонней тотальной ЛН объем медицинской помощи на сегодняшний день ограничивается аллогенной трансплантацией ЛЭСК, связанной с необходимостью применения иммуносупрессивной терапии. При этом аллогенная CLET не исключает рецидива конъюнктивализации роговицы. Поэтому в настоящее время достаточно остро стоит вопрос об альтернативных источниках камбиальных эпителиоцитов.

В свете «теории о филогенетически обусловленной регенерации» [51] таким источником может служить буккальный эпителий полости рта. Высказывается точка зрения, что его эпителиоциты, являясь филогенетически родственной тканью, могут быть гистоморфологически оправданно взаимозаменяемы с роговичными. В иностранной литературе имеются сообщения об успешном применении для лечения тяжелых двусторонних поражений глазной поверхности трансплантации культивированных аутологичных эпителиальных СК слизистой оболочки полости рта (cultivated oral mucosal epithelial transplantation, COMET) [3, 52, 53].

История трансплантации эпителиальных СК слизистой оболочки полости рта начинается с работы R. Denig [54], который в 1912 г. первым предложил использование трансплантата слизистой оболочки щеки. Он использовал ее для восполнения утраченной конъюнктивальной ткани в исходе трахомы или герпетического поражения передней поверхности глаза. Позднее, в 1929 г. [55], он сообщил о выраженном трофическом действии таких трансплантатов на роговицу и предложил круговую пересадку ткани слизистой щеки (Circumcorneal transplantation). Затем P. Ballen [56] в 1963 г. для восстановления роговичной регенерации после тяжелых ожогов глаз выполнил пересадку участка слизистой щеки, содержащего как эпителиальные, так и субэпителиальные ткани. Однако опыт не увенчался успехом и трансплантат подвергся значительной васкуляризации и раннему фиброзу. С нашей точки зрения, неудача P. Ballen

связана с тем, что слизистая пересаживалась вместе с субэпителиальными тканями, которые в ротовой полости, как известно, обильно васкуляризованы. Таким образом, метод был признан неэффективным, что надолго отодвинуло развитие трансплантации эпителиоцитов ротовой полости.

Воскрешение этой методики произошло 1986 г., как раз в разгар развития ЛТ, когда активно начали предлагаться различные варианты пересадки тканей глазной поверхности. В этот период I. Gipson и соавт. [57] в эксперименте пересадили эпителий слизистой оболочки полости рта на глазную поверхность кроликов, предварительно освободив ее от субэпителиальных тканей путем обработки диспазой II. Такая методика оказалась более удачной, но трансплантация была возможна только в лимбальных областях.

В настоящее время, когда активно развивается тканевая инженерия, *ex vivo* культивирование эпителиоцитов слизистой оболочки щеки (буккального эпителия) представляет особый интерес для реконструктивной хирургии роговицы, поскольку порой остается единственной надеждой для пациентов с тяжелыми двусторонними проявлениями ЛН.

Последние исследования, выполненные в 2003 г. T. Nakamura и S. Kinoshita, свидетельствуют о возможности создания с помощью культивированных буккальных эпителиоцитов сходного по строению с нормальным роговичным эпителием монослоя клеток [52]. Эти знания были использованы в клинике [58]. При этом каких-либо преимуществ или недостатков COMET перед CLET не было выявлено, что подчеркивает перспективность данного метода лечения тяжелой двусторонней ЛН.

Таким образом, культивированные эпителиоциты слизистой оболочки полости рта могут функционировать в качестве альтернативного эпителия роговицы, поэтому COMET может рассматриваться как вполне приемлемый метод реэпителизации роговицы [3]. При этом, ввиду его аутологичности, отсутствует проблема гистосовместимости, что в свою очередь снижает риск послеоперационных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Устранение ЛН возможно только посредством операции трансплантации ЛЭСК. При односторонней ЛН или при двустороннем поражении, когда на одном глазу ЛН носит частичный характер, вполне эффективной и наиболее безопасной является операция трансплантации культивированных аутологичных ЛЭСК. В случае двусторонней тотальной ЛН наиболее приемлемой операцией, не требующей системной иммуносупрессии, является трансплантация культивированных аутологичных эпителиальных клеток слизистой оболочки полости рта.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Литература/References

1. World Health Organization. Global data on visual impairments 2010. WHO; 2012: 3–4.
2. Burman S., Tejwani S., Vemuganti G.K., et al. Ophthalmic application of preserved human amniotic membrane: a review of current indications. *Cell Tissue Banking*. 2004; 5: 161–75. <https://doi.org/10.1023/B:CATB.0000046067.25057.0a>
3. Nakamura T., Inatomi T., Sotozono C., Koizumi N., Kinoshita S. Ocular surface reconstruction using stem cell and tissue engineering. *Prog. Retin. Eye Res.* 2016; 51: 187–207. doi:10.1016/j.preteyeres.2015.07.003
4. Holland E.J. Management of limbal stem cell deficiency: a historical perspective, past, present, and future. *Cornea*. 2015; 34: 9–15. doi:10.1097/ICO.0000000000000534
5. Ситник Г.В. Современные клеточные биотехнологии в офтальмологии. Амниотическая мембрана как субстрат для культивирования стволовых эпителиальных клеток. *Белорус. Мед. Журнал*. 2005; 3: 13–6. Sitnik G.V. Modern cellular biotechnology in ophthalmology. Amniotic membrane as a substrate for the cultivation of stem epithelial cells. *Belorus. Med. Zhurnal*. 2005; 3: 13–6 (in Russian).
6. Черныш В.Ф., Бойко Э.В., Шишкин М.М. Лимбальная трансплантация в лечении и зрительной реабилитации пациентов с тяжелыми химическими ожогами глаз. *Вестник офтальмологии*. 2004; 120 (2): 8–11. Chernysh V.F., Boyko E.V., Shishkin M.M. Limbal transplantation in the treatment and visual rehabilitation of patients with severe chemical eye burns. *Vestnik oftal'mologii*. 2004; 120 (2): 8–11 (in Russian).
7. Dua H.S., Saini J.S., Azuara-Blanco A., Gupta P. Limbal stem cell deficiency: Concept, aetiology, clinical presentation, diagnosis and management. *Indian J. Ophthalmol.* 2000; 48: 83–92. PMID: 11116520.
8. Grueterich M. Ex Vivo Expansion of Limbal Epithelial Stem Cell: Amniotic Membrane Serving as a Stem Cell Niche. *Surv. Ophthalmol.* 2003; 48 (6): 631–46. doi: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2003.08.003>
9. Hazlett L.D. Epithelial desquamation in the adult mouse cornea: A correlative TEM-SEM study. *Ophthalmic Res.* 1980; 12: 315. doi:10.1159/000265095
10. Lavker R. Corneal epithelial stem cells at the limbus: looking at some old problems from a new angle. *Exp. Eye Res.* 2004; 78: 433–46. doi:10.1016/j.exer.2003.09.008
11. Черныш В.Ф., Бойко Э.В. Ожоги глаз: состояние проблемы и новые подходы. СПб.: ВМедА; 2008. Chernysh V.F., Boyko E.V. Eye burns: the condition of the problem and new approaches. Sankt Petersburg: VMedA; 2008 (in Russian).
12. Holland E.J., Schwarz G. The evolution of epithelial transplantation for severe ocular surface disease and a proposed classification system. *Cornea*. 1996; 15: 549–56. PMID: 8899265.
13. Daya S.M., Chan C.C., Holland E.J. Cornea Society nomenclature for ocular surface rehabilitative procedures. *Cornea*. 2011; 30 (10): 1115–9.
14. Thoft R.A. Keratoepithelioplasty. *Am. J. Ophthalmol.* 1984; 97: 1–6. PMID: 6364814.
15. Kenyon K.R., Tseng S.C. Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders. *Ophthalmology*. 1989; 96: 709–22. doi: [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(89\)32833-8](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(89)32833-8)
16. Tsai R.J.F., Tseng S.C. Human allograft limbal transplantation for corneal surface reconstruction. *Cornea*. 1994; 13: 389–400.
17. Holland E.J. Epithelial transplantation for the management of severe ocular disease. *Trans Am. Ophthalmol. Soc.* 1996; 94: 677–743. PMID: 8981714 PMID: PMC1312113.
18. Biber J.M., Skeens H.M., Neff K.D., Holland E.J. The Cincinnati procedure: technique and outcomes of combined living-related conjunctival limbal allografts and keratolimbal allografts in severe ocular surface failure. *Cornea*. 2011; 30: 765–71. doi: 10.1097/ICO.0b013e318201467c

19. Solomon A. Long-term outcome of keratolimbal allograft with or without penetrating keratoplasty for total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology*. 2002; 109: 1159–66. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(02\)00960-0](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(02)00960-0)
20. Rheinwald J.G. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell*. 1975; 6: 331–43. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(75\)80001-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(75)80001-8)
21. Green H. Growth of cultured human epidermal cells into multiple epithelia suitable for grafting. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 1979; 76 (11): 5665–8. PMID: 293669.
22. Todaro G.J., Green H. Quantitative studies of the growth of mouse embryo cells in culture and their development into established lines. *The Journal of cell biology*; 1963; 17 (2): 299–313. doi:10.1083/jcb.17.2.299
23. Subhashini S. Screening of antibacterial and cytotoxic activity of extracts from epidermis and epidermal mucus of *Barbonymus schwanenfeldii* (Tinfoil barb fish). *Int J. Res. Engin. Technol*. 2013; 2 (4): 492–7.
24. Sun T.T. Cultured epithelial cells of cornea, conjunctiva and skin: absence of marked intrinsic divergence of their differentiated states. *Nature*. 1977; 269 (5628): 489–93. doi:10.1038/269489a0
25. Pellegrini G., Traverso C.E., Franzi A.T., et al. Long-term restoration of damaged corneal surfaces with autologous cultivated corneal epithelium. *Lancet*. 1997; 349: 990–3. doi:10.1016/S0140-6736(96)11188-0
26. Sugiyama H., Maeda K., Yamato M., et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells as a novel feeder layer for epithelial cells. *J. Tissue Eng. Regen. Med*. 2008; 2: 445–9. doi:10.1002/term.111
27. Omoto M., Miyashita H., Shimmura S., et al. The use of human mesenchymal stem cell-derived feeder cells for the cultivation of transplantable epithelial sheets. *Invest. Ophthalmol*. 2009; 50: 2109–15. PMID: 19136703 doi:10.1167/iops.08-2262
28. Oie Y., Hayashi R., Takagi R., et al. A novel method of culturing human oral mucosal epithelial cell sheet using post-mitotic human dermal fibroblast feeder cells and modified keratinocyte culture medium for ocular surface reconstruction. *Br. J. Ophthalmol*. 2010; 94: 1244–50. doi:10.1136/bjo.2009.175042
29. Nakamura T., Ang L.P., Rigby H., et al. The use of autologous serum in the development of corneal and oral epithelial equivalents in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Invest. Ophthalmol*. 2006; 47: 909–16. PMID: 16505023 doi:10.1167/iops.05-1188
30. Miyashita H., Yokoo S., Yoshida S., et al. Long-term maintenance of limbal epithelial progenitor cells using rho kinase inhibitor and keratinocyte growth factor. *Stem Cells Transl. Med*. 2013; 2: 758–65. doi:10.5966/sctm.2012-0156
31. Friend J. Corneal epithelial cell cultures on stromal. *Invest. Ophthalmol*. 1982; 23: 41–9.
32. Tsai R.J., Li L.M., Chen J.K. Reconstruction of damaged corneas by transplantation of autologous limbal epithelial cells. *N. Engl. J. Med*; 2000. 343: 86–93. doi:10.1056/NEJM200007133430202
33. Koizumi N., Fullwood N.J., Bairaktaris G., et al. Cultivation of corneal epithelial cells on intact and denuded human amniotic membrane. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2000; 41 (9): 2506–13. PMID: 10937561.
34. Koizumi N., Inatomi T., Suzuki T., Sotozono C., Kinoshita S. Cultivated corneal epithelial stem cell transplantation in ocular surface disorders. *Ophthalmology*. 2001; 108 (9): 1569–74. doi: [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(01\)00694-7](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(01)00694-7)
35. Бойко Э.В., Черныш В.Ф., Абрамова И.А. Об использовании амниотической мембраны с целью конъюнктивальной пластики в эксперименте. *Офтальмохирургия*. 2004; 3: 8–12. Boyko E.V., Chernysh V.F., Abramova I.A. On the use of the amniotic membrane for the purpose of conjunctival plasty in the experiment. *Oftal'mokhirurgiya*. 2004; 3: 8–12 (in Russian).
36. Endo K. Human amniotic membrane, like corneal epithelial basement membrane, manifests the alpha-5 chain of type IV collagen. *Invest. Ophthalmol*. 2004; 45: 1771–4. doi:10.1167/iops.03-0952
37. Solomon A., Rosenblatt M., Monroy D. Suppression of interleukin 1alpha and interleukin 1beta in human limbal epithelial cells cultured on the amniotic membrane stromal matrix. *Br. J. Ophthalmol*. 2001; 85: 444–9. PMID: 11264135.
38. Rama P., Bonini S., Lambiase A., et al. Autologous fibrin-cultured limbal stem cells permanently restore the corneal surface of patients with total limbal stem cell deficiency. *Transplantation*. 2001; 72: 1478–85. doi:10.1097/00007890-200111150-00002
39. Nishida K., Yamato M., Hayashida Y., et al. Functional bio-engineered corneal epithelial sheet grafts from corneal stem cells expanded ex vivo on a temperature-responsive cell culture surface. *Transplantation*. 2004; 77: 379–85. doi:10.1097/01.TP.0000110320.45678.30
40. Dravida S., Gaddipati S., Griffith M., et al. A biomimetic scaffold for culturing limbal stem cells: a promising alternative for clinical transplantation. *J. Tissue Eng. Regen. Med*. 2008; 2: 263–71. doi:10.1002/term.91
41. Francis D. Myogel supports the ex vivo amplification of corneal epithelial cells. *Exp. Eye Res*. 2009; 88: 339–46. doi:10.1016/j.exer.2008.06.016
42. Reichl S. Keratin films for ocular surface reconstruction. *Biomaterials*. 2011; 32: 3375–86. doi:10.1016/j.biomaterials.2011.01.052
43. Grolak M., Szczubialka K., Wowra B., et al. Hydrogel membranes based on genipin-cross-linked chitosan blends for corneal epithelium tissue engineering. *J. Mater Sci. Mater Med*. 2012; 23: 1991–2000. doi:10.1007/s10856-012-4666-7
44. Di Girolamo N., Bosch M., Zamora K., et al. Watson Transplantation. A contact lens-based technique for expansion and transplantation of autologous epithelial progenitors for ocular surface reconstruction. 2009; 87 (10): 1571–8. doi:10.1097/TP.0b013e3181a4bbf2
45. Sharma S., Mohanty S., Gupta D., et al. Cellular response of limbal epithelial cells on electrospun poly-epsilon-caprolactone nanofibrous scaffolds for ocular surface bioengineering: a preliminary in vitro study. *Mol. Vis*. 2011; 17: 2898–910. PMID: 22128237.
46. Ortega I., Ryan A.J., Deshpande P., et al. Combined microfabrication and electrospinning to produce 3-D architectures for corneal repair. *Acta Biomater*. 2013; 9: 5511–20. doi:10.1016/j.actbio.2012.10.039
47. Rheinwald J.G., Green H. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells. *Cell*. 1975; 6: 331–43. doi: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(75\)80001-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(75)80001-8)
48. Nakamura T., Inatomi T., Sotozono C., et al. Successful primary culture and autologous transplantation of corneal limbal epithelial cells from minimal biopsy for unilateral severe ocular surface disease. *Acta Ophthalmol. Scand*. 2004; 82: 468–71. <https://doi.org/10.1111/j.1395-3907.2004.00285.x>
49. Rama P., Matuska S., Paganoni G. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363: 147–55. doi:10.1056/NEJMoa0905955
50. Schwab I.R., Reyes M., Isseroff R.R. Successful transplantation of bioengineered tissue replacements in patients with ocular surface disease. *Cornea*. 2000; 19: 421–6. PMID: 10928750
51. Хлюпин Н.Г. Общественно-биологические и экспериментальные основы гистологии. Ленинград: Изд-во АН СССР; 1946. Khlopin N.G. General biology and experimental basis of histology. Leningrad: Izd-vo AN SSSR; 1946 (in Russian).
52. Nakamura T., Kinoshita S. Ocular surface reconstruction using cultivated mucosal epithelial stem cells. *Cornea*. 2003; 22: 75–80. PMID: 14703711.
53. Nishida K., Yamato M., Hayashida Y., et al. Corneal reconstruction with tissue-engineered cell sheets composed of autologous oral mucosal epithelium. *N. Engl. J. Med*. 2004; 351: 1187–96. doi:10.1056/NEJMoa040455
54. Denig R. Eine chirurgische Behandlung für Kalkverletzungen des Auges. *Munch. Med. Wochenschr*. 1912; 12: 579–80.
55. Denig R. Circumcorneal transplantation of buccal mucous membrane as a curative measure in diseases of the eye. *Arch Ophthalmol*. 1929; 1: 351–7. doi:10.1001/archophth.1929.00810010367007
56. Ballen P.H. Mucous membrane grafts in chemical (lye) burns. *Am. J. Ophthalmol*. 1963; 55: 302–12.
57. Gipson I.K., Geggel H.S., Spurr-Michaud S.J. Transplant of oral mucosal epithelium to rabbit ocular surface wounds in

Limbal stem cell deficiency: etiology, pathogenesis, principles and prospects of surgical treatment

A.S. Dubovikov — resident

I.O. Gavriluk — ophthalmologist

A.N. Kulikov — Dr. Med. Sci., head of the chair of ophthalmology

S.V. Churashov — Dr. Med. Sci., assistant professor of the chair of ophthalmology

V.F. Chernysh — Cand. Med. Sci., assistant professor of the chair of ophthalmology

A.V. Bezushko — ophthalmologist

S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia
dubovikovanatolyi@gmail.com

The review is focused on the modern view of the etiology and pathogenesis of limbal stem cells deficiency. The history of development of tissue and ex-vivo transplantation of limbal epithelial stem cells is presented. Certain promising directions of the treatment of patients with limbal stem cells deficiency are presented.

Keywords: cornea, limbal stem cell deficiency, limbal epithelial stem cell, oral mucosal epithelial cells, tissue transplantation, ex-vivo cultivated cells transplantation, tissue engineering

For citation: Dubovikov A.S., Gavriluk I.O., Kulikov A.N., Churashov S.V., Chernysh V.F., Bezushko A.V. Limbal stem cell deficiency: etiology, pathogenesis, principles and prospects of surgical treatment. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (1): 103–11 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-1-103-111

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

ПАМЯТИ ОЛЬГИ БОРИСОВНЫ ЧЕНЦОВОЙ



16 января 2019 года
на 95-м году жизни скончалась
Ольга Борисовна Ченцова —
доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки России

В 1948 году Ольга Борисовна окончила 2-й Московский государственный медицинский институт, прошла первичную специализацию по офтальмологии в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте (МОНКИ) им. М.Ф. Владимирского и в течение двух лет работала врачом-офтальмологом в Тульской области.

С 1950 по 1953 г. она училась в клинической ординатуре по офтальмологии в 1-м Московском государственном медицинском институте, в 1954 г. успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Стрептомицин в лечении больных туберкулезом глаза» и до 1958 г. работала в глазной клинике 1-го МОЛГМИ больничным ординатором. В 1958 г. Ольга Борисовна Ченцова была принята по конкурсу на работу в глазную клинику МОНКИ им. М.Ф. Владимирского на должность старшего научного сотрудника. Именно с этим учреждением связана вся ее дальнейшая профессиональная жизнь.

В 1968 г. О.Б. Ченцова защитила докторскую диссертацию на тему «Характер и критерии активности остаточных изменений при излечении туберкулеза глаз».

Она успешно сочетала работу высококвалифицированного клинициста, офтальмохирурга высшей категории с научной и педагогической деятельностью. С 1969 по 1998 г. Ольга Борисовна руководила глазной клиникой, а с 1990 г. возглавила курс офтальмологии на ФУВ МОНКИ.

Основными направлениями ее научной деятельности были: воспалительные заболевания глаз (uveиты, аутоиммунные процессы), вторичная глаукома, проблемы туберкулеза глаз, использование низкоинтенсивного излучения гелий-неонового лазера в лечении травматических повреждений переднего

отрезка глаза, ранняя диагностика инфицированных проникающих ранений роговицы по данным поляризационно-оптической микроскопии слезы, иммунокорригирующая терапия тяжелых увеитов с помощью обменного плазмафереза и лазерного облучения крови.

Профессор О.Б. Ченцова опубликовала более 300 научных статей, 4 монографии, 26 методических рекомендаций, 16 пособий для врачей, 12 учебных пособий, она автор 20 патентов РФ. Под ее руководством защищены 7 докторских и 24 кандидатские диссертации.

В разное время О.Б. Ченцова была председателем комиссии «Сосудистые заболевания глаз» РАМН и МЗ РФ, членом ученого совета ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, ученого совета ФУВ МОНКИ, ученого совета ФГБУ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова», членом редколлегий журналов «Вестник офтальмологии» и «Офтальмохирургия».

Классические врачебные традиции, высокое мастерство, профессиональный долг — вот отличительные качества Ольги Борисовны Ченцовой.

За значительные научно-клинические и организационные достижения О.Б. Ченцова была награждена медалью «За заслуги перед Отечеством» II степени и знаком отличия «За заслуги перед Московской областью».

Выражаем глубокое и искреннее соболезнование родным и близким, всем, кому была дорога Ольга Борисовна, и вместе с ними скорбим о невозполнимой утрате. Память об этом светлом человеке навсегда сохранится в наших сердцах.

*Администрация и коллектив сотрудников
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней
им. Гельмгольца» Минздрава России*