

Российский офтальмологический журнал

Rossijskij oftal'mologičeskij žurnal

Научно-практический журнал

Центральное рецензируемое издание

РОЖ 2019 Том 12 № 4

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года

ROJ 2019 Vol. 12 No. 4

Главный редактор

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



Заместители главного редактора

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



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



Ответственный секретарь

Ольга Валентиновна ХРАМОВА — заведующая
научно-медицинской библиотекой ФГБУ
«НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца»
Минздрава России, Москва, Россия

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,
Россия

Алиев Абдул-Гамид Давудович — профессор, д-р мед. наук,
зав. кафедрой офтальмологии Дагестанской государственной медицин-
ской академии, консультант ГУ НПО «Дагестанский центр микрохирургии
глаза», Махачкала, Россия

Астахов Юрий Сергеевич — профессор, д-р мед. наук, директор город-
ского офтальмологического центра, Санкт-Петербург, Россия

Баранов Валерий Иванович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой
глазных болезней Курского государственного медицинского университета,
Курск, Россия

Бикбов Мухаррам Мухтарамович — профессор, д-р мед. наук, директор
Уфимского НИИ глазных болезней АН Республики Башкортостан, Уфа,
Россия

Бойко Эрнест Витальевич — профессор, д-р мед. наук, директор СПб
филиала ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова»,
Санкт-Петербург, Россия

Бровкина Алевтина Федоровна — академик РАН, д-р мед. наук,
профессор кафедры офтальмологии с курсом офтальмоонкологии и орби-
тальной патологии Российской академии последипломного образования,
Минздрава России, Москва, Россия

Джеймс Волффсон — зам. проректора Астонского университета, про-
фессор 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, Россия

Хельмут Закс — приват-доцент, д-р медицины, руководитель отдела глаз-
ной клиники Фридрихштадт, Дрезден, Германия

Золотарев Андрей Владимирович — профессор, д-р мед. наук, зав.
кафедрой офтальмологии СамГМУ, директор НИИ глазных болезней
СамГМУ, Самара, Россия

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, Россия

Лебедев Олег Иванович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой
офтальмологии Омской государственной медицинской академии, Омск,
Россия

Ральф Михаэль — д-р медицины, научный координатор, Офтальмологиче-
ский институт им. Барракера, Барселона, Испания

Мошетьева Лариса Константиновна — академик РАН, профессор,
д-р мед. наук, президент Российской медицинской академии последи-
пломного образования (РМАПО), зав. кафедрой офтальмологии РМАПО,
Москва, Россия

Фредерик Райскуп — д-р медицины, отделение офтальмологии Универси-
тетской клиники им. Карла Густава Каруса, Дрезден, Германия



Реальное Время

Рябцева Алла Алексеевна — профессор, д-р мед. наук, зав. курсом офтальмологии при кафедре хирургии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, руководитель отделения офтальмологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

Саакян Светлана Владимировна — профессор, д-р мед. наук, руководитель отдела офтальмоонкологии и радиологии ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Тарутта Елена Петровна — профессор, д-р мед. наук, руководитель отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва

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

Карл П. Херборт мл. — профессор, д-р медицины, Центр специализированной офтальмологической помощи, клиника Моншуази и Лозаннский университет, Президент Европейского общества офтальмоиммуноинфектологии, Лозанна, Швейцария

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 «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

Шишкин Михаил Михайлович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой офтальмологии государственного учреждения «Национальный медицинский хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Москва, Россия

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

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия
ПИН ФС77-29898 от 12 октября 2007 г.

Под эгидой Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов»

© Российский офтальмологический журнал, 2019

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

Периодичность издания 4 номера в год

Тираж 1000 экз.

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

Префикс DOI: 10.21516

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License

Индексы подписки в каталоге «Роспечать» по России: 71618 (для индивидуальных подписчиков); 71619 (для предприятий и организаций)

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

Правила подачи публикаций размещены на странице: <https://roj.igb.ru/jour/about/submissions>

Учредитель: Нероев Владимир Владимирович — академик РАН, профессор, д-р мед. наук, директор ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России; 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19

Редакция: ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России; 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, тел.: 8 (495) 625-32-56, факс: 8 (495) 623-73-53, e-mail: roj@igb.ru, <https://roj.igb.ru>

Издательство: ООО «Реал Тайм»; 117570, Москва, ул. Трофимова, д. 29, тел.: 8 (901) 546-50-70

Информационная поддержка: www.organum-visus.ru

Типография: ООО «Буки Веди»; 115093, Москва, Партийный пер., д. 1, к. 58, стр. 3

Russian Ophthalmological Journal

Российский офтальмологический журнал

Scientific Practical Journal

Central Reviewed Journal

РОЖ 2019 Том 12 № 4

A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

ROJ 2019 Vol. 12 No. 4

Editor-in-Chief

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

Deputy Editors-in-Chief

Ludmila A. Katargina — Dr. Med. Sci., Professor, Deputy Director of Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Elena N. Iomdina — Dr. Biol. Sci., Professor, Principal Researcher, Department of Refraction Pathology, Binocular Vision and Ophthalmoeconomics, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Executive Secretary

Olga V. Khranova — Chief Librarian, Medical Research Library, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases Moscow, Russia

Editorial Board

Sergei E. Avetisov — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Med. Sci., Professor, Scientific Chief of State Research Institute of Eye Diseases, Head of Chair of Ophthalmology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

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

Valery I. Baranov — Dr. Med. Sci., Professor, Head of Chair of 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 — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Med. Sci., Professor, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

James Wolffsohn — Professor, Associate Pro-Vice Chancellor, Optometry School of Life and Health Sciences, Aston University, Birmingham, United Kingdom

Marina R. Guseva — Dr. Med. Sci., Professor, Department of Ophthalmology, Pediatric Faculty of N.I. Pirogov Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Helmut Sachs — P.D., Dr. med., Head of the Department, Eye Clinic Friedrichstadt, Dresden, Germany

Andrey V. Zolotarev — Dr. Med. Sci., Professor, Head of Chair of Ophthalmology, Samara State Medical University, Director of the Department of Ophthalmology, Director of the Research Institute of Eye Diseases Samara State Medical University, Samara, Russia

Victor I. Lazarenko — Dr. Med. Sci., Professor, Department of Ophthalmology, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk Territorial Ophthalmological Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

Oleg I. Lebedev — Dr. Med. Sci., Professor, Head of Chair of Ophthalmology, 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), president 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 Department of Ophthalmology of M.F. Vladimirsky 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

Elena P. Tarutta — Dr. Med. Sci., Professor, Head of Department of Pathology of Refraction, Binocular Vision and Ophthalmoeconomics, Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

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

Carl P. Herbolt — MD, PD, fMER, FEBOphth, Centre for Specialized Ophthalmic Care, Clinic Montchoisi & University of Lausanne, President of Society for Ophthalmology-Immunoinfectiology in Europe (SOIE), Lausanne, Switzerland

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 Department of Pathophysiology and Biochemistry, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Mikhail M. Shishkin — Dr. Med. Sci., Professor, Head of Department of Ophthalmology, N.I. Pirogov National Medical Surgical Centre, Moscow, Russia

Leopold Schmetterer — M.D., Ph.D., Head of Division of Ophthalmic Pharmacology at 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

Carl Erb — M.D., Professor, Medical Director of Eye Clinic Wittenbergplatz, Head of the Private Institute of Applied Ophthalmology, Berlin, Germany

Registration Certificate: SMI PI #FS77-29898, issued on October 12, 2007 by the Russian Federal Surveillance service for Compliance with the Law in Mass Communications and Cultural Heritage protection

Under the auspices of All-Russian Public Organization "Association of Ophthalmologists"

© Russian Ophthalmological Journal, 2019

The journal accepts for publication original scientific articles, analytical reviews in all fields of clinical and experimental ophthalmology, descriptions of clinical cases

Publication Frequency: 4 times a year

Circulation: 1000 copies

The journal is included in the List of the leading reviewed scientific journals and editions published in the Russian Federation, as approved by the Higher Attestation Commission at the Russian Ministry of Education and Science. The authors pursuing doctoral degrees are officially required to publish the essential scientific results of their dissertations in journals appearing in this List

The journal is included in the Russian Science Citation Index (RSCI), supported by the Scientific Electronic Library (www.elibrary.ru). Each article has a DOI index. DOI-prefix: 10.21516

The content is accessible under Creative Commons Attribution 4.0 License

Subscriptions to Russian Ophthalmological Journal are available in Russia via Rospechat Agency (www.rospechat.ru). Subscription index for individuals: 71618.

Subscription index for organizations and companies: 71619

Reprinting of materials published in the journal is allowed only with the written consent of the publisher

Publication submission rules are to be found at <https://roj.igb.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

Founder: Vladimir Neroev, Academician of the Academy of Sciences of Russia, Dr. Med. Sci., Professor, Director of Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases; 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Editorial Board: Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases; 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia, phone: +7 (495) 625-32-56,

fax: +7 (495) 623-73-53, e-mail: roj@igb.ru, <https://roj.igb.ru>

Publisher: Real Time Ltd, 29 Trofimova St., phone +7 (901) 546 5070

Information Support: www.organum-visus.ru

Printing Office: Buki-Vedi Ltd., 1 Block 58 Bldg 3, Partijnyj pereulok, Moscow 115093

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПОЗДРАВЛЕНИЕ

Профессор В.В. Нероев избран действительным членом Российской академии наук 7

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

А.-Г.Д. Алиев, А.А.-Г. Алиев, М.М. Нурудинов.
Оптотип и таблица для прецизионных
визометрических исследований 8

Ф.А. Бахритдинова, Э.Н. Билалов, Б.А. Оралов,
С.Ш. Миррахимова, Ж.О. Сафаров, О.И. Орипов,
И.Ф. Набиева.
Оценка состояния слезного комплекса у пациентов с
синдромом сухого глаза в процессе лечения 13

А.Н. Епихин, Ю.Н. Епихина, О.А. Ушникова,
А.Н. Ушников.
Изучение зависимости прогрессирования ретинопатии
недоношенных от сезонной солнечной активности.
Предварительные результаты 19

А.В. Иванова, А.С. Склярова, К.Б. Летникова,
А.Т. Ханджян, Н.В. Ходжабекян.
Одномоментная топографически ориентированная
фоторефракционная кератэктомия с ускоренным
кросслинkinгом роговичного коллагена в лечении
кератоконуса I стадии 28

Т.Н. Малишевская, Д.Г. Губин, И.В. Немцова,
А.С. Власова, Ю.Е. Филиппова, Э.Э. Фарикова,
Д.С. Богданова.
Анализ циркадианного ритма внутриглазного давления
при стабильной и прогрессирующей формах первичной
открытоугольной глаукомы 35

О.Г. Оганесян, В.Р. Гетадарян, П.В. Макаров,
А.А. Грдиканян.
Трансплантация Боуменова слоя при прогрессирующем
кератоконусе 43

Е.П. Тарутта, Н.А. Тарасова, Г.А. Маркосян,
С.В. Милаш, С.Г. Арутюнян, К.А. Рамазанова,
Н.Л. Чередниченко.
Изменение некоторых функциональных и анатомо-
оптических параметров глаза у детей с ПИНА
и псевдомиопией на фоне регулярных занятий
бадминтоном 51

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Л.А. Катаргина, Н.А. Осипова, А.Ю. Панова,
Н.С. Бондаренко, Ю.О. Никишина, А.Р. Муртазина,
М.В. Угрюмов.
Изучение патогенетического значения катехоламинов
в развитии ретинопатии недоношенных на
экспериментальной модели заболевания 64

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

И.А. Филатова, Ю.П. Кондратьева.
Эффективность применения методики радиоволновой
хирургии в амбулаторной офтальмохирургии 70
Е.В. Яни, Е.Н. Орлова, В.А. Голикова.
Противовоспалительная терапия нейротрофических
заболеваний роговицы 77

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

А.В. Куроедов, В.В. Бржеский, З.М. Нагорнова.
Клиническая интерпретация традиционных,
незаслуженно забытых или недостаточно
распространенных и перспективных способов доставки
лекарственных средств в офтальмологии (часть 2) 83
С.В. Милаш, М.В. Епишина, Р.Р. Толорая.
Современные оптические методы коррекции
периферического дефокуса 92
Е.Б. Мякошина.
Начальная меланома хориоидеи и псевдомеланомы:
методы дифференциальной диагностики.
Часть 1. Офтальмоскопия 99

CONTENTS

CONGRATULATIONS

Professor Vladimir Neroev has been elected Full Member of Russian Academy of Sciences.....7

CLINICAL STUDIES

A.-G.D. Aliev, A.A.-G. Aliev, M.M. Nurudinov.
A new optotype and chart for precision visometry8

F.A. Bakhritdinova, E.N. Bilalov, B.A. Oralov, S.Sh. Mirrakhimova, J.O. Safarov, O.I. Oripov, I.F. Nabiyeva.
The assessment of lacrimal film condition in patients with dry eye syndrome during therapy 13

A.N. Epikhin, U.N. Epikhina, O.A. Ushnikova, A.N. Ushnikov.
On the impact of seasonal solar activity on the progression of retinopathy of prematurity: preliminary research results... 19

A.V. Ivanova, A.S. Sklyarova, K.B. Letnikova, A.T. Khandzhyan, N.V. Khodzhabeqyan.
Simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy with accelerated collagen cross-linking in the treatment of stage I keratoconus 28

T.N. Malishevskaya, D.G. Gubin, I.V. Nemcova, A.S. Vlasova, Ju.E. Filippova, E.E. Farikova, D.S. Bogdanova.
Analysis of the circadian rhythm of intraocular pressure in stable and progressive forms of primary open-angle glaucoma 35

O.G. Oganessian, V.R. Getadaryan, P.V. Makarov, A.A. Grdikanyan.
Bowman layer transplantation in eyes with progressive advanced keratoconus 43

E.P. Tarutta, N.A. Tarasova, G.A. Markosian, S.V. Milash, S.G. Harutyunyan, K.A. Ramazanova, N.L. Cherednichenko.
Changes in functional, anatomical and optical parameters of the eye in children with habitually excessive accommodation stress and pseudomyopia after regular badminton playing 51

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

L.A. Katargina, N.A. Osipova, A.J. Panova, N.S. Bondarenko, Yu.O. Nikishina, A.R. Murtazina, M.V. Ugryumov.
Studying the pathogenic role of catecholamines in the development of retinopathy of prematurity on an experimental model of the disease 64

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

I.A. Filatova, Yu.P. Kondratyeva.
The efficiency of radiowave technology in out-patient eye surgery 70
E.V. Yani, E.N. Orlova, V.A. Golikova.
Antiinflammatory therapy of neurotrophic corneal diseases 77

REVIEWS

A.V. Kuroyedov, V.V. Brzhesky, Z.M. Nagornova.
Traditional, unfairly forgotten, rarely used and promising drug delivery methods in ophthalmology: a clinical interpretation (Part 2) 83
S.V. Milash, M.V. Epishina, R.R. Toloraya.
Modern optical methods of peripheral defocus correction 92
E.B. Myakoshina.
Small choroidal melanoma and pseudomelanomas: methods of differential diagnostics. Part 1 99



С огромной радостью и гордостью поздравляем директора ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца», профессора, доктора медицинских наук, заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного врача РФ, президента общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов», главного внештатного специалиста офтальмолога Минздрава России, главного редактора «Российского офтальмологического журнала» с почетным профессиональным достижением — избранием действительным членом Российской академии наук!

Уверены, что избрание Владимира Владимировича Нероева академиком РАН — знаковое событие для всей страны, признание его несомненных заслуг в области офтальмологии, которое послужит импульсом для дальнейшего развития этой области знаний и внесет значительный вклад в российскую и мировую науку.

С 2005 г. В.В. Нероев работает директором «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца». Владимир Владимирович сохраняет богатые традиции старейшего в России научно-исследовательского центра, во многом определившего становление и развитие отечественной офтальмологии. Под его научным руководством проводится целый спектр фундаментальных и прикладных исследований с использованием новейшего медицинского оборудования и современных высоких технологий. Результаты этих исследований определяют стратегические направления дальнейшего развития офтальмологии, а их клиническая реализация является основой для сохранения зрительных функций пациентов с различными заболеваниями глаз.

***Глубокоуважаемый Владимир Владимирович,
от всего сердца желаем крепкого здоровья, дальнейших творческих успехов
в исследовательской работе и в развитии медицинской науки и практики на благо
пациентов, реализации всех намеченных планов!***

*Коллектив ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России*

*Редакционная коллегия и редакционный совет
«Российского офтальмологического журнала»*

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-8-12>



Оптотип и таблица для прецизионных визометрических исследований

А-Г.Д. Алиев¹, А.А-Г. Алиев², М.М. Нурудинов²

¹ ГБОУ ВПО «Дагестанский государственный медицинский университет», пл. Ленина, д. 1, г. Махачкала, 367000, Российская Федерация, Республика Дагестан

² ГБУ НКО «Дагестанский центр микрохирургии глаза», ул. Набережная, д. 12, г. Каспийск, 368300, Российская Федерация, Республика Дагестан

Цель работы — разработка и оценка достоверности нового оптотипа и таблицы для прецизионных визометрических исследований. **Материал и методы.** Обследовано 56 пациентов в возрасте 16–57 лет. Критерием включения в исследование явилась максимальная острота зрения (ОЗ) 1,0 и более. ОЗ определяли с использованием трех разных оптотипов: стандартных буквенных оптотипов таблицы Сивцева — Головина, колец Ландольта и предлагаемого нами оптотипа. **Результаты.** На основе психометрического анализа результатов составлены соответствующие кривые. При использовании нового оптотипа число правильных ответов при ОЗ = 1,0 составило 75 %, при ОЗ = 1,5 — 25 %, а при ОЗ = 2,0 — 10 %, в то время как при использовании колец Ландольта и стандартных буквенных оптотипов таблицы Сивцева — Головина получены следующие результаты: 1,0 — 50 %, 1,5 — 20 %, 2,0 — 10 % и 1,0 — 45 %, 1,5 — 15 %, 2,0 — 5 % соответственно. **Заключение.** Предложенные оптотип и таблица для визометрических исследований, построенная по принципу логарифмической прогрессии размеров оптотипов, позволяют в значительной мере повысить достоверность оценки ОЗ, а расширенный диапазон величин оптотипов повышает чувствительность методики визометрии.

Ключевые слова: визометрия; таблица для проверки остроты зрения; оптотип

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Алиев А-Г.Д., Алиев А.А-Г., Нурудинов М.М. Оптотип и таблица для прецизионных визометрических исследований. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (4): 8–12.

doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-8-12

A new optotype and chart for precision visometry

Abdul-Gamid D. Aliev¹, Akhmed A.-G. Aliev², Musa M. Nurudinov²

¹ Chair of ophthalmology, Daghestan State Medical University, 1, Ploshchad Lenina, Makhachkala, 367000, Russia

² Daghestan Center of Eye microsurgery, 12, Naberezhnaya St., Kaspiysk, 368300, Russia
musail1988@gmail.com

Purpose. To develop a new optotype and a chart for precision visometric tests and assess their accuracy. **Materials and methods.** 56 patients aged 16 to 57 years with the maximum visual acuity (VA) of 1.0 or more were examined for VA using three types of optotypes: standard letter optotype based on the Sivtsev — Golovin table, Landolt rings, and a new optotype

developed by the authors. **Results.** On the basis of the psychometric analysis, the corresponding curves were drawn. When using the new optotype, the share of correct answers for VA = 1.0 was 75 %, for VA = 1.5 — 25 %, and for VA = 2.0 — 10 %. In contrast, Landolt rings and Sivtsev — Golovin optotypes gave the following results, respectively: VA = 1.0 — 50 %, 1.5 — 20 %, 2.0 — 10 % and VA = 1.0 — 45 %, VA = 1.5 — 15 %, VA = 2.0 — 5 %. **Conclusion.** The proposed optotype and the table for visometric tests, based on the principle of logarithmic progression of optotype sizes, significantly increase the accuracy of VA assessment. An extended range of optotype sizes increases the sensitivity of the visometry.

Keywords: visometry; visual acuity; optotype

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.

For citation: Aliev A.-G.D., Aliev A.A.-G., Nurudinov M.M. A new optotype and chart for precision visometry. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (4): 8–12 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-8-12

Острота зрения (ОЗ) является основным и наиболее значимым параметром, характеризующим состояние зрительного анализатора.

В настоящее время принято выделять три основные степени, характеризующие центральное зрение: *minimum visibile* — наименьшее из видимого, *minimum separabile* — способность различить минимальные детали замеченного объекта и *minimum cognoscibile* — способность опознать объект в целом при наименьших размерах его деталей. Зрительное восприятие зависит не только от угловых размеров объектов, но и от опыта обследуемого и определяется целым рядом других характеристик его высшей нервной деятельности. Простейшим примером оценки ОЗ в режиме различения служит способность увидеть две точки, находящиеся друг от друга на расстоянии, равном их диаметру, как раздельные. Другим примером может быть способность различить чередующиеся черно-белые полосы минимальной ширины с предельного расстояния [1, 2].

Впервые математическая величина, характеризующая ОЗ, упоминается в 1674 г. в работе астронома R. Hooke, в которой он утверждал, что при нормальном зрении человек способен невооруженным глазом увидеть две звезды, расположенные под углом в 1 мин [2].

Таким образом, у большинства авторов основой для исследования ОЗ служило определение *minimum separabile*. С тех пор именно эту величину использовали для определения ОЗ [1].

В 1738 г. J. Jurin предпринял попытку исследовать ОЗ с помощью белых квадратов на черном фоне. Им было отмечено, что ОЗ зависит не только от толщины черты, но и от ее длины [3]. F. Donders впервые предложил использовать в таблицах оплотипы, в которых отношение ширины ножки к высоте всей буквы составляет 1:5. Несмотря на это, ширина букв в его таблицах могла быть произвольной, а очертания букв не во всех отделах имели толщину, равную 1 мин. Он совместно с H. Snellen предложил известную общую формулу для определения ОЗ, а именно: $V = d/D$, где V — ОЗ (vision acuity), D — расстояние, на котором элементы данного оплотипа видны под углом в 1 мин, а d — расстояние, на котором удастся распознать данный знак [4, 5].

Впервые стандартизованная методика измерения ОЗ была описана H. Snellen в 1867 г. [6, 7]. Он предложил таблицу (рис. 1), в которой содержались строки прописных букв, оплотипов; размер букв уменьшался от строки к строке в направлении сверху вниз. В качестве оплотипов им были использованы латинские буквы.

В России широкое распространение получила таблица Д.А. Сивцева и С.С. Головина, построен-

ная на основе таблицы Снеллена, которая была введена в практику в 1923 г. [8]. Данная таблица помимо буквенных оплотипов включала в себя также и оплотипы Ландольта (рис. 2).

Важным этапом в развитии визометрии явился предложенный в 1888 г. швейцарским офтальмологом E. Landolt оплотип в виде кольца с разрывом (рис. 3). В оплотипе Ландольта соотношение внешнего диаметра кольца к его ширине и к ширине разрыва составляет 5:1:1 [9]. Преимуществом данного оплотипа является то, что при его рассмотрении нивелируется фактор узнаваемости, присущий буквенным и цифровым оплотипам.

При проведении визометрии также крайне важным фактором является сложность контура оплотипов, как, например, буквы, построенные из элементов одинаковой угловой величины, но имеющие различные контуры. Это приводит к тому, что с предельного расстояния такие оплотипы распознаются исследуемым с различным удельным весом ошибочных ответов.

Таким образом, при составлении таблиц для визометрии оплотипы в идеале должны быть изогностичными. Типичными примерами изогностичных оплотипов являются кольца Ландольта, оплотипы Снеллена и Пфлюгера.

В офтальмологической литературе периодически появлялись статьи о создании новых таблиц, однако все они были построены по одному принципу и отличались

лишь используемыми шрифтами. Оплотипы в этих таблицах последовательно уменьшались и размер минимальных знаков характеризовал ОЗ, выражавшуюся в угловых градусах или в условных единицах [10]. Работы по созданию новых оплотипов

Рис. 1. Таблица Снеллена для исследования остроты зрения

Fig. 1. Snellen chart for vision acuity measurement

E	1	20/200
F P	2	20/100
T O Z	3	20/70
L P E D	4	20/50
P E C F D	5	20/40
E D F C Z P	6	20/30
F E L O P Z D	7	20/25
D E F F O T E C	8	20/20
L E F O D P C T	9	
F D F L T C E O	10	
F E L O C T D	11	

ведутся и по сей день, что говорит о том, что существующие оптоотипы и таблицы для их предъявления все еще далеки от совершенства [11–15].

В частности, широко применяемый и считающийся эталонным оптоотип Ландольта имеет ряд недостатков. Так, С. Ferree и G. Rand [16] отметили, что узнавание положения разрыва в кольце до того, как он становится отчетливо видимым, происходит из-за контрастной «неуравновешенности». Для устранения этого эффекта авторами было предложено «уравновешенное» кольцо, толщина которого неравномерна: в области, противоположной разрыву, толщина минимальна.

Схожий по принципу «уравновешивания» оптоотип предложили В.Б. Вейнберг и Н.А. Никольская [17] (рис. 4).

К недостаткам оптоотипа Ландольта также стоит отнести меридиональную неравномерность детали (разрыва) оптоотипа. Данная особенность является физической основой «феномена закругления углов» [1, 16, 18–20] (см. рис. 3). Суть данного феномена заключается в следующем. Разрыв в оптоотипе Ландольта представляет собой квадрат со сторонами (a) и (b), при этом его диагональ (c) является гипотенузой равнобедренного треугольника и равна $\frac{a}{\sin \alpha}$. Из этого следует, что диагональный размер разрыва превышает величину его сторон на $\sqrt{2}a^2 - a$, в процентном соотношении на 29,3 %.

По этой причине расположение разрыва в кольце Ландольта узнается по изменению общего контура объекта



Рис. 2. Таблица Сивцева — Головина
Fig. 2. Sivtzev — Golovin chart

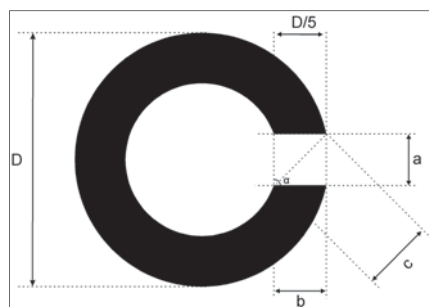


Рис. 3. Кольцо Ландольта
Fig. 3. Landolt ring

за счет истончения в области разрыва еще до того, как разрыв становится отчетливо видимым [1].

Вышеизложенное снижает объективность и точность визометрических исследований с использованием оптоотипов в виде кольца Ландольта.

Важно также отметить, что значительное влияние на результаты визометрических исследований оказывает принцип построения таблиц для исследования ОЗ.

Многие современные визометрические таблицы построены по десятичной системе, предложенной Ф. Моноуер [21]. В таблицах, построенных по принципу арифметической прогрессии, каждый ряд букв отличается от соседнего на 0,1 ОЗ. Таблица имеет 10 строк. Цифры ОЗ расположены на каждой строке с правой стороны в виде десятичной дроби. Определение ОЗ проводится по данной таблице с расстояния 5 м.

Принцип арифметической прогрессии заложен в основу большинства таблиц для визометрии. Однако таблицы, построенные по такому принципу, имеют ряд недостатков. Так, например, в случае ОЗ от 0,1 до 0,2 происходит увеличение размеров тест-объектов в 2 раза, а при переходе ОЗ от 0,5 к 0,6 — в 1,2 раза. В связи с этим использование данных таблиц значительно снижает чувствительность и точность метода визометрии.

В попытках усовершенствования методов визометрии I. Bailey и J. Lovie [22] предложили таблицы, в которых используется геометрическая прогрессия изменения размеров оптоотипов со знаменателем 1,26. В таблице этих авторов число букв в каждой строке — 5, при этом расстояние между краями букв в строке находится в зависимости от ширины букв, а расстояние между краями строк — от высоты букв. Уменьшение размеров букв в каждой последующей строке составляет 26 %, а через каждые 3 строчки размер оптоотипов уменьшается в 2 раза. В данной таблице ОЗ выражается в непривычных единицах logMAR (логарифм минимального угла разрешения).

С целью устранения вышеуказанных недостатков нами были предложены оптоотип и таблица для визометрических исследований. Суть наших предложений заключается в следующем.

Во-первых, нами разработан новый оптоотип, представляющий собой модифицированное кольцо Ландольта. Главной отличительной особенностью предложенного оптоотипа является наличие разрыва в виде круга, что позволяет устранить феномен «закругления углов» за счет меридиональной равномерности детали предъявляемого оптоотипа (рис. 5).

Оптоотип имеет следующую конфигурацию: диаметр D, ширина кольца и диаметр разрыва равны D/5. Так сохраняется оптимальное отношение элементов оптоотипа к его общему размеру [4, 15].

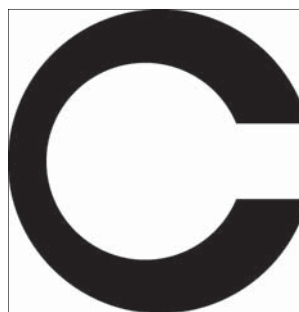


Рис. 4. Уравновешенное кольцо Вейнберга
Fig. 4. Veinbergs balanced ring

Данный оптоотип может применяться для визометрических исследований, как в клинической практике, так и для научно-исследовательских целей. В частности, наибольшее значение такое строение оптоотипа имеет для прецизионных визометрических исследований при астигма-

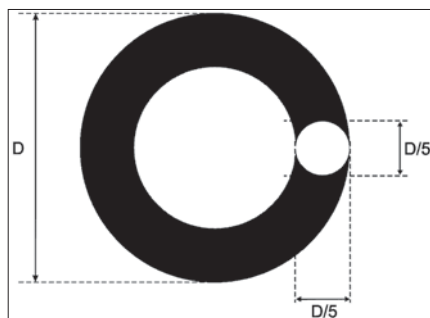


Рис. 5. Новый оптотип для визометрических исследований
Fig. 5. New optotype for vision acuity determination

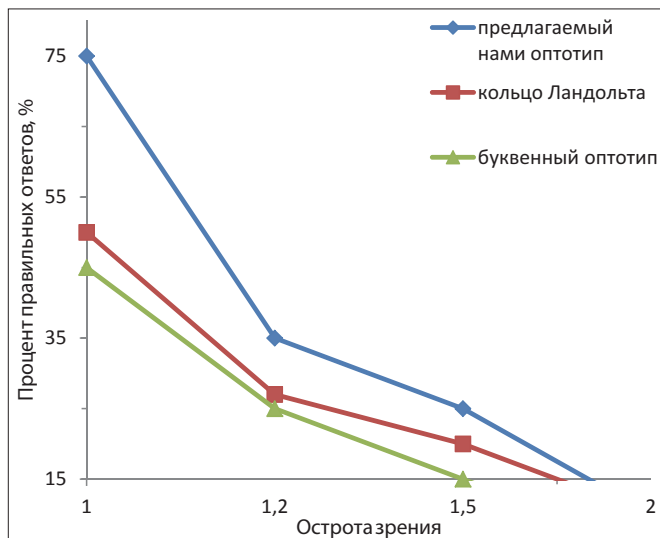


Рис. 7. Сравнительные психометрические кривые распознавания визометрических оптотипов

Fig. 7. Comparative psychometric curves isometrically recognition of the optotypes

тизме, так как в нем соблюдается принцип меридиональной равномерности детали оптотипа.

Во-вторых, нами предлагается таблица (рис. 6), построенная на основе принципа логарифмической прогрессии размеров оптотипов со знаменателем прогрессии 1,25, т. е. каждая последующая строка в 1,25 раза меньше предыдущей.

Для большей практичности эксплуатации и стандартизации условий освещенности таблица адаптирована для размещения в аппарате Рота. Использование этой таблицы позволяет проводить прецизионные исследования ОЗ от 0,05 до 2,28 со значительно меньшим шагом, чем стандартная таблица с арифметической прогрессией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для сравнительной оценки клинической эффективности известных визометрических оптотипов (буквенных, колец Ландольта) с предлагаемым оптотипом нами обследовано 56 пациентов в возрасте от 16 до 57 лет. Критерием включения в исследование явилась максимальная ОЗ = 1,0 и более.

При отборе пациентов и оценке результатов исследования применялось правило, согласно которому строка таблицы засчитывалась как прочтенная в том случае, если правильно были названы хотя бы 3 оптотипа из 5.

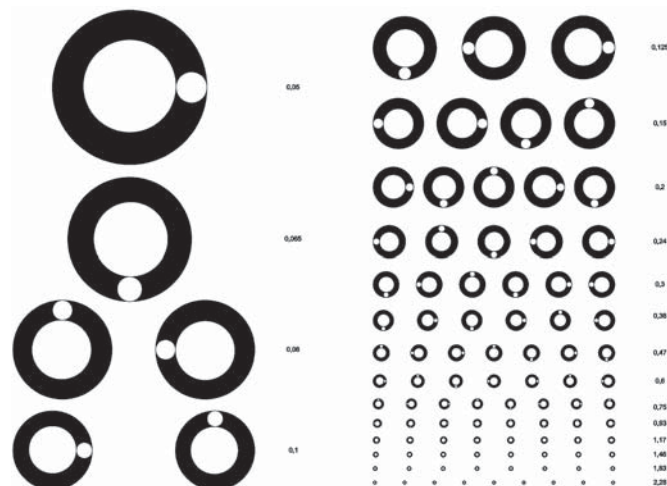


Рис. 6. Модифицированная таблица для визометрических исследований

Fig. 6. Modified chart for vision acuity determination

Всем пациентам исследовали ОЗ с использованием трех различных оптотипов: стандартных буквенных оптотипов по таблице Сивцева — Головина, колец Ландольта и предлагаемого нами оптотипа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основе регистрации процента правильных ответов нами были построены психометрические кривые для каждого из исследуемых оптотипов (рис. 7), где на оси абсцисс отображается величина ОЗ, а на оси ординат — процент правильных ответов.

Психофизиологическими исследованиями ряда авторов [23–27] было обнаружено, что взаимосвязь между вероятностью наблюдения оптотипа и размером оптотипа обычно описывается кумулятивной функцией распределения вероятности, гладкой синусоидальной функцией, которая является интегралом от нормальной функции распределения. Данную функцию называют психометрической.

Психометрическая кривая при использовании предложенного нами оптотипа превосходит кривые для колец Ландольта и буквенных оптотипов, поскольку он обладает меридиональной изометричностью как в целом, так и в деталях, в то время как кольцо Ландольта в целом является меридионально изометричным, но его деталь (разрыв) остается анизометричной.

Таким образом, предложенный нами оптотип может использоваться для прецизионных визометрических исследований как в клинических, так и в научно-исследовательских целях.

ВЫВОДЫ

1. Предложены новый оптотип и таблица для визометрических исследований.

2. Использование предложенного оптотипа и таблицы для визометрических исследований, построенной по принципу логарифмической прогрессии размеров оптотипов, позволяет значительно повысить достоверность оценки ОЗ, а расширенный диапазон величин оптотипов повышает чувствительность методики визометрии.

Литература/References

1. Волков В.В., Горбань А.Н., Джалишвили О.А. Клиническая визо- и рефрактометрия. Ленинград: Медицина; 1976.

- Volkov V.V., Gorban' A.N., Dzhalishvili O.A. Clinical vision and refractometry. Leningrad: Meditsina; 1976 (in Russian).
2. Daza de Valdes B. The use of eye glasses. 1623. In: Runge P.E., ed. History of Ophthalmology. Wayenborgh, Belgium. 2004; 11.
 3. Jurin J. An essay on distinct and indistinct vision. In: A complete system of optics in four books, viz. a popular, a mathematical, a mechanical, and a philosophical treatise. Cambridge: Published by the author; 1738: 115–71.
 4. Лещенко И.А. О системах и правилах определения остроты зрения. Вестник оптометрии. 2009; 3: 54–8.
Leshchenko I.A. On systems and rules for the determination of visual acuity. Vestnik optometrii. 2009; 3: 54–8 (in Russian).
 5. Donders F.C. On the anomalies of accommodation and refraction. London: New Sydenham Society; 1864.
 6. Colenbrander A. The historical evolution of visual acuity measurement. Vis. Impair. Res. 2008; 10: 57–66. <https://doi.org/10.1080/13882350802632401>
 7. Snellen H. Letterproeven tot Bepaling der Gezichtsscherpte. Utrecht, Weyers; 1867 (Dutch edition).
 8. Воронцов Е.А., Черноусов А.С. Классификация методов и средств определения остроты зрения. Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. 2006; 28: 75–83.
Vorontsov E.A., Chernousov A.S. Classification of methods and means for determining visual acuity. Nauchno-tekhnicheskii vestnik informatsionnykh tekhnologiy, mekhaniki i optiki. 2006; 28: 75–83 (in Russian).
 9. Landolt E. Bestimmung der Sehschärfe. In: Die Functionsprüfungen des Auges. Graefe-Saemisch Handbuch, 2nd edition; Leipzig; 1904.
 10. Bennett A.G. Ophthalmic test types. Br. J. Physiol. Optics. 1965; 22: 238–71.
 11. Sloan L.L. New test charts for the measurement of visual acuity at far and near distances. Am. J. Ophthalmol. 1959; 48: 807–13.
 12. Ferree C., Rand G. More nearly absolute method of testing and rating vision. Arch. Ophthalmol. 1940; 24 (2): 292–315.
 13. Jonkers G.H. A new optotype chart. Ophthalmologica. 1975; 171: 380–1. <https://doi.org/10.1159/000307553>
 14. Ferris F.L., Kassov A., Bresnick G.H., Bailey I.L. New visual acuity charts for clinical research. Am. J. Ophthalmol. 1982; 94: 91–6.
 15. Taylor H.R. Applying new design principles to the construction of an Illiterate E chart. Am. J. Optom. Physiol. Optics. 1978; 55: 348–51.
 16. Ferree C., Rand G. The testing of visual acuity. Factors in the sensitive use of the test for the detection of errors of refraction. Am. J. Optom. 1934; 17 (1 Jan.): 29–36. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(34\)92090-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(34)92090-0)
 17. Вейнберг В.Б., Никольская Н.А. Таблицы для измерения остроты зрения. Проблемы физиологической оптики, изд. 8. Москва: Издательство АН СССР; 1951: 329–52.
Vejnberg V.B., Nikol'skaja N.A. Tables for determining visual acuity. Problemy fiziologicheskoy optiki, izd. 8. Moscow: Izdatel'stvo AN SSSR; 1951: 329–52 (in Russian).
 18. Westheimer G. Optotype recognition under degradation: comparison of size, contrast, blur, noise and contour perturbation effects. Clin. Exp. Optom. 2016; 99: 66–72. doi: 10.1111/sco.12293
 19. Алиев А.-Г.Д., Исмаилов М.И. Исследование феномена псевдоаккомодации при интраокулярной коррекции афакии. Офтальмохирургия. 1999; 4: 38–42.
Aliiev A.-G.D., Ismailov M.I. Investigation of the phenomenon of pseudo-accommodation for intraocular correction of aphakia. Oftal'mokhirurgiya. 1999; 4: 38–42 (in Russian).
 20. Sergienko N.M., Aliyev A.-H.D. Correcting astigmatism. Optom. Vis. Sci. 1989; 66 (3): 167–9.
 21. Monoyer F. Echelle typographique décimale pour mesurer l'acuit visuelle. Gaz. Med. Paris. 1875; 21: 258.
 22. Bailey I.L., Lovie J.E. New design principles for visual acuity letter charts. Am. J. Optom. Physiol. Opt. 1976; 53: 740.
 23. Проскурина О.В., Розенблюм Ю.З., Бершанский М.И. Таблица для исследования остроты зрения у детей. Вестник офтальмологии. 1998; 3: 43–5.
Proskurina O.V., Rozenblum Yu.Z., Bershanskiy M.I. Chart for the study of visual acuity in children. Vestnik oftal'mologii. 1998; 3: 43–5 (in Russian).
 24. Alexander K., Xie W., Derlacki D. Visual acuity and contrast sensitivity for individual sloan letters. Vision Res. 1997; 37 (6 Mar.): 813–9. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(96\)00190-3](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(96)00190-3)
 25. Tokutake T., Mita N., Kawamoto K.-I., et al. Relation between visual acuity and slope of psychometric function in young adults. i-Perception. 2011; 2: 308–8. doi: 10.1068/ic308
 26. Simpson T. Vision thresholds from psychometric analyses: alternatives to Probit analysis. Optom. Vis. Sci. 1995; 72: 371–7. doi: 10.1097/00006324-199506000-00004
 27. Schulze-Bonsel K., Felgen N., Burau H., Hansen L., Bach M. Visual acuities “hand motion” and “counting fingers” can be quantified with the freiburg visual acuity test. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006; 47 (3 Mar.): 1236–40. doi: 10.1167/iov.05-0981

Поступила: 27.05.2019

Переработана: 19.07.2019

Принята к печати: 27.08.2019

Originally received: 27.05.2019

Final revision: 19.07.2019

Accepted: 27.08.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ГБОУ ВПО «Дагестанский государственный медицинский университет», пл. Ленина, д. 1, г. Махачкала, 367000, Российская Федерация, Республика Дагестан
Абдул-Гамид Давудович Алиев, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой глазных болезней № 1
ГБУНКО «Дагестанский центр микрохирургии глаза», ул. Набережная, д. 12, г. Каспийск, 368300, Российская Федерация, Республика Дагестан

Ахмед Абдул-Гамидович Алиев, канд. мед. наук, заместитель директора по научно-исследовательской работе

Муса Муртазалиевич Нурудинов, врач-офтальмолог отделения новых технологий и витреоретинальной хирургии

Для контактов: Муса Муртазалиевич Нурудинов, musail1988@gmail.com

Chair of ophthalmology, Daghestan State Medical University, 1, Ploshchad Lenina, Makhachkala, 367000, Russia

Abdul-Gamid D. Aliev, Dr. of Med. Sci., Professor, Head of Chair of Ophthalmology № 1

Daghestan Center of Eye microsurgery, 12, Naberezhnaya St., Kaspiysk, 368300, Russia

Akhmed A.-G. Aliev, Cand. of Med. Sci., deputy director for science

Musa M. Nurudinov, ophthalmologist, department of vitreoretinal surgery and new technologies

Contact information: Musa M. Nurudinov, musail1988@gmail.com



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-13-18>

Оценка состояния слезного комплекса у пациентов с синдромом сухого глаза в процессе лечения

Ф.А. Бахритдинова¹, Э.Н. Билалов¹, Б.А. Оралов¹, С.Ш. Миррахимова², Ж.О. Сафаров²,
О.И. Орипов¹, И.Ф. Набиева³

¹ Ташкентская медицинская академия, ул. Фароби, д. 2, Ташкент, 100109, Узбекистан

² Самаркандский государственный медицинский институт, ул. А. Темура, д. 18, Самарканд, 140100, Узбекистан

³ РСНПМЦ эндокринологии, просп. Мирзо Улугбека, д. 56, Ташкент, 100056, Узбекистан

Цель работы — оценить информативность современных методов визуализации дефектов в протоках мейбомиевых желез (МЖ) и определить время разрыва слезной пленки (ВРСП) у пациентов с синдромом вторичного сухого глаза (СВСГ) аллергического происхождения в процессе лечения. **Материал и методы.** Обследовано 66 пациентов в возрасте $38,0 \pm 1,5$ года с СВСГ после аллергического конъюнктивита. Пациенты разделены на 2 группы в зависимости от получаемой терапии. В основной группе пациенты ($n = 33$) в качестве слезозаместительной терапии использовали отечественные глазные капли Офталърон в течение 20 дней по 2 капли 2 раза в сутки. Пациенты группы сравнения ($n = 33$) использовали глазные капли СуперОптик ГидроБаланс в течение 20 дней по 2 капли 2 раза в сутки. Группа контроля состояла из 25 здоровых лиц без патологии органа зрения. Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее определение слезопродукции тестами Ширмера I и II времени разрыва слезной пленки (ВРСП) в режиме TFBUT с мейбографией на автоматическом рефрактометре HRK-9000A (Huvitz, Корея). **Результаты.** В обеих группах с СВСГ наблюдалось достоверное снижение OSDI (Ocular Surface Disease Index) в процессе лечения ($p \leq 0,05$), что соответствовало слабой выраженности его симптомов, преобладали морфофункциональные изменения МЖ II и I стадий заболевания. Наиболее значимая динамика наблюдалась в показателях ВРСП, которые были значительно ниже, чем аналогичные показатели у лиц контрольной группы. **Заключение.** Специальные режимы авторефрактометра HRK-9000 дают возможность получить объективную информацию о состоянии слезной пленки и качественное видеоизображение МЖ, что позволяет расширить возможности комплексной диагностики различных форм синдрома сухого глаза.

Ключевые слова: синдром сухого глаза; вторичный синдром сухого глаза; мейбография; время разрыва слезной пленки

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Бахритдинова Ф.А., Билалов Э.Н., Оралов Б.А., Миррахимова С.Ш., Сафаров Ж.О., Орипов О.И., Набиева И.Ф. Оценка состояния слезного комплекса у пациентов с синдромом сухого глаза в процессе лечения. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (4): 13–8. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-13-18

The assessment of lacrimal film condition in patients with dry eye syndrome during therapy

Fazilat A. Bakhritdinova¹, Erkin N. Bilalov¹, Behruz A. Oralov¹, Saida Sh. Mirrakhimova², Jahongir O. Safarov², Okilhon I. Oripov¹, Iroda F. Nabiyeva³

¹ Tashkent medical academy, 2, Faroby St., Tashkent, 100109, Uzbekistan

² Samarkand State Medical Institute, 18, A. Temur St., 140100, Samarkand, Uzbekistan

³ Endocrinology Medical Center, 56, Prospekt Mirzo Ulugbeka, Tashkent, 100056, Uzbekistan
okil.oripov@mail.ru

Purpose. To evaluate the efficiency of modern imaging methods of meibomian gland ducts and determine the tear film break-up time (TFBUT) during therapy in patients with the secondary dry eye syndrome (SDES) of allergic etiology. **Material and methods.** 66 patients aged 38.0 ± 1.5 with SDES after allergic conjunctivitis were examined. The patients were divided into 2 groups depending on the therapy administered. The main group ($n = 33$) received Oftalron as tear replacement therapy for 20 days, 2 drops, 2 times a day. The patients of the comparison group ($n = 33$) used Super Optic HydroBalance for 20 days, 2 drops 2 times a day. The control group consisted of 25 healthy subjects without eye pathology. All subjects underwent Schirmer's tests I and II, as well as TFBUT and meibography on an automatic refractometer HRK-9000A (Huvitz, Korea). **Results.** In both SDES groups, a significant decrease of the OSDI (Ocular Surface Disease Index) in the treatment process was observed ($p \leq 0.05$), which corresponded to low intensity of SDES symptoms. In both groups morphofunctional changes of meibomian glands of 1 and 2 stages prevailed. The most significant dynamics was observed in TFBUT results, they were significantly lower in comparison with the similar indexes in the patients of the control group. **Conclusion.** Specific modes of autorefractometer HRK-9000A allow receiving objective information about the condition of the tear film and high-quality imaging of meibomian glands, which allow expanding possibilities of complex diagnostics of various forms of DES.

Keywords: dry eye syndrome; secondary dry eye syndrome; meibography; tear film break-up time

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.

For citation: Bakhritdinova F.A., Bilalov E.N., Oralov B.A., Mirrakhimova S.Sh., Safarov J.O., Oripov O.I., Nabiyeva I.F. The assessment of lacrimal film condition in patients with dry eye syndrome during therapy. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (4): 13–8 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-13-18

Синдром сухого глаза (ССГ) является заболеванием, сопровождающимся дискомфортом, связанным с повреждением поверхностных структур глаза, вследствие нарушения стабильности прероговичной слезной пленки. Наиболее частой причиной ССГ является нарушение слезопродукции и формирования слезной пленки (СП), что влечет за собой чрезмерно быстрое испарение слезы с поверхности роговицы и/или преждевременный разрыв СП [1]. ССГ является одной из наиболее распространенных в мире глазных патологий, в частности в США, по разным данным, им страдает от 10 до 50 % населения, в России данный показатель составляет около 19 %, в Узбекистане — 24 % [2]. Симптомы ССГ развиваются и при аллергических полинозных заболеваниях глаз, распространенность которых, по данным ВОЗ, составляет 20–25 %, протекает сезонно, в период цветения трав,

деревьев и кустарников [3]. Одним из симптомов сезонных аллергических конъюнктивитов является нарушение слезообразования и, как следствие, повреждение рефлекторного взаимодействия элементов слезного комплекса и развитие явлений синдрома вторичного сухого глаза (СВСГ) [4]. Часто глазные проявления и выраженность симптомов не коррелируют между собой, но их комплексная оценка важна в диагностике и определении тактики лечения СВСГ. С целью диагностики, объективной оценки симптомов и результатов проводимого лечения было разработано множество опросников, используемых в клинической практике [5].

В настоящее время не существует золотого стандарта диагностики СВСГ, связанного с дисфункцией мейбомиевых желез (ДМЖ), и при наличии диагностических возможностей могут использоваться

тесты, определяющие состояние каждого из компонентов слезы. Липидный компонент может быть оценен путем исследования мейбомиевых желез (МЖ) и их протоков [6, 7]. Водянистый компонент оценивают путем иммуноферментного анализа с целью определения в слезной жидкости таких веществ, как лизоцим и лактоферрин. Стабильность СП определяется путем регистрации продолжительности времени разрыва СП (ВРСП); определения симптоматического времени разрыва СП (СВРСП); компрессионной пробы, которая предполагает выдавливание секрета из устьев протоков МЖ при их компрессии [8]. Кроме того, дефицит липидов, возникший как следствие ДМЖ, приводит к повышенному испарению водной фазы слезы, поэтому для определения тяжести процесса проводят тест Ширмера и биометрию слезного мениска [9].

Тем не менее результаты перечисленных методик не всегда дают достаточную информацию или для их реализации требуется дополнительное оборудование и программы. С учетом возросшей потребности в качественном изучении морфофункционального состояния МЖ возникает необходимость в освоении новых методик диагностики СВСГ, позволяющих мониторировать эффективность комплексной терапии с включением слезозаместительной терапии [10]. Для скрининговой диагностики дефектов МЖ и их визуализации нами адаптирована немидриатическая фундус-камера TOPCON TRC-NW300 и разработана методика мейбоскопии, позволяющая получить качественное изображение МЖ.

С целью скринингового обследования населения в рамках пилотного проекта «Инновационная диагностика в офтальмологии» офтальмологической клинике Ташкентской медицинской академии компанией Nuvitz (Корея) предложен автоматический рефрактокератометр HRK-9000. В интерфейсе последнего существует ряд режимов, позволяющих проводить диагностику различной патологии органа зрения и его вспомогательного аппарата, в том числе режим измерений TFBUT (tear film break-up time), где определяется ВРСП, и режим мейбографии.

ЦЕЛЬЮ исследования явилась оценка информативности современных методов визуализации ДМЖ и определение ВРСП у пациентов с СВСГ аллергического происхождения в процессе лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено скрининговое обследование путем анкетирования 540 пациентов с использованием опросника Ocular Surface Disease Index (OSDI) [4]. Выявлено 66 пациентов с аллергическими конъюнктивитами с СВСГ в возрасте $38,0 \pm 1,5$ года, из них 44 (66,7 %) женщины и 22 (33,3 %) мужчины. Пациенты с СВСГ были разделены на 2 группы в зависимости от получаемой терапии. Пациенты основной группы ($n = 33$) в качестве слезозаместительной терапии использовали отечественные глазные капли

Офталърон (изотонический буферный водный раствор, гиалуронат натрия 0,1 %, ЭДТА 0,1 %, полигексанид 0,0001%) в течение 20 дней по 2 капли 2 раза в сутки. Пациенты группы сравнения ($n = 33$) использовали глазные капли СуперОптик Гидро-Баланс (натрия гиалуронат, натрия хлорид, натрия гидрофосфат, натрия дигидрофосфата дигидрат, натрия перборат гидратированный, 25 % раствор гептанатриевой соли диэтилентриамин-пента-метилефосфоновой кислоты) в течение 20 дней по 2 капли 2 раза в сутки. Лечение в обеих группах проводилось на фоне базовой противоаллергической терапии [6]. Группу контроля составили 25 здоровых лиц без патологии органа зрения.

Всем пациентам с СВСГ до и после лечения проводили комплексное обследование, включающее определение слезопродукции с помощью теста Ширмера I и II и ВРСП в режиме TFBUT с мейбографией на авторефрактокератометре HRK-9000A (Nuvitz, Корея).

Для исследования в режиме TFBUT использовались флюоресцентные полоски Fluoro Touch (Madhu Instruments, Индия). Оценивали (путем автоматического определения) время проявления сухих участков вследствие испарения и растекания слезы. Мейбография проводилась в специальном режиме, обеспечивающем отчетливый контраст протоков желез на фоне конъюнктивы, что позволяло визуализировать состояние МЖ. Однако в данном режиме алгоритм количественной оценки состояния МЖ производителями оборудования изначально не задан, в связи с чем мы воспользовались критериями Pult и Riede-Pult [9], что дало возможность не только диагностировать, но и определить стадию изменений МЖ. Авторы выделяют 5 стадий поражения МЖ по доле выпавших желез: стадия 0 — без изменений; стадия I — < 25 %; стадия II — 25–50 %; стадия III — 51–75 %; стадия IV — > 75 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анкетирования по опроснику Ocular Surface Disease Index показали, что среднее значение OSDI составило 83,5. Согласно шкале оценки OSDI, в среднем у обследованных пациентов выраженность симптомов ССГ оказалась высокой. Повторное анкетирование после лечения показало снижение степени субъективных симптомов ССГ у пациентов обеих исследуемых групп: отмечено достоверное снижение OSDI до $24,5 \pm 1,5$ и $24,5 \pm 1,9$ соответственно ($p \leq 0,05$), что соответствует слабой выраженности симптомов ССГ.

Результаты тестов Ширмера I и II свидетельствуют о том, что показатели базальной и рефлекторной слезопродукции в обеих исследуемых группах находятся в диапазоне нормы: 10–25 мм / 5 мин и 15–30 мм / 5 мин соответственно и не претерпели статистически значимых изменений после лечения. У пациентов основной группы показатель базальной

секреции слезы, который составлял $8,1 \pm 1,1$ мм / 5 мин в обеих группах, незначительно повысился до $8,7 \pm 0,9$ мм / 5 мин. У пациентов группы сравнения этот показатель также несколько увеличился и составил $8,9 \pm 1,2$ мм / 5 мин. Показатели рефлекторной слезопродукции, составлявшей до лечения $11,7 \pm 0,5$ мм / 5 мин, после него практически не изменились и составляли $11,5 \pm 0,6$ и $12,3 \pm 1,5$ мм / 5 мин соответственно.

На мейбографии в группе контроля визуализируются четкие контуры выводных протоков МЖ, отмечено отсутствие обрывов и деформаций желез на всем протяжении и их отчетливое контрастирование при включении специального фильтра (рис. 1). При этом у пациентов с СВСГ выявлены признаки поражения желез на морфофункциональном уровне, они представлены прерыванием, полным выпадением и/или атрофией протоков на различном протяжении. Контуры желез в режиме контрастирования нечеткие, размер протоков значительно варьирует на всем протяжении, рисунок рельефа протоков неровный с участками полного запустевания (рис. 2–4).

Распределение пациентов с СВСГ по группам в зависимости от тяжести заболевания было однородно. В обеих группах преобладают морфофункциональные

изменения МЖ — II и I стадий заболевания (табл. 1). По данным авторов, следствием морфологических дефектов СП является нарушение выработки липидов МЖ, и в этом случае лечение должно быть направлено на восстановление липидного слоя СП, полноценное формирование которого невозможно в условиях нарушения морфофункционального состояния МЖ [9, 10]. Таким образом, по нашим данным, предлагаемая методика мейбографии выявляет значительные дефекты МЖ при СВСГ, что и является причинным фактором несостоятельности липидного слоя СП, количественным показателем которой является ВРСП.

Наиболее значимое сокращение ВРСП определено у пациентов с СВСГ, составившее $8,30 \pm 0,45$ с в обеих группах ($p < 0,05$), что значительно ниже, чем аналогичный показатель контрольной группы. Полученные количественные показатели снижения ВРСП значимо коррелируют с данными мейбографии. Повторные исследования в режиме TFBUT после лечения показали, что ВРСП статистически достоверно увеличилось до $11,3 \pm 0,3$ и $11,5 \pm 0,6$ с соответственно (табл. 2).

Как и ожидалось, несмотря на положительную динамику увеличения ВРСП и снижение степени субъективных симптомов, показатели базальной и

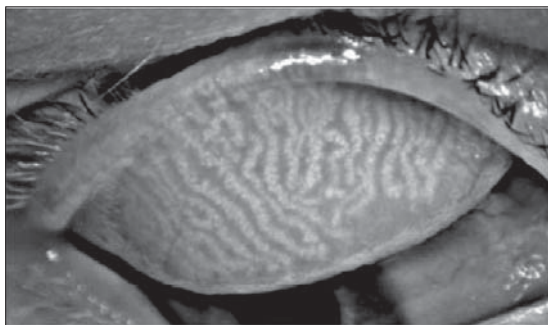


Рис. 1. Мейбография пациента контрольной группы: все выводные протоки верхнего века четко визуализируются, нет признаков их прерывания

Fig. 1. Meibography of the patient of control group: all upper eyelid ducts are visualized clearly without any signs of interruption

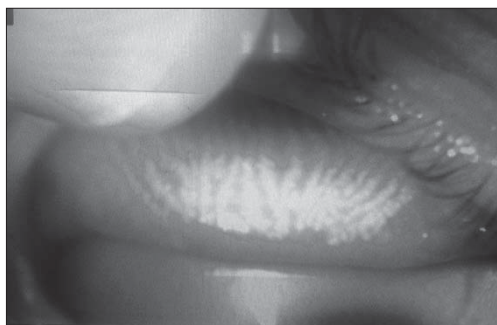


Рис. 2. Мейбография пациента основной группы: определяется прерывание в 18–20 % протоков (стадия I)

Fig. 2. Meibography of the patient of main group: 18–20 % of ducts are interrupted (stage I)

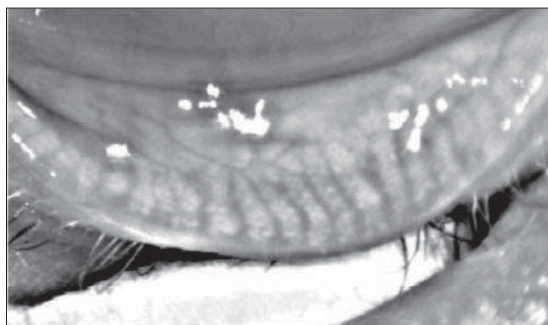


Рис. 3. Мейбография пациента основной группы: определяется прерывание 25–30 % выводных протоков, контуры претерпели грубые изменения (стадия II)

Fig. 3. Meibography of the patient of main group: 25–30 % of ducts are interrupted, contours are significantly changed (stage II)



Рис. 4. Мейбография пациента основной группы: определяются признаки атрофии 40–50 % протоков (стадия III)

Fig. 4. Meibography of the patient of main group: signs of the atrophy of 40–50% of ducts are noted (stage III)

Таблица 1. Распределение пациентов в группах в зависимости от стадии поражения МЖ
Table 1. Distribution of patients in study groups according to degree of Meibomian glands (MG) damage

Группа Group	Стадия поражения МЖ Degree of MG damage				
	0	I	II	III	IV
Основная Main n = 33	1 (3 %)	12 (36,4 %)	18 (54,6 %)	2 (6 %)	—
Сравнения Comparison n = 33	2 (6 %)	13 (39,4 %)	17 (51,6 %)	1 (3 %)	—
Контроль Control n = 25	25 (100 %)	—	—	—	—

Примечание. n — число пациентов.

Note. n — number of patients.

Таблица 2. Показатели слезопродукции и состояние слезной пленки до и после лечения
Table 2. Indexes of tear secretion and tear film condition before and after therapy

Показатели Indexes	Основная группа Main group n = 33		Группа сравнения Comparison group n = 33		Группа контроля Control group n = 25
	до лечения before therapy	после лечения after therapy	до лечения before therapy	после лечения after therapy	
OSDI	83,5 ± 1,5* Сильная High	24,5 ± 1,5** Слабая Low	83,5 ± 1,5* Сильная High	24,5 ± 1,9** Слабая Low	10,4 ± 1,2
Базальная слезопродукция, мм / 5 мин Basic tear secretion, mm / 5 min	8,1 ± 1,1*	8,7 ± 0,9	8,1 ± 1,1*	8,9 ± 1,2	14,5 ± 1,1
Рефлекторная слезопродукция, мм / 5 мин Reflex tear secretion, m / 5 min	11,7 ± 0,5*	11,5 ± 0,6	11,7 ± 0,5*	12,3 ± 1,5	18,3 ± 0,9
ВРСП, с TFBUT, s	8,30 ± 0,45*	11,3 ± 0,3**	8,30 ± 0,45*	11,5 ± 0,6**	11,5 ± 0,5

Примечание. * — различия с показателями группы контроля статистически значимы, $p < 0,05$; ** — различия с показателем до лечения статистически значимы, $p < 0,05$; n — число пациентов.

Note. * — the difference with the parameter of the control group is statistically significant, $p < 0,05$; ** — the difference with the parameter before therapy is statistically significant, $p < 0,05$; n — number of patients.

суммарной слезопродукции, так же, как и картина мейбографии, не претерпели значимых изменений в результате лечения. Глазные капли, являющиеся искусственными заменителями слезы, использованные в процессе лечения, способствуют лишь усилению прочности СП и снижению субъективных симптомов ССГ, о чем свидетельствует значимая динамика ВРСП, коррелирующая с данными анкетирования по опроснику OSDI. Сравнительный анализ эффективности лечения препаратами искусственной слезы пациентов с аллергическими конъюнктивитами показал, что препарат отечественного производства Офталморон по клинической эффективности практически аналогичен зарубежному аналогу.

ВЫВОДЫ

1. Специальный режим определения TFBUT и мейбография с помощью автоматического рефрактокератометра HRK-9000 позволяют получить объективную информацию о состоянии СП и качественное видеоизображение МЖ, позволяющие расширить диагностические возможности комплексной диагностики ССГ.

2. Показатель ВРСП, коррелирующий с данными визуализации морфофункционального состояния МЖ и субъективными симптомами СВСГ, является надежным и достоверным индикатором оценки эффективности лечения.

3. Офталморон — эффективный препарат из группы искусственных заменителей слезы, способствует стабилизации структурных компонентов СП при СВСГ и не уступает по клинической эффективности зарубежному аналогу.

Литература/References

1. Янченко С.В. Возрастная форма «сухого глаза»: заболеваемость, факторы риска. Фундаментальные исследования. 2010; 9: 7–13.
Yanchenko S.V. Age related form of dry eye syndrome: morbidity, contribution factors. Fundamental'nye issledovaniya. 2010; 9: 7–13 (in Russian).
2. Полунина Е.В. Синдром сухого глаза в офтальмологической практике. Лечащий врач. 2004; 7: 54–7.
Polunina E.V. Dry eye syndrome in ophthalmological practice. Lechashchiy vrach. 2004; 7: 54–7 (in Russian).
3. Майчук Д.Ю. Современные возможности терапевтического лечения аллергических конъюнктивитов. Офтальмология. 2014; 11 (2): 19–26.
Maychuk D.Yu. Modern possibilities of the therapy of allergic conjunctivitis. Oftal'mologiya. 2014; 11 (2): 19–26 (in Russian).

4. Майчук Д.Ю., Чилингарян Л.Б., Пронкин И.А. Слезозаместительная терапия при аллергических состояниях глаз. Офтальмология. 2012; 9 (2): 72–6.
Maychuk D.Yu., Chilingarjan. B., Pronin I.A. Tear substitute therapy for allergic eye diseases. *Oftal'mologiya*. 2012; 9 (2): 72–6 (in Russian).
5. Isreb M.A., Greiner J.V., Corb D.R., et al. Correlation of lipid layer thickness measurements with fluorescein tear film breakup time and Schirmer test. *Eye*. 2003; 17: 79–83.
6. Трубилин В.Н., Полунина Е.Г., Маркова Е.Ю. Методы скрининговой диагностики дисфункции мейбомиевых желез. Офтальмология. 2016; 13 (4): 235–40.
Trubilin V.N., Polunina E.G., Markova E.Yu. Screening methods of meibomian glands dysfunction diagnostics. *Oftal'mologiya*. 2016; 13 (4): 235–40 (in Russian).
7. Nichols K.K., Foulks G.N., Bron A.J., et al. The International workshop on meibomian gland dysfunction: executive summary. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2011; 54 (2): 1922–9. doi:10.1167/iov.10-6997a
8. Pult H., Nichols J.J. A Review of meibography. *Optom. Vis. Sci*. May 2012; 89 (5): 760–9. doi: 10.1097/OPX.0b013e3182512ac1
9. Pult H., Riede-Pult B.H. Non-contact meibography: keep it simple but effective. *Cont. Lens Anterior Eye*. 2012 Apr; 35 (2): 77–80. doi: 10.1016/j.clae.2011.08.003
10. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Астахов Ю.С. и др. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. Руководство для практикующих врачей. Москва: «Литера»; 2006.
Egorov E.A., Alekseev V.N., Astakhov Yu.S., et al. Efficient pharmacological therapy in ophthalmology. Guideline for practitioners. Moscow: Litera; 2006 (in Russian).

Поступила: 27.05.2019

Переработана: 11.07.2019

Принята к печати: 27.08.2019

Originally received: 27.05.2019

Final revision: 11.07.2019

Accepted: 27.08.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ташкентская медицинская академия, ул. Фароби, д. 2, Ташкент, 100109, Узбекистан

Фазилят Арифовна Бахритдинова, д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии

Эркин Назимович Билалов, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии

Бехруз Абдукаримович Оралов, ассистент кафедры офтальмологии

Окилхон Ильясович Орипов, магистрант кафедры офтальмологии

Самаркандский государственный медицинский институт, ул. А. Темура, д. 18, Самарканд, 140100, Узбекистан

Саида Шухратовна Миррахимова, д-р мед. наук, доцент кафедры глазных болезней

Жахонгир Орипович Сафаров, ассистент кафедры глазных болезней

РСНПМЦ эндокринологии, просп. Мирзо Улугбека, д. 56, Ташкент, 100056, Узбекистан

Ирода Фазиловна Набиева, соискатель

Для контактов: Окил Ильясович Орипов, okil.oripov@mail.ru

Tashkent medical academy, 2, Faroby St., Tashkent, 100109, Uzbekistan

Fazilat A. Bakhritdinova, Dr. of Med. Sci., Professor, chair of ophthalmology

Erkin N. Bilalov, Dr. of Med. Sci., Professor, head, department of ophthalmology

Behruz A. Oralov, assistant, department of ophthalmology

Okilhon I. Oripov, master student, department of ophthalmology

Samarkand State Medical Institute, 18, A. Temur St., 140100, Samarkand, Uzbekistan

Saida Sh. Mirrakhimova, Dr. of Med. Sci., department of eye diseases

Jahongir O. Safarov, assistant, department of eye diseases

Endocrinology Medical Center, 56, Prospekt Mirzo Ulugbeka, Tashkent, 100056, Uzbekistan

Iroda F. Nabiyeva, PhD student

Contact information: Okilhon I. Oripov, okil.oripov@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-19-27>



Изучение зависимости прогрессирования ретинопатии недоношенных от сезонной солнечной активности. Предварительные результаты

А.Н. Епихин¹, Ю.Н. Епихина¹, О.А. Ушникова², А.Н. Ушников²

¹ ФГБУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, пер. Нахичеванский, д. 29, Ростов-на-Дону, 344022, Россия

² ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница», ул. 339-й Стрелковой Дивизии, д. 14, Ростов-на-Дону, 344015, Россия

Цель работы — изучить влияние яркого солнечного света на незрелую сетчатку недоношенного ребенка в различные сезонные периоды в зависимости от проявления солнечной активности. **Материал и методы.** Для проведения исследования отобраны две группы недоношенных детей: 32 ребенка (64 глаза) в 2016 г. и 50 детей (100 глаз) в 2017 г. Обследование детей проводилось с помощью ретинальной камеры (RetCamShuttle, США) на 3–4-й неделе после рождения. В пороговых стадиях применялась бинокулярная офтальмоскопия. При выявлении пороговых стадий ретинопатии недоношенных (РН) проводилась лазерная коагуляция сетчатки («АЛОД 01», «Алком медика», Россия). **Результаты.** Наибольшее количество случаев РН с наибольшим числом оперативных вмешательств, а также их неблагоприятных исходов, потребовавших витреоретинальной хирургии, выявлено во втором сезонном периоде (май — август), в котором наблюдалась наибольшая солнечная активность. Число случаев РН, выявленное в этом сезонном периоде в 2016 г., составило 59 %, что сопоставимо с соответствующим показателем 2017 г. — 61,1 %. **Заключение.** Усиление солнечной активности и удлинение этого периода повышает риск развития РН; для его снижения необходима защита глаз новорожденного от негативного влияния как дневного, так и искусственного света, в том числе излучаемого диагностической аппаратурой.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных; методы профилактики

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Епихин А.Н., Епихина Ю.Н., Ушникова О.А., Ушников А.Н. Изучение зависимости прогрессирования ретинопатии недоношенных от сезонной солнечной активности. Предварительные результаты. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (4): 19–27. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-19-27

On the impact of seasonal solar activity on the progression of retinopathy of prematurity: preliminary research results

Aleksander N. Epikhin¹, Julia N. Epikhina¹, Olga A. Ushnikova², Alexander N. Ushnikov²

¹ Rostov State Medical University, 29, Nakhichevsky Per., Rostov-on-Don, 344022, Russia

² Rostov Regional children's clinical hospital, 14, 339th Strelkovoj divizii St., Rostov-on-Don, 344015, Russia

Purpose. To study the effect of bright sunlight on immature retina of a premature baby at different periods of solar activity. **Material and methods.** The study involved two groups of premature babies: 32 babies (64 eyes) in 2016 and 50 babies (100 eyes) in 2017. Both groups were tested using a retinal camera (RetCam Shuttle, USA) on the 3rd or 4th week after birth. In cases of threshold stages of retinopathy of prematurity (ROP) binocular ophthalmoscopy were performed. In such cases, laser coagulation of the retina was performed using "ALOD 01" (ALCOM Medica, Russia). **Results.** The greatest number of ROP with the greatest number of surgical interventions and adverse outcomes that required vitreoretinal surgery were revealed in the second seasonal period (May — August), which experienced the highest solar activity. In 2016, the amount of ROP cases diagnosed in this period amounted to 59 %, which is comparable with the corresponding amount revealed in 2017 (61.1 %). **Conclusions.** Stronger solar activity and its longer periods increase the risk of ROP; consequently, to prevent this pathology, the eyes of the newborn should be protected from the negative effects of daylight and artificial light, including that emitted by diagnostic equipment.

Keywords: retinopathy of prematurity; methods of prevention

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Epikhin A.N., Epikhina U.N., Ushnikova O.A., Ushnikov A.N. On the impact of seasonal solar activity on the progression of retinopathy of prematurity: preliminary research results. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (4): 19–27 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-19-27

В условиях снижения рождаемости особое значение приобретает состояние здоровья новорожденных, особенно недоношенных детей. Ретинопатия недоношенных (РН) — тяжелое вазопролиферативное заболевание, поражающее незрелую сосудистую систему сетчатки недоношенных детей. На сегодняшний день это одна из главных причин необратимой потери зрения у детей раннего возраста. В то же время детская слепота, по мнению экспертов ВОЗ, в 40 % случаев может быть предотвращена [1–3].

Несмотря на то, что в развитых странах частота и тяжесть РН снизилась, в России эти показатели резко увеличились, поэтому ведущие российские офтальмологи и организаторы здравоохранения отмечают «эпидемию» РН [1–3]. Это связано с улучшением методов интенсивного перинатального ухода и расширением границ жизнеспособности новорожденных с экстремально низкой массой тела, а также с тем, что с 2012 г. здравоохранение Российской Федерации перешло на международные стандарты выхаживания новорожденных детей (масса тела при рождении от 500 г, гестационный возраст от 22 нед). Именно эти дети составляют группу высокого риска развития тяжелых

форм РН [2–3]. В среднем РН возникает у 20 % всех недоношенных детей, у 5 % изменения приводят к развитию необратимой слепоты. Частота инвалидизации среди недоношенных детей в 22 раза выше, чем у детей, рожденных в срок [4]. Эти дети в последующем в значительной мере пополняют контингент инвалидов по зрению с раннего возраста, что требует огромных финансовых затрат государства и семьи на содержание ребенка-инвалида, снижает качество жизни ребенка и семьи, приводя к социальной изоляции. Несмотря на то, что диагностикой и лечением РН занимаются во всем мире, изучение данной проблемы продолжает оставаться весьма актуальной задачей [4–7].

В основе РН лежит незрелость к моменту рождения, поскольку незрелая аваскулярная сетчатка, попадая во внешнюю среду, не приспособлена к новым условиям, что приводит к срыву нормального развития ее сосудов [1].

У недоношенного ребенка на любом сроке гестации имеются аваскулярные зоны сетчатки, которые в процессе роста и развития ребенка и по достижении предполагаемой даты родов полностью покрываются сосудами. Такое созревание сетчатки

является нормой, но при тяжелом общем состоянии ребенка и дополнительном негативном воздействии внешних факторов происходит сбой нормального васкулогенеза сетчатки и развитие РН.

В настоящее время разрабатываются методы, препятствующие развитию преждевременных родов, включая планирование беременности, лечение инфекционных и хронических заболеваний родителей, здоровый образ жизни беременной женщины, нутритивная и витаминотерапия во время беременности. После рождения недоношенным ребенком активно занимаются неонатологи, создавая оптимальные условия выхаживания и соблюдая режим кислородотерапии [4, 5]. В то же время пока не уделяется достаточного внимания таким существенным внешним факторам, как яркий дневной и искусственный свет, влияющий на развитие органа зрения.

При преждевременных родах ребенок испытывает стресс, попадая в среду обитания, совершенно отличную от той, в которой он находился в течение беременности. Учитывая незрелость всех органов и систем, ребенок не готов самостоятельно адаптироваться к новым условиям существования. Неонатологи создают благоприятные общие условия для адаптации, используя на этапе выхаживания кюветы и медикаментозную поддержку. Задача офтальмолога — создать условия для адекватного созревания органа зрения в процессе формирования организма недоношенного ребенка.

ЦЕЛЬ исследования — изучить влияние яркого солнечного света на незрелую сетчатку недоношенного ребенка в различные периоды в зависимости от проявления солнечной активности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для подтверждения нашей теории о негативном влиянии яркого света на незрелую сетчатку недоношенного ребенка были отобраны две группы недоношенных детей: 32 ребенка (64 глаза) в 2016 г. и 50 детей (100 глаз) в 2017 г. Дети были разделены на три группы соответственно трем периодам сезонной солнечной активности: 1-й период — с января по апрель, 2-й период — с мая по август (с наибольшей солнечной активностью), 3-й период — с сентября по декабрь. Кроме того, для подтверждения результатов проводилось сравнение данных, полученных в 2016 и 2017 гг.

Обследование детей проводилось с помощью ретинальной камеры (RetCam Shuttle, США) на 3–4-й неделе после рождения. В пороговых стадиях применялась бинокулярная офтальмоскопия. При выявлении пороговых стадий РН проводилась лазерная коагуляция сетчатки на аппарате «АЛОД 01» («Алком медика», Россия).

Статистический анализ показателей проведен с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США) для малых выборок с использованием точного критерия Фишера. Критическим уровнем статистической значимости различий принято значение $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение распределения количества детей с РН по сезонам в 2016 г. показало, что на первый период (с января по апрель) пришлось 21,86 % пациентов, на второй период (с мая по август) — 59 %, а на третий период (с сентября по декабрь) — 18,75 % (табл. 1).

В 1-й период выявлено 7 детей (14 глаз) с РН, из них с I стадией 4 ребенка; со II стадией — 1 ребенок; с III стадией — 2 детей; РН больших стадий не было. Оперативное лазерное лечение проведено 2 детям (4 глаза) с РН III стадии в 3-й зоне с протяженностью в 7 часовых меридианах с признаками «плюс-болезни» и с РН III стадии в 3-й зоне с протяженностью в 6 часовых меридианах с признаками «плюс-болезни».

Во 2-й период выявлено 19 детей (38 глаз) с РН, из них с I стадией — 8 детей; со II стадией — 4 ребенка; с III стадией — 4 ребенка; IV стадии не было; с V стадией — 1 ребенок; с задней агрессивной РН (ЗАРН) — 2 детей. Лазерное лечение проведено 7 детям (14 глаз): с РН III стадии в 3-й зоне с протяженностью в 6–7 часовых меридианах с признаками «плюс-болезни» — 4 ребенка; с РН II стадии во 2-й зоне с протяженностью в 6 часовых меридианах с признаками «плюс-болезни» — 1 ребенок, с ЗАРН — 2 ребенка.

В 3-й период выявлено 6 детей (12 глаз) с РН, из них с I стадией — 4 ребенка; со II стадией — 1 ребенок; с III стадией — 1 ребенок, РН больших стадий не было выявлено. Оперативное лазерное лечение проведено 1 ребенку (2 глаза) — с РН III стадии в 3-й зоне с протяженностью в 6 часовых меридианах с признаками «плюс-болезни».

Сравнительный межгрупповой анализ влияния солнечной активности на развитие РН представлен в таблицах 2–4.

Между группами детей с РН, рожденных в первом и третьем периоде, достоверных различий в исследованных показателях не выявлено, но при сравнении групп первого и третьего периодов с группой второго периода выявлены статистически значимые различия, а именно увеличение количества пациентов с РН и более активное течение процесса, потребовавшее лазерной коагуляции сетчатки.

Анализ распространенности РН по сезонам в 2017 г. (табл. 5) показал, что на первый период (с января по апрель) пришлось 27,7 % от общего числа пациентов с РН, на второй период (с мая по август) — 61,1 %, а на третий период (с сентября по декабрь) — всего 11,1 %.

В 1-й период 2017 г. выявлено 13 детей (26 глаз) с РН, из них с I стадией — 6 детей; со II стадией — 2 ребенка; с III стадией — 5 детей; РН больших стадий не было. Оперативное лазерное лечение проведено 5 детям (10 глаз) — с РН III стадии в 3-й зоне с протяженностью в 6–7 часовых меридианах с признаками «плюс-болезни».

Таблица 1. Распределение детей (глаз) с различными стадиями РН по сезонным периодам 2016 г.
Table 1. Distribution of the number of children (eyes) with different ROP stages by seasonal periods of 2016

Показатель Parameter		Сезонные периоды Seasonal periods			p _{1mn}	p _{2mn}
		январь — апрель (1) January — April (1)	май — август (2) May — August (2)	сентябрь — декабрь (3) September — December (3)		
Всего Total		7 (14)	19 (38)	6 (12)	—	—
Из них Of them	РН I ROP I	4 (8)	8 (16)	4 (8)	0,53	0,28
	РН II ROP II	1 (2)	4 (8)	1 (2)	0,92	0,84
	РН II ROP III	2 (4)	4 (8)	1 (2)	0,87	0,75
	РН IV ROP IV	—	—	—	—	—
	РН V ROP V	—	1 (2)	—	—	—
	ЗАРН AP ROP	—	2 (4)	—	—	—
Лазерное лечение Laser treatment		2 (4)	7 (14)	1 (2)	0,64	—

Примечание. ЗАРН — задняя агрессивная РН, p_{1mn} — множественное сравнение между тремя группами при сравнении числа детей, p_{2mn} — множественное сравнение между тремя группами при сравнении числа глаз.

Note. AP ROP — Aggressive posterior ROP, p_{1mn} — is a multiple comparison between three groups when comparing the number of children, p_{2mn} — is a multiple comparison between three groups when comparing the number of eyes.

Таблица 2. Количество детей (глаз) с различными стадиями РН, рожденных в 1-й и 2-й сезонный период 2016 г.
Table 2. Number of children (eyes) with different ROP stages born in the 1st and 2nd seasonal period of 2016

Показатель Parameter		Сезонные периоды Seasonal period		p ₁	p ₂
		январь — апрель (1) January — April (1)	май — август (2) May — August (2)		
Всего Total		7 (14)	19 (38)	—	—
Из них Of them	РН I ROP I	4 (8)	8 (16)	0,66	0,36
	РН II ROP II	1 (2)	4 (8)	1,0	0,71
	РН III ROP III	2 (4)	4 (8)	1,0	0,71
	РН IV ROP IV	—	—	—	—
	РН V ROP V	—	1 (2)	1,0	1,0
	ЗАРН AP ROP	—	2 (4)	1,0	0,56
Лазерное лечение Laser treatment		2 (4)	7 (14)	1,0	0,75

Примечание. p₁ — попарное сравнение при сравнении числа детей, p₂ — попарное сравнение при сравнении числа глаз.

Note. AP ROP — Aggressive posterior ROP, p₁ — is a comparison between two groups when comparing the number of children, p₂ — is a comparison between two groups when comparing the number of eyes.

Во 2-й период выявлено 25 детей (50 глаз) с РН, из них с I стадией — 10 детей; со II стадией — 4 ребенка; с III стадией — 9 детей; с IV стадией — 1 ребенок; с V стадией — 1 ребенок; с ЗАРН 2-е детей. Оперативное лазерное лечение проведено 11 детям (22 глаза) с РН III стадии в 3-й зоне с протяженностью в 6–7 часовых меридианах с признаками «плюс-болезни» —

7 детей; с РН II стадии во 2-й зоне с протяженностью в 6 часовых меридианах с признаками «плюс-болезни» — 2 ребенка; с ЗАРН — 2 ребенка.

В 3-й период выявлено 12 детей (24 глаза) с РН, из них с I стадией — 7 детей; со II стадией — 3 ребенка; с III стадией — 2 ребенка; РН больших стадий не было выявлено. Оперативное лазерное

Таблица 3. Количество детей (глаз) с различными стадиями РН, рожденных в 1-й и 3-й сезонный период 2016 г.
Table 3. Number of children (eyes) with different ROP stages born in the 1st and 3rd seasonal period of 2016

Показатель Parameter		Сезонные периоды Seasonal period		p ₁	p ₂
		январь— апрель (1) January — April (1)	сентябрь — декабрь (3) September — December (3)		
Всего Total		7 (14)	6 (12)		
Из них Of them	РН I ROP I	4 (8)	4 (8)	1,0	1,0
	РН II ROP II	1 (2)	1 (2)	1,0	1,0
	РН III ROP III	1 (2)	1 (2)	1,0	0,65
	РН IV ROP IV	—	—	—	—
	РН V ROP V	—	—	—	—
	ЗАРН AP ROP	—	—	—	—
Лазерное лечение Laser Treatment		2 (4)	1 (2)	1,0	0,65

Примечание. p₁ — попарное сравнение при сравнении числа детей, p₂ — попарное сравнение при сравнении числа глаз.
Note. AP ROP — Aggressive posterior ROP, p₁ — is a comparison of two groups when comparing the number of children, p₂ — is a comparison of two groups when comparing the number of eyes.

Таблица 4. Количество детей (глаз) с различными стадиями РН, рожденных во 2-й и 3-й сезонный период 2016 г.
Table 4. Number of children (eyes) with different ROP stages born in the 2nd and 3rd seasonal period of 2016

Показатель Parameter		Сезонные периоды Seasonal Period		p ₁	p ₂
		май — август (2) May — August (2)	сентябрь — декабрь (3) September — December (3)		
Всего Total		19 (38)	6 (12)		
Из них Of them	РН I ROP I	8 (16)	4 (8)	0,37	0,49
	РН II ROP II	4 (8)	1 (2)	1,0	1,0
	РН III ROP III	4 (8)	1 (2)	1,0	1,0
	РН IV ROP IV	—	—	—	—
	РН V ROP V	1 (2)	—	1,0	1,0
	ЗАРН AP ROP	2 (4)	—	1,0	0,56
Лазерное лечение Laser treatment		7 (14)	1 (2)	0,62	0,29

Примечание. p₁ — попарное сравнение при сравнении числа детей, p₂ — попарное сравнение при сравнении числа глаз.
Note. AP ROP — Aggressive posterior ROP, p₁ — is a comparison of two groups when comparing the number of children, p₂ — is a comparison of two groups when comparing the number of eyes.

Таблица 5. Количество детей (глаз) с различными стадиями РН, рожденных в разные сезонные периоды 2017 г.
Table 5. Distribution of the number of children (eyes) with different ROP stages by seasonal periods of 2017

Показатель Parameter		Сезонные периоды Seasonal period			Р _{1мн}	Р _{2мн}
		январь — апрель January — April (1)	май — август May — August (2)	сентябрь — декабрь September — December (3)		
Всего Total		13 (26)	25 (50)	12 (24)		
Из них Of them	РН I ROP I	6 (12)	10 (20)	7 (14)	0,58	0,33
	РН II ROP II	2 (4)	4 (8)	3 (6)	0,77	0,59
	РН III ROP III	5 (10)	9 (18)	2 (4)	0,42	0,21
	РН IV ROP IV	—	1 (2)	—		
	РН V ROP V	—	1 (2)	—		
	ЗАРН AP ROP	—	2 (4)	—		
Лазерное лечение Laser Treatment		5 (10)	11 (22)	2 (4)	0,26	0,07

Примечание. Р_{1мн} — множественное сравнение между тремя группами при сравнении числа детей, Р_{2мн} — множественное сравнение между тремя группами при сравнении числа глаз.

Note. AP ROP — Aggressive posterior ROP, Р_{1мн} — is a multiple comparison between three groups when comparing the number of children, Р_{2мн} — is a multiple comparison between three groups when comparing the number of eyes.

лечение проведено 2 детям (4 глаза) — с РН III стадии в 3-й зоне с протяженностью в 6–7 часовых меридианах с признаками «плюс-болезни».

Сравнительный межгрупповой анализ влияния солнечной активности на развитие РН в 2017 г. представлен в таблицах 6–8.

Между показателями групп детей, относящихся к 1-му и 3-му периоду, достоверных различий не выявлено, но при сравнении групп 1-го и 3-го периодов с группой 2-го периода выявлены статистически значимые различия, а именно увеличение

количества пациентов с РН и более активное течение процесса, потребовавшего лазерной коагуляции сетчатки.

При сравнении данных по РН, относящихся к 2016 и 2017 годам, получены следующие данные (табл. 9–11).

ВЫВОДЫ

1. Наибольшее количество детей с РН и детей с РН, перенесших наибольшее количество оперативных вмешательств, а также неблагоприятных

Таблица 6. Количество детей (глаз) с различными стадиями РН, рожденных в 1-й и 2-й сезонный период 2017 г.
Table 6. Number of children (eyes) with different ROP stages born in the 1st and 2nd seasonal period of 2017

Показатель Parameter		Сезонные периоды Seasonal period		Р ₁	Р ₂
		январь — апрель (1) January — April (1)	май — август (2) May — August (2)		
Всего Total		13 (26)	25 (50)		
Из них Of them	РН I ROP I	6 (12)	10 (20)	0,74	0,63
	РН II ROP II	2 (4)	4 (8)	0,99	0,98
	РН III ROP III	5 (10)	9 (18)	0,99	0,98
	РН IV ROP IV	—	1 (2)	—	—
	РН V ROP V	—	1 (2)	—	—
	ЗАРН AP ROP	—	2 (4)	—	—
Лазерное лечение Laser treatment		5 (10)	11 (22)	0,99	0,63

Примечание. Р₁ — попарное сравнение при сравнении числа детей, Р₂ — попарное сравнение при сравнении числа глаз.

Note. AP ROP — Aggressive posterior ROP, Р₁ — is a comparison of two groups when comparing the number of children, Р₂ — is a comparison of two groups when comparing the number of eyes.

Таблица 7. Количество детей (глаз) с различными стадиями РН, рожденных в 1-й и 3-й сезонный период
Table 7. Number of children (eyes) with different ROP stages born in the 1st and 3^d seasonal period of 2017

Показатель Parameter		Сезонные периоды Seasonal period		p ₁	p ₂
		январь — апрель (1) January — April (1)	сентябрь — декабрь (3) September — December (3)		
Всего Total		13 (26)	12 (24)		
Из них Of them	РН I ROP I	6 (12)	7 (14)	0,69	0,41
	РН II ROP II	2 (4)	3 (6)	0,64	0,49
	РН III ROP III	5 (10)	2 (4)	0,38	0,11
	РН IV–V ROP IV-V	—	—		
Лазерное лечение Laser treatment		5 (10)	2 (4)	0,38	0,12

Примечание. p₁ — попарное сравнение при сравнении числа детей, p₂ — попарное сравнение при сравнении числа глаз.

Note. AP ROP — Aggressive posterior ROP, p₁ — is a comparison of two groups when comparing the number of children, p₂ — is a comparison of two groups when comparing the number of eyes.

Таблица 8. Количество детей (глаз) с различными стадиями РН, рожденных во 2-й и 3-й сезонный период 2017 г.

Table 8. Number of children (eyes) with different ROP stages born in the 2nd and 3^d of 2017

Показатель Parameter		Сезонные периоды Seasonal period		p ₁	p ₂
		май — август (2) May — August (2)	сентябрь — декабрь (3) September — December (3)		
Всего Total		25 (50)	12 (24)	—	—
Из них Of them	РН I ROP I	10 (20)	7 (14)	0,48	0,21
	РН II ROP II	4 (8)	3 (6)	0,66	0,36
	РН III ROP III	9 (18)	2 (4)	0,28	0,1
	РН IV ROP IV	1 (2)	—	—	—
	РН V ROP V	1 (2)	—	—	—
	ЗАРН AP ROP	2 (4)	—	—	—
Лазерное лечение Laser treatment		11 (22)	2 (4)	0,15	0,03

Примечание. p₁ — попарное сравнение при сравнении числа детей, p₂ — попарное сравнение при сравнении числа глаз.

Note. AP ROP — Aggressive posterior ROP, p₁ — is a comparison of two groups when comparing the number of children, p₂ — is a comparison of two groups when comparing the number of eyes.

исходов витреоретинальной хирургии выявлено во 2-м сезонном периоде (май — август), в котором наблюдается наибольшая солнечная активность. Число случаев РН, выявленное в этом сезонном периоде в 2016 г. (59 %), сопоставимо с соответствующим показателем 2017 г. (61,1 %). Второй сезонный период (летние месяцы) особенно опасен для развития РН, что представляет наибольший интерес и подлежит дальнейшему изучению.

2. Наиболее низкая частота РН и применения лазерного оперативного лечения, а также неблагоприятных исходов лечения выявлены в 1-й

и 3-й сезонные периоды, которые характеризуются относительно меньшей солнечной активностью: РН развилась в 1-й период 2016 г. в 21,86 % случаев, 2017 г. — в 27,7%; в 3-й период 2016 г. — в 18,76 %, 2017 г. — в 11,1 % случаев.

3. Для предотвращения развития пороговых стадий РН, применения оперативного лечения и развития неблагоприятных исходов необходимы меры профилактики, сокращающие негативное влияние яркого дневного и искусственного света, а также света диагностической аппаратуры. На основании полученных данных мы считаем перспективным использовать в качестве одного из методов профилактики защитные

Таблица 9. Количество детей (глаз) с различными стадиями РН, рожденных в 1-й сезонный период 2016 и 2017 гг.
Table 9. Number of children (eyes) with various ROP stages born in the first seasonal period of 2016 and 2017

Показатель Parameter		Сезонный период Seasonal period		p ₁	p ₂
		январь — апрель (1) January — April (1)			
		2016 г.	2017 г.		
Всего Total		7 (14)	13 (26)	—	—
Из них Of them	PH I ROP I	4 (8)	6 (12)	1,0	0,74
	PH II ROP II	1 (2)	2 (4)	1,0	1,0
	PH III ROP III	2 (4)	5 (10)	1,0	0,73
	PH IV-V ROP IV-V	—	—	—	—
Лазерное лечение Laser treatment		2 (4)	5 (10)	1,0	0,73

Примечание. p₁ — попарное сравнение при сравнении числа детей, p₂ — попарное сравнение при сравнении числа глаз.

Note. p₁ — is a comparison of two groups when comparing the number of children, p₂ — is a comparison of two groups when comparing the number of eyes.

Таблица 10. Количество детей (глаз) с различными стадиями РН, рожденных во 2-й сезонный период 2016 и 2017 гг.
Table 10. Number of children (eyes) with various ROP stages born in the second seasonal period of 2016 and 2017

Показатель Parameter		Сезонный период Seasonal period		p ₁	p ₂
		май — август (2) May — August (2)			
		2016 г.	2017 г.		
Всего Total		19 (38)	25 (50)	—	—
Из них Of them	PH I ROP I	8 (16)	10 (20)	0,99	0,98
	PH II ROP II	4 (8)	4 (8)	0,71	0,59
	PH III ROP III	4 (8)	9 (18)	0,33	0,16
	PH IV ROP IV	—	1 (2)	—	—
	PH V ROP V	1 (2)	1 (2)	1,0	1,0
	ЗАРН AP ROP	2 (4)	2 (4)	1,0	1,0
Лазерное лечение Laser treatment		7 (14)	11 (22)	0,23	0,52

Примечание. p₁ — попарное сравнение при сравнении числа детей, p₂ — попарное сравнение при сравнении числа глаз.

Note. p₁ — is a comparison of two groups when comparing the number of children, p₂ — is a comparison of two groups when comparing the number of eyes.

очки с красными светофильтрами, которые целесообразно применять от рождения недоношенного ребенка до полного созревания сетчатки.

Литература/References

1. Сайдашева Э.И. Ретинопатия недоношенных. Учебное пособие. Санкт-Петербург; ООО «Золотой Грааль». 2012: 14–22.
Saydasheva E.I. Retinopathy of prematurity. Textbook. St. Petersburg; LLC "Golden Grail". 2012: 14–22 (in Russian).
2. Катаргина Л.А., Хватова А.В., Коголева Л.В., Денисова Е.В. Проблемы и перспективы профилактического лечения активной РН. Вестник офтальмологии. 2005; 121 (2–4): 38–41.
Katargina L.A., Khvatova A.V., Kogoleva L.V., Denisova E.V. Problems and perspectives of preventive treatment of active ROP. Vestnik oftal'mologii. 2005; 121 (2–4): 38–41 (in Russian).
3. Катаргина Л.А., Коголева Л.В., Белова М.В., Мамакаева И.Р. Клинические исходы и факторы, ведущие к нарушению зрения у детей с рубцовой и регрессивной ретинопатией недоношенных. Клиническая офтальмология. 2009; 10 (3): 108–10.
Katargina L.A., Kogoleva L.V., Belova M.V., Mamakayeva I.R. Clinical outcomes and factors leading to impaired vision in children with scar and regressive retinopathy of prematurity. Clinical ophthalmology. 2009; 10 (3): 108–10 (in Russian).
4. Пасечникова Н.В. Ретинопатия недоношенных. Новости медицины и фармации. 2012; 1 (417): 3–17.
Pasechnikova N.V. Retinopathy of prematurity. Novosti meditsiny i farmacii. 2012; 1 (417): 3–17 (in Russian).
5. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. Ранняя диагностика, мониторинг и лечение ретинопатии недоношенных. Учебное пособие. Москва: Апрель; 2011: 63–70.

Таблица 11. Количество детей (глаз) с различными стадиями РН, рожденных в 3-й сезонный период 2016 и 2017 гг.
Table 11. Number of children (eyes) with various ROP stages born in the 3rd seasonal period of 2016 and 2017

Показатель Parameter		Сезонный период Seasonal period		p ₁	p ₂
		сентябрь — декабрь (3) September — December (3)			
		2016 г.	2017 г.		
Всего детей (глаз) Children (eyes), total		6 (12)	12 (24)	—	—
Из них Of them	PH I ROP I	4 (8)	7 (14)	1,0	0,73
	PH II ROP II	1 (2)	3 (6)	1,0	0,69
	PH III ROP III	1 (2)	2 (4)	1,0	1,0
	PH IV-V ROP IV-V	—	—	—	—
Лазерное лечение Laser treatment		1 (2)	2 (4)	1,0	1,0

Примечание. p₁ — попарное сравнение при сравнении числа детей, p₂ — попарное сравнение при сравнении числа глаз.

Note. p₁ — is a comparison of two groups when comparing the number of children, p₂ — is a comparison of two groups when comparing the number of eyes.

6. Tereshchenko A.V., Belyi Y.A., Trifanenkova I.G., Tereshchenkova M.S. Early diagnosis, monitoring and treatment of retinopathy of prematurity. Textbook. Moscow: Aprel, 2011: 63–70 (in Russian).
Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. Система оказания офтальмологической помощи детям с ретинопатией недоношенных в Центральном регионе России. Офтальмология. 2012; 9 (4): 4–7.
Tereshchenko A.V., Belyi U.A., Trifanenkova I.G., Tereshchenkova M.S. System to provide eye care to children with retinopathy of

prematurity in Central region of Russia. Ophthalmology. 2012; 9 (4): 4–7 (in Russian).

7. Трифаненкова И.Г., Терещенко А.В., Терещенкова М.С., Сидорова Ю.А. Этапность лечения ретинопатии недоношенных. Вестник ОГУ. 2012; 12 (148): 209–13.
Trifanenkova I.G., Tereshchenko A.V., Tereshchenkova M.S., Sidorova Yu.A. Stages of treatment of retinopathy of prematurity. Vestnik OGU. 2012; 12 (148): 209–13 (in Russian).

Поступила: 12.02.2019

Переработана: 08.05.2019

Принята к печати: 04.06.2019

Originally received: 12.02.2019

Final revision: 08.05.2019

Accepted: 04.06.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, пер. Нахичеванский, д. 29, Ростов-на-Дону, 344022, Россия

Александр Николаевич Епихин, канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой офтальмологии

Юлия Николаевна Епихина, канд. мед. наук, врач-офтальмолог

ГБУ Ростовской области «Областная детская клиническая больница», ул. 339-й Стрелковой Дивизии, д. 14, Ростов-на-Дону, 344015, Россия

Ольга Александровна Ушникова, врач-офтальмолог

Александр Николаевич Ушников, канд. мед. наук, директор офтальмологического центра

Для контактов: Ольга Александровна Ушникова, <http://orcid.org/0000-0001-5292-4123>, oushnikova@yandex.ru

Rostov State Medical University, 29, Nakhichevansky Per., Rostov-on-Don, 344022, Russia

Alexander N. Epikhin, Cand. of Med. Sci., associate professor, head of the Department of ophthalmology

Julia N. Epikhina, Cand. of Med. Sci., ophthalmologist Rostov Regional children's clinical hospital, 14, 339th

Strelkovoj divizii St., Rostov-on-Don, 344015, Russia

Olga A. Ushnikova, ophthalmologist

Alexander N. Ushnikov, Cand. of Med. Sci., director of ophthalmology center

Contact information: Olga A. Ushnikova, <http://orcid.org/0000-0001-5292-4123>, oushnikova@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-28-34>



Одномоментная топографически ориентированная фоторефракционная кератэктомия с ускоренным кросслинкингом роговичного коллагена в лечении кератоконуса I стадии

А.В. Иванова, А.С. Склярова, К.Б. Летникова, А.Т. Ханджян, Н.В. Ходжабекян

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

Цель работы — оценить эффективность применения одномоментной топографически ориентированной фоторефракционной кератэктомии (ФРК) с ускоренным кросслинкингом роговичного коллагена в лечении пациентов с кератоконусом I стадии. **Материал и методы.** 38 пациентам (49 глаз) в возрасте от 18 до 44 лет с кератоконусом I стадии проведена одномоментная топографически ориентированная ФРК в сочетании с ускоренным кросслинкингом роговичного коллагена. Кроме стандартного офтальмологического обследования, до и после операции пациентам проводилась aberromетрия, конфокальная микроскопия, оптическая когерентная томография роговицы, исследование на Шеймплуг-анализаторе переднего отдела глаза, исследование биомеханических свойств роговицы. Срок наблюдения составил 2 года. **Результаты.** Некорригированная острота зрения, исходно составлявшая $0,23 \pm 0,03$, через 2 года после операции достоверно повысилась до $0,72 \pm 0,02$; корригированная острота зрения увеличилась с $0,44 \pm 0,03$ до $0,89 \pm 0,02$; преломляющая сила роговицы уменьшилась с $45,03 \pm 0,28$ до $42,55 \pm 0,31$ дптр; показатель сферического компонента рефракции снизился с $-2,00 \pm 0,19$ до $-0,73 \pm 0,09$ дптр; показатель цилиндрического компонента рефракции уменьшился с $2,46 \pm 0,14$ до $0,79 \pm 0,07$ дптр, толщина роговицы в тончайшей точке снизилась с $486,30 \pm 4,78$ до $406,80 \pm 6,51$ мкм, снизились аберрации высшего порядка: показатель Coma — с $0,27 \pm 0,12$ до $0,08 \pm 0,07$, Tilt — с $0,53 \pm 0,11$ до $0,10 \pm 0,09$, Trefoil — с $0,13 \pm 0,04$ до $0,05 \pm 0,02$. **Заключение.** Анализ клинико-функциональных результатов, биомеханических свойств и структуры роговицы показал эффективность и безопасность комбинированного лечения пациентов с кератоконусом I стадии.

Ключевые слова: фоторефракционная кератэктомия; кросслинкинг роговичного коллагена; кератоконус; кератотопография

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Иванова А.В., Склярова А.С., Летникова К.Б., Ханджян А.Т., Ходжабекян Н.В. Одномоментная топографически ориентированная фоторефракционная кератэктомия с ускоренным кросслинкингом роговичного коллагена в лечении кератоконуса I стадии. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (4): 28–34. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-28-34

Simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy with accelerated collagen crosslinking in the treatment of stage I keratoconus

Anastasia V. Ivanova, Anna S. Skliarova, Ksenia B. Letnikova, Anush T. Khandzhyan, Narine V. Khodzhabeekyan

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
nastya911@list.ru

Purpose: to evaluate the efficiency of simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy (PRK) with accelerated collagen cross-linking in the treatment of stage I keratoconus. **Material and methods.** 38 patients (49 eyes) aged 18 to 44 with stage I keratoconus were treated with simultaneous topography-guided PRK combined with accelerated corneal collagen crosslinking. Along with standard ophthalmological testing, patients underwent aberrometry, confocal microscopy, optical coherence tomography of the cornea, imaging of the anterior eye section on a Scheimpflug analyzer, and examination of the biomechanical properties of the cornea. The follow-up period was 2 years. **Results.** Two years after surgery, uncorrected visual acuity which originally was 0.23 ± 0.03 showed a statistically significant increase and reached 0.72 ± 0.02 ; best corrected visual acuity improved from 0.44 ± 0.03 to 0.89 ± 0.02 ; the refractive power of the cornea fell from 45.03 ± 0.28 to 42.55 ± 0.31 D; the spherical component of refraction reduced from -2.00 ± 0.19 to -0.73 ± 0.09 D; the cylinder component reduced from 2.46 ± 0.14 to 0.79 ± 0.07 mm, the thinnest point of the cornea reduced from 486.30 ± 4.78 to 406.80 ± 6.51 μ m. The highest order aberrations showed the following results: Coma index reduced from 0.27 ± 0.12 to 0.08 ± 0.07 , Tilt reduced from 0.53 ± 0.11 to 0.10 ± 0.09 , and Trefoil reduced from 0.13 ± 0.04 to 0.05 ± 0.02 . **Conclusion.** The analysis of clinical and functional results, biomechanical properties and structures of the cornea confirmed the efficacy and safety of the combined treatment of patients with stage I keratoconus.

Keywords: photorefractive keratectomy (PRK); corneal collagen crosslinking; keratoconus; keratotomy

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.

For citation: Ivanova A.V., Sklyarova A.S., Letnikova K.B., Khandzhyan A.T., Khodzhabeekyan N.V. Simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy with accelerated collagen cross-linking in the treatment of stage I keratoconus. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (4): 28–34 (in Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-28-34

Кератоконус — хроническое двустороннее дистрофическое заболевание, характеризующееся асимметричным прогрессирующим истончением, растяжением и конусовидным выпячиванием роговицы, помутнением и рубцеванием ее оптической зоны. Следствием этих изменений является оптическая неоднородность роговичной ткани и значительные изменения топографии ее поверхности, сопровождающиеся формированием миопической рефракции глаза и появлением неправильного астигматизма. Изменения, происходящие в структуре и организации роговичного коллагена при кератоконусе, приводят к апоптозу стромальных кератоцитов [1–4].

Современная тактика лечения кератоконуса заключается в последовательном применении медицинских технологий, направленных на стабилизацию патологических изменений роговицы и восстановление остроты зрения [5].

В настоящее время золотым стандартом лечения ранних стадий кератоконуса является кросслинкинг роговичного коллагена, данный метод был предложен в 2003 г. G. Wollensak и соавт. [6]. Кросслинкинг роговичного коллагена представляет собой фотополимеризацию стромальных волокон в результате воздействия на роговицу рибофлавина и ультрафиолетового (УФ) излучения, как следствие,

формируются дополнительные связи между молекулами роговичного коллагена, повышается механическая прочность роговицы, останавливается прогрессирование кератоконуса [6–9]. Длительность проведения кросслинкинга роговичного коллагена по стандартной методике (около часа) стала причиной поиска возможности ее сокращения за счет увеличения мощности облучения [10]. Остается актуальным также вопрос комбинирования кросслинкинга с поверхностной топографически ориентированной эксимер-лазерной абляцией (фоторефракционная кератэктомия — ФРК) с целью коррекции аметропии и улучшения остроты зрения [11–13].

ЦЕЛЬ работы — оценить эффективность применения одномоментной топографически ориентированной ФРК с ускоренным кросслинкингом роговичного коллагена в лечении пациентов с кератоконусом I стадии на основании анализа клинико-функциональных результатов, биомеханических и морфологических изменений роговицы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В НМИЦ ГБ им. Гельмгольца 38 пациентам (49 глаз) в возрасте от 18 до 44 лет (средний возраст ($M \pm m$) — $29,10 \pm 0,58$ года) с кератоконусом I стадии (по классификации М. Amsler) было проведено комбинированное одномоментное хирургическое лечение: I этап — топографически ориентированная фоторефракционная кератэктомия, II этап — ускоренный кросслиндинг роговичного коллагена. В исследование вошли пациенты со стабильным кератоконусом, наблюдавшиеся не менее года. Отбор пациентов проводился по следующим критериям: прозрачная роговица (без помутнений и рубцовых изменений), отсутствие сопутствующих инфекционных заболеваний глаз, герпетического кератита и тяжелых аутоиммунных заболеваний в анамнезе, непереносимость коррекции мягкими и жесткими контактными линзами. Толщина роговицы в тончайшей точке после проведения ФРК составляла не менее 350 мкм.

Всем пациентам проводились клинико-функциональные исследования в динамике: до вмешательства и после лечения — через 10 дней, 1, 3, 6, 12 мес и 2 года.

Офтальмологическое обследование включало визометрию, авторефрактометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, исследование на шеймпфлюг-анализаторе Galilei G6 (Ziemer, Швейцария), конфокальную микроскопию (ConfoScan 4, Nidek, Япония), aberromетрию (OPD-scan III, Nidek, Япония), исследование биомеханических свойств роговицы на приборе ORA (Reichert Inc., США), оптическую когерентную томографию роговицы (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Германия).

Все операции выполнены после получения информированного согласия пациентов.

I этап — топографически ориентированная ФРК.

Анализ кератотопографических карт и волнового фронта проводился на aberromетре. При оценке аксиальных карт учитывались перепад рефракции в проекции зрачка и разница в оптической силе меридианов с максимальной и минимальной рефракцией. Расчет параметров абляции проводился с помощью программы FinalFit эксимер-лазерной установки NIDEK NAVEX Quest, которая генерирует алгоритм и карту лазерного воздействия для каждого пациента, учитывая все возможные рефракционные аномалии конкретной роговицы.

Под контролем компьютерной программы проводилась поверхностная абляция — фототерапевтическая кератэктомия (ФТК) на глубину 50 мкм в пределах заранее определенной оптической зоны (9,0 мм) с целью деэпителизации роговицы. Далее прицельный луч лазера совмещался со зрительной осью глаза и проводилась персонализированная эксимер-лазерная профилированная абляция (ФРК) в пределах заранее определенной оптической зоны в соответствии с заданными параметрами. Глубина лазерной абляции не превышала 50 мкм. Таким образом, при помощи эксимерного лазера формировалась новая поверхность роговицы.

II этап — кросслиндинг роговичного коллагена.

Далее на подготовленную роговицу инстиллировали раствор нормотонического рибофлавина (0,1 % рибофлавина и 20 % декстран) по 1–2 капли каждые 2 мин в течение 30 мин (15 закапываний). Затем настраивали фокусировку излучения (расстояние между излучателем и роговицей пациента — 5 см) и диаметр луча на роговице и выполняли активацию УФ-излучения. Нами использовалась система УФ-излучения ОРТО-Xlink (ОРТО, Бразилия) с длиной волны 365 ± 5 нм и плотностью излучения $6,366$ мВт/см². Доза накопленной энергии составляла $5,347$ Дж/см². Одновременно продолжалась инстиляция нормотонического рибофлавина 1–2 капли каждые 2 мин). УФ-облучение продолжалось 14 мин, после чего роговицу промывали физиологическим раствором, закапывали антибактериальный препарат и накладывали мягкую контактную линзу. В послеоперационном периоде назначали инстиляции кортикостероидных, антибактериальных, репаративных и увлажняющих препаратов. Режим стероидной терапии назначался на 80 дней по убывающей схеме.

Статистическая обработка полученных данных проведена на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа Biostatistics 6.0 for Windows (Statsoft Inc., USA). Определяли среднее значение показателя и среднюю квадратичную ошибку ($M \pm m$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все операции прошли без осложнений. Полная эпителизация у всех пациентов наблюдалась в сроки от 3 до 5 дней. Ранний послеоперационный

период сопровождался некоторыми обратимыми осложнениями. В 20 % случаев (10 глаз) отмечался кратковременный отек роговичной ткани, который продолжался первые 2–3 нед после операции и был купирован на фоне стандартной стероидной и репаративной терапии.

Исходные значения некорригированной остроты зрения (НКОЗ) составили $0,23 \pm 0,03$. Через 10 дней после операции отмечалось статистически достоверное увеличение НКОЗ до $0,55 \pm 0,03$ ($p < 0,05$). В дальнейшем отмечалось постепенное улучшение НКОЗ в течение всего срока наблюдения, через 2 года показатель составил $0,72 \pm 0,02$. Показатель корригированной остроты зрения (КОЗ) до операции составил $0,44 \pm 0,03$. Через 10 дней после операции отмечалось статистически достоверное увеличение КОЗ до $0,77 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). В дальнейшем отмечалось плавное улучшение КОЗ в течение всего срока наблюдения, через 2 года показатель равнялся $0,89 \pm 0,02$ (табл. 1).

Сферический компонент рефракции через 10 дней после операций статистически достоверно уменьшился с $-2,00 \pm 0,19$ до $-0,94 \pm 0,07$ дптр. Затем отмечалось плавное снижение этого показателя в течение всего срока наблюдения, и через 2 года он составил $-0,73 \pm 0,09$ дптр. Через 10 дней

после операций отмечалось также статистически значимое снижение цилиндрического компонента рефракции: с $2,46 \pm 0,14$ до $1,00 \pm 0,05$ дптр. В дальнейшем наблюдалось постепенное уменьшение астигматического компонента до $0,79 \pm 0,07$ дптр в течение 2 лет после проведения одномоментной топографически ориентированной ФРК в сочетании с ускоренным кросслинкингом роговичного коллагена (табл. 1).

В первые 10 дней отмечалось снижение преломляющей силы роговицы с $45,03 \pm 0,28$ до $43,62 \pm 0,27$ дптр ($p < 0,05$), в дальнейшем отмечалось плавное уменьшение этого показателя, который через 2 года составил $42,55 \pm 0,31$ дптр (все изменения являлись статистически достоверными). Толщина роговицы в тончайшей точке до операций составляла $486,30 \pm 4,78$ мкм. Через 10 дней отмечалось статистически значимое снижение данного показателя до $414,07 \pm 6,38$ мкм, что связано с абляцией роговицы и изменением ее структуры. В течение последующего наблюдения отмечалось незначительное колебание толщины роговицы в тончайшей точке: через 3 мес она составляла $412,69 \pm 6,56$ мкм, через 12 мес — $407,20 \pm 6,58$ мкм и через 2 года — $406,80 \pm 6,51$ мкм (все изменения по сравнению с исходным уровнем статистически

Таблица 1. Результаты исследования клинико-функциональных показателей ($M \pm m$)
Table 1. Results of clinical and functional studies ($M \pm m$)

Параметры Parameter	До операции Before surgery	После операции After surgery					
		через 10 дней 10 days	через месяц 1 month	через 3 мес 3 months	через 6 мес 6 months	через год 1 year	через 2 года 2 years
НКОЗ UCVA	$0,23 \pm 0,03$	$0,55 \pm 0,03^*$	$0,60 \pm 0,02^*$	$0,65 \pm 0,03^*$	$0,70 \pm 0,03^*$	$0,71 \pm 0,02^*$	$0,72 \pm 0,02^*$
КОЗ BSCVA	$0,44 \pm 0,03$	$0,77 \pm 0,02^*$	$0,80 \pm 0,03^*$	$0,86 \pm 0,03^*$	$0,87 \pm 0,03^*$	$0,88 \pm 0,02^*$	$0,89 \pm 0,02^*$
Преломляющая сила роговицы, дптр Refractive power of cornea, D	$45,03 \pm 0,28$	$43,62 \pm 0,27^*$	$43,03 \pm 0,30^*$	$42,85 \pm 0,29^*$	$42,67 \pm 0,30^*$	$42,65 \pm 0,31^*$	$42,55 \pm 0,31^*$
Сферический компонент, дптр Spherical component, D	$-2,00 \pm 0,19$	$-0,94 \pm 0,07^*$	$-0,90 \pm 0,10^*$	$-0,86 \pm 0,09^*$	$-0,76 \pm 0,08^*$	$-0,75 \pm 0,09^*$	$-0,73 \pm 0,09^*$
Цилиндрический компонент, дптр Cylinder component, D	$2,46 \pm 0,14$	$1,00 \pm 0,05^*$	$0,95 \pm 0,04^*$	$0,90 \pm 0,05^*$	$0,85 \pm 0,06^*$	$0,76 \pm 0,07^*$	$0,79 \pm 0,07^*$
Преломляющая сила роговицы в зоне эктазии (K max), дптр Refractive power of cornea in the area of ectasia (K max), D	$50,26 \pm 0,5$	$48,07 \pm 0,15^*$	$47,45 \pm 0,16^*$	$47,05 \pm 0,17^*$	$46,27 \pm 0,19^*$	$46,13 \pm 0,16^*$	$45,96 \pm 0,16^*$
Объем роговичной ткани, мм ³ Corneal volume, mm ³	$29,50 \pm 0,25$	$27,30 \pm 0,33^*$	$27,00 \pm 0,29^*$	$27,10 \pm 0,30^*$	$27,20 \pm 0,31^*$	$27,00 \pm 0,28^*$	$26,90 \pm 0,28^*$
Тончайшая точка роговицы, мкм The thinnest point of the cornea, μ m	$486,30 \pm 4,78$	$414,07 \pm 6,38^*$	$413,77 \pm 6,47^*$	$412,69 \pm 6,56^*$	$410,43 \pm 6,48^*$	$407,20 \pm 6,58^*$	$406,80 \pm 6,51^*$

Примечание. * — $p < 0,01$ (сравнение проведено по критерию Стьюдента) — достоверность относительно показателей до лечения.
Note. * — $p < 0,01$ (a comparison was made according to Student's test) — reliability with respect to pretreatment parameters.

достоверны). Исходный показатель объема роговичной ткани составил $29,50 \pm 0,25 \text{ мм}^3$. Через 10 дней после операций отмечалось статистически значимое снижение этого показателя до $27,30 \pm 0,33 \text{ мм}^3$. Через 2 года наблюдений объем роговичной ткани оставался сниженным: $26,90 \pm 0,28 \text{ мм}^3$ (см. табл. 1, рис. 1).

Величина корнеального гистерезиса (КГ), которая является индикатором вязкого затухания колебаний в роговичной ткани, через 10 дней после операций незначительно уменьшилась (в результате лазерной абляции роговицы): с $9,15 \pm 0,12$ до $8,08 \pm 0,11 \text{ мм рт. ст.}$ В течение всего срока наблюдения показатель оставался стабильным и через 2 года составил $8,10 \pm 0,10 \text{ мм рт. ст.}$ Фактор резистентности роговицы (ФРР) через 10 дней после операций статистически значимо снизился с $8,45 \pm 0,14$ до $7,86 \pm 0,13 \text{ мм рт. ст.}$, что является результатом эксимер-лазерного воздействия на роговицу. В течение всего срока наблюдений этот показатель оставался стабильным и через 2 года составил $7,89 \pm 0,11 \text{ мм рт. ст.}$ (табл. 2).

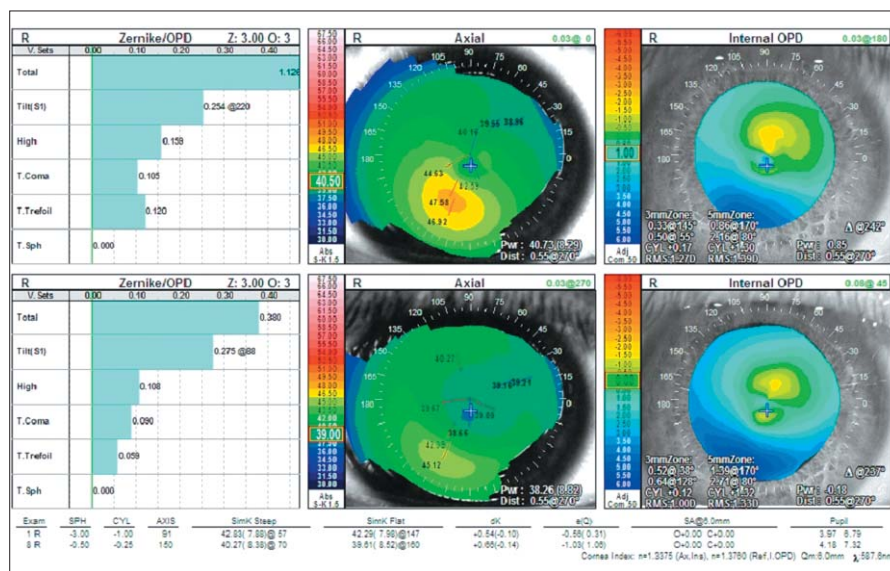
Анализ aberromетрических данных показал статистически достоверное снижение aberраций высшего порядка через 3–4 мес после операции с $0,30 \pm 0,03$ до $0,07 \pm 0,01$. Через 2 года наблюдений среднее значение Coma снизилось с $0,27 \pm 0,12$

до $0,08 \pm 0,07$, Tilt — с $0,53 \pm 0,11$ до $0,10 \pm 0,09$, Trefoil — с $0,13 \pm 0,04$ до $0,05 \pm 0,02$ (рис. 2, А, Б).

Метод конфокальной микроскопии дал возможность проанализировать морфологические изменения роговицы после проведения одномоментной топографически ориентированной ФРК в сочетании с ускоренным кросслинкингом роговичного коллагена. Структурные изменения ограничивались передней и средней стромой роговицы (до 290–300 мкм), не затрагивая заднюю часть стромы и эндотелий. Через месяц после воздействия отмечались признаки десквамации поверхностного эпителия, ядра эпителиоцитов становились более контрастными. Выявлялся выраженный полиморфизм клеток базального эпителия и ступенчатость их границ. Визуализировались изменения гистеоархитектоники передней и средней стромы роговицы, которая приобретала вид «пчелиных сот». Отмечался апоптоз кератоцитов и исчезновение субэпителиальных и стромальных нервных волокон. Через 3 мес уменьшилось количество гиперрефлективных эпителиоцитов. Границы клеток базального слоя стали более выраженными. Процесс репопулизации кератоцитов начинался примерно через 2–3 мес после процедуры и полностью завершался в течение года. К 6-му месяцу после проведения операций

Рис. 1. Кератотопографический и aberromетрический анализ до и после операции

Fig. 1. Keratotopographic and aberrometric analysis before and after surgery



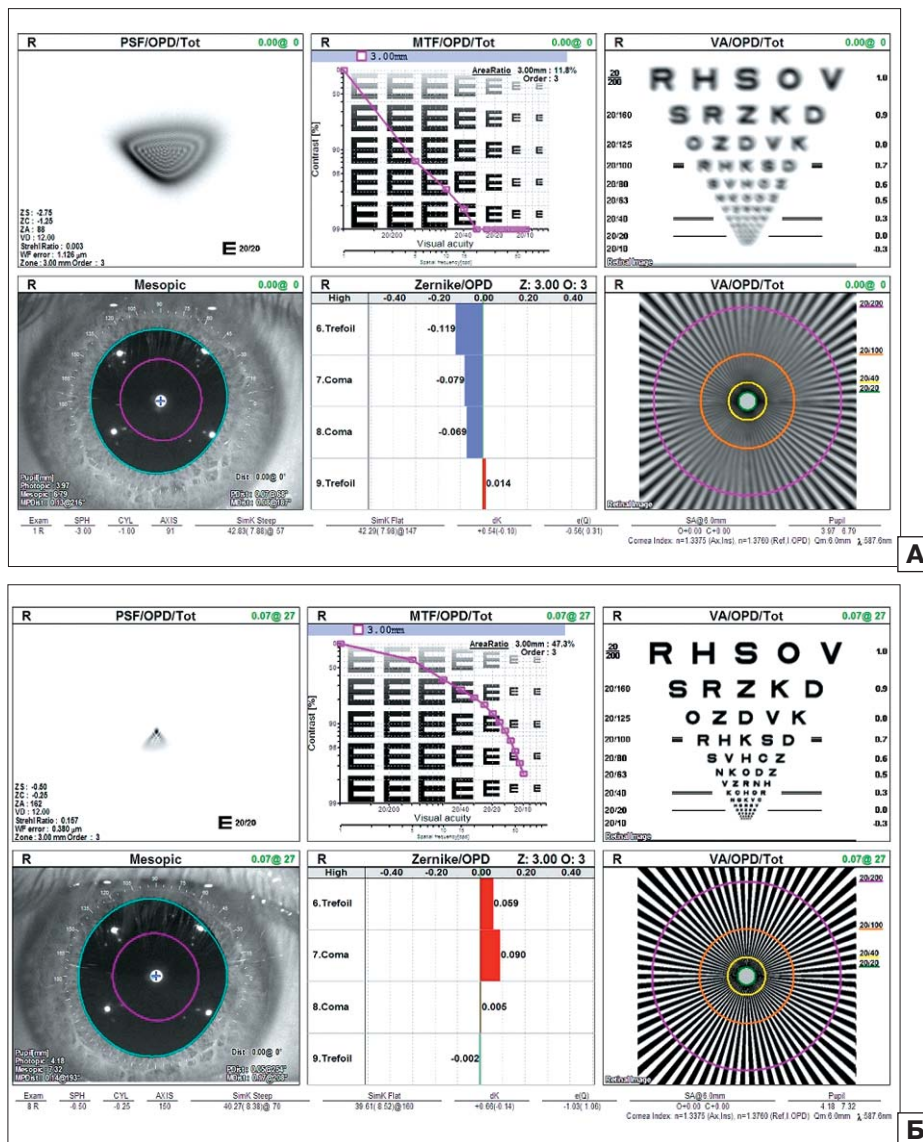


Рис. 2. Показатели качества зрения. А — до лечения. Б — после лечения
Fig. 2. Optical quality. A — before treatment. B — after treatment

визуализировалась регенерация субэпителиальных и стромальных нервных волокон в передней строме, наблюдалось восстановление популяции кератоцитов, увеличение плотности экстрацеллюлярного матрикса и появление складчатости за счет эффекта «сшивания». Стойкий эффект «сшивания» сохранялся на протяжении 2 лет наблюдений.

Таким образом, проведенные нами клинико-функциональные исследования показали эффективность и безопасность применения одномоментной топографически ориентированной ФРК в сочетании с ускоренным кросслинкингом роговичного коллагена в лечении пациентов с кератоконусом I стадии. Снижение показателей офтальмометрии, сферического и цилиндрического компонентов рефракции, aberrаций высшего порядка, повышение остроты зрения свидетельствуют об улучшении оптических свойств роговицы. Стабильные показатели КГ и ФРР, значительные структурные изменения роговицы (стойкий эффект «сшивания») свидетельствуют о биомеханической стабилизации кератоконуса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одномоментная топографически ориентированная ФРК в сочетании с ускоренным кросслинкингом роговичного коллагена в лечении пациентов с кератоконусом I стадии обеспечивает безопасное и эффективное моделирование формы роговицы за счет уменьшения зоны ее иррегулярности, улучшает зрительные функции и оказывает стабилизирующий эффект.

Литература/References

1. Горскова Е.Н., Севостьянов Е.Н., Гиниятуллин Р.У. и др. Апоптоз кератоцитов при кератоконусе. Вестник офтальмологии. 2002; 4: 36–8.
 Gorskova E.N., Sevostianov E.N., Giniatullin R.U., et al. Apoptosis of keratocytes in kertoconus. Vestnik oftal'mologii. 2002; 4: 36–8 (in Russian).
2. Дронов М.М. Диагностика первичного переднего кератоконуса. Офтальмохирургия и терапия. 2004; 3: 2–7.
 Dronov M.M. Diagnostics of primary anterior kertoconus. Oftal'mokhirurgija i terapija. 2004; 3: 2–7 (in Russian).
3. Sherwin T., Brookes N.H. Morphological changes in keratoconus: Pathology or pathogenesis. Clin. Exp. Ophthalmol. 2004; 32: 211–7. doi: 10.1111/j.1442-9071.2004.00805.x

4. *Rabinowitz Y.S.* Definition, etiology and diagnosis of keratoconus. Highlights of Ophthalmology, International Edition. 2004; 21: 241–60.
5. *Pietrini D., Tony Guedj T.* Strategy for boosting visual acuity in keratoconus patients. J. Cataract Refract. Surg. Today, 2012 Febr.; 32–4.
6. *Wollensak G., Spoerl E., Seiler T.* Riboflavin/Ultraviolet-A Induced Collagen Crosslinking for the Treatment of Keratoconus. Am. J. Ophthalmol. 2003; 135 (5): 620–7. doi:10.1016/s0002-9394(02)02220-1
7. *Boxer Wachler B.S.* Corneal Collagen Crosslinking with Riboflavin. Cataract and Refract. Surg. Today. 2005 Jan.; 1: 73–4.
8. *Wollensak G.* Crosslinking treatment for progressive keratoconus: new hope. Curr. Opin. Ophthalmol. 2006; 17 (4): 356–60. doi: 10.1097/01.icu.0000233954.86723.25
9. *Wollensak G., Iomdina E.* Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. J. Cataract Refract. Surg. 2009; 35 (3): 540–6. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.11.036
10. *Kymionis G., Kontadakis G., Hashemi K.* Accelerated versus conventional corneal crosslinking for refractive instability: an update. Curr. Opin. Ophthalmol. 2017; 28: 343–7. doi: 10.1097/ICU.0000000000000375
11. *Kanellopoulos J.* Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. J. Refract. Surg. 2009; 25: 812–8. doi: 10.3928/1081597X-20090813-10
12. *Kanellopoulos A., Binder P.S.* Collagen cross-linking (CCL) with sequential topography guided PRK: a temporizing alternative for keratoconus to penetrating keratoplasty. Cornea. 2007; 26: 891–5. doi:10.1097/ICO.0b013e318074e424
13. *Kymionis G.D., Grentzelos M.A., Portaliou D.M., et al.* Corneal collagen crosslinking (CXL) combined with refractive procedures for the treatment of corneal ectatic disorders: CXL-Plus. J. Refract. Surg. 2014; 3: 566–76. doi: 10.3928/1081597X-20140711-10

Поступила: 18.04.2019

Переработана: 01.06.2019

Принята к печати: 30.08.2019

Originally received: 18.04.2019

Final revision: 01.06.2019

Accepted: 30.08.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Анастасия Владимировна Иванова, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Анна Сергеевна Складорова, канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Ксения Борисовна Летникова, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Ануш Тиграновна Ханджян, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Нарине Володяевна Ходжабекян, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Для контактов: Анастасия Владимировна Иванова, nastya911@list.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Anastasia V. Ivanova, Cand. of Med. Sci., researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Anna S. Skliarova, Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of pathology of retina and optic nerve

Ksenia B. Letnikova, Cand. of Med. Sci., researcher, department of pathology of retina and optic nerve

Anush T. Khandzhyan, Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of pathology of retina and optic nerve

Narine V. Khodzhbekyan, Cand. of Med. Sci., leading researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Contact information: Anastasia V. Ivanova, nastya911@list.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-35-42>

Анализ циркадианного ритма внутриглазного давления при стабильной и прогрессирующей формах первичной открытоугольной глаукомы

Т.Н. Малишевская¹, Д.Г. Губин², И.В. Немцова³, А.С. Власова³, Ю.Е. Филиппова³,
Э.Э. Фарикова⁴, Д.С. Богданова²

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

² ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ», ул. Одесская, д. 54, Тюмень, 625023, Россия

³ ГАУЗ ТО «Областной офтальмологический диспансер», ул. Холодильная, д. 118/1, Тюмень, 625048, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, 197022, Россия

Цель — проанализировать суточную динамику и параметры циркадианного ритма внутриглазного давления (ЦР ВГД) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) (со стабильной и прогрессирующей формами), а также установить хронобиологические закономерности прогрессирования глаукомы в зависимости от характера перестройки суточной динамики ЦР ВГД и температуры тела. **Материал и методы.** В исследование включено 75 пациентов с ПОУГ, из них у 35 пациентов глаукома носила стабильный характер (С-ПОУГ) ($n = 35$), а у 40 — глаукома быстро прогрессировала (П-ПОУГ) ($n = 40$). Группа контроля включала пациентов без признаков ПОУГ ($n = 80$). В качестве критерия прогрессирования ПОУГ использовали индекс потери ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) по данным оптической когерентной томографии (ОКТ). Самоизмерение ВГД осуществлялось в течение 72 ч в 7 контрольных точках (3, 8, 11, 14, 17, 20, 23 ч) с помощью портативного тонометра для индивидуального использования Icare ONE. **Результаты.** Суточная динамика ВГД имела гетерогенный характер: у пациентов с С-ПОУГ пиковые значения приходились преимущественно на утренние часы, в то время как в ночное время определялись минимальные значения этого параметра, а у пациентов с П-ПОУГ пиковые значения ВГД зафиксированы в ночные часы. В двух группах ПОУГ выявлен рост доли нерегулярных колебаний, что отражает снижение процентного вклада ЦР в ЦР ВГД. При этом на фоне ПОУГ происходило изменение фазовых соотношений между ЦР ВГД и ЦР температуры тела. Для проявлений фазовых нарушений ЦР ВГД определено пороговое значение индекса глобальных потерь ГКС по данным ОКТ, которое составило 10–15 %. **Заключение.** Выявлены различия суточной динамики ВГД у пациентов с С-ПОУГ и П-ПОУГ. При этом в двух группах пациентов определены признаки десинхроноза. Индекс глобальных потерь ГКС может быть использован для выявления фазовых нарушений ЦР ВГД.

Ключевые слова: внутриглазное давление; глаукома; десинхроноз; Icare; тонометрия; циркадианные ритмы

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Малишевская Т.Н., Губин Д.Г., Немцова И.В., Власова А.С., Филиппова Ю.Е., Фарикова Э.Э., Богданова Д.С. Анализ циркадианного ритма внутриглазного давления при стабильной и прогрессирующей формах первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (4): 35–42. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-35-42

Analysis of the circadian rhythm of intraocular pressure in stable and progressive forms of primary open-angle glaucoma

Tatiana N. Malishevskaya¹, Denis G. Gubin², Irina V. Nemtsova³, Anastasia S. Vlasova³, Julia E. Filippova³, Elmaz E. Farikova⁴, Diana S. Bogdanova²

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

² Tyumen State Medical University, 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

³ Regional Ophthalmologic Clinic, 118/1, Kholodilnaja St., Tyumen, 625048, Russia

⁴ First Pavlov St. Petersburg State Medical University, 6-8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia
malishevskoff@yandex.ru

Purpose. To analyze the daily dynamics and the parameters of intraocular pressure circadian rhythm (IOP CR) in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) (stable and progressive forms) and determine chronobiological regularities of glaucoma progression depending on the patterns of restructuring the daily dynamics of IOP CR and body temperature. **Material and methods.** The study included 75 POAG patients, of which 35 had a stable form (S-POAG) and 40 had a rapidly progressing form (P-POAG). The control group was composed of 80 subjects without POAG. The index of retinal ganglion cell loss measured by optical coherence tomography (OCT) was used as a criterion of POAG progression. IOP was measured by the patients themselves for 72 hours at 7 time points (3 am, 8 am, 11 am, 2 pm, 5 pm, 8 pm, and 11 pm, who used an Icare ONE portable intraocular pressure tonometer for individual use. **Results.** IOP daily dynamics was distributed differently in the different groups. In S-POAG, the peak values were mainly reached in the morning hours, while the minimum values were observed at night. In P-POAG, the peak values of IOP were contrariwise recorded at night. In both POAG groups, an increase of irregular fluctuation share was noted, which indicated a decrease of the CR contribution to the IOP CR. Moreover, in POAG, a change in the phase ratio between the IOP CR and CR of body temperature was observed. For IOP CR phase violation manifestations, the threshold value of GCS global loss index was determined at 10–15 % according to OCT data. **Conclusion.** IOP daily dynamics were shown to differ in S-POAG and P-POAG patients. In both groups. Signs of desynchronization were detected. The ganglion retinal cell global loss index can be used to determine phase disturbances of IOP CR.

Keywords: intraocular pressure; glaucoma; desynchronization; Icare; tonometry; circadian rhythm

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

For citation: Malishevskaya T.N., Gubin D.G., Nemtsova I.V., Vlasova A.S., Filippova Ju.E., Farikova E.E., Bogdanova D.S. Analysis of the circadian rhythm of intraocular pressure in stable and progressive forms of primary open-angle glaucoma. Russian Ophthalmological Journal. 2019; 12 (4): 35–42 (In Russian).

doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-35-42

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является основной причиной необратимой слепоты в мире [1]. Прогрессирующее повреждение ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и атрофия аксонов при глаукоме могут являться причиной нарушения циркадианных ритмов (ЦР) [2]. По мнению некоторых авторов, ПОУГ является основным офтальмологическим заболеванием, которое оказывает непосредственное влияние на ритмичность циркадианных процессов. Это влияние может быть двояким: непосредственное воздействие из-за дегенерации меланопсинсодержащих ГКС и косвенное влияние за счет социальной изоляции, вызванной слабослышанием и слепотой [3–6]. В настоящее время наиболее научно обоснованными местными факторами риска развития и прогрессирования глаукомы считают повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД) и его неустойчивость в течение суток [7, 8]. Установлено, что повышение ВГД с возрастом происходит даже в здоровых глазах, и его уровень в здоровой популяции составляет 21 мм рт. ст. и выше. Вариабельность циркадных ритмов офтальмотонуса изучали многие отечественные и зарубежные авторы. Доказано, что длительность периодов колебаний ВГД отличается большой индивидуальной изменчивостью. Световой день не имеет решающего значения для формирования ритмов офтальмотонуса, а мезор ВГД можно рассматривать как дополнительный критерий стабилизации ПОУГ [7–9]. Работы последних лет доказали, что нарушение циркадных колебаний ВГД связано с прогрессированием глаукомы [5–11]. У пациентов с ПОУГ повышается суточная вариабельность ВГД [12], причем особое значение имеют ночные вариации ВГД. На всех стадиях сна ВГД является самым высоким во время быстрого сна и прогрессивно уменьшается по мере его углубления [10]. При этом амплитудно-фазовые параметры ЦР ВГД существенно варьируют при различных формах глаукомы [13] и зависят от проводимого лечения [14].

Однако описанные взаимосвязи все еще являются малоизученными. На сегодняшний день результаты изучения суточной динамики и ЦР ВГД остаются противоречивыми, что обуславливает необходимость более целенаправленных и детальных хронобиологических исследований для своевременного выявления риска прогрессирования ПОУГ и выбора эффективной стратегии лечения [15].

ЦЕЛЬ работы — проанализировать суточную динамику и параметры ЦР у пациентов с ПОУГ (со стабильной и прогрессирующей формами) в сопоставлении с группой контроля, а также установить хронобиологические закономерности прогрессирования глаукомы в зависимости от характера перестройки суточной динамики ЦР ВГД и температуры тела.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 155 пациентов, из них 75 пациентов с ПОУГ и 80 добровольцев соответствующей возрастной группы без глаукомы.

Критериями исключения из исследования являлись терминальная стадия ПОУГ, другие заболевания глаз наследственной или приобретенной природы, нейродегенеративные заболевания и эндокринные нарушения (сахарный диабет, патология щитовидной железы).

Для определения критериев прогрессирования в группе пациентов с ПОУГ использовали показатель, характеризующий состояние светочувствительности сетчатки по данным статической периметрии, — САП — MD [16] и динамический показатель комплекса ГКС по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) — индекс глобальной потери объема (GLV) [17]. Динамика зрительных функций принималась за стабилизированную при изменении показателя MD не более чем на 0,5 dB в год и снижении GLV не более 2 % в год, а в остальных случаях процесс считался прогрессирующим. Учитывались данные худшего глаза. В соответствии с динамикой процесса пациенты были разделены на две группы сравнения: со стабильным (С-ПОУГ, $n = 35$) и прогрессирующим (П-ПОУГ, $n = 40$) вариантами течения ПОУГ.

Все пациенты с ПОУГ, отобранные для хронобиологического исследования, получали гипотензивные препараты. Для того чтобы группы сравнения были сопоставимы, подбирались пациенты на однотипном лечении приблизительно в равном соотношении.

1-я группа — пациенты, получавшие монотерапию β -адреноблокаторами 2 раза в сутки, с интервалом 12 ч: в 7:00 и 19:00 (тимолола малеат 0,5 %) — 26 % пациентов с С-ПОУГ и 25 % пациентов с П-ПОУГ.

2-я группа — пациенты, получавшие монотерапию аналогами простагландина $F_{2\alpha}$ 1 раз в сутки на ночь в 21:00 (латанопрост 0,005 %, травопрост, тафлупрост 0,0015 %) — по 44 % пациентов в обеих группах сравнения.

3-я группа — пациенты, получавшие комбинированное лечение β -адреноблокаторами + аналогами простагландина $F_{2\alpha}$: фиксированная комбинация (ксалаком, дуотрав, таптиком 1 раз в сутки на ночь в 21:00) или нефиксированная комбинация (тимолола малеат 0,5 % 2 раза в сутки + латанопрост 0,005 %, или травопрост, или тафлупрост 0,0015 % 1 раз в сутки на ночь в 21:00) — 30 % пациентов с С-ПОУГ и 31 % пациентов с П-ПОУГ.

Суточное измерение ВГД проводилось в течение 72 ч в 7 контрольных точках (3:00, 8:00, 11:00, 14:00, 17:00, 20:00, 23:00 $\pm$ 15 мин) в соответствии с протоколом хронобиологических исследований [18–21].

Самоизмерение ВГД проводилось в вертикальном положении при помощи портативного тонометра индивидуального использования Icare ONE (TA02, Финляндия) после предварительного обучения пациентов технике измерения. В вечерние и ночные часы исследование было проведено без использования источников искусственного освещения в помещении.

Исследование структурно-топографических изменений комплекса ГКС проводили с помощью ОКТ (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss, Германия). Определяли толщину комплекса ГКС (протокол GCC — Ganglion Cell Complex), показатели уровня фокальных (FLV) и глобальных потерь комплекса ГКС (GLV).

Мониторинг температуры тела осуществлялся с помощью электротермометров Omron (Германия) и ртутных термометров (TVY-120, США).

При помощи косинор-анализа для каждого пациента оценивали мезор, амплитуду колебания, акрофазу и процентный вклад 24-часовых ритмов ВГД и температуры тела. С целью нивелирования межиндивидуальных различий групповых величин ВГД для каждого пациента были представлены данные временных рядов в процентах от индивидуального среднего.

Статистическая обработка результатов проводилась в пакетах программ STATISTICA 10.0 и IBM SPSS Statistics 21.0. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), медианы и интерквартильного размаха $Me [25\%; 75\%]$. Для анализа результатов, в зависимости от распределения данных, применяли критерий Манна — Уитни или t-критерий Стьюдента,

критерий Краскела — Уоллиса или дисперсионный анализ с поправкой на множественные сравнения. Различия по качественным признакам оценивали критерием χ^2 (хи-квадрат) или точным критерием Фишера. Применяли корреляционный анализ по Пирсону или Спирмену. Для обработки хронобиологических данных использовался индивидуальный и популяционный (групповой) косинор-анализ, вариационно-статистическая обработка данных по Фишеру — Стьуденту, ANOVA для оценки достоверности различий в величинах амплитуд спектральных гармоник в группах сравнения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы С-ПОУГ и П-ПОУГ были сопоставимы по исходным гендерно-возрастным характеристикам (таблица).

В то же время в ходе исследования выявили достоверные различия в этих группах. Оказалось, что в группе пациентов с П-ПОУГ — самый низкий индекс массы тела (ИМТ), и, хотя возраст сопоставим во всех группах, можно говорить о возможном снижении веса вследствие более выраженного в этой группе пациентов синдрома старческой астении. В группе пациентов с П-ПОУГ был достоверно выше среднесуточный уровень ВГД, что свидетельствует о недостаточной коррекции ВГД при данной схеме терапии в этой группе.

П-ПОУГ наблюдается у пациентов с более ранним хронотипом и негативно сказывается на продолжительности сна. Иными словами, четкий утренний хронотип ассоциирован с прогрессиру-

Таблица. Клинико-хронобиологические характеристики групп сравнения: стабильная первичная открытоугольная глаукома (С-ПОУГ) и прогрессирующая первичная открытоугольная глаукома (П-ПОУГ)

Table. Clinical and chronobiological characteristics of groups: stable primary open-angle glaucoma (S-POAG) and progressive primary open-angle glaucoma (P-POAG)

Признаки Parameters	С-ПОУГ S-POAG n=35 (1)	П-ПОУГ P-POAG n=40 (2)	$P_{1,2}$	Контроль Control n=80 (3)	P_{1-3}	$P_{2,3}$
Возраст, лет Age, years	68,3 62,4; 78,3	69,9 64,5; 79,4		68,8 63,3; 79,1		
Пол, женский, % Sex, female, %	62	61		62		
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	23,3 22,3; 26,6	20,5 20,4; 25,3	< 0,001	24,4 20,5; 25,3		< 0,001
GLV ГКС, % GLV of GCS, %	6,0 4,1; 7,8	24,3 19,2; 27,5	< 0,001	2,5 1,28; 3,5	< 0,001	< 0,001
ВГД (OD/OS), мм рт. ст. IOP (OD/OS), mm Hg	21,5 16,4; 22,2 19,2; 15,5; 20,3	24,9 21,3; 26,9; 25,2; 22,6; 26,4	< 0,001	17,5 16,8; 17,4; 17,8; 16,3; 18,0	< 0,001	< 0,001
Хронотип Chronotype	60,5 47,0; 74,0	66,2 51,8; 80,7	< 0,001	61,2		< 0,001
Длительность сна, час, минуты Sleep duration, hours, minutes	7,13 6,29; 7,58	6,18 5,22; 7,14	< 0,001	7,50 6,24; 8,02		< 0,001

Примечание. n — количество пациентов; ГКС — ганглиозные клетки сетчатки; ВГД — внутриглазное давление; GLV — индекс глобальных потерь объема ГКС; ИМТ — индекс массы тела, OD — правый глаз; OS — левый глаз.

Note. n — number of patients, BMI — body mass index; GLV — global loss volume, GCS — ganglion cells complex; IOP — intraocular pressure.

ющим течением глаукомы и имеет более неблагоприятное влияние на сон и психоэмоциональный статус пациентов.

По данным ОКТ степень повреждения ГКС (GLV, %) в группе П-ПОУГ была достоверно выше, чем в группе С-ПОУГ и у здоровых добровольцев в группе контроля), у которых даже в отсутствие болезни наблюдали возрастное уменьшение толщины слоя ГКС.

В ходе анализа паттернов суточной динамики ВГД в течение 72-часового периода наблюдения были установлены выраженные отличия между группами сравнения по взаимосвязи группа — время $F(40,8505) = 10,00$, $p < 0,00001$. В контрольной группе наблюдали отчетливо выраженные и синхронизированные между индивидуумами ритмические колебания с периодом 24 ч и 12 ч (рис. 1).

При ПОУГ, независимо от прогрессирования, наблюдается отчетливый рост общей вариальности (SD) ВГД примерно в 2 раза и менее выраженный рост амплитуды 24-часового ритма (примерно в 1,5 раза) по сравнению с группой контроля. Однако количественный прирост амплитуды 24-часового ритма является лишь производным артефактом от роста SD, так как отношение амплитуд 24-часового и 12-часового ритма к SD при обоих вариантах течения глаукомы существенно ниже, чем в группе контроля, что косвенно свидетельствует о росте хаотичной вариальности ВГД, не связанной ни с суточным ритмом, ни с 12-часовыми ритмическими гармониками.

При использовании метода нивелирования межгрупповых различий средних значений были выявлены еще более отчетливые межгрупповые различия суточной динамики ВГД между группами $F(40,8505) = 34,06$, $p < 0,00001$ (рис. 2).

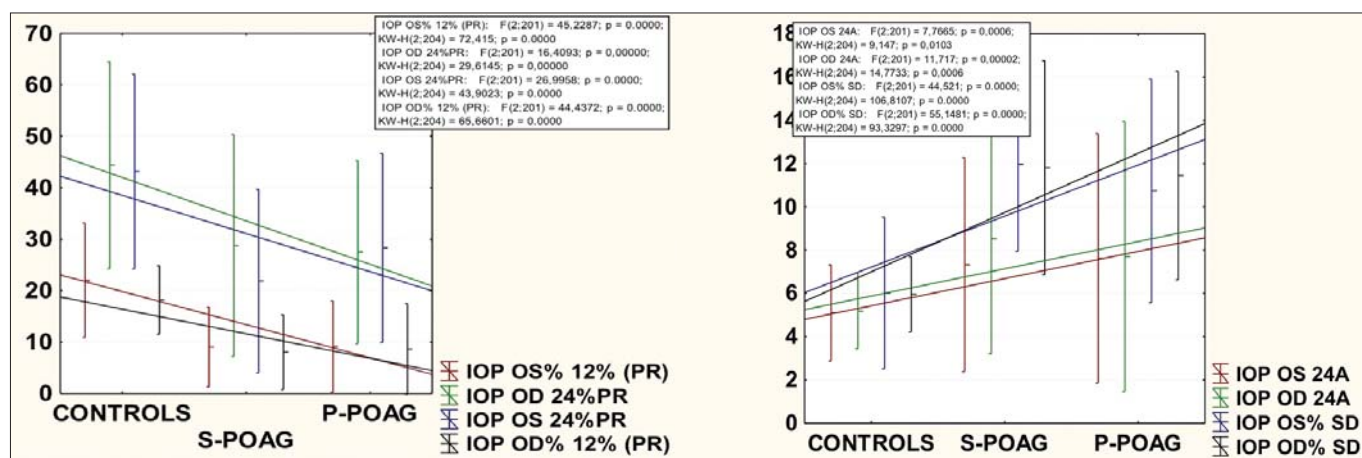


Рис. 1. Фазовые характеристики 24-часового и 12-часового ритмов ВГД в группах сравнения
Fig. 1. Phase characteristics of the 24-hour and 12-hour IOP rhythms in the comparison groups

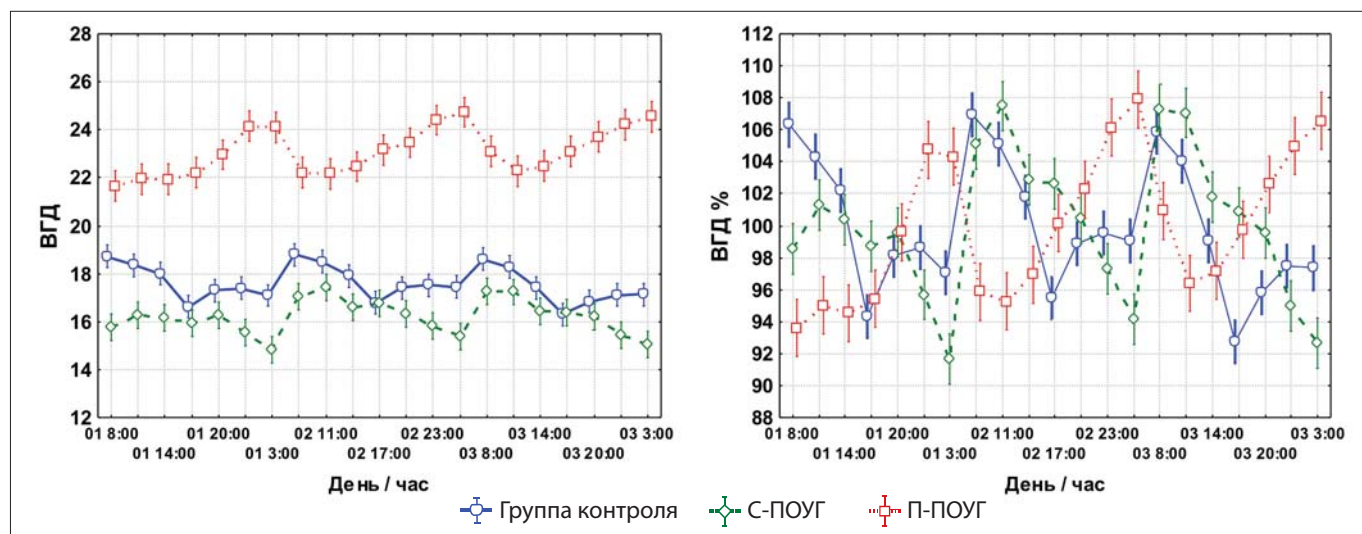


Рис. 2. Суточная динамика ВГД в течение 72-часового наблюдения в 3 группах: данные каждого измерения представлены в мм рт. ст. (слева) и в % от индивидуального среднего (справа)
Fig. 2. Daily intraocular pressure dynamics during 72-hours observation in 3 groups: each measurement data is presented in mmHg (on the left) and as a percentage of the individual mean (on the right)

Рис. 3. Косинор-анализ фазовых характеристик 24-часового и 12-часового ритмов ВГД
Fig. 3. Cosinor analysis of the phase characteristics of the 24-hour and 12-hour IOP rhythms

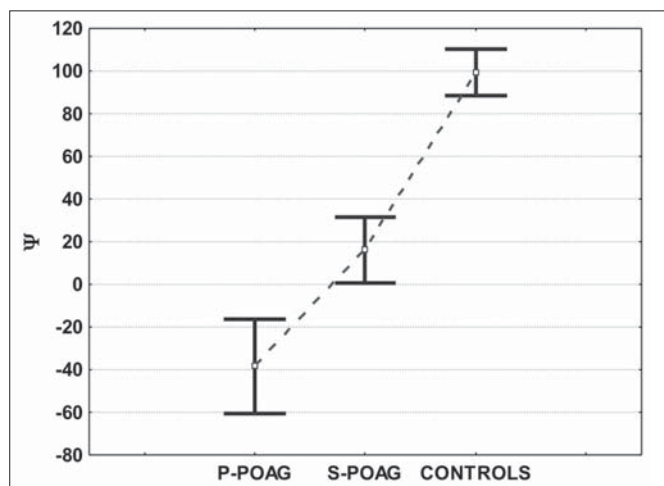
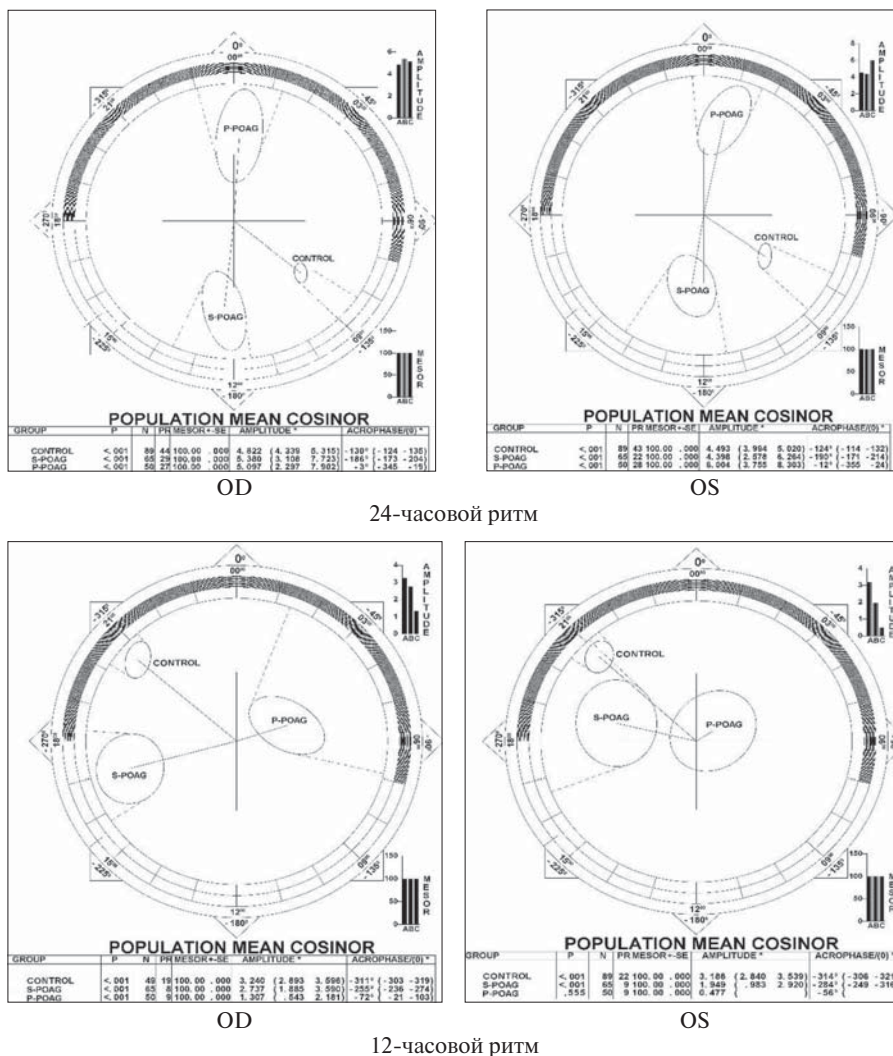


Рис. 4. Прогрессивная внутренняя десинхронизация ЦР ВГД по отношению к маркерному ритму температуры тела в 3 группах
Fig. 4. Progressive internal desynchronization of the CR IOP in relation to the marker rhythm of body temperature in three groups

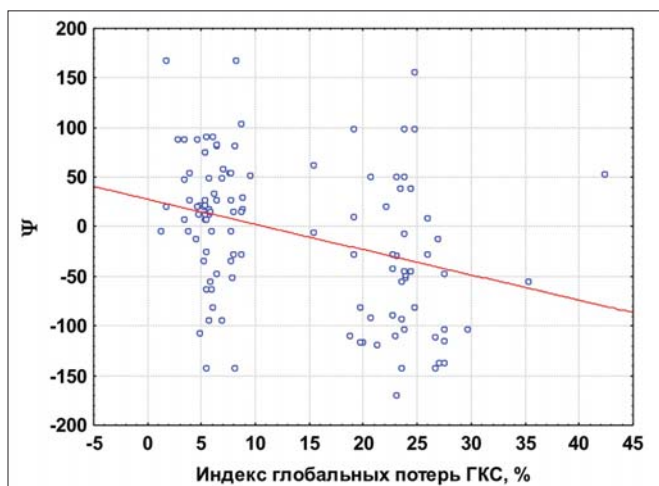


Рис. 5. Проявление внутренней десинхронизации (смещение фазы ЦР ВГД по отношению к фазе маркерного ритма температуры тела; сдвиг фазового угла, градусы) в зависимости от степени повреждения ГКС в объединенной когорте пациентов с С-ПОУГ и П-ПОУГ
Fig. 5. Manifestation of internal desynchronization (displacement of the phase of the CR IOP relative to the phase of the marker rhythm of body temperature; phase angle shift, degrees) depending on the degree of damage to the retinal ganglion cells in the combined cohort of patients with S-POAG and P-POAG

Кроме того, группы различались по амплитудно-фазовым параметрам ЦР ВГД. Для пациентов обеих групп с ПОУГ характерно существенное повышение амплитуды ЦР ВГД (KW-H (2;204) = 15,74; $p = 0,0004$) на фоне снижения процентного вклада (% ритма, KW-H (2;204) = 29,61; $p < 0,00001$). Примечательно, что рост амплитуды ЦР ВГД при ПОУГ вовсе не является отражением усиления ЦР. Напротив, выраженное снижение величины процентного вклада ЦР ВГД в группах С-ПОУГ и П-ПОУГ по сравнению с контролем свидетельствует о снижении структурированности ЦР ВГД, утрате его синусоидального паттерна и усилении доли экстрациркадианной диссеминации (ЭЦД).

Таким образом, имеет место выраженная спектральная трансформация структуры вариабельности формы ЭЦД при ПОУГ по сравнению с контролем.

Фазовые характеристики 24-часового и 12-часового ритмов ВГД при С-ПОУГ и П-ПОУГ кардинально различны и по данным популяционного косинор-анализа П-ПОУГ характеризуются фазовой инверсией обоих ритмов (рис. 3).

Чтобы установить закономерности изменений комплексной временной организации биологических процессов в организме (хроноинфраструктуры) у пациентов с разными вариантами течения глаукомы — стабилизированным и быстро прогрессирующим, исследовали показатель, относительно не связанный общими путями регуляции и маркерный для оценки фазы ЦР, — температуру тела в подмышечной впадине.

В результате исследования выявлены нарастающие изменения внутреннего фазового отношения ЦР ВГД к маркерному ритму температуры тела (ЦР ТТ) (рис. 4). Так, положение фазового угла (γ) — разности фаз ЦР ВГД и ЦР ТТ — прогredientно изменяется с развитием и прогрессированием ПОУГ (KW-H (2;204) = 104,5; $p < 0,00001$).

Показатель отклонения фазового угла также коррелировал с величиной глобальных потерь ГКС по данным ОКТ (GLV, %) в объединенной когорте групп ПОУГ: $r = -0,335$; $p = 0,0003$ (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные новые данные о структуре вариабельности и параметрах ЦР ВГД и температуры тела у пациентов с разными вариантами течения ПОУГ (стабилизированным и быстро прогрессирующим) позволяют установить хронобиологические закономерности прогрессирования ПОУГ, связанные с перестройкой суточной динамики ритма ВГД и температуры тела за счет фазового сдвига на более позднее время. Прогрессивное уменьшение количества и функциональная несостоятельность меланопсиновых ГКС при глаукоме приводят к нарушению световой синхронизации биологических часов с внешними датчиками времени [5, 6, 22, 23] и развитию разнообразных проявлений циркадного десинхроноза [5, 6, 24–26].

Глубокие изменения хроноархитектоники ЦР ВГД могут свидетельствовать о нарушении контроля со стороны центрального осциллятора циркадианной системы (ЦС) и объясняют безуспешность мероприятий по нормализации ЦР ВГД с помощью местного гипотензивного лечения. Фазовая нестабильность ВГД становится причиной невыявления повышенного ВГД в вечерние и ночные часы, недостаточной коррекции офтальмогипертензии в это время и, как следствие, нестабильного агрессивного течения глаукомы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования доказывают необходимость суточного измерения ВГД, так как иначе невозможно выявить особенности динамики ВГД в норме и при развитии ПОУГ. Принципиально важным является прогностическая оценка процентного вклада ЦР ВГД на фоне повышения амплитуды и прироста вариабельности колебаний при прогрессировании ПОУГ. Иными словами, развитию и прогрессированию ПОУГ способствуют нарушения ЦР ВГД, изменение его структуры и регулярности. Фазовые изменения маркерного ЦР ТТ при прогрессировании глаукомы служат доказательством нарушения контроля со стороны ЦС и являются проявлением общего признака десинхроноза — гипервариабельной ЭЦД [19, 27]. Определение GLV ГКС по данным ОКТ может служить маркером проявлений фазовых нарушений ЦР ВГД. Остается открытым вопрос о первичности изменений при прогрессировании ПОУГ. Повышение ВГД в ночные часы приводит к гибели ГКС и последующему усугублению внутреннего десинхроноза либо же развитие гипервариабельной ЭЦД способствует трансформации суточного ритма ВГД по ночному типу, провоцируя быстрое прогрессирование глаукомы? Для ответа на эти вопросы требуется проведение целенаправленных исследований возможной роли первичных нарушений молекулярно-генетических факторов биологических часов в патогенезе ПОУГ.

Литература/References

1. Flaxman S.R., Bourne R.R.A., Resnikoff S., et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob. Health.* 2017; 5 (12): e1221–e1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5
2. Saccà S.C., Corazza P., Gandolfi S., et al. Substances of interest that support glaucoma therapy. *nutrients.* 2019; 11 (2): 239. doi.org/10.3390/nut11020239
3. Gibson E.M., Williams W. P., Kriegsfield L.J. Aging in the circadian system: considerations for health, disease prevention and longevity. *Experimental Gerontology.* 2009; 44 (1–2): 51–6. doi.org/10.1016/j.exger.2008.05.007
4. Kripke D.F., Elliott J.A., Youngstedt S.D., Rex K.M. Circadian phase response curves to light in older and young women and men. *Journal of Circadian Rhythms.* 2007; 5: 4. doi.org/10.1186/1740-3391-5-4
5. Drouyer E., Dkhissi-Benyahya O., Chiquet C., et al. Glaucoma alters the circadian timing system. *PLoS ONE.* 2008; 3 (12): e3931. doi.org/10.1371/journal.pone.0003931
6. Girardin J.-L., Zizi F., Lazzaro D.R., Wolintz A.H. Circadian rhythm dysfunction in glaucoma: A hypothesis. *Journal of Circadian Rhythms.* 2008; 6 (0): 1. doi.org/10.1186/1740-3391-6-1

7. *Lusthaus J.A., Goldberg I.* Investigational and experimental drugs for intraocular pressure reduction in ocular hypertension and glaucoma. *Expert Opin. Invest. Drugs.* 2016; 25 (10): 1201–8. doi.org/10.1080/13543784.2016.1223042
8. *Guy A.H., Wiggs J.L., Turalba A., Pasquale L.R.* Translating the low translaminal cribriform pressure gradient hypothesis into the clinical care of glaucoma. *Seminars in Ophthalmology.* 2016; 31 (1–2): 131–9. doi.org/10.3109/08820538.2015.1114855
9. *Астахов Ю.С., Устинова Е.И., Катинас Г.С. и др.* О традиционных и современных способах исследования колебаний офтальмотонуса. *Офтальмологические ведомости.* 2008; 1 (2): 7–12. *Astakhov Yu.S., Ustinova E.I., Katinas G.S., et al.* On traditional and modern methods of ophthalmotonus fluctuations investigation. *Ophthalmologicheskie vedomosti.* 2008; 1 (2): 7–12 (in Russian).
10. *Aptel F., Weinreb R.N., Chiquet C., Mansouri K.* 24-h monitoring devices and nyctohemeral rhythms of intraocular pressure. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2016; 55: 108–48. doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.07.002
11. *Caprioli J., Coleman A.L.* Intraocular pressure fluctuation. *Ophthalmology.* 2008; 115 (7): 1123–9.e3. doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.10.031
12. *Agnifili L., Mastropasqua R., Frezzotti P., et al.* Circadian intraocular pressure patterns in healthy subjects, primary open angle and normal tension glaucoma patients with a contact lens sensor. *Acta Ophthalmologica.* 2015; 93 (1): e14–e21. doi.org/10.1111/aos.12408
13. *Tan S., Baig N., Hansapinyo L., et al.* Comparison of self-measured diurnal intraocular pressure profiles using rebound tonometry between primary angle closure glaucoma and primary open angle glaucoma patients. *PLOS ONE.* 2017; 12 (3): e0173905. doi.org/10.1371/journal.pone.0173905
14. *Itoh Y., Nakamoto K., Horiguchi H., et al.* Twenty-four-hour variation of intraocular pressure in primary open-angle glaucoma treated with triple eye drop. *J. of Ophthalmol.* 2017; 2017: 1–6. doi.org/10.1155/2017/4398494
15. *Lozano D.C., Hartwick A.T., Twa M.D.* Circadian rhythm of intraocular pressure in the adult rat. *Chronobiology International.* 2015; 32 (4): 513–23. doi.org/10.3109/07420528.2015.1008135
16. *Aptel F., Aryal-Charles N., Giraud J.M., et al.* Progression of visual field in patients with primary open-angle glaucoma — ProgF study I. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93 (8): e615–20. doi.org/10.1111/aos.12788
17. *Bussell I.I., Wollstein G., Schuman J.S.* OCT for glaucoma diagnosis, screening and detection of glaucoma progression. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 98 (Suppl2): ii15–ii19. doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304326
18. *Gubin D.G., Gubin G.D., Waterhouse J., Weinert D.* The circadian body temperature rhythm in the elderly: Effect of single daily melatonin dosing. *Chronobiology International.* 2006; 23 (3): 639–58. doi.org/10.1080/07420520600650612
19. *Gubin D., Cornelissen G., Weinert D., et al.* Circadian disruption and Vascular Variability Disorders (VVD): mechanisms linking aging, disease state and Arctic shiftwork: applications for chronotherapy. *World Heart Journal.* 2013; 5 (4): 285–306.
20. *Gubin D., Weinert D.* Deterioration of temporal order and circadian disruption with age 2: Systemic mechanisms of aging-related circadian disruption and approaches to its correction. *Advances in Gerontology.* 2016; 6 (1): 10–20. doi.org/10.1134/s2079057016010057
21. *Gubin D.G., Weinert D., Rybina S.V., et al.* Activity, sleep and ambient light have a different impact on circadian blood pressure, heart rate and body temperature rhythms. *Chronobiology International.* 2017; 34 (5): 632–49. doi.org/10.1080/07420528.2017.1288632
22. *Göz D., Studholme K., Lappi D.A., et al.* Targeted destruction of photosensitive retinal ganglion cells with a saporin conjugate alters the effects of light on mouse circadian rhythms. *PLoS ONE.* 2008; 3 (9): e3153. doi.org/10.1371/journal.pone.0003153
23. *Feigl B., Mattes D., Thomas R., Zele A.J.* Intrinsically photosensitive (melanopsin) retinal ganglion cell function in glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (7): 4362. doi.org/10.37274/sp.j.1260.2011.00387
24. *Guo Z.-Z., Jiang S.-M., Zeng L.-P., et al.* ipRGCs: possible causation accounts for the higher prevalence of sleep disorders in glaucoma patients. *Int. J. of Ophthalmol.* 2017; 10 (7): 1163–7. doi.org/10.18240/ijo.2017.07.22
25. *Lax P., Esquivia G., Fuentes-Broto L., et al.* Age-related changes in photosensitive melanopsin-expressing retinal ganglion cells correlate with circadian rhythm impairments in sighted and blind rats. *Chronobiology International.* 2016; 33 (4): 374–91. doi.org/10.3109/07420528.2016.1151025
26. *Vaze K.M., Sharma V.K.* On the adaptive significance of circadian clocks for their owners. *Chronobiology International.* 2013; 30 (4): 413–33. doi.org/10.3109/07420528.2012.754457
27. *Агаджанян Н.А., Губин Д.Г.* Десинхронизация: механизмы развития от молекулярно-генетического до системного уровня. *Успехи физиологических наук.* 2004; 35 (2): 57–72. *Agadjanyan N.A., Gubin D.G.* Desynchronization: mechanisms of development from molecular to systemic levels. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* 2004; 35 (2): 57–72 (in Russian).

Поступила: 04.07.2019

Переработана: 12.07.2019

Принята к печати: 09.09.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Татьяна Николаевна Малишевская, д-р мед. наук,
врач-офтальмолог

ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ», ул. Одесская, д. 54,
Тюмень, 625023, Россия

Денис Геннадьевич Губин, д-р мед. наук, профессор

Диана Сергеевна Богданова, студентка 6-го курса

ГАОУ ТО «Областной офтальмологический
диспансер», ул. Холодильная, д. 118/1, Тюмень,
625048, Россия

Ирина Владимировна Немцова, врач-офтальмолог

Анастасия Сергеевна Власова, врач-офтальмолог

Юлия Евгеньевна Филиппова, врач-офтальмолог

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет им. акад.
И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого,
д. 6-8, Санкт-Петербург, 197022, Россия

Эльмаз Эльдаровна Фарикова, врач-офтальмолог

Для контактов: Татьяна Николаевна Малишевская,
malishevskoff@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye
Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St.,
Moscow, 105062, Russia

Tatiana N. Malishevskaya, Dr. of Med. Sci.,
ophthalmologist

Tyumen State Medical University, 54, Odesskaya St.,
Tyumen, 625023, Russia

Denis G. Gubin, Dr. of Med. Sci., Professor

Diana S. Bogdanova, 6th year student

Regional Ophthalmologic Clinic, 118/1, Kholodilnaja St.,
Tyumen, 625048, Russia

Irina V. Nemtsova, ophthalmologist

Anastasia S. Vlasova, ophthalmologist

Julia E. Filippova, ophthalmologist

First Pavlov St. Petersburg State Medical University, 6-8,
L'va Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia

Elmaz Eldarovna Farikova, ophthalmologist

Contact information: Tatiana N. Malishevskaya,
malishevskoff@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-43-50>

Трансплантация Боуменова слоя при прогрессирующем кератоконусе

О.Г. Оганесян^{1, 2}, В.Р. Гетадарян¹, П.В. Макаров¹, А.А. Грдиканян¹

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

² ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Цель работы — изучить эффективность трансплантации боуменова слоя (ТБС) в строму роговицы пациентов с прогрессирующим кератоконусом (КК) III–IV стадии. **Материал и методы.** ТБС в интрастромальный карман проведена 30 пациентам (30 глаз) в возрасте на момент операции от 14 до 37 лет (в среднем $26,6 \pm 6,2$ года) с прогрессирующим КК III–IV стадии (по классификации Amsler — Krumeich). До и после операции определяли максимальный кератометрический показатель (Ктах) и показатель минимальной толщины роговицы в наиболее тонком участке (ТТР). Оценивали также остроту зрения до и после операции в жестких склеральных контактных линзах, плотность эндотелиальных клеток (ПЭК) и глубину залегания трансплантата. Показанием к операции послужил отказ от трансплантации роговицы, прогрессирование КК, наличие противопоказаний к выполнению ультрафиолетового кросслинкинга и имплантации интрастромальных сегментов исходя из величины ТТР и Ктах. Средний срок наблюдения составил $26,6 \pm 6,0$ мес (от 6 до 36 мес). **Результаты.** За период наблюдения ни в одном случае не отмечено ухудшение показателей ТТР, Ктах и максимально коррегируемой остроты зрения (МКОЗ) в склеральных линзах. **Заключение.** Стабильность показателей Ктах, ТТР и ПЭК в период наблюдения свидетельствуют о стабилизирующем эффекте ТБС на прогресс КК, а отсутствие снижения МКОЗ в склеральных линзах свидетельствует о функциональной безопасности ТБС.

Ключевые слова: роговица донора; кератопластика; трансплантация роговицы; трансплантация боуменова слоя; кератоконус, боуменова мембрана

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Оганесян О.Г., Гетадарян В.Р. Макаров П.В., Грдиканян А.А. Трансплантация Боуменова слоя при прогрессирующем кератоконусе. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (4): 43–50. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-43-50

Bowman layer transplantation in eyes with progressive advanced keratoconus

Oganes G. Oganesyan^{1, 2}, Vostan R. Getadaryan¹, Pavel V. Makarov¹, Arthur A. Grdikanyan¹

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, p. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Purpose: to study the efficiency of Bowman layer transplantation (BLT) in corneal stroma for the treatment of progressive keratoconus (KC). **Material and methods.** 30 patients (30 eyes) with progressive KC stages III to IV (according to Amsler — Krumeich classification), underwent BLT into a mid-stromal pocket. At the time of surgery, the patients were 14 to 37 (averagely 26.6 ± 6.2 years). Before and after the surgery, the maximum keratometry index (Kmax) and the corneal thinnest point (CTP) values were determined. Also, we evaluated visual acuity before and after surgery in scleral contact lenses, endothelial cells density (ECD) and the depth of graft location. The indication for surgery was the refusal of corneal transplantation, progression of KC, contraindications for ultraviolet crosslinking or implantation of intracorneal ring segments based on the CTP and Kmax values. The follow-up continued 6 to 36 months (averagely, 26.6 ± 6.0 months). **Results.** Throughout the observation period, no intra or postoperative complications associated with BLT or deterioration of CTP, Kmax or best corrected visual acuity (BCVA) in scleral lenses were noted. **Conclusions.** Kmax, CTP and ECD values remaining stable during the follow-up is the evidence of a stabilizing BLT effect on the KC progression. The absence of BCVA decrease in scleral lenses indicates a functional safety of BLT.

Keywords: donor cornea; keratoconus; keratoplasty; Bowman layer transplantation

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.

For citation: Oganesyan O.G., Getadaryan V.R., Makarov P.V., Grdikanyan A.A. Bowman layer transplantation in eyes with progressive advanced keratoconus. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (4): 43–50 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-43-50

Кератоконус (КК) — многофакторное, билатеральное, чаще ассиметричное конусовидное выпячивание роговицы с истончением, приводящее к нерегулярному астигматизму и ухудшению зрения. Заболевание впервые выявил Benedict Duddell в 1736 г., а подробно описал его J. Nottingham в 1854 г. [1, 2]. Согласно одной из первых теорий развития КК, в его основе лежит патология базальной мембраны эпителия, которая приводит к высвобождению протеолитических ферментов, что в свою очередь вызывает разрушение стромальной ткани, ослабление и истончение роговицы [3].

КК принято относить к дегенеративным невоспалительным заболеваниям, хотя есть публикации, указывающие на его воспалительный компонент [4–9].

Тканесберегающее лечение КК — двунаправленное. С одной стороны, необходимо стабилизировать прогрессирование заболевания, с другой стороны — обеспечить повышение остроты зрения с помощью оптической коррекции. Выбор методик зависит пре-

имущественно от стадии заболевания. На начальных стадиях КК с целью коррекции зрительных функций рекомендуется ношение очков или контактных линз. Для купирования прогрессирования заболевания рекомендуется выполнение ультрафиолетового (УФ) кросслинкинга [10]. С целью реконструкции передней поверхности роговицы и ее уплощения возможна имплантация роговичных сегментов различной конструкции [11–13]. Однако методики УФ кросслинкинга и интрастромальной имплантации сегментов не рекомендованы при показателе минимальной толщины роговицы в наиболее тонком участке (ТТР) менее 400 μm и максимальном кератометрическом показателе (Kmax) более 58 дптр [10]. Эффективность этих методик на далеко зашедших стадиях крайне низка и сопряжена с высоким риском осложнений [11].

Альтернативные методики УФ-кросслинкинга, предложенные при экстремальных кератопахиметрических показателях, имеют меньшую эффективность, больший процент рецидивов и осложнений

в сравнении с Дрезденским протоколом проведения этой процедуры. При далеко зашедшем КК (III–IV стадии), как правило, выполняется сквозная (СКП) либо глубокая передняя послойная (DALK) кератопластика [14].

При эктазиях роговицы наблюдаются разрывы и фрагментация боуменова слоя (БС) [15, 16]. Достоверно известно, что при КК БС имеет неравномерную толщину и значительно тоньше, чем на глазах без КК [17, 18]. Исходя из этого, K. van Dijk и соавт. [19] предложили методику трансплантации БС (ТБС) с целью купирования прогрессирования КК у пациентов с высокой остротой зрения в контактных линзах, но имеющих противопоказания к проведению УФ-кроссликинга и имплантации интрастромальных сегментов.

Считая предложенный подход научно обоснованным, а методику перспективной, мы апробировали данную технологию с применением собственного способа формирования трансплантата.

ЦЕЛЬ работы — изучить эффективность ТБС в строуму роговицы пациентов с прогрессирующим КК III–IV стадии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего под наблюдением находились 30 пациентов (30 глаз), из них 27 мужчин и 3 женщины, в возрасте от 14 до 37 лет (средний возраст — $26,6 \pm 6,2$ года). Переносимость жестких склеральных контактных линз и удовлетворенность максимально скорректированной остротой зрения (МКОЗ) составила 100 %. По этой причине все пациенты отказались от трансплантации роговицы.

Критериями включения пациентов в исследование явились: прогрессирующий КК, ТТР — $400 \mu\text{m}$ и менее, K_{max} — 58 дптр и более, удовлетворяющая пациентов острота зрения в контактной линзе, отказ от кератопластики.



Рис. 1. Пациент с атопическим дерматитом, множественными расчесами и геморрагическими корками

Fig. 1. Patient with atopic dermatitis, multiple combs and hemorrhagic crusts

Из сопутствующей патологии отмечен атопический дерматит с множественными расчесами и геморрагическими корками (рис. 1), блефариты, аллергические конъюнктивиты, синдром Дауна. Подавляющее большинство имели привычку неконтролируемо «тереть глаза» и спать с компрессией больного глаза. Из внероговичной сопутствующей офтальмопатологии нами выявлена незрелая катаракта.

До операции средняя ТТР составила $346,0 \pm 58,2 \mu\text{m}$, средний $K_{\text{max}} = 65,7 \pm 3,8$ дптр, средняя МКОЗ = $0,66 \pm 0,16$.

Во всех случаях в распоряжении имелись кератопакиметрические показатели обследованных глаз 6–12-месячной давности. Кроме этого, все пациенты обследовались до операции, через 5 дней, 1, 3, 6, 12 мес и ежегодно. Средний срок наблюдения составил $26,6 \pm 6,0$ мес.

Демографические и дооперационные кератопакиметрические показатели обследованных пациентов представлены в таблице 1.

Визометрию осуществляли в мезопических условиях. Определяли остроту зрения без коррекции и МКОЗ в очках и в жестких склеральных контактных линзах (до операции и не ранее чем через 3 мес после операции). Биомикроскопическое исследование сопровождалось фото- и видеорегистрацией изображений роговой оболочки и переднего отрезка глаза при каждом визите пациента (рис. 2). Кератотомография на основе шеймпфлюг-камеры осуществлялась на кератоанализаторе Galilei G6 (Ziemer Ophthalmic Systems AG, Швейцария) (рис. 3). Фиксировались K_{max} и пакиметрические карты с обязательным выделением локализации и величины ТТР (табл. 1).

Оптическая когерентная томография (ОКТ) роговицы на аппарате Spectralis HRA+OCT (Heidelberg, Германия) осуществлялась для оценки глубины залегания и толщины трансплантата. Глубину залегания определяли в процентном соотношении от толщины роговицы путем измерения толщины роговицы и расстояния трансплантата от эпителия в проекции центра зрачка (рис. 4).

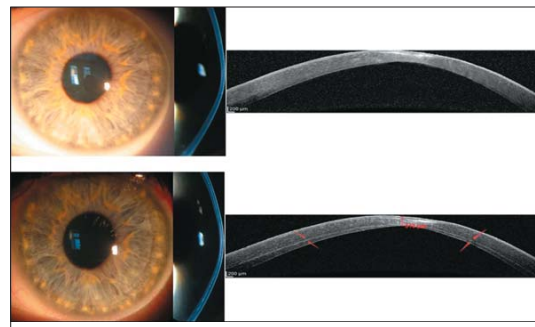


Рис. 2. Биомикроскопическая картина и ОКТ глаза пациента до ТБС и спустя 36 мес после нее

Fig. 2. Slit-lamp and OCT images of the patient before BLT and 36 months after the surgery

Таблица 1. Демографические и дооперационные кератопахиметрические показатели обследованных пациентов
Table 1. Demographics and preoperative keratopachimetric values of examined patients

Пациент №/пол/возраст, лет Patient's №/sex/age, yrs	Срок наблюдения, мес Follow-up, month	ТТР, μm СТР, μm	Kmax, D	ПЭК, mm^2 ECD, mm^2
1/М/25	36	405	64,6	2552
2/М/29	33	388	63,7	2645
3/Ж(Ф)/35	32	356	59,5	2489
4/М/27	31	265	70,1	2310
5/М/26	31	367	64,7	2528
6/М/25	29	423	63,7	2673
7/М/30	29	409	67,6	2791
8/М/21	29	397	62,6	3100
9/М/22	29	375	59,1	2653
10/М/14	27	367	69,1	2487
11/М/32	27	324	65,7	2871
12/М/38	25	335	70,2	2910
13/М/23	24	185	69,1	2762
14/Ж(Ф)/17	23	415	67	3012
15/М/25	21	376	66	2991
16/Ж(Ф)/37	20	265	53,4	2764
17/М/17	19	367	64,9	2291
18/М/17	18	403	65,6	2670
19/М/29	18	409	68,1	2791
20/М/19	15	397	66,3	2940
21/М/38	15	359	61,2	2653
22/М/29	15	312	64,2	2487
23/М/27	12	298	66,2	2871
24/М/25	12	258	69,1	2347
25/М/32	10	324	68,6	2879
26/М/26	10	367	69,3	2843
27/М/26	10	254	66,5	2762
28/М/29	9	342	67,2	3019
29/М/30	6	343	68,5	2461
30/М/27	6	295	70,5	2856
M $\pm$ SD	27,7 $\pm$ 8,9	346,0 $\pm$ 58,2	65,7 $\pm$ 3,8	2705 $\pm$ 230

Примечание. ПЭК — плотность эндотелиальных клеток.
Note. СТР — corneal thinnest point. ECD — endothelial cells density.

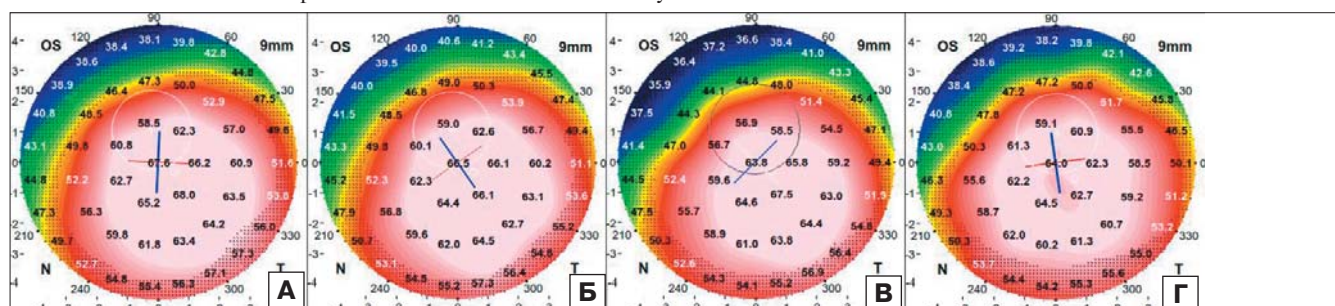


Рис. 3. Аксиальная карта передней кривизны роговицы. А — до ТБС. Б — через 3 мес после ТБС. В — через 6 мес после ТБС. Г — через 36 мес после ТБС
Fig. 3. Axial map of the anterior curvature of the cornea. А — before BLT. Б — 3 months after BLT. В — 6 months after BLT. Г — 36 months after BLT

ПЭК определяли в мануальном режиме методикой фиксированной рамки после получения изображений контактным способом на аппарате Confoscan 4 (Nidek Co.Ltd., Япония) (рис. 5).

Техника операции. Все операции выполнены под местной инстилляционной и субконъюнктивальной анестезией. Во всех случаях источником трансплантата явились корнеосклеральные диски доноров без десцеметовой мембраны. Последняя была предварительно отслоена со всех корнеосклеральных дисков, в том числе разделена на 2 или 4 части, и трансплантирована в ходе нескольких Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty (DMEK), в том числе частичных [19–21].

Формирование трансплантата БС. Корнеосклеральный диск фиксировался в искусственной передней камере (Katena, Rockmed, Oirschot, the Netherlands). После полной деэпителизации осуществлялась разметка роговицы циркулярным разметчиком 9 мм и трипановым синим. В 1–2 мм периферичнее от нее производилась насечка кератомическим алмазным ножом с микрометром (патент РФ № 2647197). После этого плоским микрохирургическим пинцетом БС отслаивался от подлежащей стромы. Трансплантат на 30 с погружали в 70 % раствор этилового спирта для полной деэпителизации, после чего на 30 с погружали в сбалансированный физиологический раствор (BSS) (рис. 7). Далее трансплантат окрашивался 0,06 % раствором трипа-

нового синего (Vision Blue™, DORC International), омывался в растворе BSS и помещался на контактную линзу, расположенную в подставке высекателя роговицы (Barron punch, Katena, USA), для последующей трепанации.

Формирование интрастромального кармана. В меридиане 11–13 ч осуществлялся разрез конъюнктивы по лимбу. После каутеризации склеральных сосудов в 2 мм от лимба и параллельно ему лезвием производили 3-мм надрез на 1/2 глубины склеры. Копьевидным ножом выполняли роговичный парacentез, через который переднюю камеру заполняли воздухом. Ножом-расслаивателем, начиная с меридиана 12 ч, формировали интрастромальный карман на 2/3 глубины роговицы в пределах лимбального кольца. Воздух из передней камеры частично выводили.

ТБС. После трепанации трансплантата диаметром 8–9 мм с помощью глайда для передней камеры сложенный трансплантат БС вводили в сформированный карман роговицы реципиента и путем манипуляций *ab interno* расправляли и центрировали его в слоях роговицы. Операцию заканчивали наложением одного конъюнктивного шва в меридиане 12 ч.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ни в одном случае не было выбраковки трансплантата БС, что мы связываем с методикой формирования трансплантата с применением кератомического ножа. Интраоперационных осложнений не отмечено ни в одном случае. Ход операций во всех случаях был стандартным. Наибольшую сложность представляло расслаивание тонкой роговицы реципиента на вершине КК. Тем не менее перфораций удалось избежать во всех случаях. После операционный период во всех случаях протекал без особенностей.

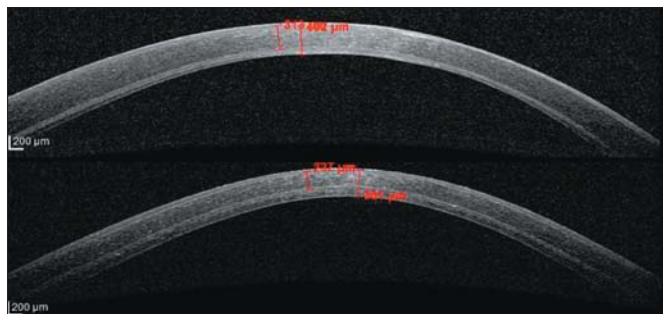


Рис. 4. ОКТ роговицы. Боуменов слой в зависимости от глубины расположения

Fig. 4. OCT images of BL in stromal pocket

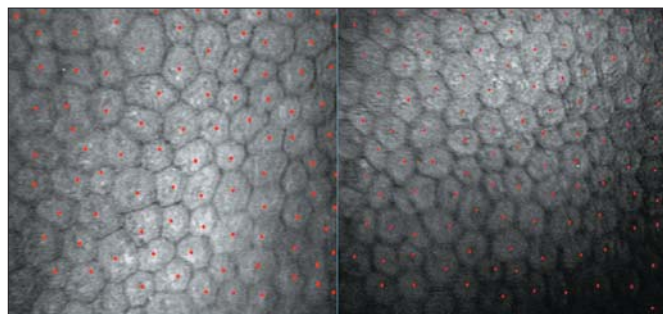


Рис. 5. ПЭК до и спустя 36 мес после операции

Fig. 5. ECD before and 36 months after the surgery



Рис. 6. Изолированный боуменов слой в жидкой среде

Fig. 6. Isolated BL in a liquid medium

В таблице 2 представлены послеоперационные кератопахиметрические показатели, а также их разница с дооперационными данными. В итоге в сравнении с дооперационным уровнем Kmax уменьшился в среднем на $0,6 \pm 0,5$ дптр, а TTP увеличилась в среднем на $36,7 \pm 13,9$ μm . Отсутствие отрицательной динамики в кератопахиметрических величинах после ТБС свидетельствует, по нашему мнению, о стабилизирующем влиянии методики

на прогресс КК. Острота зрения без коррекции после ТБС улучшилась у 4 пациентов с $0,03 \pm 0,04$ до $0,08 \pm 0,01$. В то же время МКОЗ в склеральных линзах ни в одном случае не изменилась. Полученные данные свидетельствуют о функциональной безопасности ТБС. Результаты ОКТ показали, что глубина расположения трансплантата варьировала от 65 до 80 % и в среднем составила $75,5 \pm 6,6$ % (табл. 3). Во всех случаях трансплантат располагался в ро-

Таблица 2. Послеоперационные кератопахиметрические показатели
Table 2. Postoperative keratopachymetry data

Пациент № Patient's №	Срок наблюдения, мес Follow-up, month	TTP, μm СТР, μm				Kmax, D			
		1 мес 1 month	6 мес 6 month	последнее обсле- дова- ние Latest exam	разница между доопе- рационным и последним исследованием Δ pre-op to latest exam	1 мес 1 month	6 мес 6 month	последнее обсле- дова- ние Latest exam	разница между дооперацион- ным и послед- ним исследова- нием Δ pre-op to latest exam
1	36	452	441	438	36	64,4	65,2	64,1	-0,5
2	33	449	417	412	24	64,1	64,4	63,3	-0,4
3	32	430	399	402	46	60,2	60,8	59,2	-0,3
4	31	376	291	301	36	69,9	69,8	68,6	-1,5
5	31	399	387	385	18	65,2	65,9	64,5	-0,2
6	29	478	451	449	26	63,9	63,5	63,1	-0,6
7	29	432	426	431	22	67,3	65,5	66,2	-1,4
8	29	465	426	429	32	61,6	62,7	61,5	-1,1
9	29	410	391	395	20	58,4	58,8	58	-1,1
10	27	420	389	387	20	69	68,7	68	-1,1
11	27	372	361	366	42	65,6	65,6	65,6	-0,1
12	25	390	384	377	42	70,7	70,3	69,8	-0,4
13	24	289	276	255	70	69,5	69	68,7	-0,4
14	23	492	449	451	36	68,1	67,2	67,2	-0,9
15	21	461	413	419	43	66,2	65,8	66,2	+0,2
16	20	357	312	291	26	54	53,3	53,5	+0,1
17	19	406	394	400	33	62,9	63,1	64,1	-0,8
18	18	447	449	452	49	66,6	65,5	64,9	-0,7
19	18	470	467	461	52	66,7	66,8	67,9	-0,2
20	15	423	425	431	34	66,3	66,2	66	-0,3
21	15	398	379	381	22	61	60,6	60,8	-0,4
22	15	373	365	373	61	63,7	64,6	64,1	-0,1
23	12	356	342	339	41	65,6	65,5	66	-0,2
24	12	272	270	281	23	69	68,8	68,6	-0,5
25	10	380	376	366	42	68,2	67,8	67,7	-0,9
26	10	400	391	395	28	69	68,6	68,7	-0,6
27	10	310	289	321	67	65,5	65,7	65,5	-1
28	9	392	382	373	31	66,8	66,1	65,9	-1,3
29	6	388	371	371	28	68,2	68	68,1	-0,4
30	6	352	347	347	52	69,9	69,8	68,9	-1,6
M $\pm$ SD	27,7 $\pm$ 8,9	402,0 $\pm$ 55,7	367,0 $\pm$ 53,3	382,0 $\pm$ 52,1	36,7 $\pm$ 13,9	64,6 $\pm$ 3,1	65,4 $\pm$ 3,6	65,1 $\pm$ 3,7	-0,6 $\pm$ 0,5

вичном кармане равномерно, без складок, на одинаковом расстоянии от задней поверхности роговицы. В то же время, как показала эндотелиальная микроскопия в динамике, хирургическое вмешательство и присутствие БС поблизости от задней поверхности роговицы не оказали негативного влияния на ПЭК (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

КК остается самой частой дегенерацией роговицы и входит в тройку ведущих показаний к СКП и/или DALK. В последнее десятилетие в клиническую практику широко вошли методики УФ-кросслинкинга и имплантации интрастром-

мальных имплантов, которые при своевременном применении показывают достаточно высокую эффективность и позволяют отсрочить либо избежать трансплантации роговицы. Однако эти методики нецелесообразны при чрезмерно тонкой (400 μm и менее) и крутой (58 дптр) роговице ввиду высокого риска осложнений и низкой эффективности. Несмотря на это, в последние годы предложены методики УФ-кросслинкинга при толщине роговицы менее 400 μm , однако результаты остаются противоречивыми [22–26]. В то же время значительная часть больных, которым противопоказаны УФ-кросслиндинг и имплантация интрастромальных сегментов, удовлетворены зрением в контактной линзе или могут иметь высокое зрение при условии правильного подбора контактных линз, но вынуждены соглашаться на СКП или DALK по причине отсутствия на этих стадиях заболевания корнеосохранных методик.

Данные литературы свидетельствуют о том, что трансплантация роговицы сопровождается развитием посткератопластического астигматизма, что потребует коррекции, в том числе контактной линзой. В раннем послеоперационном периоде после СКП астигматизм может достигать 3–7 дптр, что соответствует астигматизму неоперированных пациентов с КК [27, 28], а разброс сферического эквивалента после СКП составляет от -6,75 до +7,25 дптр [28, 29].

Кроме того, биологическая эффективность трансплантата ограничена во времени. Математическое моделирование прогноза выживаемости кератотрансплантата показывает, что через 15 лет после СКП теоретически останутся прозрачными 48 % трансплантатов, через 20 лет — 27 % и через 30 лет — всего 2 % пересаженных роговиц [30].

Методика ТБС, предложенная K. van Dijk и соавт. [19], является корнеосохранной и имеет целью стабилизировать эктатический процесс, избежать пересадки роговицы и улучшить переносимость контактной коррекции, которая может обеспечить высокое зрение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная методика формирования трансплантата БС исключает его выбраковку. Операция ТБС технически проста в исполнении, не оказывает негативного влияния на МКОЗ. Операция ТБС оказывает стабилизирующий эффект на прогресс КК, что позволяет избежать кератопластики у пациентов с далеко зашедшим КК.

Литература/References

1. Grzybowski A., McGhee C.N. The early history of keratoconus prior to Nottingham's landmark 1854 treatise on conical cornea: a review. Clin. Exp. Optom. 2013 Mar; 96: 140–5. doi: 10.1111/cxo.12035

Таблица 3. Данные глубины залегания трансплантата и ПЭК
Table 3. The graft depth and endothelial cell density (ECD)

Глубина залегания трансплантата, % The graft depth, %	ПЭК, мм ² ECD, mm ²
66	2461
84	2639
75	2518
71	2401
85	2310
70	2631
72	2656
83	3098
79	2326
65	2523
71	2913
83	2893
79	2818
68	2973
75	2879
72	2817
85	2303
68	2721
83	2827
78	2829
67	2735
74	2518
68	2882
84	2259
72	2763
85	2783
69	2675
74	3004
79	2547
81	2742
M $\pm$ SD 75,5 $\pm$ 6,6	2681 $\pm$ 224

2. Nottingham J. Practical observations on conical cornea: and on the short sight, and other defects of vision connected with it. J. Churchill (London). 1854; 270: 32.
3. Teng C.C. Electron microscope study of the pathology of keratoconus. Part 1. Am. J. Ophthalmol. 1963; 5518–47.
4. Binder P.S., Lindstrom R.L., Stulting R.D., et al. Keratoconus and corneal ectasia after LASIK. J. Refract. Surg. 2005; 21 (6 Nov.–Dec.): 749–52. PMID:16329368
5. Li X., Rabinowitz Y.S., Rasheed K., Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. Ophthalmology. 2004; 111: 440–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.06.020
6. Li X., Yang H., Rabinowitz Y.S. Longitudinal study of keratoconus progression. Exp. Eye. Res. 2007 Oct; 85: 502–7. doi: 10.1016/j.exer.2007.06.016
7. Li X., Yang H., Rabinowitz Y.S. Keratoconus: classification scheme based on videokeratography and clinical signs. J. Cataract Refract. Surg. 2009 Sep; 35: 1597–603. doi: 10.1016/j.jcrs.2009.03.050
8. Rabinowitz Y.S., Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. J. Cataract Refract. Surg. 1999; 25 (Oct.): 1327–35. doi:10.1016/s0886-3350(99)00195-9
9. Klyce S.D., Karon M.D., Smolek M.K. Screening patients with the corneal navigator. J. Refract. Surg. 2005; 21 (5 Suppl; Sep.–Oct.): S. 617–22.
10. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. Am. J. Ophthalmol. 2003; 135 (May): 620–7. doi: 10.1016/s0002-9394(02)02220-1
11. Coskunseven E., Kymionis G.D., Tsiklis N.S., et al. Complications of intrastromal corneal ring segment implantation using a femtosecond laser for channel creation: a survey of 850 eyes with keratoconus. Acta Ophthalmol. 2011; 89 (Feb.): 54–7. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01605.x
12. Colin J., Malet F.J. Intacs for the correction of keratoconus: two-year follow-up. J. Cataract Refract. Surg. 2007; 33 (1 Jan.): 69–74. doi:10.1016/j.jcrs.2006.08.057
13. Daxer A., Ettl A., Hörantner R. Long-term results of MyoRing treatment of keratoconus. J Optom. 2017; 10 (2 Apr. — Jun.): 123–9. doi: 10.1016/j.optom.2016.01.002
14. Jones M.N., Armitage W.J., Ayliffe W., et al. Penetrating and deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus: a comparison of graft outcomes in the United Kingdom. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009; 50 (Dec.): 5625–9. doi: 10.1167/jovs.09-3994
15. Romero-Jimenez M., Santodomingo-Rubido J., Wolffsohn J.S. Keratoconus: a review. Cont. Lens Anterior Eye. 2010; 33 (4): 157–66. doi: 10.1016/j.clae.2010.04.006
16. Ambekar R., Toussaint K.C.Jr., Wagoner Johnson A. The effect of keratoconus on the structural, mechanical, and optical properties of the cornea. J. Mech. Behav. Biomed. Mater. 2011; 4 (3 Apr.): 223–36. doi: 10.1016/j.jmbbm.2010.09.014
17. Abou Shousha M., Perez V.L., Fraga Santini Canto A.P., et al. The use of Bowman's layer vertical topographic thickness map in the diagnosis of keratoconus. Ophthalmology. 2014; 121 (5 May): 988–93. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.11.034
18. Sawaguchi S., Fukuchi T., Abe H., et al. Three-dimensional scanning electron microscopic study of keratoconus corneas. Arch. Ophthalmol. 1998; 116 (1): 62–8.
19. van Dijk K., Parker J., Tong C.M., et al. Midstromal isolated Bowman layer graft for reduction of advanced keratoconus: a technique to postpone penetrating or deep anterior lamellar keratoplasty. JAMA Ophthalmol. 2014 Apr 1; 132 (4): 495–501. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.5841
20. Oganessian O.G., Neroev V.V., Grdikanyan A.A., Getadaryan V.R. Five keratoplasties from one donor cornea. Cornea. 2018; 37 (5 May): 667–71. doi: 10.1097/ICO.0000000000001551
21. Оганесян О.Г., Макаров П.В., Грдиканян А.А., Гетадарян В.Р. Новая стратегия кератопластики: расслоение и разделение роговицы донора. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (3): 11–8. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-3-11-18
22. Oganessian O.G., Makarov P.V., Grdikanyan A.A., Getadaryan V.R. The new strategy of keratoplasty: splitting and division of donor cornea. Russian ophthalmological journal. 2018; 11 (3): 11–8. <https://roj.igb.ru/jour/article/view/164/186>. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-3-11-18
23. Raiskup F., Spoerl E. Corneal cross-linking with hypo-osmolar riboflavin solution in thin keratoconic corneas. Am. J. Ophthalmol. 2011; 152: 28–32. doi: 10.1016/j.ajo.2011.01.016
24. Hafezi F. Limitation of collagen cross-linking with hypoosmolar riboflavin solution: failure in an extremely thin cornea. Cornea. 2011; 30: 917–9. doi: 10.1097/ICO.0b013e31820143d1
25. Hafezi F., Mrochen M., Iseli H.P., Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. J. Cataract Refract. Surg. 2009; 35: 621–4.
26. Meek K.M., Hayes S. Corneal cross-linking: a review. Ophthalmic Physiol. Opt. 2013; 33 (Mar): 78–93. doi: 10.1111/opo.12032
27. Maeno A., Naor J., Lee H.M., et al. Three decades of corneal transplantation: indications and patient characteristics. Cornea. 2000; 19 (1 Jan.): 7–11. doi:10.1097/00003226-200001000-00002
28. Riddle H., Parker D., Price F. Management of postkeratoplasty astigmatism. Curr. Opin. Ophthalmol. 1998; 9 (4 Aug.): 15–28. doi: 10.1097/00055735-199808000-00004
29. Duran J.A., Malvar A., Diez E. Corneal dioptric power after penetrating keratoplasty. Br. J. Ophthalmol. 1989; 73 (8 Aug.): 657–60. doi: 10.1136/bjo.73.8.657
30. Isager P., Hjortdal J., Ehlers N. Stability of graft refractive power after penetrating keratoplasty. Acta Ophthalmol. Scand. 2000; 78 (6 Dec.): 623–6. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078006623.x
31. Borderie V.M., Boëlle P.Y., Touzeau O., et al. Predicted long-term outcome of corneal transplantation. Ophthalmology. 2009; 116 (12 Dec.): 2354–60. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.05.009

Поступила: 28.10.2019

Переработана: 01.11.2019

Принята к печати: 02.11.2019

Originally received: 28.10.2019

Final revision: 01.11.2019

Accepted: 02.11.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногызская, 14/19, Москва, 105062, Россия

Оганес Георгиевич Оганесян, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии, профессор кафедры глазных болезней ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова

Востан Рафаелович Гетадарян, аспирант отдела травматологии и реконструктивной хирургии

Павел Васильевич Макаров, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии

Артур Александрович Грдиканян, врач отдела травматологии и реконструктивной хирургии

Для контактов: Оганес Георгиевич Оганесян, oftalmolog@mail.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Oganes G. Oganessian, Dr of Med. Sci., department of viral and allergic eye diseases

Vostan R. Getadaryan, PhD student, department of ocular trauma and reconstructive surgery

Pavel V. Makarov, Dr of Med. Sci., leading researcher, department of ocular trauma and reconstructive surgery

Arthur A. Grdikanyan, ophthalmologist, department of ocular trauma and reconstructive surgery

Contact information: Oganes G. Oganessian, oftalmolog@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-51-63>

Изменение некоторых функциональных и анатомо-оптических параметров глаза у детей с ПИНА и псевдомиопией на фоне регулярных занятий бадминтоном

Е.П. Тарутта¹, Н.А. Тарасова¹, Г.А. Маркосян¹, С.В. Милаш¹, С.Г. Арутюнян¹, К.А. Рамазанова¹, Н.Л. Чередниченко²

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

²ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», ул. Мира, д. 310, Ставрополь, 355017, Россия

Цель — изучить состояние рефракции, аккомодации и кровотока в сосудах глаза у детей с привычно-избыточным напряжением аккомодации (ПИНА) и псевдомиопией, занимающихся бадминтоном. **Материал и методы.** Обследовано 11 пациентов (20 глаз) в возрасте от 7 до 11 лет (в среднем $M \pm SD$: $9,24 \pm 1,06$ года) с псевдомиопией и ПИНА до и после начала занятий бадминтоном: из них с миопией — 4 пациента (7 глаз), с гиперметропией — 3 ребенка (6 глаз), с эметропией — 4 ребенка (7 глаз). Всем пациентам проводили визометрию, субъективную и объективную аккомодометрию, оптическую биометрию, aberрометрию, определяли скорость кровотока (СК) в сосудах глаза и толщину хориоидеи (ТХ). **Результаты.** Через год регулярных занятий бадминтоном отмечено ослабление манифестной рефракции в среднем на $0,92 \pm 0,82$ дптр, снижение тонуса аккомодации на $0,85 \pm 0,77$ дптр, повышение скорости кровотока в глазничной артерии и центральной артерии сетчатки, повышение положительной сферической аберрации, снижение аберраций, связанных с рассогласованием и иррегулярностью элементов оптической системы (tilt, trefoil, coma), что косвенно свидетельствует об укреплении связочного аппарата хрусталика. **Заключение.** Занятия спортом (бадминтоном) способствуют устранению псевдомиопии, повышению некорригированной остроты зрения, улучшению аккомодационной способности и показателей офтальмогемодинамики.

Ключевые слова: миопия; бадминтон; аккомодация; ПИНА; спазм; псевдомиопия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Тарутта Е.П., Тарасова Н.А., Маркосян Г.А., Милаш С.В., Арутюнян С.Г., Рамазанова К.А., Чередниченко Н.Л. Изменение некоторых функциональных и анатомо-оптических параметров глаза у детей с ПИНА и псевдомиопией на фоне регулярных занятий бадминтоном. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (4): 51–63. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-51-63

Changes in functional, anatomical and optical parameters of the eye in children with habitually excessive accommodation stress and pseudomyopia after regular badminton playing

Elena P. Tarutta¹, Natalia A. Tarasova¹, Gajane A. Markossian¹, Sergei V. Milash¹, Sona G. Harutyunyan¹, Kamilla A. Ramazanova¹, Nina L. Cherednichenko²

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

² Stavropol State Medical University, 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

Purpose. To study the state of refraction, accommodation, and blood flow in eye vessels of children with habitually excessive accommodation stress (HEAS) and pseudomyopia practicing badminton. **Material and methods.** The study involved 11 patients (20 eyes) aged 7 to 11 years (average $M \pm SD$: 9.24 ± 1.06 years) with pseudomyopia and HEAS: 4 patients with myopia (7 eyes), 3 children with hyperopia (6 eyes), 4 children with emmetropia (7 eyes) before they started practicing badminton and after playing it for a certain time. All patients were tested for visual acuity, subjective and objective accommodation, optical biometry, aberrometry, velocity of blood flow in eye vessels, and choroidal thickness. **Results.** After 1 year of regular badminton workout, the subjects revealed a 0.92 ± 0.82 D weakening of manifest refraction, a decrease in accommodation tone by 0.85 ± 0.77 D, an increase in blood flow rate in ophthalmic artery and the central retinal artery, an increase in positive spherical aberration, a decrease in aberrations associated with mismatch and irregularity of optical system elements (tilt, trefoil, coma), which indirectly indicates a strengthening of the ligamentous apparatus of the lens. **Conclusion.** Practicing sports (badminton) contributes to the elimination of pseudomyopia, improvement of uncorrected visual acuity, accommodative ability, and ophthalmic hemodynamics indicators.

Keywords: myopia, badminton, accommodation, habitual excessive accommodation stress, spasm, pseudomyopia

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.

For citation: Tarutta E.P., Tarasova N.A., Markossian G.A., Milash S.V., Harutyunyan S.G., Ramazanova K.A., Cherednichenko N.L. Changes in functional, anatomical and optical parameters of the eye in children with habitually excessive accommodation stress and pseudomyopia after regular badminton playing. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (4): 51–63 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-51-63

Согласно трехфакторной теории патогенеза приобретенной миопии, в ее возникновении и прогрессировании ведущую роль играет снижение аккомодационной способности глаз [1]. В свою очередь, нарушения аккомодации обусловлены (помимо наследственной предрасположенности) снижением местной и церебральной гемодинамики, гиподинамией, соматическими заболеваниями, иммунными расстройствами. В последние годы уделяется большое внимание роли общесоматической патологии в возникновении и развитии близорукости [2]. На первом месте по частоте стоят заболевания соединительной ткани и центральной нервной системы, среди которых наиболее часто встречаются перина-

тальные поражения ЦНС, а также цервикальная недостаточность в результате нестабильности шейных отделов позвоночника или его подвывиха, раннего остеохондроза.

Указанная патология свидетельствует о слабости связочного и мышечного аппарата шейного отдела позвоночника, способствующей формированию межпозвоночных блоков с вертебро-базиллярной сосудистой недостаточностью, влекущей за собой парез цилиарных мышц и изменение структуры коллагена склеры как следствие нарушения регионального кровоснабжения [2, 3].

Одним из наиболее достоверных предикторов миопии является псевдомиопия. По данным А.И. Да-

шевского [4] и О.Н. Онуфрийчука, Ю.З. Розенблюма [5], 70–80 % детей проходят стадию псевдомиопии при развитии приобретенной близорукости.

Псевдомиопия — состояние, при котором манифестная рефракция миопическая, а циклопегическая — эметропическая или гиперметропическая. Привычно-избыточное напряжение аккомодации (ПИНА) — длительно существующий избыточный тонус аккомодации, вызывающий или усиливающий миопизацию манифестной рефракции и не снижающий максимальную скорректированную остроту зрения [6].

Методы лечения псевдомиопии и ПИНА сводятся к устранению патологического тонуса цилиарной мышцы, вызывающего сдвиг рефракции в сторону миопии. Применяют метод оптического микрозатуманивания по А.И. Дашевскому [4]; метод дивергентной дезаккомодации [4]; метод «раскачки» по В.В. Волкову — Л.Н. Колесниковой [7]; метод затуманивания цилиндрическими стеклами по К.А. Адигезаловой-Полчаевой и В.З. Зейналову [8]; тренировки аккомодации по Э.С. Аветисову [1] — смену «+» и «-» линз. В последнее время за рубежом набирают популярность инстилляции 0,01 % раствора атропина [9].

Показана важная роль физической культуры в предупреждении миопии и ее прогрессирования, поскольку физические упражнения способствуют как общему укреплению организма, активизации его функций, так и повышению работоспособности цилиарной мышцы и укреплению склеральной оболочки глаза. Циклические упражнения умеренной интенсивности (пульс 100–140 уд/мин) оказывают благоприятное воздействие на гемодинамику и аккомодационную способность глаз, вызывая реактивное усиление кровотока в глазу через некоторое время после нагрузки и повышение работоспособности цилиарной мышцы. Подвижные игры — прекрасное средство тренировки организма и повышения эмоционального состояния играющих. Желательно проводить игры с непродолжительным быстрым бегом (10–15 м), передачей и ловлей мяча, бросками в стену или мишени [10].

Бадминтон гармонично сочетает в себе слежение за движущимся объектом (тренировка аккомодации), повороты головы и туловища (усиление гемодинамики, укрепление мышечного каркаса), глубокое дыхание (оксигенация крови).

ЦЕЛЬ работы — изучить состояние рефракции, аккомодации и кровотока в сосудах глаза у детей с ПИНА и псевдомиопией, занимающихся бадминтоном.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 11 пациентов (20 глаз) в возрасте от 7 до 11 лет (в среднем $9,24 \pm 1,06$ года) с псевдомиопией и ПИНА: из них с миопией — 4 пациента (7 глаз), с гиперметропией — 3 ребенка (6 глаз), с

эметропией — 4 ребенка (7 глаз). Случаи, когда избыточное напряжение аккомодации отмечалось на фоне миопической циклопегической рефракции, относили к ПИНА; когда манифестная миопизация выявлялась на фоне циклопегической гиперметропии или эметропии — ставили диагноз «псевдомиопия». Ввиду общности состояний (избыточный патологический тонус аккомодации) и малого числа наблюдений при анализе все пациенты были объединены в одну группу: ПИНА и псевдомиопия. Через год обследовано 7 детей (14 глаз) в возрасте от 8 до 12 лет (в среднем $9,42 \pm 1,10$ года): с миопией — 3 ребенка (6 глаз), с гиперметропией — 2 ребенка (4 глаза), с эметропией — 2 ребенка (4 глаза).

Всем пациентам определяли рефракцию до и после циклопегии, остроту зрения без коррекции и с оптимальной коррекцией. Определяли запасы относительной (ЗОА) и объем абсолютной (ОАА) аккомодации, дальнейшую (ДТЯЗ) и ближайшую (БТЯЗ) точку ясного зрения. Объективное измерение аккомодационного ответа (ОАО) проводили на аппарате Grand Seiko Binocular Open Field Autorefractometer WR-5100K (Япония) по методике, описанной ранее [11]. Измеряли бинокулярный (БАО) и монокулярный (МАО) аккомодационный ответ. Привычный тонус аккомодации (ПТА) определяли как разницу показаний авторефрактометра до и после циклопегии.

Тонус аккомодации считали положительным, если рефракция до циклопегии была сильнее (более миопическая), чем рефракция в условиях циклопегии, и наоборот. Положительный тонус аккомодации обозначали знаком «минус», отрицательный — знаком «плюс» [12].

Для оценки кровотока в сосудах глазного яблока и ретробульбарного пространства выполняли цветное и энергетическое доплеровское картирование (ЦДК и ЭК) при помощи ультразвукового сканера VOLUSON-730 Pro и линейного датчика с частотой излучения 10–16 МГц. Исследовали состояние кровотока в глазной артерии (ГА) и центральной артерии сетчатки (ЦАС).

Измерение длины передне-задней оси (ПЗО) глаза проводили с помощью оптической биометрии на аппарате IOL Master 500 (Carl-Zeiss Meditec AG, Jena, Germany).

Толщину хориоидеи (ТХ) измеряли на спектральном ОКТ RS-3000 Advance (Nidek, Япония) с использованием протокола сканирования Maculaline в режиме Choroidal. Субфовеолярная ТХ измерялась мануально в мкм как перпендикулярное расстояние между комплексом «пигментный эпителий сетчатки (ПЭС) / мембрана Бруха» и внутренним краем склеры (хориосклеральный интерфейс).

Всем пациентам проводили aberрометрию волнового фронта в затемненной комнате до и после медикаментозной циклопегии (применяли 1 % циклопентолат дегидрохлорид дважды, с интервалом 10 мин, aberрометрию проводили через

40 мин после первого закапывания) на аберрометре OPD-ScanIII, Nidek. Поскольку действие циклоплегиков сопровождается мидриазом, увеличивающим уровень многих aberrаций, мы проводили анализ волнового фронта до и после инстилляций циклопентолата при фиксированной ширине зрачка, чтобы оценить влияние на него только циклоплегии, а не мириаза. Аберрации анализировали при ширине зрачка 3 мм как без циклоплегии, так и в условиях циклоплегии (в последнем случае — с помощью выбора 3-мм зоны). Анализировались коэффициенты Цернике до 12-го порядка включительно: среднеквадратичное отклонение от идеального волнового фронта (RMS), вертикальный и горизонтальный наклон (tilt 1, tilt 2), вертикальный и горизонтальный трефойл (trefoil 6, trefoil 9), вертикальную и горизонтальную кому (coma 7, coma 8), сферическую aberrацию.

Все исследования проводились до, через 6 мес и через год после начала занятий бадминтоном по методике В.И. Турманидзе [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показано в таблице 1, у пациентов с псевдомиопией и ПИНА манифестная рефракция составила в среднем $-2,36 \pm 2,88$ дптр, циклоплегическая $-0,66 \pm 1,61$ дптр. Таким образом, привычный (избыточный) тонус аккомодации равнялся $-1,28 \pm 1,44$ дптр. Через год спортивных занятий манифестная рефракция достоверно снизилась на $0,92 \pm 0,82$ дптр, ПТА — на $0,85 \pm 0,77$ дптр ($p < 0,05$). Расхождение этих показателей объясняется тем, что через год было отмечено также и небольшое снижение циклоплегической рефракции — в среднем на 0,07 дптр. Последнее может быть обусловлено устранением привычного гипертонуса аккомодации, более адекватной реакцией цилиарной мышцы на циклоплегическое средство, а также небольшим углублением передней камеры.

Острота зрения без коррекции до занятий составила в среднем 0,66, с оптимальной коррекцией — 1,0. Через год некорригированная острота зрения повысилась на 0,14 и составила 0,8.

Наиболее высоким до начала занятий ПТА был в группе ПИНА с миопией: $-2,49 \pm 2,04$ дптр. Через год занятий в этой группе манифестная реакция снизилась с $-4,51 \pm 3,07$ дптр до $-2,92 \pm 2,51$ дптр, а ПТА, соответственно, с $-2,49 \pm 2,04$ до $-1,11 \pm 1,06$ дптр (табл. 1).

В группе с гиперметропией манифестная рефракция исходно составила $-0,72 \pm 0,41$ дптр, циклоплегическая $+0,72 \pm 0,41$ дптр. ПТА, таким образом, равнялся $-1,44 \pm 0,43$ дптр. Через год занятий тонус снизился незначительно, на 0,26 дптр, псевдомиопия уменьшилась до 0,34 дптр, однако еще сохранилась. Положительным моментом является сдвиг циклоплегической рефракции в сторону гиперметропии на 0,12 дптр, предположительное объяснение этому факту приведено выше (табл. 1).

В глазах с эметропией через год занятий исходная рефракция снизилась с $-0,25$ до $0,04$ дптр, т. е. псевдомиопия была полностью устранена. Это сопровождалось повышением некорригированной остроты зрения до 1,0. ПТА снизился с $-0,46 \pm 0,19$ дптр до $0,47 \pm 0,26$ дптр (на 0,93 дптр), т. е. появился отрицательный тонус аккомодации. Результаты наших предыдущих исследований показали, что снижение тонуса аккомодации является благоприятным признаком и ассоциируется с более медленным прогрессированием миопии (табл. 1) [14].

БАО до занятий бадминтоном в среднем составил $-2,14 \pm 0,33$ дптр, через год он увеличился на 0,06 дптр и составил $-2,2 \pm 0,28$ дптр ($p > 0,05$) (табл. 1, табл. 2). МАО до занятий бадминтоном в среднем составил $-1,91 \pm 0,39$ дптр, через год занятий увеличился на 0,22 дптр и составил в среднем $-2,13 \pm 0,47$ дптр ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таким образом, аккомодационный ответ имел тенденцию к повышению после занятий бадминтоном, где основным элементом игры является слежение за движущимся воланчиком. Полученные данные свидетельствуют о повышении аккомодационной способности у детей на фоне занятий.

При ПИНА и псевдомиопии ЗОА соответствовал норме и не изменился. ДТЯЗ до тренировки в среднем составила $-1,43 \pm 1,43$ дптр, а через год она приблизилась к глазу на 0,21 дптр ($p > 0,05$) (табл. 2).

БТЯЗ при спазме и ПИНА до тренировок в среднем составила $-7,04 \pm 2,11$ дптр и через год практически не изменилась. При спазме и ПИНА в сочетании с миопией БТЯЗ приблизилась к глазу на 0,41 дптр, что может свидетельствовать об улучшении аккомодационной способности ($p > 0,05$) (табл. 2).

ОАА до тренировки в среднем составил $5,61 \pm 2,19$ дптр, через год он имел тенденцию к снижению на 0,38 дптр и составил $5,23 \pm 1,58$ дптр ($p > 0,05$) (табл. 2).

ТХ до занятий бадминтоном в среднем по группе составила $342,9 \pm 94,3$ мкм, через год — $347,8 \pm 97,3$ мкм, т. е. имела тенденцию к повышению. Максимальное увеличение ТХ наблюдалось при спазме и ПИНА в сочетании с гиперметропией — на 22,5 мкм ($p > 0,05$) (табл. 3).

Длина ПЗО до занятий бадминтоном в среднем составила $23,02 \pm 0,93$ мм, через год — $23,12 \pm 0,93$ мм, т. е. увеличилась на 0,1 мм, что можно связать с физиологическим ростом глаза [15, 16] (табл. 3).

Глубина передней камеры (ГПК) до занятий бадминтоном в среднем составила $3,43 \pm 0,26$ мм, через год — $3,45 \pm 0,28$ мм ($p > 0,05$). Тенденция к углублению передней камеры является эметропизирующим фактором, поскольку приближает фокусную точку к сетчатке (табл. 3).

Скорость кровотока в ГА до занятий бадминтоном в среднем составила $40,07 \pm 5,77$ мм/с. Через 6 мес тренировок этот показатель составил $42,85 \pm 4,35$ мм/с, через год — $43,70 \pm 5,33$ мм/с

Таблица 1. Показатели рефракции и тонуса аккомодации (дптр) у пациентов с псевдомиопией и ПИНА до и после занятий бадминтоном ($M \pm \sigma$)
Table 1. Indices of refraction and tone of accommodation (D) in patients with pseudomyopia (PM) and habitually excessive accommodation stress (HEAS) before and after regular badminton playing ($M \pm \sigma$)

Группа пациентов Group of patients	Аutoreфрактометрия Autorefractometry						ПТА Habitual Accommodation Tone		
	до before		через 6 мес after 6 months		через 1 год after 1 year		до before	через 6 мес after 6 months	через 1 год after 1 year
	до цикло- плегии before cycloplegia	после цикло- плегии after cycloplegia	до цикло- плегии before cycloplegia	после цикло- плегии after cycloplegia	до циклоплегии before cycloplegia	после циклоплегии after cycloplegia			
Псевдомиопия и ПИНА в целом PM and HEAS in total n = 14	-2,36 $\pm 2,88$	-0,66 $\pm 1,61$	-2,04 $\pm 2,37$	-0,76 $\pm 1,54$	-1,44 $\pm 2,17^*$	-0,59 $\pm 1,63$	-1,7 $\pm 1,52$	-1,28 $\pm 1,44$	-0,85 $\pm 0,77^*$
Псевдомиопия и ПИНА с миопией PM and HEAS with myopia n = 6	-4,51 $\pm 3,07$	-2,02 $\pm 1,43$	-3,04 $\pm 2,99$	-1,87 $\pm 1,66$	-2,92 $\pm 2,51^*$	-1,81 $\pm 1,61$	-2,49 $\pm 2,04$	-1,17 $\pm 1,38$	-1,11 $\pm 1,06^*$
Псевдомиопия и ПИНА с гиперметропией PM and HEAS with hyperopia n = 4	-0,72 $\pm 0,41$	0,72 $\pm 0,12$	-1,84 $\pm 1,53$	0,34 $\pm 0,19$	-0,34 $\pm 0,21$	0,84 $\pm 0,37$	-1,44 $\pm 0,43$	-2,18 $\pm 1,71$	-1,18 $\pm 0,31$
Псевдомиопия и ПИНА с эметропией PM and HEAS with emmetropia n = 4	-0,25 $\pm 0,00$	0,21 $\pm 0,19$	-0,29 $\pm 0,19$	0,00 $\pm 0,43$	0,043 $\pm 0,260$	-0,04 $\pm 0,50$	-0,46 $\pm 0,19$	-0,29 $\pm 0,31$	0,47 $\pm 0,26^*$

Примечание. n — количество глаз; * — $p < 0,05$ — достоверно относительно показателей до и через год занятий бадминтоном.
Note. n — number of eyes; * — $p < 0,05$ — significantly relative to indicators before and after 1 year of regular badminton playing.

($p < 0,05$). В ЦАС до занятий бадминтоном скорость кровотока в среднем составила $9,75 \pm 1,56$ мм/с, через 6 мес тренировок — $10,53 \pm 1,32$ мм/с, через год — $11,04 \pm 1,36$ мм/с ($p < 0,05$). Прибавка в скорости кровотока в ГА и ЦАС за год отмечалась во всех группах, но была максимальной при спазме и ПИНА в сочетании с миопией: на $4,63$ мм/с в ГА и на $1,82$ мм/с в ЦАС ($p < 0,05$) (см. табл. 3).

Изменения волнового фронта глаза у детей с ПИНА и псевдомиопией на фоне занятий бадминтоном представлены в таблице 4.

Как показывает анализ таблиц, сферическая аберрация исходно в глазах с ПИНА имела положительные значения. В условиях циклоплегии слаболожительная сферическая аберрация увеличивалась в 5 раз ($p < 0,05$). Эти изменения укладываются в изменения формы хрусталика под циклоплегией — его уплощение со снижением преломляющей силы центральных отделов (табл. 5).

В циклоплегических условиях снижался вертикальный тилт (tilt 1) (табл. 4). Вертикальная кома (coma 7) у пациентов с ПИНА и псевдомиопией имела отрицательные значения, а после циклоплегии увеличилась в 8 раз с переходом в положительные значения (табл. 6). Горизонтальная кома (coma 8) при ПИНА имела положительные значения, а после циклоплегии достоверно снижалась — в 4,5 раза ($p < 0,05$) (табл. 4). Ранее нами были опубликованы результаты исследований волнового фронта у детей с различной рефракцией без ПИНА и псевдомиопии [17].

Сравнивая эти данные с полученными в настоящей работе, следует сказать, что в целом структура волнового фронта глаза при псевдомиопии соответствовала истинной рефракции этих глаз, т. е. гиперметропии. В то же время в этих глазах реакция волнового фронта на циклоплегию отличалась от реакции и при миопии, и при гиперметропии (табл. 6).

На фоне регулярных занятий бадминтоном отмечалась динамика некоторых аберраций волнового фронта глаз с псевдомиопией и

Таблица 2. Объективные и субъективные показатели аккомодации (дптр) у пациентов с псевдомиопией и ПИНА до и после занятий бадминтоном ($M \pm \sigma$)
Table 2. Objective and subjective indicators of accommodation (D) in patients with pseudomyopia (PM) and habitually excessive accommodation stress (HEAS) before and after regular badminton playing ($M \pm \sigma$)

Группа пациентов Group of patients	БАО			МАО			ДТЯЗ			БТЯЗ			ОАА			ЗОО		
	до before	через 6 мес after 6 months	через 1 год after 1 year	до before	через 6 мес after 6 months	через 1 год after 1 year	до before	через 6 мес after 6 months	через 1 год after 1 year	до before	через 6 мес after 6 months	через 1 год after 1 year	до before	через 6 мес after 6 months	через 1 год after 1 year	до before	через 6 мес after 6 months	через 1 год after 1 year
Псевдомиопия и ПИНА в целом PM and HEAS in total n = 14	-2,14 $\pm 0,33$	-2,00 $\pm 0,33$	-2,20 $\pm 0,28$	-1,91 $\pm 0,39$	-1,88 $\pm 0,52$	-2,13 $\pm 0,47$	-1,43 $\pm 1,43$	-1,32 $\pm 1,30$	-1,64 $\pm 1,42$	-7,04 $\pm 2,11$	-6,87 $\pm 2,14$	-6,87 $\pm 2,07$	5,61 $\pm 2,19$	5,55 $\pm 2,17$	5,23 $\pm 1,58$	3,00 $\pm 1,53$	2,62 $\pm 1,27$	2,96 $\pm 0,83$
Псевдомиопия и ПИНА с миопией PM and HEAS in myopia n = 6	-2,27 $\pm 0,35$	-2,00 $\pm 0,32$	-2,34 $\pm 0,34$	-1,90 $\pm 0,48$	-1,89 $\pm 0,49$	-2,27 $\pm 0,58$	-1,17 $\pm 0,63$	-1,50 $\pm 1,15$	-2,08 $\pm 1,72$	-6,88 $\pm 2,03$	-7,21 $\pm 2,14$	-7,29 $\pm 2,32$	5,71 $\pm 1,92$	5,71 $\pm 2,16$	5,21 $\pm 1,97$	1,83 $\pm 1,13$	2,33 $\pm 0,98$	3,00 $\pm 0,81$
Псевдомиопия и ПИНА с гиперметропией PM and HEAS in hyperopia n = 4	-2,23 $\pm 0,13$	-2,21 $\pm 0,24$	-2,14 $\pm 0,13$	-2,09 $\pm 0,23$	-2,28 $\pm 0,19$	-2,15 $\pm 0,17$	-2,75 $\pm 1,86$	-1,94 $\pm 1,54$	-1,75 $\pm 0,89$	-7,44 $\pm 1,13$	-7,00 $\pm 1,24$	-7,06 $\pm 0,66$	4,69 $\pm 1,03$	5,06 $\pm 1,68$	5,31 $\pm 0,55$	3,00 $\pm 0,87$	2,25 $\pm 1,44$	2,50 $\pm 1,15$
Псевдомиопия и ПИНА с эметропией PM and HEAS in emmetropia n = 4	-1,77 $\pm 0,25$	-1,71 $\pm 0,32$	-2,02 $\pm 0,20$	-1,68 $\pm 0,35$	-1,33 $\pm 0,41$	-1,85 $\pm 0,50$	-0,16 $\pm 0,14$	-0,08 $\pm 0,14$	-0,58 $\pm 1,13$	-6,83 $\pm 3,75$	-6,00 $\pm 3,5$	-5,75 $\pm 3,03$	6,67 $\pm 3,83$	5,92 $\pm 3,44$	5,17 $\pm 2,44$	3,0 $\pm 0,29$	3,00 $\pm 1,44$	3,00 $\pm 0,29$

Примечание. n — количество глаз.
Note. n — number of eyes.

ПИНА. Так, горизонтальный тилт (tilt 2) уменьшился через год в 17 раз с переходом в отрицательные значения. При циклоплегии tilt 2 еще больше уходил в отрицательные значения, изменяясь от -0,0003 до -0,011 ($p < 0,05$) (табл. 4, 5). Trefoil 6 снизился через год в 5 раз по сравнению с исходным (табл. 7).

Значения coma 7 через год повысились в 3 раза по отношению к исходным (табл. 6), а coma 8 — снизились с переходом в отрицательные значения. Положительная сферическая аберрация через год занятий спортом увеличилась в 15 раз, что можно объяснить уплощением хрусталика, т. е. устранением гипертонуса аккомодации.

Таким образом, на фоне регулярных занятий бадминтоном в глазах с ПИНА и псевдомиопией произошли достоверные изменения аберраций волнового фронта, которые можно связать с укреплением связочного аппарата хрусталика и нормализацией тонуса цилиарной мышцы: это прежде всего увеличение положительных сферических аберраций. Такой эффект однозначно свидетельствует об уплощении хрусталика, что, в свою очередь, связано с устранением гипертонуса цилиарной мышцы и повышением натяжения цинновых связок.

Уменьшение наклона волнового фронта (tilt 2), вертикального трейфола и горизонтальной комы (coma 8), связанных с рассогласованием и иррегулярностью элементов оптической системы, также можно отнести на счет укрепления связочного аппарата хрусталика. Горизонтальная кома (coma 8) при ПИНА имела положительные значения, а после циклоплегии достоверно снижалась — в 4,5 раза ($p < 0,05$) (см. табл. 4). Ранее нами были опубликованы результаты исследований волнового фронта у детей с различной рефракцией без ПИНА и псевдомиопии [17].

Таблица 3. Толщина хориоидеи (мкм), длина передне-задней оси глаза (мм), глубина передней камеры (мм), скорость кровотока в глазной артерии и центральной артерии сетчатки у пациентов с псевдомиопией и ПИНА до и после занятий бадминтоном ($M \pm \sigma$)
Table 3. Choroid thickness (μm), axial length (AL, mm), anterior chamber depth (ACD, mm), blood flow rate in the ocular artery (OA) and central retinal artery (CRA) in patients with pseudomyopia (PM) and habitually excessive accommodation stress (HEAS) before and after regular badminton playing ($M \pm \sigma$)

Группа пациентов Group of patients	Толщина хориоидеи Choroid thickness			Длина ПЗО AL			ГПК ACD			Скорость кровотока в ГА Blood flow rate in OA			Скорость кровотока в ЦАС Blood flow rate in CRA		
	до before	через 6 мес after 6 months	через 1 год after 1 year	до before	через 6 мес after 6 months	через 1 год after 1 year	до before	через 6 мес after 6 months	через 1 год after 1 year	до before	через 6 мес after 6 months	через 1 год after 1 year	до before	через 6 мес after 6 months	через 1 год after 1 year
Псевдомиопия и ПИНА в целом PM and HEAS in total n = 14	342,92 ± 94,29	332,46 ± 75,74	347,77 ± 97,3	23,02 ± 0,93	23,12 ± 0,93	23,12 ± 0,99	3,43 ± 0,26	3,45 ± 0,28	3,45 ± 0,29	40,07 ± 5,77	42,85 ± 4,35	43,70 ± 5,33*	9,75 ± 1,56	10,53 ± 1,32	11,04 ± 1,36*
Псевдомиопия и ПИНА с миопией PM and HEAS in myopia n = 6	335,0 ± 61,3	327,83 ± 63,29	334,5 ± 74,3	23,42 ± 0,90	23,54 ± 0,91	23,59 ± 0,91	3,56 ± 0,11	3,58 ± 0,13	3,58 ± 0,14	38,66 ± 5,51	43,00 ± 3,42	43,29 ± 3,41*	9,61 ± 1,32	11,11 ± 0,75	11,43 ± 0,45*
Псевдомиопия и ПИНА с гиперметропией Pseudomyopia PM and HEAS in hyperopia n = 4	361,25 ± 105,08	360,00 ± 93,47	383,75 ± 101,09	22,55 ± 1,08	22,60 ± 1,08	22,55 ± 1,05	3,10 ± 0,07	3,10 ± 0,05	3,09 ± 0,06	42,13 ± 7,10	42,21 ± 7,00	44,39 ± 9,36*	9,76 ± 2,42	9,04 ± 1,19	10 ± 2,15*
Псевдомиопия и ПИНА с эмметропией PM and HEAS in emmetropia n = 4	334,33 ± 162,50	305,00 ± 92,70	326,33 ± 154,50	22,86 ± 0,91	22,98 ± 0,98	22,96 ± 0,94	3,61 ± 0,26	3,65 ± 0,27	3,65 ± 0,27	40,16 ± 5,79	43,42 ± 3,07	43,61 ± 2,87*	10,02 ± 1,16	11,35 ± 0,70	11,67 ± 0,74*

Примечание. n — количество глаз; * — $p < 0,05$ — достоверно относительно показателей до и через год занятий бадминтоном.
Note. n — number of eyes; * — $p < 0,05$ — significantly relative to indicators before and after 1 year of regular badminton playing.

Таблица 4. Структура волнового фронта у детей с псевдомиопией и ПИНА до и после занятий бадминтоном: RMS и Tilt 1 ($M \pm \sigma$)
Table 4. Wavefront structure in children with pseudomyopia (PM) and habitually excessive accommodation stress (HEAS) before and after regular badminton playing: RMS and Tilt 1 ($M \pm \sigma$)

Группа пациентов Group of patients	RMS						Tilt 1			
	до before		через 6 мес after 6 months		через 1 год after 1 year		до before		через 6 мес after 6 months	
	до циклоплетии before cycloplegia	после циклоплетии after cycloplegia	до циклоплетии before cycloplegia	после циклоплетии after cycloplegia	до циклоплетии before cycloplegia	после циклоплетии after cycloplegia	до циклоплетии before cycloplegia	после циклоплетии after cycloplegia	до циклоплетии before cycloplegia	после циклоплетии after cycloplegia
Псевдомиопия и ПИНА в целом PM and HEAS in total n = 14	0,1613 ± 0,0900	0,18615 ± 0,05000	0,23 ± 0,14	0,14923 ± 0,05000	0,13 ± 0,04	0,08767 ± 0,02000	-0,0134 ± 0,0300	0,005 ± 0,040	-0,0069 ± 0,0500	-0,0169 ± 0,0300
Псевдомиопия и ПИНА с миопией PM and HEAS in total n = 6	0,2083 ± 0,0800	0,18833 ± 0,08000	0,18833 ± 0,06000	0,15333 ± 0,07000	0,071 ± 0,010	0,099 ± 0,020	0,00133 ± 0,03000	0,0113 ± 0,0500	-0,0252 ± 0,0500	-0,0097 ± 0,0300
Псевдомиопия и ПИНА с гиперметропией PM and HEAS in hyperopia n = 4	0,1775 ± 0,0600	0,1875 ± 0,0200	0,225 ± 0,050	0,1725 ± 0,0100	0,155 ± 0,060	0,082 ± 0,030	-0,0183 ± 0,0100	-0,0025 ± 0,0500	-0,0193 ± 0,0300	-0,0138 ± 0,0400
Псевдомиопия и ПИНА с эметропией PM and HEAS in emmetropia n = 4	0,0457 ± 0,0300	0,18 ± 0,03	0,32 ± 0,29	0,11 ± 0,03	0,052 ± 0,010	0,07067 ± 0,02000	-0,0363 ± 0,0100	0,0023 ± 0,0200	0,046 ± 0,070	-0,0357 ± 0,0400

Примечание. n — количество глаз.
Note. n — number of eyes.

Таблица 5. Структура волнового фронта у детей с псевдомиопией и ПИНА до и после занятий бадминтоном: tilt 2 и сферические аберрации ($M \pm \sigma$)
Table 5. Wavefront structure in children with pseudomyopia (PM) and habitually excessive accommodation stress (HEAS) before and after regular badminton playing: tilt 2 and spherical aberration ($M \pm \sigma$)

Группа пациентов Group of patients	Tilt 2						Spherical aberration					
	до before		через 6 мес after 6 months		через 1 год after 1 year		до before		через 6 мес after 6 months		через 1 год after 1 year	
	до цикло- плегии before cycloplegia	после ци- клоплегии after cycloplegia	до цикло- плегии before cycloplegia	после циклоплегии after cycloplegia	до цикло- плегии before cycloplegia	после ци- клоплегии after cycloplegia	до циклоплегии before cycloplegia	после циклоплегии after cycloplegia	до цикло- плегии before cycloplegia	после циклоплегии after cycloplegia	до цикло- плегии before cycloplegia	после ци- клоплегии after cycloplegia
Псевдомиопия и ПИНА в целом PM and HEAS in total n = 14	0,0049 $\pm 0,0400$	0,0022 $\pm 0,0400$	-0,0045 $\pm 0,0300$	0,0067 $\pm 0,0300$	-0,0003 $\pm 0,0500^*$	-0,011 $\pm 0,030^*$	0,004 $\pm 0,010$	0,023077 $\pm 0,050000$	0,060923 $\pm 0,090000$	0,006385 $\pm 0,010000$	0,0596 $\pm 0,0700^*$	0,003333 $\pm 0,08000^*$
Псевдомиопия и ПИНА с миопией PM and HEAS in myopia n = 6	0,0092 $\pm 0,0600$	-0,004 $\pm 0,050$	-0,0087 $\pm 0,0200$	-0,0025 $\pm 0,0300$	0,034 $\pm 0,070$	-0,022 $\pm 0,030$	0,003667 $\pm 0,010000$	0,042833 $\pm 0,070000$	0,063667 $\pm 0,090000$	0,001833 $\pm 0,010000$	0,079667 $\pm 0,080000$	-0,005 $\pm 0,100$
Псевдомиопия и ПИНА с гиперметро- пией PM and HEAS in hyperopia n = 4	-0,003 $\pm 0,030$	0,0055 $\pm 0,0400$	-0,0148 $\pm 0,0300$	0,006 $\pm 0,020$	-0,0175 $\pm 0,0600$	-0,0055 $\pm 0,0200$	0,00175 $\pm 0,01000$	-0,0005 $\pm 0,0100$	0,0075 $\pm 0,0100$	0,008 $\pm 0,010$	0,00175 $\pm 0,01000$	0,0075 $\pm 0,0100$
Псевдомиопия и ПИНА с эмметропией PM and HEAS in emmetropia n = 4	0,007 $\pm 0,020$	0,0103 $\pm 0,0300$	0,0173 $\pm 0,0400$	0,026 $\pm 0,010$	0,0233 $\pm 0,0300$	0,0213 $\pm 0,0100$	0,007667 $\pm 0,010000$	0,015 $\pm 0,010$	0,126667 $\pm 0,100000$	0,013333 $\pm 0,010000$	0,096667 $\pm 0,010000$	0,084667 $\pm 0,08000$

Примечание. n — количество глаз; * — $p < 0,05$ — достоверно относительно показателей до и через год занятий бадминтоном.
Note. n — number of eyes; * — $p < 0,05$ — significantly relative to indicators before and after 1 year of regular badminton playing.

Таблица 6. Структура волнового фронта у детей с псевдомиопией и ПИНА до и после занятий бадминтоном: coma 7 и coma 8 (M ± σ)

Table 6. Wavefront structure in children with pseudomyopia (PM) and habitually excessive accommodation stress (HEAS) before and after regular badminton playing: coma 7 and coma 8 (M ± σ)

Группа пациентов Group of patients	Coma 7						Coma 8					
	до before		через 6 мес after 6 months		через 1 год after 1 year		до before		через 6 мес after 6 months		через 1 год after 1 year	
	до циклоплегии before cycloplegia	после циклоплегии after cycloplegia	до циклоплегии before cycloplegia	после циклоплегии after cycloplegia	до циклоплегии before cycloplegia	после циклоплегии after cycloplegia	до циклоплегии before cycloplegia	после циклоплегии after cycloplegia	до циклоплегии before cycloplegia	после циклоплегии after cycloplegia	до циклоплегии before cycloplegia	после циклоплегии after cycloplegia
Псевдомиопия и ПИНА в целом PM and HEAS in total n = 14	-0,00369 ± 0,01000	0,002385 ± 0,010000	0,000308 ± 0,020000	-0,00185 ± 0,01000	0,008667 ± 0,010000	0,015 ± 0,020	0,001154 ± 0,010000	0,000231 ± 0,010000	-0,00108 ± 0,01000	0,001538 ± 0,010000	-0,00207 ± 0,02000	-0,00333 ± 0,01000
Псевдомиопия и ПИНА с миопией PM and HEAS in myopia n = 6	-0,00183 ± 0,01000	0,0015 ± 0,0100	-0,008 ± 0,010	-0,0005 ± 0,0100	-0,016 ± 0,010	0,001 ± 0,020	0,002667 ± 0,020000	-0,00183 ± 0,01000	-0,0025 ± 0,0100	-0,00067 ± 0,01000	-0,006333 ± 0,010000	-0,008 ± 0,010
Псевдомиопия и ПИНА с гиперметропией PM and HEAS in hyperopia n = 4	-0,0025 ± 0,0100	-0,00025 ± 0,02000	0,00 ± 0,02	-0,00025 ± 0,02000	0,021 ± 0,020	0,022 ± 0,020	-0,00125 ± 0,01000	-0,00025 ± 0,01000	-0,003 ± 0,010	0,00175 ± 0,01000	-0,002 ± 0,020	-0,001 ± 0,010
Псевдомиопия и ПИНА с эметропией PM and HEAS in emmetropia n = 4	-0,009 ± 0,010	0,007667 ± 0,010000	0,017333 ± 0,030000	-0,00667 ± 0,01000	0,002 ± 0,010	0,010333 ± 0,010000	0,001333 ± 0,010000	0,005 ± 0,010	0,004333 ± 0,020000	0,005667 ± 0,010000	0,006333 ± 0,010000	0,008333 ± 0,010000

Примечание. n — количество глаз.

Note. n — number of eyes.

Таблица 7. Структура волнового фронта у детей с псевдомиопией и ПИНА до и после занятий бадминтоном: trefoil 6 и trefoil 9 ($M \pm \sigma$)
Table 7. Wavefront structure in children with pseudomyopia (PM) and habitually excessive accommodation stress (HEAS) before and after regular badminton playing: trefoil 6 and trefoil 9 ($M \pm \sigma$)

Группа пациентов Group of patients	Trefoil 6						Trefoil 9					
	до before		через 6 мес after 6 months		через 1 год after 1 year		до before		через 6 мес after 6 months		через 1 год after 1 year	
	до цикло-плегии before cycloplegia	после циклоплегии after cycloplegia	до цикло-плегии before cycloplegia	после циклоплегии after cycloplegia	до цикло-плегии before cycloplegia	после циклоплегии after cycloplegia	до цикло-плегии before cycloplegia	после циклоплегии after cycloplegia	до цикло-плегии before cycloplegia	после циклоплегии after cycloplegia	до цикло-плегии before cycloplegia	после циклоплегии after cycloplegia
Псевдомиопия и ПИНА в целом PM and HEAS in total n = 14	-0,0236 $\pm 0,0400$	-0,03154 $\pm 0,04000$	-0,03469 $\pm 0,07000$	-0,00538 $\pm 0,03000$	-0,00467 $\pm 0,04000^*$	-0,003 $\pm 0,050$	-0,01769 $\pm 0,04000$	-0,00292 $\pm 0,04000$	-0,00492 $\pm 0,03000$	-0,01646 $\pm 0,04000$	-0,0347 $\pm 0,0400$	0,002667 $\pm 0,030000^*$
Псевдомиопия и ПИНА с миопией PM and HEAS in myopia n = 6	-0,0118 $\pm 0,0500$	-0,02917 $\pm 0,06000$	-0,00883 $\pm 0,04000$	-0,00967 $\pm 0,03000$	0,043 $\pm 0,040$	0,078 $\pm 0,040$	-0,006 $\pm 0,030$	0,0065 $\pm 0,0300$	0,008333 $\pm 0,030000$	-0,00317 $\pm 0,03000$	-0,009 $\pm 0,030$	0,04 $\pm 0,03$
Псевдомиопия и ПИНА с гиперметропией PM and HEAS in hyperopia n = 4	-0,0433 $\pm 0,0500$	-0,03475 $\pm 0,05000$	-0,03335 $\pm 0,05000$	-0,00425 $\pm 0,03000$	-0,0285 $\pm 0,0300$	-0,0435 $\pm 0,0400$	-0,039 $\pm 0,060$	-0,022 $\pm 0,050$	-0,0315 $\pm 0,0400$	-0,02675 $\pm 0,05000$	-0,0475 $\pm 0,0700$	-0,016 $\pm 0,050$
Псевдомиопия и ПИНА с эметропией PM and HEAS in emmetropia n = 4	-0,021 $\pm 0,02$	-0,032 $\pm 0,02$	-0,088 $\pm 0,12$	0,001667 $\pm 0,01$	-0,03767 $\pm 0,01$	-0,03633 $\pm 0,03$	-0,01267 $\pm 0,01$	0,003667 $\pm 0,04$	0,004 $\pm 0,01$	-0,02933 $\pm 0,04$	-0,008 $\pm 0,02$	-0,01967 $\pm 0,01$

Примечание. n — количество глаз; * — $p < 0,05$ — достоверно относительно показателей до и через год занятий бадминтоном.

Note. n — number of eyes; * — $p < 0.05$ — significantly relative to indicators before and after 1 year of badminton classes.

ВЫВОДЫ

1. На фоне регулярных занятий бадминтоном у детей с псевдомиопией и привычно-избыточным напряжением аккомодации отмечается ослабление манифестной рефракции на $0,92 \pm 0,82$ дптр, снижение тонуса аккомодации на $0,85 \pm 0,77$ дптр, т. е. практически устранение псевдомиопии с повышением некорригированной остроты зрения.

2. Через год регулярных занятий спортом в данной группе детей отмечено повышение скорости кровотока в ГА и ЦАС.

3. Повышение положительной сферической аберрации на фоне занятий бадминтоном коррелирует со снижением гипертонуса аккомодации.

4. Уменьшение аберраций, связанных с несогласованием и иррегулярностью элементов оптической системы (tilt, trefoil, coma), косвенно свидетельствует об укреплении связочного аппарата хрусталика.

Литература/References

1. Аветисов Э.С. Близорукость. Москва: Медицина; 1999. Aветисов Е.С. Myopia. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian).
2. Четыз Р.Р. Роль экстраокулярной патологии в патогенезе близорукости у детей и ее современное лечение. Пособие для врачей. Краснодар: Диапазон-В; 2012. Chetiz R.R. The Role of extraocular pathology in the pathogenesis of myopia in children and its modern treatment. Guidelines for physicians. Krasnodar: Diapazon-B; 2012 (in Russian).
3. Кузнецова М.В. Причины развития близорукости и ее лечение. Москва: МЕДпресс информ. 2005. Kuznetsova M.V. Causes of myopia and its treatment. Moscow: Medpress inform. 2005 (in Russian).
4. Дашевский А.И. Ложная близорукость. Москва: Медицина; 1973. Dashevsky A.I. Pseudomyopia. Moscow: Meditsina; 1973 (in Russian).
5. Онуфрийчук О.Н., Розенблум Ю.З. Закономерности рефрактогенеза и критерии прогнозирования школьной миопии. Вестник офтальмологии. 2007; 6: 22–4. Onufriyuchuk O.N., Rozenblyum Yu.Z. Patterns of refractogenesis and prediction criteria of school myopia. Vestnik ophthalmology. 2007; 6: 22–4 (in Russian).
6. Катаргина Л.А., Тарутта Е.П., Проскурина О.В. и др. Аккомодация: к вопросу о терминологии. Российский офтальмологический журнал. 2011; 4 (3): 93–94. Katargina L.A., Tarutta E.P., Proskurina O.V., et al. Accommodation: the challenge of terminology. Russian ophthalmological journal. 2011; 4 (3): 93–94 (in Russian).
7. Волков В.В., Колесникова Л.Н. О лечении спазма аккомодации, непосредственно не связанного со слабостью цилиарной мышцы. Вестник офтальмологии. 1972; 1: 50–2. Volkov V.V., Kolesnikova L.N. On the treatment of accommodation

spasm, not directly related to the weakness of the ciliary muscle. Vestnik oftal'mologii. 1972; 1: 50–2 (in Russian).

8. Адигезалова-Полчаева К.А., Зейналов В.З. Лечение спазма аккомодации путем затуманивания цилиндрическими стеклами. Офтальмологический журнал. 1979; 4: 213–6. Adigezalova-Palcheva K.A., Zeynalov V.Z. Treatment of accommodation spasm by clouding with cylindrical glasses. Ophthalmological journal. 1979; 4: 213–6 (in Russian).
9. Yam J.C., Jiang Y., Tang S.M., et al. Low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of 0.05 %, 0.025 %, and 0.01 % Atropine eye drops in myopia control. Ophthalmology. 2019 Jan; 126 (1): 113–24. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.05.029
10. Аветисов Э.С., Левадо Е.И., Курпан Ю.И. Физкультура при близорукости. Москва: Знание; 1985. Aветисов Е.С., Levado E.I., Korpan Y.I. Exercises in myopia. Moscow: Znanie; 1985 (in Russian).
11. Тарутта Е.П., Филинова О.Б., Тарасова Н.А. Новые методы объективной аккомодометрии. Российская педиатрическая офтальмология. 2012; 1: 45–8. Tarutta E., Filinova O., Tarasova N. New methods of objective accommodation. Russian Pediatric Ophthalmology. 2012; 1: 45–8 (in Russian).
12. Онуфрийчук О.Н., Розенблум Ю.З. О привычном тоне аккомодации. Офтальмология. 2006; 3 (3): 84–7. Onufriyuchuk O., Rozenblyum Yu. On usual tonus of accommodation. Ophthalmology. 2006; 3 (3): 84–7 (in Russian).
13. Turmanidze V.G., Tarutta E.P., Shakrai S.M. Badminton against myopia. Instructional Manual. Moscow: Kuchkovo Pole Publishers; 2017.
14. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А. Состояние привычного тонуса и тонуса покоя аккомодации у детей и подростков на фоне аппаратного лечения близорукости. Российский офтальмологический журнал. 2012; 5 (2): 59–62. Tarutta E.P., Tarasova N.A. The common tonus and the tonus of accommodation rest in children and adolescents after functional myopia treatment. Russian ophthalmological journal. 2012; 5 (2): 59–62 (in Russian).
15. Ситка М.М., Бодрова С.Г., Поздеева Н.А. Эффективность различных способов оптической коррекции прогрессирующей миопии у детей и подростков на основе сравнительной оценки исследования аккомодации и длины глаза. Офтальмология. 2018; 15 (2S): 65–72. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2S-65-72> Sitka M.M., Bodrova S.G., Pozdeeva N.A. The effectiveness of various methods of optical correction of progressive myopia in children and adolescents on the basis of comparative evaluation of the study of accommodation and eye length. Ophthalmology. 2018; 15 (2S): 65–72 (in Russian). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2S-65-72>
16. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А., Маркосян Г.А., Милаш С.В., Рамазанова К.А. Влияние занятий бадминтоном на рефракцию, аккомодацию и гемодинамику глаз с миопией. Современная оптометрия. 2019; 1 (121): 22–9. Tarutta E.P., Tarasova N.A., Markosyan G.A., Milash S.V., Ramazanova K.A. Influence of badminton on refraction, accommodation and hemodynamics of eyes with myopia. Sovremennaya optometrija. 2019; 1 (121): 22–9 (in Russian).
17. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А., Маркосян Г.А. и др. Состояние и динамика волнового фронта глаза у детей с различной рефракцией на фоне регулярных занятий спортом (бадминтоном). Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (2): 49–58. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-49-58> Tarutta E.P., Tarasova N.A., Markosyan G.A., et al. The state and dynamics of the wavefront of the eye in children with different refractions engaged in regular sport activities (badminton). Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (2): 49–58 (in Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-49-58>

Поступила: 05.04.2019
Переработана: 13.05.2019
Принята к печати: 11.06.2019

Originally received: 05.04.2019
Final revision: 13.05.2019
Accepted: 11.06.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца»
Минздрава России, ул. Садовая-Черногызская, д.
14/19, Москва, 105062, Россия

Елена Петровна Тарутта, д-р мед. наук, профессор,
начальник отдела патологии рефракции
бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Наталья Алексеевна Тарасова, канд. мед.
наук, старший научный сотрудник отдела
патологии рефракции бинокулярного зрения и
офтальмоэргономики

Гаянэ Айказовна Маркосян, д-р мед. наук, ведущий
научный сотрудник отдела патологии рефракции
бинокулярного зрения и офтальмоэргономики
Сергей Викторович Милаш, научный сотрудник
отдела патологии рефракции бинокулярного
зрения и офтальмоэргономики

Сона Гришаевна Арутюнян, канд. мед. наук,
врач-офтальмолог отдела патологии рефракции
бинокулярного зрения и офтальмоэргономики
Камилла Ахметовна Рамазанова, канд. мед.
наук, заведующая отделением ультразвуковой
диагностики

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный
медицинский университет», ул. Мира, д. 310,
Ставрополь, 355017, Россия

Нина Львовна Чередниченко, канд. мед. наук,
доцент, заведующая кафедрой офтальмологии
с курсом дополнительного профессионального
образования

Для контактов: Наталья Алексеевна Тарасова,
tar221@yandex.ru

*Helmholtz National Medical Research Center of Eye
Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St.,
105062, Moscow, Russia*

Elena P. Tarutta, Dr. of Med. Sci., Professor, head,
department of refractive pathology, binocular vision
and ophthalmoeconomics

Natalia A. Tarasova, Cand. of Med. Sci., senior
researcher, department of refractive pathology,
binocular vision and ophthalmoeconomics

Gajane A. Markossian, Dr. of Med. Sci., leading
researcher, department of refractive pathology,
binocular vision and ophthalmoeconomics

Sergei V. Milash, researcher, department of refractive
pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Sona G. Harutyunyan, Cand. of Med. Sci.,
ophthalmologist, department of refractive pathology,
binocular vision and ophthalmoeconomics

Kamilla A. Ramazanova, Cand. of Med. Sci., head,
ultrasound diagnostics unit

*Stavropol State Medical University, 310, Mira St.,
Stavropol, 355017, Russia*

Nina L. Cherednichenko, Cand. of Med. Sci., head,
chair of ophthalmology with additional professional
education course

Contact information: Natalia A. Tarasova,
tar221@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-64-69>



Изучение патогенетического значения катехоламинов в развитии ретинопатии недоношенных на экспериментальной модели заболевания

Л.А. Катаргина¹, Н.А. Осипова¹, А.Ю. Панова¹, Н.С. Бондаренко², Ю.О. Никишина²,
А.Р. Муртазина², М.В. Угрюмов²

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

² ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова» РАН, ул. Вавилова, д. 26, Москва, 119334, Россия

Цель — изучить участие дофамина и норадреналина в патогенезе ретинопатии недоношенных (РН) на оригинальной крысиной модели заболевания. **Материал и методы.** Экспериментальные животные — 41 новорожденный крысенок породы Вистар (82 глаза) — были разделены на 2 группы: опытную — крысята с экспериментальной РН (ЭРН) ($n = 21$) и контрольную ($n = 20$). Крысят выводили из эксперимента на 7-е, 14-е, 23-и и 28-е сутки жизни. Всем животным в указанные сроки проводили бинокулярную энуклеацию, из глазного бокала выделяли сетчатку. В супернатанте сетчатки определяли содержание норадреналина, дофамина и предшественника дофамина — L-3,4 дигидроксифенилаланина (L-ДОФА) при помощи обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (Amperometric detector LC-4B, Bioanalytical Systems, США) при потенциале 850 мВ. **Результаты.** На 7-е сутки, соответствующие существованию аваскулярных зон сетчатки в обеих группах животных, достоверных различий по содержанию моноаминов в сетчатке крысят с ЭРН и в контрольной группе не выявлено. На 14-е сутки содержание норадреналина, дофамина и L-ДОФА в сетчатке опытной группы было достоверно повышено по сравнению с контролем. На 23-и сутки, соответствующие пику неоваскуляризации в применяемой модели ЭРН, уровень норадреналина в сетчатке крысят опытной группы был достоверно выше, а уровень L-ДОФА достоверно ниже, чем в группе контроля; уровень дофамина был сравним в обеих группах и сопоставим с уровнем L-ДОФА в контрольной группе. На 28-е сутки, соответствующие началу регресса ЭРН со снижением сосудистой активности, содержание дофамина и L-ДОФА оставалось сниженным по сравнению с группой контроля. **Заключение.** В процессе развития патологической неоваскуляризации в сетчатке крысят с ЭРН нарастает уровень норадреналина с пиком, соответствующим сроку выраженного патологического роста ретинальных сосудов в применяемой модели, что свидетельствует о его проангиогенных свойствах и непосредственном участии в патогенезе РН. Уровень дофамина и L-ДОФА при развитии ЭРН к 14-м суткам повышался по сравнению с 7-ми сутками, что может быть связано с созреванием продуцирующих амакриновых клеток, а затем на 23-и сутки, т. е. на сроке, соответствующем максимальному пику ангиогенеза, отмечалось относительное снижение L-ДОФА. Можно предположить, что недостаток данного моноамина, а значит, и недостаточное проявление антиангиогенных свойств вносит вклад в развитие неконтролируемой неоваскуляризации сетчатки.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных; эксперимент; крысиная модель; патогенез; норадреналин; дофамин

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Катаргина Л.А., Осипова Н.А., Панова А.Ю., Бондаренко Н.С., Никишина Ю.О., Муртазина А.Р., Угрюмов М.В. Изучение патогенетического значения катехоламинов в развитии ретинопатии недоношенных на экспериментальной модели заболевания. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (4): 64–9. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-64-69

Studying the pathogenic role of catecholamines in the development of retinopathy of prematurity on an experimental model of the disease

Ludmila A. Katargina¹, Natalia A. Osipova¹, Anna Yu. Panova¹, Nadezhda S. Bondarenko², Julia O. Nikishina², Alija R. Murtazina², Mikhail V. Ugryumov²

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

² Koltsov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, 26, Vavilov St., Moscow, 119334, Russia
natashamma@mail.ru

Purpose. To study the involvement of dopamine and noradrenaline in the pathogenesis of retinopathy of prematurity (ROP) on an original rat model of the disease. **Material and methods.** The study was conducted on 41 newborn Wistar rats (82 eyes), divided into 2 groups: experimental (EROP, rats with experimental ROP, $n = 21$) and control ($n = 20$). The rats were taken out of the experiment on the 7th, 14th, 23rd and 28th days of life. All rat pups were given binocular enucleation at the indicated times, whereupon the eyeballs were dissected along the limbus and the cornea, lens, hyaloid system, and vitreous were removed. The retina was isolated from the eye cup. The isolated retinal samples were homogenized in 10 volumes of 0.1 *n* HClO₄ containing 50 pmol/ml (or more) of 3,4-dihydroxybenzylamine (DBA), using an ultrasonic homogenizer (Labsonic M, Sartorius), centrifuged at 2000g for 20 minutes, and the norepinephrine, dopamine and precursor of dopamine — L-3,4 dihydroxyphenylalanine (L-DOPA) were determined in the resulting supernatant. The contents of substances were measured using reverse phase high performance liquid chromatography with electrochemical detection (Amperometric detector LC-4B, Bioanalytical Systems, USA) set at the potential of 850 mV. **Results.** On the 7th day, on which avascular retinal zones in both groups of animals existed, no significant differences were found in the content of monoamines in the retina of rats with EROP and in the control group. On the 28th day, the content of noradrenaline, dopamine and L-DOPA in the retina of the experimental group was significantly increased compared with the control. On day 23, corresponding to the peak of neovascularization in the EROP model applied, the level of norepinephrine in the retina of experimental group rats was significantly higher, while the level of L-DOPA was significantly lower compared to the control group. The dopamine level was comparable in both study groups and similar to the level of L-DOPA in the control group. On the 28th day, corresponding to the beginning of EROP regression accompanied by vascular activity decrease, the content of dopamine and L-DOPA remained lower than in the control group. **Conclusion.** During the development of pathological neovascularization of rat pup retina with EROP, the level of noradrenaline is growing, revealing a peak corresponding to the period of pronounced pathological growth of retinal vessels within the applied model, which indicates to the fact of noradrenalin proangiogenic properties and its direct participation in the pathogenesis of ROP. The level of dopamine and its predecessor, L-DOPA, increased towards the 14th day as compared to its level detected on the 7th day, which may be due to the maturation of the amacrine cells producing, and then, on the day 23. i. e. during the period corresponding to the maximum peak of angiogenesis, its relative decrease of L-DOPA was noted. It can be assumed that the lack of this monoamine, and hence insufficient manifestation of its anti-angiogenic properties contributes to the development of uncontrolled neovascularization of the retina.

Keywords: retinopathy of prematurity; experiment; rat model; pathogenesis; norepinephrine; dopamine

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.

For citation: Katargina L.A., Osipova N.A., Panova A.J., Bondarenko N.S., Nikishina Yu.O., Murtazina A.R., Ugryumov M.V. Studying the pathogenic role of catecholamines in the development of retinopathy of prematurity on an experimental model of the disease. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (4): 64–9 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-64-69

Ретинопатия недоношенных (РН) — тяжелое инвалидизирующее заболевание, развивающееся у преждевременно рожденных детей, характеризующееся нарушением нормального ангиогенеза сетчатки и приводящее при прогрессирующем течении к экстра-ретиальному росту патологических сосудов с развитием экссудативно-тракционной отслойки сетчатки. Изучению механизмов регулирования ретиального ангиогенеза у недоношенных детей посвящено большое количество работ. Однако до сих пор нет четкого понимания, какие именно факторы запускают процесс аномального роста сосудов, а также почему заболевание развивается в своей классической или агрессивно протекающей форме и в некоторых случаях не поддается существующим методам лечения.

В последние годы предметом активного изучения являются ангиогенные свойства моноаминов. Значительная часть проводимых в данном направлении исследований посвящена опухолевому неангиогенезу. Показано, что эндогенный дофамин является важным ингибитором ангиогенеза опухоли и, как следствие, ее роста. Установлено, что дофамин, действуя через D₂-рецепторы, блокирует эффекты фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelium growth factor, VEGF), а также нормализует структуру аномальных опухолевых кровеносных сосудов путем воздействия на два клеточных компонента сосудистой стенки: перициты и эндотелиальные клетки [1]. Наряду с этим выявлено, что норадреналин и адреналин путем взаимодействия с β-адренергическими (β-АР) рецепторами, наоборот, повышают экспрессию VEGF в ряде человеческих опухолей [2], что приводит к повышению ангиогенеза опухоли и ее росту [3].

Работы, посвященные изучению участия моноаминов в развитии вазопрлиферативных заболеваний сетчатки, немногочисленны и в основном касаются изучения роли β-адренорецепторов и норадреналина. В частности, показано усиление синтеза норадреналина при моделировании кислород-индуцированной ретинопатии у мышей, а также эффективность β-адреноблокатора пропранолола в ингибировании процессов неоваскуляризации [4]. В ходе пилотного рандомизированного контролируемого исследования при РН II стадии 2-й зоны у детей были получены положительные результаты в отношении торможения прогрессирования РН при пероральном назначении пропранолола, однако наблюдалось развитие системных побочных эффектов в виде брадикардии и гипотензии [5]. Вместе с тем, учитывая факт синтеза дофамина в сетчатке *in situ* амакриновыми клетками внутреннего ядерного слоя [6, 7], большой интерес представляет исследование именно его роли в регуляции ретиального ангиогенеза при вазопрлиферативных заболеваниях сетчатки [8].

ЦЕЛЮ нашего исследования явилось изучение роли дофамина и норадреналина в патогенезе РН на оригинальной модели заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 41 крысенке породы Вистар (82 глаза) в соответствии с ГОСТ 53434-2009 от 02.12.2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики GLP», постановлением главного государственного врача РФ № 51 от 29.08.2014 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)», Федеральным законом № 61-ФЗ от 12.04.2010 «Об обращении лекарственных средств». Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом.

Крысята были разделены на 2 группы: опытную — группу с экспериментальной РН (ЭРН) (n = 21) и контрольную (n = 20).

С целью воспроизведения ЭРН новорожденных крысят на 14 сут помещали в инкубатор вместе с родившей их самкой. Каждые 12 ч концентрация кислорода в инкубаторе колебалась от 60 до 15 %. Затем крысят помещали в условия с нормальным (21 %) содержанием кислорода. На протяжении эксперимента в помещении поддерживали постоянный температурный (+26 °C) и световой (12 ч день, 12 ч ночь) режимы.

Контрольную группу составили крысята, находившиеся с момента рождения в условиях с нормальным содержанием кислорода.

Крысят выводили из эксперимента на 7-е, 14-е, 23-и и 28-е сутки. Всем крысятам в указанные сроки проводили бинокулярную энуклеацию. В образцах сетчатки глаз определяли содержание норадреналина и предшественника дофамина L-3,4 дигидроксифенилаланина (L-ДОФА). Выделенные сетчатки гомогенизировали в 10 объемах 0,1 н HClO₄, содержащей от 50 пмоль/мл 3,4-дигидроксibenзиламина (ДГБА), при помощи ультразвукового гомогенизатора (Labsonic M, Sartorius), центрифугировали при 2000 г в течение 20 мин и в полученном супернатанте определяли содержание катехоламинов при помощи обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (Amperometric detector LC-4B, Bioanalytical Systems, США) при потенциале 850 мВ.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием статистического пакета Microsoft Excel. Достоверность различий между группами с уровнем значимости не менее 95 % оценена с помощью параметрического t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 7-е сутки, соответствующие существованию аваскулярных зон сетчатки в обеих группах животных [9], достоверных различий по содержанию катехоламинов в сетчатке крысят с ЭРН и в контрольной группе не было выявлено (рис. 1). Однако следует отметить, что уровень норадреналина в обеих группах был значительно и достоверно снижен по сравнению

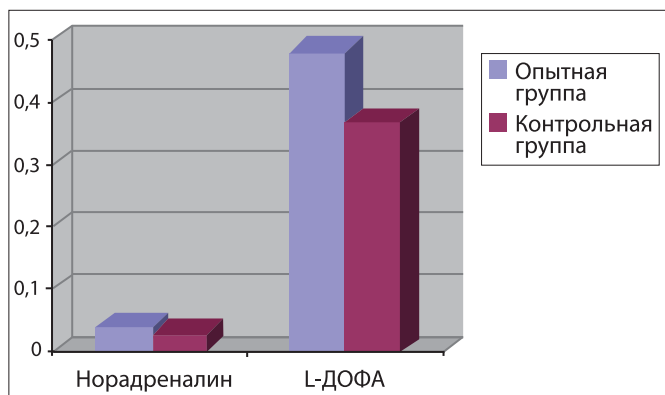


Рис. 1. Уровень катехоламинов в сетчатке крысят опытной и контрольной групп на 7-е сутки эксперимента, pmol/g

Fig. 1. The level of catecholamines in the retina of rats of the experimental and control groups on the 7th day of the experiment, pmol/g

с уровнем L-ДОФА, непосредственного предшественника дофамина.

На 14-е сутки, когда, согласно результатам проведенных нами ранее исследований, выявляется экспрессия антигена PCNA в клетках эндотелия, свидетельствующая об активизации их репликативного потенциала [9], содержание L-ДОФА, дофамина и норадреналина в сетчатке опытной группы было достоверно повышено по сравнению с контролем (рис. 2).

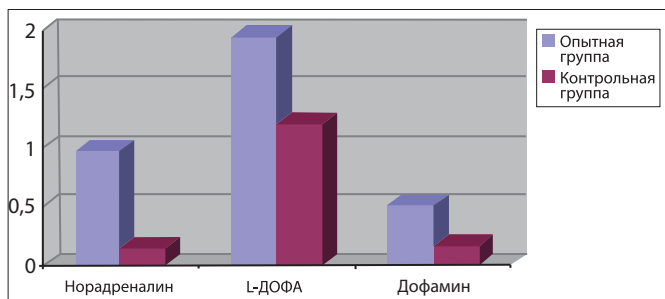


Рис. 2. Уровень катехоламинов в сетчатке крысят опытной и контрольной групп на 14-е сутки эксперимента, pmol/g

Fig. 2. The level of catecholamines in the retina of rats of the experimental and control groups on the 14th day of the experiment, pmol/g

При анализе данного этапа эксперимента, когда в группе крысят с ЭРН еще нет выраженной вазопрлиферации, а в контрольной группе завершается процесс васкуляризации сетчатки [9], важно отметить выраженность нарастания уровня норадреналина в опытной группе по сравнению с контрольной, что может иметь большое патогенетическое значение в индукции патологического ангиогенеза при ЭРН (рис. 3).

На 23-и сутки, соответствующие пику неоваскуляризации в применяемой модели ЭРН [8], уровень норадреналина в сетчатке крысят опытной группы был достоверно выше такового в группе контроля, в

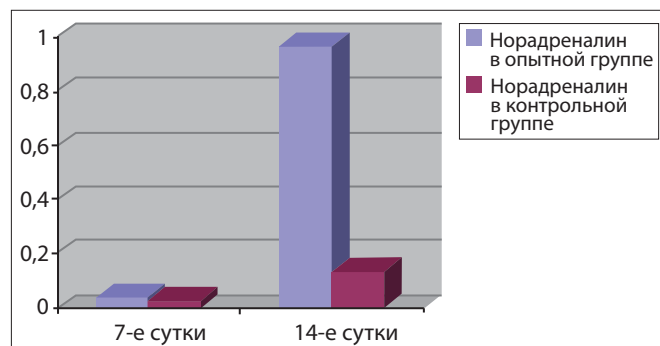


Рис. 3. Динамика уровня норадреналина в сетчатке крысят опытной и контрольной групп (7–14-е сутки), pmol/g

Fig. 3. Dynamics of the level of noradrenaline in the retina of experimental and control rats (7–14 days), pmol/g

то время как L-ДОФА был достоверно ниже в сетчатке крысят с ЭРН по сравнению с группой контроля (рис. 4), а уровень дофамина был сравним в обеих исследуемых группах и сопоставим с уровнем L-ДОФА в контрольной группе.

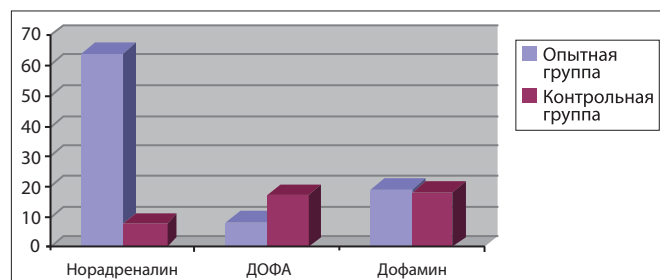


Рис. 4. Уровень катехоламинов в сетчатке крысят опытной и контрольной групп на 23-и сутки эксперимента, pmol/g

Fig. 4. The level of catecholamines in the retina of rats of the experimental and control groups on the 23rd day of the experiment, pmol/g

Полученные данные говорят о выраженных проангиогенных свойствах норадреналина, а в отношении дофамина обмена могут свидетельствовать о критическом «расхождении» L-ДОФА для синтеза дофамина в период активного образования патологических сосудов в сетчатке крысят с ЭРН как попытке «торможения» данного процесса. Следует упомянуть о том, что в крысиных моделях РН патологический процесс всегда носит обратимый характер, достигая лишь III стадии, и данный механизм может принимать непосредственное участие в индукции обратного развития неоваскуляризации.

На 28-е сутки, соответствующие началу регресса ЭРН со снижением сосудистой активности [9], содержание и дофамина, и L-ДОФА в сетчатке крысят с ЭРН было снижено по сравнению с группой контроля (рис. 5).

Более того, если оценивать динамику содержания L-ДОФА в сетчатке крысят обеих групп, то можно отметить большую степень его нарастания в контрольной группе (рис. 6).

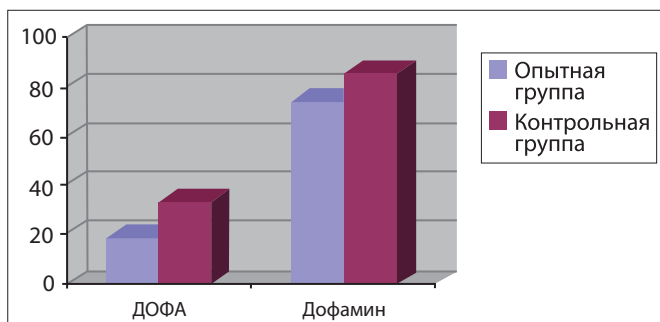


Рис. 5. Уровень катехоламинов в сетчатке крысят опытной и контрольной групп на 28-е сутки эксперимента, pmol/g
Fig. 5. The level of catecholamines in the retina of the experimental and control rats on the 28th day of the experiment, pmol/g

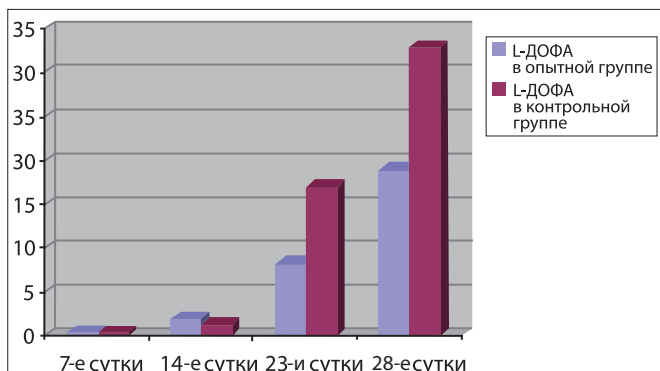


Рис. 6. Динамика L-ДОФА в сетчатке крысят опытной и контрольной групп (7–28-е сутки), pmol/g
Fig. 6. Dynamics of L-DOPA in the retina of experimental and control rats (7–28 days), pmol/g

Таким образом, можно предположить, что недостаток данного катехоламина, а значит, и недостаточное проявление его антиангиогенных свойств вносит вклад в развитие бесконтрольной неоваскуляризации сетчатки в процессе развития ЭРН.

ОБСУЖДЕНИЕ

Основным источником синтеза дофамина в сетчатке считается подкласс специализированных допаминергических амакриновых клеток (ДАК). Предшественником дофамина служит L-тирозин, который гидроксилируется ферментом тирозингидроксилазой с образованием L-ДОФА, которая, в свою очередь, декарбоксилируется с помощью фермента L-ДОФА-декарбоксилазы и превращается в дофамин. Дофамин, в свою очередь, метаболизируется до норадреналина (незначительно в сетчатке [10]), 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) или 3-метокситирамина.

В мировой литературе имеются единичные публикации, посвященные содержанию продуктов обмена дофамина в сетчатке при ЭРН [10, 11]. N. Zhang и соавт. [11] на крысиной модели и N. Spix и соавт. [10] на мышинной модели РН выявили снижение содержания дофамина и ДОФУК в сетчатке животных с ЭРН. Авторам удалось доказать, что

дефицит дофамина вызван гибелью ДАК. Количество ДАК оценивалось путем выявления активности тирозингидроксилазы с 14-х суток жизни животных. Как и в нашей работе, на самых ранних сроках достоверных различий между опытной и контрольной группами не было выявлено. Отмечено наличие единичных ДАК и их отростков на 14-е сутки в опытной и контрольной группах и постепенное формирование сети ДАК с увеличением числа их отростков к 57-м суткам жизни. При этом в группе ЭРН в период пика неоваскуляризации количество ДАК, экспрессирующих тирозинкиназу, было значительно ниже контроля, что совпадает с нашими данными. Мы также получили достоверное снижение уровня L-ДОФА и повышение содержания норадреналина в сетчатке крыс опытной группы, что может служить подтверждением уменьшения количества ДАК при ЭРН. Повышенное содержание L-ДОФА в опытной группе на 14-е сутки в нашей работе можно объяснить еще сохраняющейся функцией ДАК и попыткой подавить начинающуюся неоваскуляризацию повышенным синтезом дофамина. N. Spix и соавт. [10] также удалось доказать на мышинной модели, что в случае ЭРН снижение активности тирозингидроксилазы и уменьшение уровня ретинального дофамина связаны именно с гибелью ДАК, а количество ДАК не восстанавливается и после регресса неоваскуляризации. Это полностью соотносится с нашими данными: на 28-е сутки, т. е. в период регресса ЭРН, в нашей работе содержание L-ДОФА оставалось сниженным по сравнению с группой контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные свидетельствуют об участии дофамина и норадреналина в регуляции ангиогенеза при РН и открывают широкие перспективы для поиска новых подходов к лечению данного тяжелого заболевания. Уточнение механизмов их участия в патологической неоваскуляризации требует дальнейшего исследования.

Литература/References

1. Chakroborty D., Sarkar C., Yu H., et al. Dopamine stabilizes tumor blood vessels by up-regulating angiopoietin 1 expression in pericytes and Krüppel-like factor-2 expression in tumor endothelial cells. In: Proc. of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2011; 108 (51): 20730–5. doi:10.1073/pnas.1108696108
2. Moreno-Smith M., Lutgendorf S.K., Sood A.K. Impact of stress on cancer metastasis. Future Oncol. 2010; 6 (12): 1863–81. doi: 10.2217/fon.10.142
3. Dvorak H.F. Angiogenesis: update 2005. J. Thromb. Haemost. 2005; 3 (8): 1835–42. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01361.x
4. Dal Monte M., Cammalleri M., Mattei E., et al. Protective effects of $\beta 1/2$ adrenergic receptor deletion in a model of oxygen-induced retinopathy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2015; 56 (1): 59–73. doi:10.1167/iovs.14-15263
5. Makhoul I.R., Peleg O., Miller B., et al. Oral propranolol vs placebo for retinopathy of prematurity: a pilot, randomised, double-blind prospective study. Arch. Dis. Child. 2013; 98: 565–7. doi: 10.1136/archdischild-2013-303951
6. Keeley P.W., Reese B.E. Morphology of dopaminergic amacrine cells in the mouse retina: independence from homotypic

- interactions. *J. Comp. Neurol.* 2010; 518: 1220–31. doi: 10.1002/cne.22270
7. *Versaux-Botteri C., Martin-Martinelli E., Nguyen-Legros J., et al.* Regional specialization of the rat retina: catecholamine-containing amacrine cell characterization and distribution. *J. Comp. Neurol.* 1986; 243: 422–33. doi: 10.1002/cne.902430311
 8. *Катаргина Л.А., Хорошилова-Маслова И.П., Бондаренко Н.С. и др.* Ангиогенные свойства катехоламинов в аспекте патогенеза ретинопатии недоношенных. *Российский офтальмологический журнал.* 2018; 11 (4): 49–54. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-4-49-54>
Katargina L.A., Khoroshilova-Maslova I.P., Bondarenko N.S., et al. Angiogenic properties of catecholamines from the viewpoint of the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Russian ophthalmological journal.* 2018; 11 (4): 49–54 (in Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-4-49-54>
 9. *Катаргина Л.А., Хорошилова-Маслова И.П., Майбогин А.М., Панова И.Г., Осипова Н.А.* Патоморфологические особенности развития экспериментальной ретинопатии недоношенных. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2017; 3 (2): 190–4. doi: 10.17513/mjpf.11424
Katargina L.A., Khoroshilova-Maslova I.P., Majbodin A.M., et al. Pathomorphological features of the development of experimental retinopathy of prematurity. *International Journal of Applied and Basic Research.* 2017; 3 (2): 190–4 (in Russian). doi: 10.17513/mjpf.11424
 10. *Spix N.J., Liu L.L., Zhang Z., et al.* Vulnerability of dopaminergic amacrine cells to chronic ischemia in a mouse model of oxygen-induced retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016; 57 (7): 3047–57. doi: 10.1167/iops.16-19346
 11. *Zhang N., Favazza T.L., Baglieri A.M., et al.* The rat with oxygen-induced retinopathy is myopic with low retinal dopamine. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (13): 8275–84. doi:10.1167/iops.13-12544

Поступила: 27.05.2019

Переработана: 02.07.2019

Принята к печати: 13.09.2019

Originally received: 27.05.2019

Final revision: 02.07.2019

Accepted: 13.09.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Людмила Анатольевна Катаргина, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора

Наталья Анатольевна Осипова, врач-офтальмолог отдела патологии глаз у детей

Анна Юрьевна Панова, аспирант отдела патологии глаз у детей

ФГБУН «Институт биологии развития им. Н.К. Колыцова» РАН, ул. Вавилова, д. 26, Москва, 119334, Россия

Надежда Сергеевна Бондаренко, научный сотрудник лаборатории нервных и нейроэндокринных регуляций

Юлия Олеговна Никишина, научный сотрудник лаборатории нервных и нейроэндокринных регуляций

Алия Рустемовна Муртазина, аспирант лаборатории нервных и нейроэндокринных регуляций

Михаил Вениаминович Угрюмов, академик РАН, д-р биол. наук, профессор, заведующий лабораторией нервных и нейроэндокринных регуляций

Для контактов: Наталья Анатольевна Осипова, natashamma@mail.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Ludmila A. Katargina, Dr. of Med. Sci., Professor, deputy director

Natalia A. Osipova, researcher, department of children's eye pathology

Anna J. Panova, PhD student, department of children's eye pathology

Koltsov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, 26, Vavilov St., Moscow, 119334, Russia

Nadezhda S. Bondarenko, researcher, laboratory of nervous and neuroendocrine regulation

Yulia O. Nikishina, researcher, laboratory of nervous and neuroendocrine regulation

Alija R. Murtazina, junior researcher, laboratory of nervous and neuroendocrine regulation

Mikhail V. Ugryumov, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. Biol. Sci., Professor, head, laboratory of nervous and neuroendocrine regulation

Contact information: Nataliya A. Osipova, natashamma@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-70-76>



Эффективность применения методики радиоволновой хирургии в амбулаторной офтальмохирургии

И.А. Филатова, Ю.П. Кондратьева

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

Цель работы — анализ особенностей техники операций с помощью радиоволновой хирургии в амбулаторных условиях. **Материал и методы.** Клиническую группу составил 691 пациент (691 глаз), из них 315 мужчин и 376 женщин, средний возраст — $39,7 \pm 4,2$ года с различной патологией глаза и его придаточного аппарата: папиллома, киста век, абсцесс, халязион, контагиозный моллюск, птеригиум, пингвекула, киста конъюнктивы, трихиаз, ксантелазма. Период наблюдения составил 2 года. Хирургическое лечение новообразований придаточного аппарата глаза проводили с помощью радиоволнового аппарата Surgitron (США) в трех режимах. **Результаты.** Представлены различные методики операции с помощью радиоволновой хирургии с учетом особенностей конкретной патологии глаза и его придаточного аппарата. Использование электродов различной конфигурации позволяет применять радионож в амбулаторных условиях практически при всех оперативных вмешательствах в офтальмопластике, относящихся к «малой хирургии». Наличие гибких микропроводов на электродах, форму которых можно менять, позволяет улучшить результат оперативного лечения. **Заключение.** Радиоволновая методика разреза и коагуляции с помощью радионож не только сокращает время операции, но и повышает удобство и комфорт для хирурга как при выполнении отдельных этапов операции, так и при операции в целом. Обеззараживающие свойства наконечников за счет действия радиоволны помогают предотвратить рецидивы заболеваний и уменьшить сроки реабилитации раны, тем самым улучшить косметический эффект вмешательства.

Ключевые слова: амбулаторная хирургия; радиоволновая хирургия; папиллома; киста век; абсцесс; халязион; контагиозный моллюск; птеригиум; пингвекула; киста конъюнктивы; трихиаз; ксантелазма

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Филатова И.А., Кондратьева Ю.П. Эффективность применения методики радиоволновой хирургии в амбулаторной офтальмохирургии. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (4): 70–6. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-70-76

The efficiency of radiowave technology in out-patient eye surgery

Irina A. Filatova, Yulia P. Kondratyeva

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
filatova64@yandex.ru

Purpose: to analyze the technique of outpatient operations using radiowave surgery. **Material and methods.** The clinical group of 691 patients (691 eyes; 315 men and 376 women aged 39.7 ± 4.2 years), with various pathologies of the eye and adnexa, in particular papilloma, eyelid cyst, abscess, chalazion, contagious mollusk, pterygium, pinguecula, conjunctival cyst, trichiasis, xanthelasma were observed for 2 years. Surgical treatment of adnexa neoplasms was performed using a Surgitron radiowave apparatus (USA) in three modes. **Results.** Multiple techniques of radiowave surgery targeting specific eye and adnexa pathologies are presented. Using electrodes of varied configurations enables the application of radio knives practically in all ophthalmoplastic surgeries belonging to "minor surgery". The presence of flexible microwires on electrodes with changeable shapes contributes to improved surgery results. **Conclusion.** Radiowave technique of cutting and coagulation with the help of a radio knife not only reduces the time required for surgery but increases the convenience for the surgeon performing individual stages of the operation, or the whole operation. The disinfecting properties of the tips emerging due to the action of radiowaves help prevent the relapses of diseases and reduce the time of wound rehabilitation, thereby improving the cosmetic effect of the intervention.

Keywords: outpatient surgery; radiowave surgery; papilloma; eyelid cyst; abscess; chalazion; molluscum contagiosum; pterygium; pinguecula; conjunctival cyst; trichiasis; xanthelasma

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.

For citation: Filatova I.A., Kondratyeva Yu.P. The efficiency of radiowave technology in out-patient eye surgery. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (4): 70–6 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-70-76

В настоящее время офтальмохирургия характеризуется достаточно быстрыми темпами развития технологий с использованием современной аппаратуры. Проведенные разными авторами исследования демонстрируют преимущества использования радиохирургического ножа аппарата «Сургитрон» перед другими операционными технологиями, использующими традиционный скальпель, электрохирургические приборы и др. [1, 2].

Успешное применение радиоволновой хирургии в различных областях медицины, а именно в офтальмологии, дерматологии, отоларингологии, гинекологической и онкологической практике, челюстно-лицевой, пластической и общей хирургии, позволяет исключить множественные геморрагии во время операции, снизить отечную реакцию в раннем послеоперационном периоде, тем самым способствует хорошему заживлению раны без образования рубца [3–7].

В офтальмологии уже доказана эффективность применения прибора «Сургитрон» в лечении опухолей и опухолеподобных образований придаточного

аппарата глаза, в эксцизии кист конъюнктивы и грануляционных полипов опорно-двигательной культи при анофтальме, в лечении дакриоцистита, эпibuльбарных новообразований у детей и прогрессирующих периорбитальных новообразований, в хирургическом лечении косоглазия и т. д. [3, 8–14].

Учитывая значительное количество ежегодно выполняемых хирургических вмешательств, мы решили представить обзор патологии, особенностей техники ее оперативного лечения с помощью радиоволновой хирургии и клинической эффективности для практикующих врачей.

ЦЕЛЬ работы — анализ особенностей техники операций с помощью радиоволновой хирургии в амбулаторных условиях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническую группу составил 691 пациент (691 глаз), из них 315 мужчин и 376 женщин, средний возраст — $39,7 \pm 4,2$ года, с различной патологией глаза и его придаточного аппарата (таблица). Все пациенты были обследованы на базе отдела

офтальмопластической хирургии и глазного протезирования, период наблюдения составил 2 года. Хирургическое лечение новообразований глаза и его придаточного аппарата проводили в амбулаторных условиях с помощью радиоволнового аппарата Surgitron (США) в трех режимах: I режим — разрез без коагуляции ткани, II режим — легкая коагуляция и разрез, III режим — гемостаз тканей. В зависимости от вида патологии подбирали режим работы радиоволнового ножа и определенный электрод из базовой комплектации. Все манипуляции проводили с использованием защитной линзы, помещаемой на роговицу глаза.

Механизм действия радионножа заключается в следующем. Пучок волн высокой частоты, исходя из генератора через активный электрод, направляется к нейтральному электроду — антенне, где встречает сопротивление клеток, в которых увеличивается давление и температура. При этом внутриклеточная жидкость вскипает и разрывает клеточную мембрану. При кипении формируются мелкие пузырьки пара, которые, раздвигая ткань перед радиоволной, реализуют коагулирующий эффект [15]. Необходимо отметить, что радиоволны уже при приближении к поверхности ткани начинают свое действие практически бесконтактно [16].

Во всех случаях, за исключением одного пациента с абсцессом нижнего века, получены положительные результаты. После хирургического лечения все пациенты получали местную противовоспалительную и антибактериальную терапию в течение

14–20 дней, швы (Викрил 6,0–8,0) снимали на 7–10-е сутки после операции.

Фрагменты, резецированные во время операции, подвергали стандартному гистологическому исследованию на базе института. В результате гистологического исследования в подавляющем большинстве случаев (99,86 %) были выявлены доброкачественные новообразования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие новообразований придаточного аппарата глаза оказывает нежелательное воздействие на психологическое состояние и социальную активность человека. Следует отметить, что частота выявления первичных новообразований придаточного аппарата глаза составляет от 8,7 до 15 человек на 100 тыс. населения [17]. Диагностика новообразований кожи век и конъюнктивы базируется в основном на клинической картине и морфологическом исследовании. С учетом большого количества пациентов с данными новообразованиями и значительным разнообразием указанной патологии тактика ведения таких пациентов представляет интерес для практикующих врачей.

Среди доброкачественных новообразований и воспалительных заболеваний век чаще всего встречаются папилломы, кисты, ячмени, халязионы, абсцессы век.

Папилломы — это опухоли покровного эпителия с разной степенью дисплазии. Они представляют собой медленно растущее плоское, округлое или

Таблица. Патологии глаза и его придаточного аппарата у пациентов, получавших хирургическое лечение в амбулаторных условиях на базе отдела офтальмопластической хирургии и глазного протезирования

Table. Pathologies of the eye and adnexa in patients given outpatient surgical treatment in the department of ophthalmoplastic surgery and ocular prosthetics

Вид патологии Type of pathology	Количество глаз (%) Number of eyes (%)
Папиллома Papilloma	89 (12,87)
Кисты век Eyelid cysts	38 (5,5)
Абсцесс век Eyelid Abscess	7 (1,01)
Халязион Chalazion	465 (67,3)
Контагиозный моллюск Molluscum contagiosum	4 (0,58)
Птеригиум Pterygium	14 (2,03)
Пингвекула Pinguecula	2 (0,29)
Киста конъюнктивы Conjunctival cyst	2 (0,29)
Трихиаз Trichiasis	65 (9,41)
Ксантелазма Xanthelasma	5 (0,72)
Всего Total	691 (100)

овальное образование с рыхлой бородавчатой поверхностью, с широким основанием или на ножке. Поэтому клинический диагноз «папиллома» более чем в 60 % случаев совпадает с гистологическим диагнозом. Однако при наличии дисплазии различной степени гистологически можно обнаружить и кератопапиллому, фибропапиллому, себорейный кератоз, гиперкератоз и его наиболее выраженную форму — кожный рог. Данный вид патологии мы удаляем в амбулаторных условиях с помощью радиоволновой хирургии в режиме II и III. Особенности операции заключаются в иссечении новообразования целиком, с отступом от границ на 1–2 мм (с захватом здоровой ткани). Способ позволяет удалять новообразования век любой локализации с получением высоких функциональных и косметических результатов.

Кисты век — это доброкачественное анэхогенное новообразование век с жидким содержимым внутри и тонкостенной капсулой снаружи (рис. 1).

Абсцесс век — это также доброкачественное образование с жидким содержимым и наличием толстостенной капсулы, эхографически структура неоднородная, с усилением кровотока к периферии за счет воспалительной реакции окружающих тканей.

Кисты и абсцессы век вскрываются с помощью радионোжа в режиме I, после чего выделяется капсула, производится санация и коагуляция раны в режиме III. При необходимости при вскрытии абсцесса на 3–5 дней ставится дренаж. При динамическом наблюдении лишь у одного пациента с абсцессом нижнего века мы через 3 нед наблюдали рецидив, это было связано с обострением хронической ЛОР-патологии.

Ячмени, мейбомиевые кисты развиваются на фоне блефарита. Ячмень чаще всего образуется при ослабленном иммунитете и при наличии бактериальной инфекции (в 92 % был выявлен золотистый стафилококк). Выделяют наружный ячмень — острое

гнойное воспаление волосяного фолликула ресниц или сальной железы Цейса и внутренний ячмень — острую стафилококковую инфекцию мейбомиевой железы или ее дольки. Симптомами ячменя является отек края века, болезненность, гиперемия. В остром периоде хирургическое лечение не показано, рекомендовано только противовоспалительное лечение.

Халязион — это хроническое гранулематозное воспаление, вызванное закупоркой протоков мейбомиевой железы (рис. 2). От ячменя халязион отличается большей плотностью, безболезненностью. Кожа над ним легко смещается, цвет кожи не изменен. Возможно одновременное возникновение нескольких халязионов на верхних и нижних веках, а также бывают множественные халязионы одного века.

Все халязионы и старые ячмени мы удаляем с помощью радионোжа в режиме II под местной анестезией (рис. 3, 4). Сначала производим разрез капсулы и санацию раны, затем удаляем детрит. После этого проводится гемостаз раны, иссечение или коагуляция капсулы, инстилляция антибактериальных капель и мазей, в конце операции накладываем асептическую повязку на сутки. При необходимости кожу раны ушиваем узловыми швами, которые снимаем через 7–10 дней.

Для дифференциальной диагностики мы рекомендуем в обязательном порядке сдавать материал на гистологическое исследование для исключения карциномы мейбомиевой железы и базальноклеточной карциномы. У последней наблюдается агрессивный рост с усилением болезненности и распространением процесса на все веко.

Контагиозный моллюск — это заболевание невоспалительного генеза, вызванное ДНК-содержащим вирусом. При осмотре выявляют выступающие очажки размером с булавочную головку с углублением в центре. Хирургическое лечение мы выполняем с помощью радионোжа с небольшим

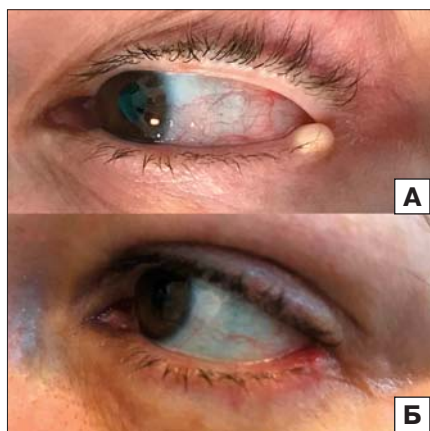


Рис. 1. Киста нижнего века. А — до операции. Б — через 7 дней после операции
Fig. 1. Lower lid cyst. A — before surgery. B — 7 days after surgery

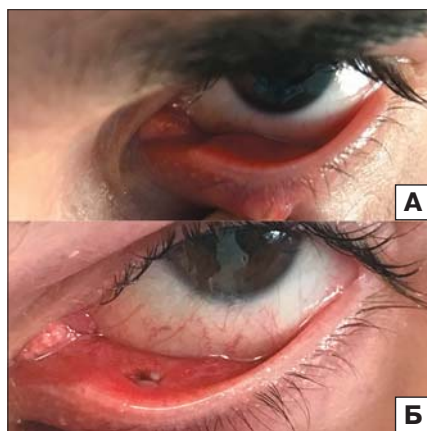


Рис. 2. Халязион нижнего века. А — до операции. Б — через 7 дней после операции
Fig. 2. Lower lid chalazion. A — before surgery. B — 7 days after surgery

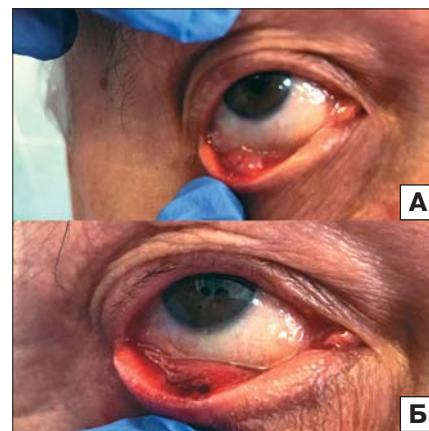


Рис. 3. Халязион нижнего века с грануляциями. А — до операции. Б — через 7 дней после операции
Fig. 3. Lower lid chalazion with granulations. A — before surgery. B — 7 days after surgery



Рис. 4. Вид области хирургического вмешательства через месяц после удаления халязиона верхнего века радионожом

Fig. 4. Area of surgical treatment 1 month after chalazion removing with wave knife

захватом здоровой ткани, затем коагулируем ложе контактного моллюска (режим III). Следует иметь в виду, что после адекватной коагуляции остается небольшое углубление тканей, которое с течением времени эпителизируется.

Особый интерес среди новообразований придаточного аппарата глаза вызывают такие патологии, как птеригиум, киста конъюнктивы, пингвекула, ксантелазма век и трихиаз.

Термин «птеригиум» происходит от латинского слова *pterygion* — *pterygos* и переводится как «крыло». Чаще это заболевание двустороннее и встречается у жителей стран с жарким климатом. Частота птеригиума в популяции населения варьирует от 5 до 25 %. Различают головку, шейку и тело птеригиума, а также пять степеней роста: I — начальная, когда птеригиум у лимба, II — головка находится на середине между лимбом и краем умеренно расширенного зрачка, III — головка находится у края зрачка, IV — головка достигает центра роговицы, V — головка заходит за центр роговицы и может достигать уровня противоположного края зрачка. Этиопатогенез птеригиума до сих пор до конца не изучен, однако доказано, что важную роль играют такие факторы, как воздействие ультрафиолетового излучения, а также предшествующие заболевания: синдром «сухого глаза» и пингвекула.

Показания к удалению птеригиума: снижение зрения (разрастание до оптической зоны, индуцированный астигматизм), выраженный дискомфорт, снижение подвижности глазного яблока вследствие рубцового сокращения конъюнктивы, а также с косметической целью. Операции выполняют с учетом степени птеригиума: на глазах с птеригиумом I степени мы используем методику по Мак-Рейнольдсу, в случае птеригиума II–III степени мы выполняем пересадку свободного лоскута собственной конъюнктивы с верхнего свода (рис. 5). Аппаратом «Сургитрон» в данном случае мы коагулируем суб- и конъюнктивальные сосуды в режиме III.

Пингвекула — это слегка возвышающееся над конъюнктивой эластичное безболезненное образование неправильной формы, располагающееся в нескольких миллиметрах от лимба в пределах глазной щели. Чаще всего появляется у пожилых людей симметрично на обоих глазах. Рост пингвекулы либо

постепенный, либо совсем отсутствует. Показанием к хирургическому удалению пингвекулы являются ее частые воспаления и активный рост, а также субъективный дискомфорт из-за механического раздражения. Хирургическое лечение пингвекулы заключается в ее удалении без пластики конъюнктивы. Радионожом коагулируем сосуды (режим III), на конъюнктиву накладываем швы на 7–10 дней. Иссеченную ткань направляем на гистологическое исследование.

Кисты конъюнктивы представляют собой доброкачественное анэхогенное новообразование с четким ровным контуром и тонкостенной капсулой. Они бывают однокамерные, многокамерные, одиночные и множественные. Образовываться кисты конъюнктивы могут вследствие ее травмы, наличия инородного тела в конъюнктиве, после оперативных вмешательств (операции по устранению косоглазия, отслойки сетчатки — пломбирование или витрэктомия), при наличии кист в других органах. В литературе есть сведения о лечении кист конъюнктивы проколом иглой. На наш взгляд, эта манипуляция имеет недолговременный эффект, поэтому мы считаем, что удалять кисту имеет смысл только с удалением ее капсулы, используя радиоволновую хирургию (режим III).

Трихиаз — патология, при которой наблюдается неправильный рост ресниц в сторону глазного яблока. Из-за этого пациенты испытывают боль, кроме того, ресницы вызывают раздражение роговой оболочки глаза и конъюнктивы, что способствует проникновению инфекции в глаз. Трихиаз может

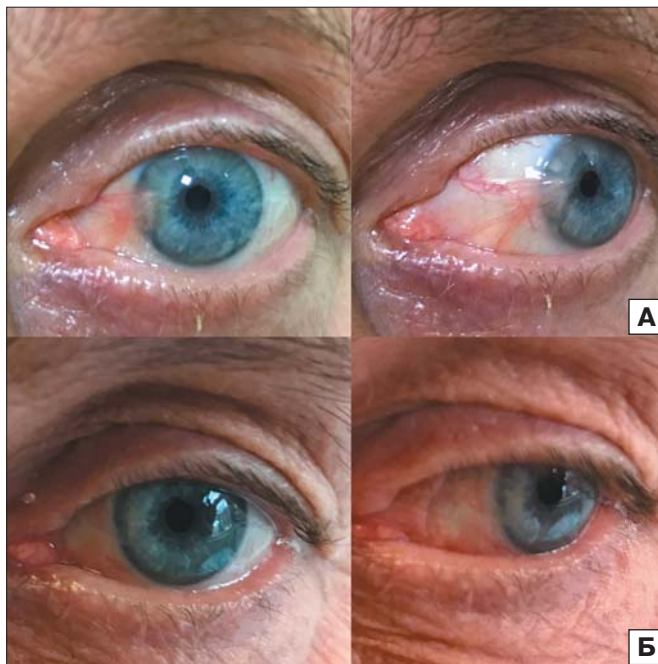


Рис. 5. Птеригиум II степени. А — до операции. Б — через 30 дней после операции

Fig. 5. Pterygium of II degree. A — before surgery. B — 30 days after surgery

возникнуть в результате механического повреждения, химического ожога, ожога пламенем, деформации века в результате радиоактивных излучений, семейно-наследственного генеза (дистихиаз), гнойного поражения краев века с последующим рубцеванием.

Трихиаз подразделяют по степени выраженности: единичные ресницы, одна зона, две зоны, все веко; по локализации зоны расположения: центральная зона, медиальная зона, латеральная зона, трихиаз слезного мясца; по топографии века: наружный край века, интермаргинальное пространство, внутренний край века, прорастание ресницы через конъюнктиву.

Трихиаз удаляют с помощью радионोजа аппарата «Сургитрон» при наличии специальной насадки (для коагуляции луковиц ресниц) и защитного щитка на роговицу с обязательной местной анестезией (режим III). Успешный результат операции также зависит от правильной тактики пациента, а именно: 1) до операции не рекомендуется выдергивать ресницы с неправильным ростом самостоятельно; 2) при наличии эпителиопатии или микроэрозий роговицы рекомендовано своевременно использовать репаративную терапию.

Особенность техники коагуляции при трихиазе заключается в том, что сначала погружают наконечник электрода на необходимую глубину, а затем начинают подачу энергии.

Ксантелазма (от греческих слов *xanthos* — золотисто-желтый и *elasma* — пластинка) чаще встречается у женщин в возрасте после 40 лет. Ксантелазмы чаще встречаются на верхнем веке у внутреннего угла глаза, реже — на нижнем веке и переносице. Ксантелазма может быть единичной и множественной. Диагностика основана на осмотре и пальпации образования. При обнаружении ксантелазмы проводят исследование липидного обмена (коррекция содержания липидов и холестерина в крови). Лечение проводят с косметической целью. Разрез кожи вокруг ксантелазмы выполняем с запасом здоровой ткани (режим II), затем иссекаем ксантелазму, коагулируем питающие сосуды (режим III), при необходимости (большом размере ксантелазмы) выполняем подсепаровку кожи и накладываем рассасывающиеся швы — Викрил 7.0 на 7–10 дней (рис. 6).

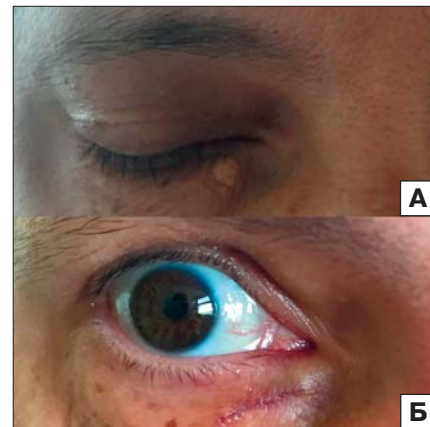
Таким образом, методика радиоволновой хирургии находит широкое применение в амбулаторной офтальмохирургии. Выполнение хирургических вмешательств с учетом вышеописанных особенностей повышает эффективность хирургического лечения и сокращает сроки реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование электродов различной конфигурации позволяет применять радионож в амбулаторных условиях практически при всех оперативных вмешательствах в офтальмопластике, относящихся к «малой хирургии». Наличие гибких микропроводов на электродах, форму которых можно менять, по-

Рис. 6. Ксантелазма нижнего века. А — до операции. Б — через 7 дней после операции

Fig. 6. Lower lid xanthelasma. A — before surgery. Б — 7 days after surgery



зволяет улучшить результат оперативного лечения. Радиоволновая методика разреза и коагуляции с помощью радионож не только сокращает время операции, но и повышает удобство и комфорт для хирурга как при выполнении отдельных этапов операции, так и при операции в целом. Обеззараживающие свойства наконечников за счет действия радиоволны помогают предотвратить рецидивы заболеваний и уменьшить сроки реабилитации раны, тем самым улучшить косметический эффект.

Литература/References

1. Киселева Т.Н., Степанова Ю.А., Вериге Е.Н., Ильина Н.В., Луговкина К.В. Ультразвуковое исследование в выборе оптимальной тактики лечения воспалительных заболеваний мейбомиевых желез. Медицинская визуализация. 2015; 1: 19–25.
Kiseleva T.N., Stepanova Y.A., Verigo E.N., Ilina N.V., Lugovkina K.V. Ultrasound examinations in the choice of the optimal treatment strategy of chalazion. Medical Visualization. 2015; 1: 19–25 (in Russian).
2. Ступин В.А., Смирнова Г.О., Мантурова Н.Е. и др. Сравнительный анализ процессов заживления хирургических ран при использовании различных видов радиочастотных режущих устройств и металлического скальпеля. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010; 4: 9–14.
Stupin V.A., Smirnova G.O., Manturova N.E., et al. Comparative analysis of healing processes of surgical wounds in use of various kinds of radio-frequency cutting devices and a metal scalpel. Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i ego zdorov'e". 2010; 4: 9–14 (in Russian).
3. Филатова И.А., Мохаммад И.М., Шеметов С.А. Модификация операции эквисцерации глазного яблока с использованием методики радиоволновой хирургии. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (3): 84–92. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-3-84-92
Filatova I.A., Mohammad I.M., Shemetov S.A. Modified eyeball evisceration surgery using radio wave surgery technique. Russian ophthalmological journal. 2017; 10 (3): 84–92 (in Russian).
4. Niamtu J. Radiowave surgery offers laser-like outcomes in facial cosmetic procedures, but with precision cutting and a faster healing process. Plastic surgery. 2001; 10: 52–8.
5. Ragab S.M., Elsheikh M.N., Saafan M.E., Elsherief S.G. Radiophonosurgery of benign superficial vocal fold lesions. J. Laryngol. Otol. 2005 Dec; 119 (12 Dec.): 961–6. doi: 10.1258/002221505775010670
6. Rau H.G., Cohnert T.U., Schardey H.M., Buttler E., Schildberg F.W. Prospective analyses of hepatic resection by three techniques in 121 patients. Eastern Journal of Medicine. 1997; 1: 5–9.

7. *Sultan A.* Radiosurgery (Surgitron) Technique in Otorhinolaryngology. *Egypt J. Otolaryngol.* 1991; 8 (1): 73–5.
8. *Саакян С.В., Иванова О.А., Пантелеева О.Г.* Результаты хирургического лечения невуса бульбарной конъюнктивы. *Детская хирургия.* 2011; 2: 17–19.
Saakyan S.V., Ivanova O.A., Panteleeva O.G. Results of surgical treatment of nevus of the bulbar conjunctiva. *Detskaja khirurgija.* 2011; 2: 17–9 (in Russian).
9. *Шляхов М.И.* Радиоволновая эксцизия субэпителиальных кист конъюнктивы при анофтальмии. *Рефракционная хирургия и офтальмология.* 2009; 9 (1): 31–3.
Shlyakhov M.I. Radio wave excision of subepithelial cysts of the conjunctiva with anophthalmia. *Refractive surgery and ophthalmology.* 2009; 9 (1): 31–3 (in Russian).
10. *Филатова И.А.* Радиоволновая хирургия в лечении дакриоцистита. *Вестник офтальмологии.* 2018; 134 (1): 70–6.
Filatova I.A. Radio-wave surgery in the treatment of dacryocystitis. *Bulletin of ophthalmology.* 2018; 134 (1): 70–6 (in Russian).
11. *Филатова И.А., Мохаммад И.М., Шеметов С.А., Братов Б.М.* Радиоволновая технология в хирургии век и удалении глаза — современный подход к хирургическому лечению и реабилитации. *HEAD and NECK.* 2017; 3: 25–31.
12. *Филатова И.А., Мохаммад И.М.* Способ эвисцерации глазного яблока: пат. РФ № 2611932, 2017.
Filatova I.A., Mohammad I.M. Method of evisceration of the eyeball. Patent RF, N 2611932, 2017 (in Russian).
13. *Aimino G., Davi G., Santella M.* Oculoplastic Surgery with Radiofrequency. Milano: Full Image Edition; 1999.
14. *Bosniak S.L., Javatw R.M., Aquino M.S., et al.* Radiosurgery — a new approach to eyelid, orbital and lacrimal surgery. *Int. J. Aesthetic Restorative Surg.* 1995; 3: 9–15.
15. *Francis G.A.* Surgitron micro-wire myringotomy knife. *J. Burlington Ear, Nose, Throat Clin.* 1996; 4: 1–3.
16. *Rusciani A., Curinga G., Menichini G., Alfano C., Rusciani L.* Nonsurgical tightening of skin laxity: a new radiofrequency approach. *J. Drugs Dermatol.* 2007; 6 (4 Apr.): 381–6. PMID: 17668535
17. *Бровкина А.Ф.* Офтальмоонкология: руководство для врачей. Москва: Медицина; 2002.
Brovkina A.F. Ophthalmic oncology: a guide for physicians. Moscow: Meditsina; 2002 (in Russian).

Поступила: 26.03.2019

Переработана: 08.07.2019

Принята к печати: 07.09.2019

Originally received: 26.03.2019

Final revision: 08.07.2019

Accepted: 07.09.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Ирина Анатольевна Филатова, д-р мед. наук, начальник отдела пластической хирургии и глазного протезирования

Юлия Петровна Кондратьева, канд. мед. наук, врач отдела пластической хирургии и глазного протезирования

Для контактов: Ирина Анатольевна Филатова, filatova64@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Irina A. Filatova, Dr. of Med. Sci., head of the department of plastic surgery and eye prosthetics

Yulia P. Kondratyeva, Cand. of Med. Sci., ophthalmologist of the Department of the department of plastic surgery and eye prosthetics

Contact information: Irina A. Filatova, filatova64@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-77-82>

Противовоспалительная терапия нейротрофических заболеваний роговицы

Е.В. Яни, Е.Н. Орлова, В.А. Голикова

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

В статье представлены клинические данные о новых направлениях комплексной терапии нейротрофического кератита (НК), включающих противовоспалительное лечение. **Цель работы** — сравнить эффективность действия глазных капель Бромфенак 0,09 %, Непafenак 0,1 % и Индометацин 0,1 % в комплексной терапии НК. **Материал и методы.** 22 пациента в возрасте от 34 до 78 лет с НК были разделены на 3 группы: группа I применяла бромфенак 0,09 %, группа II — непафенак 0,1 % и группа III — индометацин 0,1 % один раз в день в течение 4 нед. Методы исследования включали визометрию, биомикроскопию, определение чувствительности роговицы, а также диагностические пробы: пробу Ширмера, пробу Норна, тест LIPCOF, определение высоты слезного мениска. **Результаты.** В период с визита 2 (V2) до визита 3 (V3) в группе III отмечено повышение раздражения конъюнктивы в среднем до 2,3 балла, в то время как в I и II группах состояние конъюнктивы соответствовало оценке 0,9 и 1,1 балла. Площадь поражения оценивалась в баллах ($\text{тах} = 20$) и составила в среднем на визит V1 в группе I — 6,8 балла, в группе II — 5,9 балла и в группе III — 7,2 балла. Кератопатия в группе I, соответствовавшая 3,8 балла до V2, снизилась к V3 до 1,4 балла, в группе III к V3 составляла 1,7 балла. Во II группе к V3 кератопатия соответствовала лишь 4,1 балла. Средний показатель пробы Норна в день обращения составил 2,7 с в группе I, 2,5 с — в группе II и 3,1 с — в группе III. Значимого увеличения показателей пробы Норна и пробы Ширмера во всех группах не зарегистрировано. **Заключение.** Использование нестероидных противовоспалительных глазных капель различных групп: Бромфенака 0,09 %, Непafenака 0,1 % и Индометацина 0,1 % — в лечении НК дало положительный результат, однако инстилляций бромфенака 0,09 % один раз в день более эффективны по противовоспалительному эффекту, чем та же кратность инстилляций непафенака 0,1 % и индометацина 0,1 %.

Ключевые слова: нейротрофический кератит; противовоспалительные препараты; роговица

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Яни Е.В., Орлова Е.Н., Голикова В.А. Противовоспалительная терапия нейротрофических заболеваний роговицы. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (4): 77–82. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-77-82

Antiinflammatory therapy of neurotrophic corneal diseases

Elena V. Yani, Elena N. Orlova, Viktoria A. Golikova

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
yandoc@yandex.ru

*Clinical data on new directions in combined treatment of neurotrophic keratitis, including anti-inflammatory therapy are presented. **Purpose.** To compare the effectiveness of bromfenac 0.09 %, nepafenac 0.1 % and indomethacin 0.1 % eye drops in the treatment of neurotrophic keratitis (NK). **Materials and methods.** 22 NK patients, aged 34 to 78, were divided into three groups. Group I received bromfenac 0.09 %, group II, nepafenac 0.1 %, and group III, indomethacin 0.1 %. Ophthalmic tests included visometry, biomicroscopy, corneal sensitivity determination, as well as diagnostic tests to determine indicators of tear production (Schirmer test, Norn test, LIPCOF test), and measuring lacrimal meniscus height. **Results.** Between visits V2 and V3, patients of group III showed an increase in conjunctival irritation to an average of 2.3 points, while groups I and II revealed the condition of the conjunctiva at 0.9 and 1.1 points, respectively. The lesion area was evaluated in points (max = 20) and averaged on V1 6.8 points in group I, 5.9 points in group II and 7.2 points in group III. Keratopathy in group I which was estimated at 3.8 points before V2, dropped to 1.4 points by V3. In group III it was 1.7 points by V3. In group II, keratopathy showed only 4.1 points by V3. The average Norn test on the day of treatment showed 2.7 seconds in group I, 2.5 seconds in group II, and 3.1 seconds in group III. No significant increase in Schirmer's test results in all groups was recorded. **Conclusion.** The use of non-steroidal anti-inflammatory eye drops of various groups — bromfenac 0.09%, nepafenac 0.1 % and indomethacin 0.1 % — gave a positive result in NK therapy. However, bromfenac 0.09% instillations administered once a day produce a higher anti-inflammatory effect than the same quantity of nepafenac 0.1% and indomethacin 0.1 % instillations.*

Keywords: neurotrophic keratitis; antiinflammatory drugs; cornea

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.

For citation: Yani E.V., Orlova E.N., Golikova V.A. Antiinflammatory therapy of neurotrophic corneal diseases. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (4): 77–82 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-77-82

Нейротрофический кератит (синоним — нейротрофическая кератопатия, нейротрофический кератоконъюнктивит, НК) — довольно редкое дегенеративное заболевание роговицы, причинами развития которого является нарушение иннервации тройничного нерва, ведущее к развитию апоптоза эпителиальных клеток роговицы с формированием сначала незначительных дефектов эпителиальной поверхности, которые по мере утяжеления патологического процесса увеличиваются по площади и глубине, с дальнейшим риском развития язвы роговицы, вплоть до ее перфорации. Отличительной чертой НК является снижение или полное отсутствие чувствительности роговицы [1]. Первоначально НК был описан как «нервно-паралитический кератит». Доказано, что тройничный нерв обеспечивает не только чувствительность, но также обменные и трофические процессы в клетках роговицы, поддерживает ее анатомическую целостность и оптиче-

скую функцию [2, 3]. Сочетанное взаимодействие эпителия глазной поверхности, слезной железы, сенсорных и вегетативных нервных волокон обеспечивает взаимное воздействие на высвобождение цитокинов, нейропептидов и нейромедиаторов. Снижение иннервации тройничного нерва вызывает морфологические и метаболические эпителиальные нарушения и приводит к развитию рецидивирующих или стойких эпителиальных дефектов [4, 5].

Развитие НК могут вызвать системные причины, связанные с нарушением проводимости на любом уровне, наличие внутричерепных объемных образований и/или нейрохирургические вмешательства, которые повреждают глазную ветвь тройничного нерва [6]. Среди офтальмологических причин наиболее распространенной является герпетический кератит [7]. Среди других офтальмопатологий следует выделить состояния после химических ожогов конъюнктивы и роговицы, первичные и вторичные

дистрофии роговицы, синдром «сухого глаза» (ССГ) и др. НК встречается при многих системных заболеваниях, сопровождающихся развитием нейропатии тканей роговицы со снижением чувствительности, например при сахарном диабете, рассеянном склерозе и др. [8].

Клиническая картина НК характеризуется эпителиальными изменениями поверхности роговицы, начиная от единичной точечной эпителиопатии до рецидивирующих и/или стойких эпителиальных дефектов в виде микро- и макроэрозий, вплоть до образования язв роговицы, подчас приводящих к угрозе ее перфорации. Повреждение сенсорных волокон тройничного нерва также приводит к снижению слезопродукции и формированию нестабильной слезной пленки за счет снижения роговичного рефлекса, стимулирующего слезную железу. Пациенты с НК редко предъявляют жалобы, что связано со снижением или полным отсутствием у них роговичной чувствительности. Наиболее четко степень тяжести НК отражена в классификации I. Maskie [9].

- *I стадия нейротрофического кератита* проявляется периодическим развитием ксероза и дефектов эпителия различной степени выраженности (от единичной точечной эпителиопатии до тотальной сливной), умеренным отеком стромы роговицы. Длительное течение НК может привести к гиперплазии эпителиальных клеток, васкуляризации сосудов лимба.

- *II стадия нейротрофического кератита* характеризуется формированием более обширных и глубоких дефектов роговицы — микро- и макроэрозий, преимущественно овальной или круглой формы, наиболее часто локализующихся парацентрально в верхней половине роговицы. В зависимости от глубины дефекта патологический процесс может сопровождаться отеком стромы и десцеметитом.

- *III стадия нейротрофического кератита* — нейротрофическая язва роговицы с вовлечением в процесс стромы с риском развития перфорации роговицы. Редко нейротрофическая язва роговицы сопровождается развитием увеальных явлений. В таком случае возможно формирование гипопиона.

Диагностика НК в основном базируется на данных анамнеза заболевания, связанных с выявлением патологических состояний, приводящих к снижению иннервации роговицы [10]. Пациенты с НК редко жалуются на глазные симптомы, наиболее частой причиной обращения к офтальмологу в этой группе больных является снижение остроты зрения. Важным диагностическим критерием служит наличие чувствительности роговицы. В то же время, хотя снижение или отсутствие чувствительности роговицы является патогномоничным НК, необходимо провести дифференциальную диагностику с кератитами другой этиологии.

При общем осмотре оценивают наличие невралгии тройничного нерва. Для диагностических и про-

гностических целей необходимо обратить внимание на состояние век: лагофтальм может указывать на поражение седьмой пары черепно-мозговых нервов, что приводит к развитию ксероза роговицы и влияет на клиническое прогрессирование НК. Птоз может указывать на вовлечение в процесс третьей пары черепно-мозговых нервов.

Клинические признаки изменения конъюнктивы у пациентов с НК встречаются редко, несмотря на наличие эпителиальных дефектов роговицы или даже язвы [11]. Можно отметить образование отека бульбарной конъюнктивы с формированием параллельных конъюнктивальных складок. Наличие выраженной воспалительной реакции, а также появление отделяемого в нижнем своде может указывать на присоединение вторичной инфекции.

Появление дефектов эпителия роговицы, их локализация и распространенность свидетельствуют о степени тяжести нейротрофического кератита, а также о его прогрессировании. Чаще всего изменения роговицы локализуются в центральной зоне и по мере ухудшения состояния переходят от поверхностной точечной к тотальной эпителиопатии, а нередко и к язве роговицы, вплоть до перфорации, что требует оперативного лечения. Возникшие в процессе течения НК другие роговичные изменения, такие как неоваскуляризация и образование помутнений, могут свидетельствовать о предыдущих острых воспалительных процессах или рецидивах язв роговицы. Наличие задних синехий может быть признаком предшествующего герпетического увеита или кератоувеита.

Обнаружение при биомикроскопии в передней камере клеточной реакции и наличие фибрина или гипопиона в ее влаге может свидетельствовать о развитии нейровоспалительных иритов и передних увеитов и присоединении сопутствующей инфекции.

Осмотр глазного дна может выявить наличие диабетической ретинопатии, деколорацию и/или отек диска зрительного нерва.

Для подтверждения диагноза НК особенно важна оценка чувствительности роговицы с определением степени тяжести нарушения иннервации [12]. Чувствительность роговицы может быть измерена качественно — прикосновением к центральной и периферической зонам роговицы хлопчатобумажной нитью или определена количественно с использованием эстезиометрии роговицы, например с помощью эстезиометра Coshet & Bonnet (Luneau SA, Франция).

Далее проводится исследование показателей слезопродукции, включающее постановку диагностических проб (пробу Ширмера, пробу Норна), а также определение высоты слезного мениска и LIPCOF-теста.

Чтобы не пропустить присоединения вторичной инфекции, производится микробиологическое исследование мазков конъюнктивы.

Конфокальная биомикроскопия достаточно широко используется для клинической оценки состояния роговицы, позволяя визуализировать структуры на клеточном уровне, в том числе состояние стромальных и суббазальных нервных волокон. При НК может регистрироваться значительное снижение общего количества суббазальных нервных волокон, коррелирующее с выраженностью снижения чувствительности роговицы. Можно также наблюдать снижение плотности роговичного эпителия и эндотелиальных клеток по сравнению со здоровым глазом.

Формирование ССГ и дефицита лимбальных клеток может развиваться как на фоне нейротрофических изменений, так и вследствие сопутствующих заболеваний, которые негативно влияют на клиническое течение НК.

Для диагностики и подбора эффективной терапии при НК часто требуются консультации других специалистов (например, невролога, отоларинголога, эндокринолога). Лечение НК определяется клинической формой и тяжестью течения заболевания, а также наличием сопутствующей патологии [13].

Учитывая развитие нарушений слезопродукции и ССГ, одним из основных направлений паллиативного лечения НК следует считать слезозаместительную терапию. Подход к выбору препарата искусственной слезы данной категории больных должен учитывать некоторые аспекты. Во-первых, симптомы сухости глаз устраняются «правильным» препаратом, зависящим от степени тяжести заболевания. Во-вторых, чем дольше протекает патологический процесс, тем выше вероятность изменений всех слоев слезной пленки, следовательно, клинические симптомы ССГ будут более выраженными. При отсутствии возможности проведения полного объема диагностических манипуляций для определения дефицита того или иного слоя слезной пленки критерием выбора препарата для устранения сухости глаз можно считать тяжесть НК.

Следующей группой лекарственных препаратов, необходимых для лечения НК, являются кератопротекторные средства. При прогрессировании нейротрофических изменений роговицы в клинической

картине акцентируется внимание на воспалительном процессе, для снятия которого используются как глюкокортикостероидные, так и нестероидные противовоспалительные средства. Особенности применения данных групп препаратов представлены в составленной нами таблице 1.

Несмотря на быстрый клинический ответ и высокую терапевтическую эффективность, в применении препаратов есть ограничения, связанные с риском развития серьезных осложнений. Хроническое же течение НК может нуждаться в длительном использовании противовоспалительных препаратов.

Для снижения риска развития осложнений целесообразно применение глазных капель бромфенака с однократным режимом дозирования — Броксинак. Это нестероидный противовоспалительный препарат, обладающий противовоспалительным и анальгезирующим действием, блокирует синтез простагландинов из арахидоновой кислоты путем ингибирования циклооксигеназы 1 и 2, что приводит к уменьшению воспаления и снижению болевой реакции. Концентрация препарата в плазме крови значительно ниже предела измерения и не имеет клинической значимости. Его действующее вещество — бромфенак — эффективно проникает в роговицу: через 150–180 мин после однократной инстилляций его концентрация в водянистой влаге глаза составляет 79 ± 68 нг/мл. Указанная концентрация сохраняется в водянистой влаге глаза в течение 12 ч, терапевтически значимая концентрация в тканях глаза, включая сетчатку, сохраняется до 24 ч.

ЦЕЛЬ наблюдения — сравнить эффективность действия глазных капель Бромфенак 0,09 %, Непафенак 0,1 % и Индометацин 0,1 % в инстилляциях 1 раз в день в течение 4 нед в комплексной терапии НК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническое наблюдение охватывало 22 пациента (12 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 34 до 78 лет с НК, которые были разделены на три группы: группа I (8 пациентов) применяла бромфенак 0,09 %, группа II (7 больных) — непафенак 0,1 % и

Таблица 1. Особенности применения противовоспалительных препаратов

Table 1. Features of the use of anti-inflammatory drugs

Фармакологическая группа Pharmacological group	Клинический ответ Clinical response	Противовоспалительный эффект Anti-inflammatory effect	Токсичность Toxicity	Возможность длительного использования Long term use
Нестероидные противовоспалительные препараты Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	Быстрый Fast	Высокий High	Высокая High	Нет No
Глюкокортикостероидные препараты Glucocorticosteroids	Сверхбыстрый Super fast	Очень высокий Very high	Очень высокая Very high	Нет No

группа III (7 больных) получала индометацин 0,1 %. Дополнительная терапия во всех группах была одинаковой и включала использование антисептика (бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний) в инстилляциях 2 раза в день, кератопротекторов (гликозаминогликаны сульфатированные) в инстилляциях 4 раза в день и в гелевой форме (декспантенол) — 2 раза в день, а также слезозаместителей (гиалуроновая кислота) в инстилляциях 3 раза в день.

Этиология НК у наблюдаемых пациентов представлена в таблице 2.

Методы клинического наблюдения включали в себя тщательный сбор анамнеза жизни с учетом наличия сопутствующих заболеваний, связанных с нарушением иннервации, и принимаемых лекарственных препаратов. Анамнез заболевания включал изучение длительности заболевания, субъективных жалоб больного.

В комплекс офтальмологических методов исследования входила визометрия, определение чувствительности роговицы, биомикроскопия, посредством которой в том числе оценивалось состояние век и конъюнктивы (гиперемия, отек) по 3-балльной шкале; анализ состояния роговицы: степень выявления кератопатии и микроэрозий при окрашивании флюоресцеином с максимальной оценкой по шкале 20 баллов; диагностические пробы для определения показателей слезопродукции (пробы Ширмера, пробы Норна), LIPCOF-тест, определение высоты слезного мениска.

Динамическое наблюдение проводилось на 14-й (визит 2, V2) и 28-й (визит 3, V3) дни лечения. В связи с малой выборкой пациентов статистическую обработку результатов обследования не проводили.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За время лечения положительная клиническая динамика состояния век наблюдалась во всех группах больных. В период с первого визита (V1) до V2 улучшение состояния конъюнктивы век и глазного

яблока также зарегистрировано во всех трех группах. Однако в период с V2 до V3 в группе использования индометацина 0,1 % отмечено повышение раздражения конъюнктивы в среднем до 2,3 балла, в то время как в группе, получавшей бромфенак 0,09 % и непафенак 0,1%, состояние конъюнктивы соответствовало 0,9 и 1,1 балла.

Состояние роговицы оценивалось по нескольким критериям. При биомикроскопии с кобальтовым фильтром определялась стабильность пре-корнеальной слезной пленки (ПСП) (проба Норна) и изменения со стороны эпителия (окрашивание ксерозированных клеток флюоресцеином). Оценку изменения эпителия роговицы проводили по распространенности микроэрозий при окрашивании флюоресцеином. Площадь поражения оценивалась в баллах (max = 20), она составила в среднем на V1 в группе I — 6,8 балла, в группе II — 5,9 балла и в группе III — 7,2 балла. Несмотря на несколько неравноценные исходные данные, дефекты эпителия в группе I (бромфенак 0,09 %) держались в рамках 3,8 балла до V2, снизившись до 1,4 балла к V3. В группе III (индометацин 0,1 %) уменьшение числа микроэрозий шло достаточно эффективно и к заключительному визиту (V3) также составляло 1,7 балла. Во II группе, получавшей непафенак 0,1 %, динамика эпителизации роговицы была самой медленной и составила лишь 4,1 балла к V3.

Средний показатель пробы Норна в день обращения составил 2,7 с в группе I, 2,5 с — в группе II и 3,1 с — в группе III. К V3 умеренное повышение стабильности ПСП отмечено в группах, получавших бромфенак 0,09 % и индометацин 0,1 %: 5,7 и 5,5 с соответственно. У пациентов, получавших инстилляцию непафенака 0,1 %, проба Норна к заключительному визиту составляла 3,5 с.

Показатель пробы Ширмера в день обращения в группе I составлял в среднем 3,9 мм, в группе II — 4,3 мм и в группе III — 3,6 мм. В процессе лечения значимого увеличения данного показателя во всех группах не зарегистрировано, и к заключительному визиту данные пробы Ширмера составляли в группе I в среднем 4,6 мм, а в группе II — 4,9 мм и в группе III — 4,3 мм. Незначимыми также были показатели динамики высоты слезного мениска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показывают, что использование нестероидных противовоспалительных глазных капель различных групп: Бромфенак 0,09 %, Непафенак 0,1 % и Индометацин 0,1% — в лечении НК дает положительный результат. Препараты хорошо переносились пациентами, не вызывали токсико-аллергических реакций. В то же время использование глазных капель Индометацин 0,1 % один раз в день не дает необходимого противовоспалительного эффекта, как аналогичный режим дозирования бромфенака 0,09 % и непафенака 0,1 %. Применение

Таблица 2. Этиология нейротрофического кератита у обследованных пациентов
Table 2. Etiology of neurotrophic keratitis in examined patients

Число больных Number of patients	Этиология Etiology
6 (4 женщины; 2 мужчин) 6 (4 women, 2 men)	Состояние после операции по поводу невриномы тройничного нерва Condition after trigeminal neurinoma surgery
9 (4 женщины; 5 мужчин) 9 (4 women, 5 men)	Постгерпетический трофический кератит Postherpetic trophic keratitis
6 (3 женщины; 3 мужчин) 6 (3 women, 3 men)	Состояние после острого нарушения мозгового кровообращения Condition after acute cerebrovascular accident
1 (женщина) 1 (woman)	Рассеянный склероз Multiply sclerosis

инстилляций глазных капель группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) один раз в день в течение 4 нед в целом не повлияло на сроки эпителизации роговицы, незначительное замедление этого процесса можно отметить в группе больных, получавших непафенак 0,1 %. Незначительные динамические изменения показателей слезопродукции (пробы Норна и Ширмера, высота слезного мениска) во всех группах в большей степени связаны с использованием дополнительной слезозаместительной и репаративной терапии, чем с применением НПВС. Анализируя данные наблюдения в трех группах больных, можно сделать вывод о том, что использование глазных капель Бромфенак 0,09 % один раз в день в терапии нейротрофических кератитов более эффективно по противовоспалительному эффекту, чем та же кратность инстилляций непафенака 0,1 % и индометацина 0,1 %. Длительное назначение бромфенака 0,09 % не влияет на сроки эпителизации роговицы, в отличие от двух других препаратов группы НПВС. Улучшение стабильности слезной пленки и показателей слезопродукции в большей степени зависит от регулярного использования слезозаместительных и кератопротективных препаратов.

Литература/References

1. Muller L.J., Marfurt C.F., Kruse F., Tervo T.M. Corneal nerves: structure, contents and function. *Experimental eye research*. 2003; 76 (5): 521–42. doi:10.1016/s0014-4835(03)00050-2
2. Tervo T., Palkama A. Innervation of the rabbit cornea. A histochemical and electron-microscopic study. *Acta Anatomica*. 1978; 102 (2): 164–75. PMID: 685646
3. Suuronen E.J., Nakamura M., Watsky M.A., et al. Innervated human corneal equivalents as in vitro models for nerve-target cell interactions. *FASEB journal: official publication of the FASEB*. 2004; 18 (1): 170–2. doi: 10.1096/fj.03-0043fje

Поступила: 13.09.2019

Переработана: 07.10.2019

Принята к печати: 08.10.2019

4. Acosta M.C., Tan M.E., Belmonte C., Gallar J. Sensations evoked by selective mechanical, chemical, and thermal stimulation of the conjunctiva and cornea. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001; 42 (9): 2063–7. PMID: 11481273
5. Marfurt C.F., Kingsley R.E., Echtenkamp S.E. Sensory and sympathetic innervation of the mammalian cornea. A retrograde tracing study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1989; 30 (3): 461–72.
6. Alsuhaibani A.H. Facial nerve palsy: providing eye comfort and cosmesis. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2010 Apr-Jun; 17 (2): 142–7. doi:10.4103/0974-9233.63078
7. Cochener B., Zagnoli C., Hugny-Larroque C., Derrien S. Healing of resistant corneal neurotrophic ulcers using a matrix regenerating agent. *J. Fr. Ophtalmol*. 2019; 42 (2 Feb.): 159–65. https://doi.org/10.1016/j.jfo.2018.05.009
8. De Haas E.H. Desiccation of cornea and conjunctiva after sensory denervation: significance of desiccation for pathogenesis of neuroparalytic keratitis. *Arch. Ophthalmol*. 1962; 67 (4): 439–52. doi:10.1001/archopht.1962.00960020439010
9. Mackie I.A. Role of the corneal nerves in destructive disease of the cornea. *Trans. Ophthalmol. Soc. U K*. 1978 Sep; 98 (3): 343–7. PMID: 224534
10. Нероев В.В., Орлова Е.Н., Ибрагимова Д.И., Яни Е.В., Вахова Е.С. Патогенетически обоснованный дифференцированный подход к диагностике и терапии различных клинических форм поражения роговицы при синдроме сухого глаза. *Российский офтальмологический журнал*. 2014; 7 (4): 81–6.
11. Neroev V.V., Orlova E.N., Ibragimova D.I., Yani E.V., Vakhova E.S. A pathogenetically validated differentiated approach to the diagnosis and therapy of various clinical forms of corneal lesions in dry eye syndrome. *Russian ophthalmological journal*. 2014; 7 (4): 81–6 (in Russian).
12. Wipperfurth J.L., Dorsch J.N. Evaluation and management of corneal abrasions. *Am Fam Physician*. 2013 Jan 15; 87 (2): 114–20. https://www.aafp.org/afp/2013/0115/p114.html
13. Zemaitiene R., Rakauskienė M., Danileviciene V., et al. Corneal esthesiometry and sub-basal nerves morphological changes in herpes simplex virus keratitis/uveitis patients. *Int. J. Ophthalmol*. 2019 Mar 18; 12 (3): 407–11. doi:10.18240/ijo.2019.03.09
14. Catapano J., Fung S.S.M., Halliday W., et al. Treatment of neurotrophic keratopathy with minimally invasive corneal neurotisation: long-term clinical outcomes and evidence of corneal reinnervation. *Br. J. Ophthalmol*. 2019 Feb 15. http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313042

Originally received: 13.09.2019

Final revision: 07.10.2019

Accepted: 08.10.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Елена Владимировна Яни, канд. мед. наук, начальник отдела вирусных и аллергических заболеваний глаз
Елена Николаевна Орлова, канд. мед. наук, ученый секретарь

Виктория Алексеевна Голикова, аспирант отдела вирусных и аллергических заболеваний глаз

Для контактов: Елена Владимировна Яни, yandoc@yandex.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Elena V. Yani, Cand. of Med. Sci., head, department of viral and allergic eye diseases

Elena N. Orlova, Cand. of Med. Sci., scientific secretary
Viktoria A. Golikova, PhD student

Contact information: Elena V. Yani, yandoc@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-83-91>

Клиническая интерпретация традиционных, незаслуженно забытых или недостаточно распространенных и перспективных способов доставки лекарственных средств в офтальмологии (часть 2)

А.В. Куроедов^{1, 2}, В.В. Бржеский³, З.М. Нагорнова⁴

¹ ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Министерства обороны России, ул. Б. Оленья, д. 8а, Москва, 107014, Россия

² Кафедра офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия

⁴ Кафедра отоларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Шереметьевский проспект, д. 8, Иваново, 153012, Россия

Первая часть обзора [РОЖ 2019; 12(2): 83–95] была посвящена детальному описанию и клинической интерпретации традиционных способов доставки лекарственных средств в офтальмологии, анализу их преимуществ и недостатков. Вторая часть данного обзора обращает внимание на недостаточно распространенные и незаслуженно забытые методы, а также отдельные возможности доставки лекарственных средств к различным структурам глаза.

Ключевые слова: анатомия и физиология глаза; офтальмологические препараты; глазные капли; адресная доставка лекарственных средств

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Куроедов А.В., Бржеский В.В., Нагорнова З.М. Клиническая интерпретация традиционных, незаслуженно забытых или недостаточно распространенных и перспективных способов доставки лекарственных средств в офтальмологии (часть 2). Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (4): 83–91. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-83-91

Traditional, unfairly forgotten, rarely used and promising drug delivery methods in ophthalmology: a clinical interpretation (part 2)

Alexander V. Kuroyedov^{1, 2}, Vladimir V. Brzesky³, Zoya M. Nagornova⁴

¹ P.V. Mandryka Military Clinical Hospital, 8a, Bolshaya Olenya St., Moscow, 107014, Russia

² N.I. Pirogov National Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

³ State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia

⁴ Ivanovo State Medical Academy, 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia

akuroyedov@hotmail.com

The first part of the review [ROJ 2019; 12 (2): 83–95] presented a detailed description and clinical interpretation of traditional methods of drug delivery in ophthalmology, and offered an analysis of their advantages and disadvantages. This paper is a second part of the review, which focuses on rarely used and largely forgotten methods, as well as targeted means of drug delivery to the different structures of the eye.

Keywords: anatomy and physiology of the eye, ophthalmic drugs, eye drops, targeted delivery of drugs

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.

For citation: Kuroyedov A.V., Brzhesky V.V., Nagornova Z.M. Traditional, unfairly forgotten, rarely used and promising drug delivery methods in ophthalmology: a clinical interpretation (Part 2). Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (4): 83–91 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-83-91

Адресная доставка лекарственных средств (ЛС) в офтальмологии всегда была одной из наиболее трудных и в то же время самых важных проблем офтальмологии. По авторитетному мнению, «она представляет краеугольный камень всей медикаментозной терапии глазных заболеваний» [1]. Вместе с тем большинство специалистов придерживаются точки зрения, что в ходе лечения заболеваний глаз наиболее предпочтительна именно адресная доставка лекарственных препаратов. По сложившемуся мнению, есть целый ряд непосредственных условий, которые должны выполнить разработчики новых способов доставки ЛС. Во-первых, необходимо четко дозировать дозу ЛС. Во-вторых, следует контролировать использование препаратов (время и точка воздействия, безопасность). В-третьих, нужно повысить биодоступность ЛС путем увеличения времени его контакта со структурами глаза и уменьшения возможности вымывания и др. Наконец, нужно увеличить комфортность применения препарата для повышения приверженности пациента к лечению [2].

Следует заметить, что в настоящее время нет общепринятого мнения относительно единой классификации способов доставки лекарственных препаратов. В ряде случаев обсуждаются общие и

местные пути введения. Некоторые авторы считают корректным группировать их согласно механизму действия. В частности, речь идет о диффузии, осмосе и биоэрозии. Для пациентов с глаукомой, например, представлена классификация, базирующаяся на тканях-мишенях для ЛС: в ней способы их доставки сгруппированы по принципу снижения внутриглазного давления (ВГД) и/или, например, обеспечения нейтропротекторного эффекта [3].

В предыдущей части обзора [4] мы остановились на традиционных способах доставки ЛС при лечении глазных заболеваний, а эта часть обзора посвящена недостаточно распространенным и незаслуженно забытым возможностям доставки ЛС.

В течение многих лет в печати появляются результаты исследований, посвященных изучению эффективности воздействия лекарственных препаратов с использованием магнитного или электрического поля. Такие методы могут применяться у широкой категории пациентов. Например, *магнитофорез* активно применяется у больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), атрофией зрительного нерва, травмами глаз (включая гифему и гемофтальм). Его преимущество по сравнению с электро- или фонофорезом — это возможность использования с первых

дней, например, у пациентов с кровоизлияниями. В частности, доказана эффективность магнитофореза со стрептодеказой в лечении внутриглазных посттравматических кровоизлияний [5].

Не менее востребованным, но также относительно мало распространенным является введение ЛС с использованием постоянного электрического тока низкого напряжения (*электрофорез, гальванизация*). *Электрофорез* — сочетанное (одновременное) воздействие постоянного тока, чаще гальванического, и поступающего с ним в организм небольшого количества ЛС или коктейля, состоящего из нескольких препаратов. Интерес к электрофорезу обусловлен возможностью получить более продолжительный фармакологический эффект при малой дозе и значительно меньшей концентрации ЛС, чем при приеме внутрь или других способах его введения. В офтальмологии электрофорез оказался более перспективным, чем в других областях медицины, что связано с физиологическими особенностями глазного яблока. Так, роговица является идеальной полупроницаемой мембраной, через которую ионы понижают внутрь глаза: под влиянием гальванического тока проницаемость гематоофтальмического барьера повышается, в том числе и для медикаментов, состоящих из сложных комплексов и смесей [6]. Используется у пациентов с травмами глаз, кератитами (например, эпителиальные формы герпетического кератита), с ПОУГ, с нисходящими атрофиями зрительного нерва и др.

В офтальмологии в основном применяются *ванночковая и эндоназальная методики*, а также *методика «через веки» (по Бургиньону)* и, наконец, инвазивная методика прямого электрофореза. Гальванизация в офтальмологии локально не применяется. В этом случае с лечебной целью осуществляется воздействие постоянным током низкого напряжения (до 80 В) при его небольшой силе (до 50 мА). Электрофоретический метод введения ЛС уже долгие годы применяется при лечении самого широкого спектра заболеваний глаз. Следует также обратить внимание и на его успешное использование при врастании эпителиальных клеток в интрастромальное пространство (интерфейс), являющемся редким, но достаточно серьезным осложнением отдельных кераторефракционных операций. В частности, при лечении таких пациентов помимо основной терапии, включающей поверхностную брахитерапию в проекции зоны дислокации эпителиальных образований, авторы применяли курс ванночкового электрофореза с коллализином ежедневно в количестве 10 сеансов, который также способствовал уменьшению плотности эпителиальных клеток [7]. В клинической практике использовали эндоназальный электрофорез с пептидными биорегуляторами при лечении пациентов с сухой формой возрастной макулодистрофии (ВМД) и разными стадиями глаукомы. В первом случае (сухая форма ВМД, I–III стадия согласно многоцентро-

вому исследованию возрастных заболеваний глаз, Age-related eye disease study, AREDS) отмечено повышение остроты зрения и уменьшение количества абсолютных и относительных скотом, уменьшение индекса отечности, стабилизация толщины сетчатки и площади отложения липофусцина, повышение функциональной активности наружных и внутренних слоев сетчатки в виде увеличения амплитуды волн А и В в макулярной области, а также улучшение регионарного кровоснабжения (коэффициента по Янтчу). У больных с начальной и развитой стадией глаукомы было обнаружено достоверное повышение остроты зрения и уменьшение количества абсолютных скотом (%), увеличение средней толщины ретинальных нервных волокон и увеличение толерантности зрительного нерва к повышенной нагрузке. В обоих случаях эффекты носили статистически достоверный характер и сохранялись на протяжении 6 мес после окончания курса лечения [8].

Некоторое время назад для лечения пациентов с оптическим невритом воспалительной и токсико-аллергической этиологии, некоторыми формами атрофии зрительного нерва и ПОУГ был популярен *интраназальный путь введения* нейропептида, обладающий доказанным нейрометаболическим, нейропротекторным, антиоксидантным и антигипоксическим действием (семакс, Институт молекулярной генетики, Россия). В частности, проводилось сравнение различных способов его применения: инстилляций капель в нос и эндоназального электрофореза у больных с начальной, развитой и далеко зашедшей стадиями глаукомы [9]. Авторы выделили три группы: 1-я группа (62 пациента) получала препарат методом эндоназального электрофореза, затем — его интраназальным закапыванием и дополнительной базисной терапией, включающей применение витамина В₁₂, трентала, эмоксипина, тауфона, аспирина, коринфара и антиоксикапса; 2-я группа (50 пациентов) получала только базисную терапию; пациентам (30 больных) 3-й группы (контроль) в силу различных причин нейропротекторное лечение не проводилось. Во всех группах больных наблюдалось улучшение изучаемых параметров (острота зрения, количество относительных и абсолютных дефектов в центральном поле зрения, суммарные границы периферического поля зрения, а также цветовая чувствительность), однако достоверно более значимые изменения были получены у пациентов, в комплекс лечения которых был включен препарат Семакс. Анализ показал, что у этих больных (особенно с продвинутыми стадиями заболевания) через месяц после начала лечения ряд функциональных показателей, отражающих состояние зрительного нерва, существенно улучшились по сравнению с таковыми у пациентов, получавших базисную терапию ($p < 0,05$).

Еще менее изученным и, соответственно, менее распространенным способом доставки в офтальмологии является *инфразвуковой ионофорез*. В частности,

установлено, что под влиянием инфразвука в роговице возникают ультраструктурные изменения, свидетельствующие об увеличении ее проницаемости [10]. При этом в клетках базального слоя эпителия наблюдается сглаженность крист митохондрий, появление вакуолей и расширение эндоплазматической сети. Инфразвуковой фонофорез вызывает изменение структуры клеточной мембраны, повышает ее проницаемость без повреждения самой клетки, улучшает гемодинамику, способствует лучшему проникновению лекарственных препаратов и, соответственно, большему накоплению и удержанию их в течение длительного времени внутри глаза. Как оказалось, достаточно эффективным методом введения ЛС в ткани глаза явился также и *ультразвуковой фонофорез*. Он нашел применение в лечении глубоких форм кератитов, язв и помутнений роговицы. В зависимости от этиологии процесса указанным методом вводят 1 % гидрокортизон, 0,001 % дексаметазон, 0,01 % идоксуридин, интерферон, антибиотики, ферменты (фибринолизин, химотрипсин) [11].

Ранее лечение многих заболеваний, сопровождающихся гипоксией, успешно проводили с помощью *карбогенотерапии*. Ингаляционное введение газов (например, карбогена) физиологично, безболезненно, нетравматично, может осуществляться в амбулаторных условиях. В офтальмологии метод успешно применялся у пациентов с высокой миопией, атрофией зрительного нерва, невритами, ВМД (сухая форма) и ПОУГ. Так, еще 40 лет назад были опубликованы результаты применения ингаляционного введения карбогена 34 пациентам (68 глаз) в возрасте от 7 до 18 лет с миопией от 6 до 28 дптр [12]. Пациентам предлагали вдыхать смесь кислорода и углекислого газа через маску наркозного аппарата в течение 15 мин, а процедуру повторяли 2 раза в день курсом 20 дней. Отмечено достоверное повышение некорригированной остроты зрения (с 0,05 до 0,11) и расширение периферических границ поля зрения (в сумме с 745 до 785 градусов).

Как известно, одной из наиболее сложных форм глазной патологии являются повреждения и заболевания роговицы. Помимо традиционных способов, имеющих ряд ограничений (например, быстрое вымывание препаратов и необходимость частых инстилляций либо закладывания мазей), интерес вызывает следующий способ доставки ЛС, применяемый дополнительно к стандартной терапии. В толщу стромы роговицы вокруг патологического очага посредством инъекции вводят 0,5 мл клеточной взвеси (непосредственно после ее приготовления), содержащей аутологичные мононуклеары (АМ). Процедуру повторяют 1–2 раза с интервалом 4–6 дней в зависимости от степени тяжести заболевания и динамики клинической картины [13]. Методика обеспечивает устранение роговичного синдрома, купирование отека роговицы, резорбцию

некротических масс, эпителизацию роговицы и повышение остроты зрения, тем самым сокращает сроки лечения и снижает число осложнений заболевания.

Сходным с рассмотренным выше способом доставки ЛС у пациентов с заболеваниями роговицы, сетчатки и зрительного нерва является депонирование в тканях глаза лекарственного препарата на клеточной массе [14]. Для этого используют эритроцитарную массу, выделенную от больного, которую насыщают препаратом (0,3 % гентамицина, или 0,25 % дерината, или 1 % эмоксипина, или 4 % тауфона) в соотношении 1:1 путем инкубации этой смеси при температуре 22–25 °С в течение 20 мин. Смесь вводят в ткани глаза в непосредственной близости от патологического очага один раз в 5 дней.

Более сложными, хотя и в меньшей степени используемыми в рутинной клинической практике методами являются варианты доставки ЛС с применением хирургической техники, что, как полагают, связано именно с инвазивностью данного направления. Одним из таких наиболее известных способов является *субтенозная имплантация коллагеновой инфузионной системы* (СИКИС) [15]. СИКИС — это методика введения и депонирования медикаментов в субтенозовое пространство, позволяющая поддерживать высокую концентрацию лекарственного препарата в непосредственном контакте со склерой заднего сегмента глаза и оболочками переднего отдела зрительного нерва. Ранее способ широко применялся у пациентов с ПОУГ, атрофией зрительного нерва, передней ишемической нейропатией (ПИН) и пигментной дистрофией сетчатки. Систему имплантировали на срок от 6 до 7 сут. С лечебной целью через нее 2 раза в день вводили различные ЛС: ксантинола никотинат, трентал, дексазон, ЭНКАД. В качестве методов, потенцирующих эффект применения системы СИКИС, использовались электрофорез и лазер, амплипульстерапия, что нашло свое применение в лечении глаукомной оптической нейропатии [16–18]. Другой разновидностью указанного способа доставки стал высокотехнологичный *метод лазерной активации диффузии ЛС* [19, 20]. За его основу взят метод трофической склерэктомии (С.Н. Басинский и соавт. [21]) и метод, предложенный акад. А.П. Нестеровым и соавт. (2000), суть которого состояла в том, что для преодоления гематоофтальмического барьера предлагалось создание «окон» в пигментном эпителии сетчатки с помощью инфракрасного лазера [20–22]. Согласно этой методике, в проекции плоской части цилиарного тела выполняют трепанацию склеры, рядом в тенозовое пространство укладывают полоску коллагеновой губки $\approx 5 \times 8$ мм, которая обеспечивает депонирование лекарства и его поступление в супрахориоидальное пространство. Затем через склерэктомическое отверстие производят транс-

конъюнктивальную лазеркоагуляцию сосудистой оболочки и сетчатки. В послеоперационном периоде лекарственные препараты вводят в область трепанационного отверстия.

Позже была представлена еще одна *методика субтеноновой имплантации коллагеновой губки* (СИКГ) [23]. Она предусматривала введение и депонирование медикаментов в субтеноновом пространстве, что позволяет поддерживать высокую концентрацию лекарственного препарата в непосредственном контакте со склерой заднего сегмента глаза и оболочками переднего отдела зрительного нерва в течение 10 сут. В клиническом исследовании была успешно проведена имплантация губки, пропитанной пептидными биорегуляторами. В результате отмечено достоверное расширение периферических полей зрения ($234,1 \pm 124,7$ град. и $258,9 \pm 119,9$ град., $p < 0,001$).

Наибольшую техническую сложность из числа рассматриваемых нами методов введения ЛС представляет *ретроградное внутриартериальное введение препаратов* в а. ophthalmica [24]. В указанных целях под инфильтрационной анестезией выполняют кожный разрез длиной 3 см в проекции внутренней трети надбровной дуги, тупым путем выделяют а. supraorbitalis (или а. frontalis) на протяжении 1 см и ее проксимальный конец пережимают лигатурой. Затем дистальнее вскрывают просвет артерии и вводят катетер, который продвигают проксимальнее и фиксируют швами.

Рассмотренный метод применяется в тяжелых случаях эндофтальмита, при неэффективности других методов лечения, а также у пациентов с непроходимостью сосудов зрительного нерва и сетчатки при давности не более 10–14 дней. Заслуживает также внимания метод введения в а. ophthalmica противоопухолевого препарата Мелфалан (Alkeran, GlaxoSmithKline, Великобритания) при лечении ретинобластомы у детей, в том числе и в сочетании с интрабульбарными инъекциями того же препарата [25].

Помимо упомянутого выше способа лечения эндофтальмита, следует упомянуть и о разработанном Н.Н. Нурмамедовым и соавт. [26] методе *интравитреального введения антибиотиков* (в частности, препарата Гентамицин в дозе 500 мкг в 0,1–0,2 мл воды для инъекций). В указанных целях через плоскую часть цилиарного тела в стекловидную камеру авторы имплантировали полихлорвиниловую капиллярную трубку, позволяющую вводить ЛС повторно. Курс лечения включал до 7 введений. В результате число энуклеаций по поводу эндофтальмита снизилось с 38,8 % при лечении традиционным методом, до 7,5 % при использовании интравитреальной терапии. Другой способ введения антибиотиков в стекловидное тело был апробирован в эксперименте: животным вводили *интраокулярные лекарственные пленки* (средняя масса — 0,0007 г), содержащие 25 мкг динатриевой соли дексаметазона и 1500

мкг канамицина [27]. При этом терапевтическая концентрация дексаметазона в стекловидном теле, достаточная для купирования воспалительного процесса, была достигнута на 10-е сутки после введения.

Все более широкое клиническое применение в последние годы получает *официальная форма глюкокортикоидного препарата*, специально предназначенного для введения в стекловидное тело — Озурдекс (Allergan, США). Препарат представляет собой капсулу, имплантируемую в стекловидное тело с помощью специального инжектора (рисунк).

Уже получены многочисленные позитивные отзывы о применении этого имплантата в лечении больных с диабетическим макулярным отеком, ишемическим тромбозом ветвей центральной вены сетчатки, влажной формой ВМД и др. [28, 29].

В менее сложных случаях, при увеитах после хирургии катаракты, использовалось *интракамеральное введение* моксифлоксацина [30]. В частности, такое лечение было проведено 31 пациенту после факоэмульсификации катаракты (ФЭК) с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) и развившейся увеальной экссудативной реакцией II–III степени в первые сутки после операции, которая проявлялась гипопионом высотой от 1 до 4 мм и фибринозным выпотом на ИОЛ. Препарат Моксифлоксацин (вигамокс, Alcon, США) забирали стерильной иглой и разводили в условиях операционной физиологическим раствором в соотношении 1:5. В камеру вводили 0,1–0,3 полученного раствора. При осмотре через 16–20 ч у всех больных отсутствовал гипопион, а в 80,3 % случаев также рассосалась фибриноидная пленка на ИОЛ. В сходной работе проводилось превентивное интракамеральное введение триамцинолона при комбинированной хирургии катаракты и глаукомы [31]. Авторы оценили состояние 126 пациентов (126 глаз) после комбинированной хирургии — ФЭК с имплантацией ИОЛ и трабекулэктомией, которым по окончании хирургического вмешательства вводили 0,5; 1,0 и 2,0 мг триамцинолона в переднюю камеру. Оценивали состояние переднего отрезка

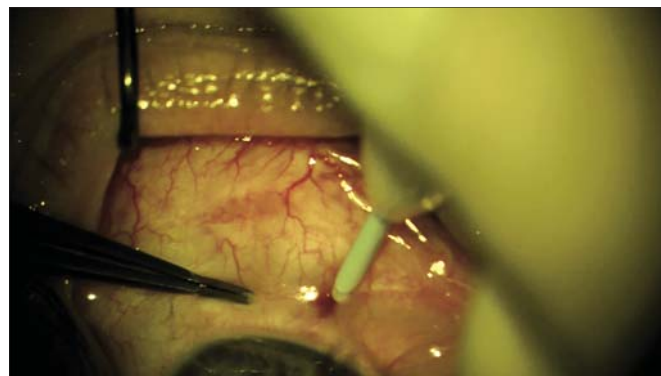


Рисунок. Имплантация препарата Озурдекс
Figure. Implantation of Ozurdex

глаза и зрительные функции на 1, 7, 14 и 28-е сутки после операции. Доказано, что использование дозы 1 мг триамцинолона позволяет добиться наилучших результатов ($p < 0,001$).

Как известно, традиционное введение лекарственных препаратов в кровеносное русло не всегда обеспечивает эффект от их применения. Это связано с тем, что, с одной стороны, лекарства метаболизируются, проходя через печень, легкие и другие ткани. С другой стороны, при таком введении органы иммуногенеза, в частности лимфатические узлы, остаются недостижимыми для лекарственных препаратов. Ведь чтобы им попасть в лимфатические узлы, где происходит формирование функциональной активности иммунокомпетентных клеток, лекарства должны оказаться в клетках, и только из них проникнуть в интерстициальную жидкость, из которой формируется лимфа. Эти обстоятельства и обосновывают преимущества *лимфотропного пути* введения препаратов в офтальмологии: увеличение регионарной концентрации ЛС; снижение общей лекарственной нагрузки на организм; улучшение крово- и лимфообращения в увеальном тракте; устранение эндотоксикоза на регионарном, органном и системном уровнях; иммуномодулирующий эффект; отсутствие риска повреждения структур глаза, что особенно актуально при растянутых оболочках (например, на фоне миопии высокой степени). При заболеваниях заднего отрезка глаза препарат вводят подкожно справа на 0,8–1,2 см ниже верхушки сосцевидного отростка в зону скопления лимфатических сосудов второго порядка, из которых ЛС далее попадают в лимфатические сосуды первого порядка и лимфатические капилляры, в глазнично-лицевой ликворолимфатический путь в зрительном нерве и далее в лимфатические сосуды и лимфатические щели сетчатки. При этом первоначально вводят стимулятор движения лимфы, например лидокаин или гепарин в объеме разовой дозы от 0,3 до 0,6 мл с терапевтической концентрацией ЛС от 96 до 100 %, а уже затем ЛС [32].

Авторы применили эту схему при лечении 32 пациентов (58 глаз) с разными стадиями глаукомы. Препараты, стимулирующие метаболические процессы (кортексин, солкосерил), вводили подкожно в зону Юрьина (область сосцевидных отростков). После завершения курса лечения у пациентов с начальной стадией глаукомы было отмечено повышение остроты зрения на 0,1–0,2 и уменьшение количества относительных скотом на 26 %, у пациентов с развитой стадией глаукомы — повышение остроты зрения в среднем на 0,2, уменьшение количества абсолютных скотом на 7 % и относительных — на 21 %. У больных с далеко зашедшей стадией глаукомы острота зрения повысилась на 0,2–0,3, а количество абсолютных и относительных скотом уменьшилось на 3 и 16 % соответственно. Ранее М.И. Алешаев и Н.Б. Шурупова [33] уже оценивали

эффективность лимфотропной терапии у пациентов с ПОУГ и нормализованным давлением. В частности, в основной группе больных, получавших лимфотропную терапию с использованием гепарина (5000 ЕД) и 1 % раствора эмоксипина (1,0 мл) по 10 инъекций каждого препарата (по 5 с каждой стороны), повышение остроты зрения отмечалось в 2 раза чаще (70,89 %), чем в контрольной (33,33 %). При этом в основной группе она увеличилась в среднем на $0,08 \pm 0,01$, тогда как в контрольной на $0,03 \pm 0,01$ ($p < 0,01$). Полученные результаты показывают, что лимфотропная терапия более эффективна у больных с исходной более высокой остротой зрения. Разница в изменении остроты зрения у больных основной и контрольной групп с остаточным зрением была недостоверной. Анализ состояния периферического зрения выявил у больных основной группы достоверное повышение показателя суммарного поля зрения на $59,43 \pm 6,72^\circ$ у 87,34 % пациентов. Расширение периферических границ поля зрения наблюдалось в контрольной группе на меньшую величину ($35,01 \pm 5,35^\circ$) и у меньшего числа больных (70,25 %, $p < 0,05$). Лимфотропная лекарственная терапия получила распространение также в комплексном лечении увеитов и синдрома сухого глаза [34]. В последнем случае определяли точку, расположенную на 1,0 см ниже и 1,0 см медиальнее вершины сосцевидного отростка, в зоне, богатой регионарными лимфатическими узлами [35]. Смесь лекарственных препаратов (0,5 мл 2 % раствора трентала (10 мг) и 1,0 мл 2 % раствора лидокаина — в качестве лимфостимулятора) вводили с обеих сторон в указанную точку на глубину 1 см [36].

Авторы полагают, что лечебный эффект лимфотропного введения трентала основан на купировании хронической ишемии слезопродуцирующих органов в условиях хронического глазного ишемического синдрома, что проявилось увеличением основной и стимулированной слезопродукции [37, 38]. В частности, на 9-е сутки наблюдения отмечено достоверно более выраженное уменьшение субъективного дискомфорта и повышение суммарной слезопродукции, чем у больных контрольных групп. Кроме того, использование лимфотропной терапии позволило сократить число инстилляций препаратов искусственной слезы (до $2,5 \pm 0,1$ закапывания в течение суток).

К наиболее технологичным способам доставки ЛС относится метод *фотодинамической терапии* (ФДТ) с препаратом Вертепорфином (Визудин, Novartis, США) и методика кросслинкинга с препаратом Рибофлавин (витамин В₂). Невысокая распространенность метода ФДТ, предназначенного для лечения макулярной патологии, связана с этапностью лечения и необходимостью использования специального оборудования. На первом этапе в организм вводится фотосенсибилизатор, который, двигаясь в кровотоке, избирательно накапливается в тканях-мишенях. На втором этапе ткань-мишень

облучается светом с длиной волны «возбуждения» препарата при помощи лазера с нужной длиной волны. В результате светового воздействия происходит активация фотосенсибилизатора и повреждение биологических структур в этой области. В качестве фотосенсибилизатора при проведении ФДТ субретинальной неоваскулярной мембраны используется вертепорфин. Готовый раствор вертепорфина вводится в течение 10 мин внутривенно со скоростью 3 мл в минуту, а через 15 мин после начала введения вертепорфина начинается 5-минутный отрезок времени, в течение которого необходимо провести лазерное облучение хориоидальной неоваскулярной мембраны [39]. В качестве показателя эффективности следует отметить повышение остроты зрения вдаль с максимальной коррекцией с 0,3 до 0,9 у пациентов с центральной серозной хориоретинопатией ($p < 0,05$).

Методика *кросслинкинга*, напротив, в последние годы приобретает все большее распространение в лечении больных с кератоконусом и некоторыми другими формами истончения роговицы. Воздействие низкоинтенсивного ультрафиолетового света на строму роговицы в присутствии фоточувствительного рибофлавина (витамина B_2) повышает продукцию свободных радикалов кислорода, которые, освобождаясь, вызывают образование связей — мостиков между коллагеновыми фибриллами стромы, объединяя их в единую прочную сеть [40]. В результате прочностные свойства роговицы повышаются, и прогрессирование кератоконуса прекращается. Процедура проводится в операционной и состоит из нескольких этапов: после местной инстилляционной анестезии выполняют абразию эпителия центральной части роговицы. Затем на роговицу в течение 30 мин часто инстиллируют рибофлавин, насыщая им деэпителизованную роговицу. Далее производят облучение роговицы ультрафиолетом в течение 30 мин, продолжая одновременно закапывать рибофлавин. После операции пациенту на несколько дней накладывают мягкую контактную линзу, пациент носит солнцезащитные очки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современное разнообразие различных способов доставки ЛС и их использование в клинической практике имеют как ряд преимуществ, так и ряд вполне обоснованных ограничений и не являются универсальными. Преимущества традиционных способов доставки очевидны: невысокая инвазивность и относительное удобство применения. В свою очередь, ограничения основаны на полиморфизме глазных заболеваний и их разнообразном клиническом течении, низкой биодоступности отдельных лекарственных форм и в ряде случаев — отсутствии приверженности к лечению, что, конечно же, ограничивает эффективное использование ЛС. Суще-

ствуют и доказаны многочисленными экспериментально-клиническими исследованиями различные способы увеличения продолжительности действия препаратов, например изменение их физико-химических свойств или изменение структуры и способа упаковки действующего вещества. Дискуссия о комплексных подходах к лечению различных глазных заболеваний способствует обобщению опыта предшествующих исследователей, а приведенные примеры эффективного лечения с применением разных способов доставки ЛС могут быть полезны для построения оригинальной (и востребованной) их классификации.

Литература/References

1. Краснов М.Л., Шулпина Н.Б. Терапевтическая офтальмология. Москва: Медицина; 1985.
Krasnov M. L., Shul'pina N. B. Therapeutic ophthalmology. Moscow: Meditsina; 1985 (in Russian).
2. Tangri P., Khuhara S. Basic of ocular drug delivery systems: review. *Int. J. Res. Pharmaceutical Biomedical Sci.* 2011; 2 (4): 1541–52.
3. Lavik E., Kuehn M.H., Kwon Y.H. Novel drug delivery systems for glaucoma. *Eye.* 2011; 25 (5): 578–86. doi: 10.1038/eye.2011.82
4. Куроедов А.В., Бржеский В.В., Криницина Е.А. Клиническая интерпретация традиционных, незаслуженно забытых или недостаточно распространенных и перспективных способов доставки лекарственных средств в офтальмологии (часть 1). Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (2): 83–95. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-83-95>
Kuroyedov A. V., Brzhesky V. V., Krinitsyna E. A. Traditional, unfairly forgotten, rarely used and promising drug delivery methods in ophthalmology: a clinical interpretation (part 1). Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (2): 83–95 (in Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-83-95
5. Зобина Л.В., Ромащенко А.Д. Магнитофорез стрептодеказы в лечении внутриглазных посттравматических кровоизлияний. Вестник офтальмологии. 1987; 1: 51–4.
Zobina L. V., Romashchenko A. D. Streptodecase magnetophoresis in the treatment of traumatic intraocular hemorrhages. Vestnik oftal'mologii. 1987; 1: 51–4 (in Russian).
6. Оковитов В.В. Методы физиотерапии в офтальмологии. Москва: Медицина 1999.
Okovotov V. V. Methods of physiotherapy in ophthalmology. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian).
7. Фокин В.П., Блинкова Е.С., Ремесников И.А. Консервативное лечение врастания эпителия после ЛАСИК. ARS MEDICA. 2011; 16: 20–2.
Fokin V. P., Blinkova E. S., Remesnikov I. A. Non-surgical treatment of epithelial ingrowth after LASIK. ARS MEDICA. 2011; 16: 20–2 (in Russian).
8. Астахов Ю.С., Бутин Е.В., Морозова Н.В. и др. Опыт применения ретиналамина в лечении глаукомной нейрооптинопатии и возрастной макулярной дегенерации. Офтальмологические ведомости. 2013; 6 (2): 45–9.
Astakhov Yu. S., Butin E. V., Morozova N. V., et al. An experience of retinalamin use in glaucomatous optic neuropathy and age-related macular degeneration. Oftal'mologicheskie vedomosti. 2013; 6 (2): 45–9 (in Russian).
9. Курышева Н.И., Шпак А.А., Иоилева Е.Э. и др. Семакс в лечении глаукоматозной оптической нейропатии у больных с нормализованным офтальмотонусом. Вестник офтальмологии. 2001; 117 (4): 5–8.
Kuryшева N. I., Shpak A. A., Ioileva E. E., et al. Semax in the treatment of glaucomatous optic neuropathy in patients with normalized ophthalmotonus. Vestnik oftal'mologii. 2001; 117 (4): 5–8. (in Russian).
10. Филатов В.В. Инфразвуковой фонофорез — новое направление в лечении офтальмопатологии. Российская детская офтальмология. 2013; 1: 52–4.

- Filatov V.V.* Infrasonic phonophoresis - new direction in the treatment of ophthalmopathology. *Rossijskaja detskaja oftal'mologija*. 2013; 1: 52–4 (in Russian).
11. *Фридман Ф.Е., Гундорова Р.А., Кодзов М.Б.* Ультразвук в офтальмологии. Москва: Медицина 1989.
Fridman F.E., Gundorova R.A., Kodzov M.B. Ultrasound in ophthalmology. Moscow: Meditsina; 1989 (in Russian).
 12. *Хасанова Н.Х., Тальдаева А.Х.* Применение карбогена при высокой близорукости. Вестник офтальмологии. 1976; 3: 46–7.
Khasanova N.Kh., Tal'daeva A.Kh. The use of carbogen at high myopia. *Vestnik oftal'mologii*. 1976; 3: 46–7 (in Russian).
 13. *Левченко Н.А., Кривошеина О.И.* Влияние аутологических мононуклеаров крови на регенераторные процессы при стромальных повреждениях роговицы в эксперименте. Бюллетень Сибирской медицины. 2011; 4: 27–32.
Levchenko N.A., Krivosheina O.I. Impact of blood autologous mononuclear on regenerative processes of stromal corneal damages in experiment. *Bulleten' sibirskoj meditsiny*. 2011; 4: 27–32 (in Russian).
 14. *Егоров В.В., Сорокин Е.Л., Белоноженко Я.В. и др.* Способ создания депо лекарственных веществ в офтальмологии. Патент России, № 2268689; 2006.
Egorov V.V., Sorokin E.L., Belonozhenko Ya.V., et al. Method for developing a depot of medicinal substances in ophthalmology. Patent RF, N 2268689; 2006 (in Russian).
 15. *Нестеров А.П., Басинский С.Н.* Новый метод введения лекарственных препаратов в задний отдел субтенонова пространства. Вестник офтальмологии. 1991; 5: 49–51.
Nesterov A.P., Basinskii S.N. A new method for drug instillation into the posterior section of subtenon's space. *Vestnik oftal'mologii*. 1991; 5: 49–51 (in Russian).
 16. *Басинский С.Н., Сасько В.И.* Способ прямого электрофореза зрительного нерва у больных с далеко зашедшей стадией глаукомы. Вестник офтальмологии. 1996; 1: 8–10.
Basinskii S.N., Sas'ko V.I. A method of direct electrophoresis of the optic nerve in patients with far-advanced glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 1996; 1: 8–10 (in Russian).
 17. *Басинский С.Н., Штилерман А.Л.* Применение амплипульсфореза у пациентов с частичной атрофией зрительного нерва. Вестник офтальмологии. 2000; 1: 18–20.
Basinskii S.N., Shtilerman A.L. The use of amplitpulse-foresis in patients with partial optic nerve atrophy. *Vestnik oftal'mologii*. 2000; 1: 18–20 (in Russian).
 18. *Басинский С.Н., Матвеев Е.Н., Кочмарева В.И.* Корреляция показателей центральной гемодинамики и местной гемодинамики глаза у больных глаукомой. Вестник офтальмологии. 1990; 3: 33–5.
Basinskii S.N., Matveev E.N., Kochmareva V.I. Correlation of central and local hemodynamics of the eye in patients with glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 1990; 3: 33–5 (in Russian).
 19. *Басинский С.П., Басинский А.С.* Эффективность комплексной терапии больных первичной нестабилизированной открытоугольной глаукомой с нормализованным офтальмотонусом. Клиническая офтальмология. 2005; 6 (2): 62–4.
Basinskii S.P., Basinskii A.S. Efficiency of complex treatment of patients with non-stable open-angle glaucoma with normalized intraocular pressure. *Klinicheskaja oftal'mologija*. 2005; 6 (2): 62–4 (in Russian).
 20. *Басинский С.Н., Красногорская В.Н., Басинский А.С.* Методы введения лекарственных препаратов к заднему отделу глаза. Клиническая офтальмология. 2008; 9 (2): 54–7.
Basinskii S.N., Krasnogorskaya V.N., Basinskii A.S. Methods of drug introduction to the posterior eye segment. *Klinicheskaja oftal'mologija*. 2008; 9 (2): 54–7 (in Russian).
 21. *Басинский С.Н., Штилерман А.Л., Басинский А.С. и др.* Способ лечения нестабилизированной первичной открытоугольной глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2003; 4 (2): 77–80.
Basinskii S.N., Shtilerman A.L., Basinskii A.S. The method of treatment of open-angle glaucoma with «normalised» ophthalmotonus. *RMJ. Klinicheskaja oftal'mologija*. 2003; 4 (2): 77–80 (in Russian).
 22. *Свириной А.В., Елисеева Т.О., Симонова С.В.* Применение имплантации коллагеновой губки в лечении глаукоматозной атрофии зрительного нерва. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2001; 2: 73–5.
Svirin A.V., Eliseeva T.O., Simonova S.V. The use of collagen sponge implantation in the treatment of glaucomatous optic nerve atrophy. *RMJ. Klinicheskaja oftal'mologija*. 2001; 2: 73–5 (in Russian).
 23. *Филиппенко Н.Г., Березников А.И.* Оптимизация нейропротекторной терапии частичной атрофии зрительного нерва различного генеза. Научные ведомости. 2012; 4 (123): 85–9.
Filippenko N.G., Bereznikov A.I. Optimization of neuroprotective therapy of partial optic nerve atrophy of different genesis. *Nauchnye vedomosti*. 2012; 4 (123): 85–9 (in Russian).
 24. *Краснов М.М., Арнаутлова Л.Г.* Новый способ ретроградного внутриартериального введения лекарственных веществ в а. офтальмоса при лечении глазных заболеваний. Вестник офтальмологии. 1976; 6: 46–50.
Krasnov M.M., Arnautova L.G. A new method of retrograde intra-arterial medicine administration in a. ophthalmica in the treatment of eye diseases. *Vestnik oftal'mologii*. 1976; 6: 46–50 (in Russian).
 25. *Baroni L.V., Sampor C., Fandino A., et al.* Anterior segment invasion in retinoblastoma: is it a risk factor for extraocular relapse? *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2014; 36 (8): 509–12. doi: 10.1097/MPH.0000000000000167
 26. *Нурмамедов Н.Н., Зиангирова Г.Г., Минц С.С.* Опыт интравитреальной антибиотикотерапии травматических эндофтальмитов. Вестник офтальмологии. 1984; 6: 18–20.
Nurmamedov N.N., Ziangirova G.G., Mints S.S. Intravitreal administration of antibiotics in case of traumatic endophthalmitis. *Vestnik oftal'mologii*. 1984; 6: 18–20 (in Russian).
 27. *Груша О.В., Иванова Л.А., Попова З.С. и др.* Экспериментальное изучение интраокулярных лекарственных пленок с дексаметазоном и канамицином на основе коллагена. Вестник офтальмологии. 1984; 5: 51–3.
Grusha O.V., Ivanova L.A., Popova Z.S., et al. Intraocular medicated films with dexamethasone and kanamycin based on collagen: an experimental study. *Vestnik oftal'mologii*. 1984; 5: 51–3 (in Russian).
 28. *Тульцева С.Н., Нечипоренко П.А., Титаренко А.И.* Использование интравитреального имплантата «Озурдекс» в терапии постокклюзионного макулярного отека. Офтальмологические ведомости. 2014; 7 (3): 5–16.
Tul'tseva S.N., Nchiporenko P.A., Titarenko A.I. The use of Ozurdex intravitreal implant to treat post macular edema. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2014; 7 (3): 5–16 (in Russian).
 29. *Куроедов А.В., Городничий В.В., Кондракова И.В. и др.* Эффективность применения интравитреального имплантата дексаметазона (озурдекс) у пациентов с постокклюзионным фoveолярным отеком. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015; 15 (2): 64–9.
Kuroyedov A.V., Gorodnichy V.V., Kondrakova I.V., et al. Efficacy of intravitreal injection of dexamethasone implant (Ozurdex) in patients with macular edema after retinal vein occlusion. *RMJ. Klinicheskaja oftal'mologija*. 2015; 15 (2): 64–9 (in Russian).
 30. *Далидович А.А., Марченко Л.Н.* Опыт интракамерного введения моксифлоксацина (вигамокса) при увеитах после хирургии катаракты. ARS-Medica. 2010; 13: 177–9.
Dalidovich A.A., Marchenko L.N. The experience of intra-chamber administration of moxifloxacin ("Vigamox") with uveitis after cataract surgery. *ARS-Medica*. 2010; 13: 177–9 (in Russian).
 31. *Sangam T., Mermoud A.* Intracameral triamcinolone acetate in phacotrabeculectomy. *J. Cataract Refract. Surg.* 2014; 40 (4): 691–2. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.02.011
 32. *Милова С.В., Андрианова Е.В., Милова Л.И., Ковалева О.В.* Лимфотропная регионарная терапия по Юрьину больных с глаукомной оптической нейропатией. Патогенетическая терапия (устранение архаизмов). В кн.: Левин Ю.М., ред. Новые принципы и методы. Москва: РУДН. 2014.
Milova S.V., Andrianova E.V., Milova L.I., Kovaleva O.V. Regional lymphotropic therapy in. patients with glaucomatous optic neuropathy. *Pathogenetic therapy (elimination of archaisms)*. In:

- Levin Yu. M., ed. New principles and methods. Moscow: RUDN; 2014 (in Russian).
33. *Алешаев М.И., Шурупова Н.Б.* Способ лимфотропной терапии больных открытоугольной глаукомой с нормализованным внутриглазным давлением. Патент России, № 2212211; 2002. *Aleshaev M.I., Shurupova N.B.* Method of lymphotropic therapy patients with open-angle glaucoma with normal intraocular pressure level. Patent RF N 2212211; 2002 (in Russian).
 34. *Быкова Е.В., Клоков А.В., Соголовская Е.В. и др.* Применение аутолимфосорбции в комплексном лечении увеитов. Вестник ОГУ. 2014; 12 (173): 86–9. *Bykova E.V., Klokov A.V., Sogolovskaya E.V., et al.* The use of autolymphosorption in the complex treatment of uveitis. Vestnik OGU. 2014; 12 (173): 86–9 (in Russian).
 35. *Еременко А.И., Янченко С.В.* Оптимизация терапии возрастной формы синдрома сухого глаза. Офтальмологические ведомости. 2010; 3 (2): 73–80. *Eremenko A.I., Yanchenko S.V.* Optimization of the age-related form of «dry eye syndrome» treatment. Oftal'mologicheskie vedomosti. 2010; 3 (2): 73–80 (in Russian).
 36. *Бородин Ю.И., Труфакин В.А., Любарский М.С. и др.* Очерки по клинической лимфологии. Новосибирск; 2001. *Borodin Yu.I., Trufakin V.A., Lyubarsky M.S., et al.* Essays on clinical lymphology. Novosibirsk; 2001 (in Russian).
 37. *Янченко С.В., Еременко А.И.* Возможности использования лимфотропной терапии в лечении синдрома сухого глаза. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2010; 1: 20–3. *Yanchenko S.V., Eremenko A.I.* The possibility of using lymphotropic therapy in the treatment of dry eye syndrome. RMJ. Klinicheskaja oftal'mologija. 2010; 1: 20–3 (in Russian).
 38. *Еременко А.И., Бойко А.А., Янченко С.В. и др.* Профилактика комбинированного синдрома сухого глаза у пациентов старшей возрастной группы после катарактальной хирургии. Клиническая офтальмология. 2006; 7 (3): 23–6. *Eremenko A.I., Boyko A.A., Yanchenko S.V., et al.* Prevention of combined «dry eye» syndrome in patients of the older age group after cataract surgery. Klinicheskaja oftal'mologija. 2006; 7 (3): 23–6 (in Russian).
 39. *Медведев И.Б., Беликова Е.И., Сямичев М.П.* Фотодинамическая терапия в офтальмологии. Москва; 2006. *Medvedev I.B., Belikova E.I., Syamichev M.P.* Photodynamic therapy in ophthalmology. Moscow; 2006 (in Russian).
 40. *Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л.* Ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы. Вестник РАМН. 2016; 71 (3): 224–32. *Bikbov M.M., Khalimov A.P., Usubov E.L.* UV-crosslinking of the cornea. Vestnik RAMN. 2016; 71 (3): 224–32 (in Russian).

Поступила: 02.05.2019

Переработана: 17.06.2019

Принята к печати: 18.08.2019

Originally received: 02.05.2019

Final revision: 17.06.2019

Accepted: 18.08.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Министерства обороны России, ул. Б. Оленья, д. 8а, Москва, 107014, Россия
Кафедра офтальмологии им. акад. А.П. Нестерова лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия
Александр Владимирович Куроедов, д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии, начальник отделения
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия
Владимир Всеволодович Бржеский, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой
Кафедра отоларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Шереметьевский проспект, д. 8, Иваново, 153012, Россия
Зоя М. Нагорнова, аспирант, ассистент кафедры
Для контактов: Александр Владимирович Куроедов, akuroyedov@hotmail.com

P.V. Mandryka Military Clinical Hospital, 8a, Bolshaya Olenya St., Moscow, 107014, Russia
N.I. Pirogov National Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia
Alexander V. Kuroedov, Dr. of Med. Sci., Professor, head of ophthalmological department, chair of ophthalmology
State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia
Vladimir V. Brzesky, Dr. of Med. Sci., Professor, head of chair of ophthalmology
Ivanovo State Medical Academy, 8, Sheremetyevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia
Zoya M. Nagornova, PhD student, assistant professor
Contact information: Alexander V. Kuroedov, akuroyedov@hotmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-92-98>



Современные оптические методы коррекции периферического дефокуса

С.В. Милаш, М.В. Епишина, Р.Р. Толорая

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

Экспериментальные исследования на животных представили убедительные доказательства возможности — посредством манипуляции с дефокусом различного знака — замедлять или ускорять рост глаза. Ведущим механизмом в ряде современных оптических стратегий профилактики прогрессирования миопии является наведение (индукция) миопического дефокуса на периферию сетчатки или уменьшение гиперметропического дефокуса. В обзоре проанализированы сведения о периферической рефракции при ортокератологической, мультифокальной контактной и мультифокальной очковой коррекции. Показана эффективность данных методов коррекции в контроле прогрессии миопии у детей и подростков.

Ключевые слова: миопия; периферическая рефракция; ортокератология; мультифокальные мягкие контактные линзы; мультифокальные очки; очки «Перифокал»

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Милаш С.В., Епишина М.В., Толорая Р.Р. Современные оптические методы коррекции периферического дефокуса. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (4): 92–8. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-92-98

Modern optical methods of peripheral defocus correction

Sergei V. Milash, Marina V. Epishina, Rusudan R. Toloraya

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

Experimental animal studies proved that by manipulating with the defocus one can slow down or speed up the eye growth. The leading mechanism among modern optical strategies of myopia progression treatment is to induce myopic defocus to retinal periphery or decrease the hyperopic defocus. This review sums up the data on peripheral refraction in orthokeratological, multifocal contact, and multifocal spectacle correction. The effectiveness of these methods in myopia control in children and teenagers is shown.

Keywords: myopia; peripheral refraction; orthokeratology; multifocal soft contact lenses; multifocal spectacle lens; Perifocal spectacles

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.

For citation: Milash S.V., Epishina M.V., Toloraya R.R. Modern optical methods of peripheral defocus correction. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (4): 92–8 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-92-98

В России заболеваемость детей и подростков близорукостью за последние 20 лет выросла в 1,5 раза. Близорукость занимает первое место в структуре детской и взрослой глазной патологии [1, 2]. По результатам обследования 1557 школьников в Москве доля пациентов с миопией среди учащихся 1-х классов составляет всего 2 %, к 5-му классу — 10 %, в 11-м классе — 23 %, т. е. увеличивается более чем в 10 раз [3]. В работе, проведенной по инициативе Экспертного совета по аккомодации и рефракции, в некоторых регионах России обнаружено 16-кратное увеличение распространенности близорукости за период школьного обучения: с 2,4 % в 1-м классе до 38,6% в 11-м классе [4]. У выпускников гимназий и лицеев показатели распространенности еще выше и составляют 50,7 % [4].

Согласно метаобзору В. Holden и соавт. [5], в 2000 г. в мире было 22,9 % близоруких, из них 2,7 % имели близорукость высокой степени. По прогнозу уже к 2050 году эти цифры увеличатся до 49,7 % ($\approx 4,8$ млрд человек) и 9,8 % соответственно, что станет серьезной глобальной медико-социальной проблемой общественного здравоохранения.

Эпидемиологические исследования показывают, что миопия имеет большее распространение в городах среди пользователей гаджетов (компьютеров), студентов вузов и у людей с высоким уровнем образования [5–7]. Современные теории патогенеза миопии предполагают, что не только наследственность играет решающую роль в развитии и прогрессировании миопии, но и факторы окружающей среды (интенсивная работа на близком расстоянии, сниженная физическая активность, особенно на открытом воздухе, и некоторые другие) [7, 8]. Эти факторы реализуются посредством механизма зрительной обратной связи. Другими словами, характер дефокусировки на сетчатке отдельно или во взаимодействии с наследственной предрасположенностью может определять развитие рефракции.

В последние годы в исследованиях миопии у детей большое значение придают периферической рефракции (ПР). Под этим понятием подразумевают преломление лучей, проецирующихся на парacentральные и периферические участки сетчатки. Если рефракция на периферии сильнее, чем в центре, то говорят о миопическом периферическом дефокусе, если, напротив, периферическое преломление слабее центрального, то о гиперметропическом.

Многочисленные экспериментальные исследования на моделях животных (в том числе на

человекообразных обезьянах) продемонстрировали возможность компенсаторно изменять рефракцию в ответ на линсинуцированный дефокус различного знака [9, 10]. Эксперименты с частичной депривацией [11] и гемидефокусировкой [12], когда часть поля зрения экранировалась или подвергалась дефокусировке различного знака, показали возможность регионально изменять форму глаза при манипуляциях с периферическим зрением. В работе Е. Smith и соавт. [13] с помощью лазерной фотоабляции (10–12° центральной сетчатки) разрушали фовеа у детенышей макаки и инициировали миопию с помощью периферической зрительной депривации, которая развивалась аналогично группе контроля (без удаления фовеа). Был сделан вывод, что периферия в отдельности может реагировать на аномальный зрительный стимул, изменяя аксиальный рост глаза, а сигналы из фовеа не являются доминирующими для процесса рефрактогенеза.

Связь между периферической и центральной рефракцией хорошо изучена, начиная с работ С. Ferrer и соавт. [14]. В процессе рефрактогенеза усиление клинической рефракции и удлинение глаза сопровождаются сменой периферического дефокуса [15]. В горизонтальной плоскости по мере усиления клинической рефракции от высокой гиперметропии к высокой миопии частота и величина периферического миопического дефокуса убывают и нарастают частота и величина гиперметропического периферического дефокуса [15, 16]. Многие авторы высказывали мнение, что периферический гиперметропический дефокус может являться потенциальным стимулом к прогрессии миопии [17–19]. Была выдвинута гипотеза, согласно которой относительный гиперметропический дефокус на периферии сетчатки может быть фактором риска развития миопии, дающим триггерный стимул для компенсаторного роста глазного яблока, а миопический дефокус на периферии сетчатки может замедлить или остановить осевое удлинение, следовательно — развитие или прогрессирование миопии [20]. Вместе с тем ряд продольных и поперечных исследований не подтвердили прогностическую роль естественного периферического дефокуса [15, 21–23]. Исходный знак и величина периферического дефокуса не предсказывали начало миопии и ее прогрессирование. Е.П. Тарутта и соавт. [15] подчеркивают, что тормозить или ускорять рост глаза способен только индуцированный (наведенный) различными устройствами, воздействиями, оптически-

ми методами) дефокус нужного знака и величины. D. Atchison, R. Rosen [24] выдвинули альтернативную теорию, согласно которой замедлить или остановить прогрессирование миопии может состояние ПР, близкое к эмметропии. В свою очередь J. He [25] считает, что и центральный, и периферический гиперметропический дефокус, обусловленный растущим хрусталиком, может стимулировать развитие миопии.

Интерес к изучению ПР у пациентов с прогрессирующей близорукостью в последние годы поддерживается результатами клинических наблюдений за детьми, пользующимися современными оптическими средствами коррекции миопии, способными модифицировать периферический дефокус (уменьшая периферическую дальность зрения или индуцируя периферическую миопию), как в формате очков, так и в формате контактных линз.

На данный момент ортокератология считается одной из наиболее эффективных оптических стратегий профилактики миопии у детей и подростков. Рефракционный эффект ортокератологических линз (ОКЛ) связан с ремоделированием толщины роговичного эпителия в центре и на средней периферии, что приводит к изменениям топографии передней поверхности роговицы с уплощением ее центральной части и выпячиванием (и усилением преломления) парацентральных отделов [26, 27]. Формируется положительная сферическая аберрация (SA), оптический центр роговицы преломляет слабее среднепериферической зоны. После воздействия ОКЛ во всех периферических зонах в горизонтальном, вертикальном и косых меридианах по данным периферической рефрактометрии выявляется значительный миопический периферический дефокус [28–32]. Наибольшие изменения в периферическом преломлении происходят уже после первой ночи ношения ОКЛ, в дальнейшем изменения менее выражены [30]. Обращает на себя внимание то, что исходная степень аксиальной миопии коррелирует с максимальным значением индуцированной периферической близорукости [31]. Разные модели ночных линз минимально отличаются по степени влияния на профиль ПР, что предполагает схожие результаты контроля прогрессирования миопии [32].

В исследованиях разных авторов было показано преимущество ОКЛ в профилактике прогрессирования миопии по сравнению с группой контроля в монофокальных очках или контактных линзах. Тормозящий эффект ортокератологии варьируется в различных исследованиях в зависимости от срока наблюдения, возраста пациентов, этнической принадлежности, методик измерения и способа коррекции в группе контроля. В метаанализе Y. Sun и соавт. [33] (546 пациентов, период наблюдения в анализируемых исследованиях не превышал 24 мес) миопическая прогрессия была снижена на 45 % (по динамике длины передне-задней оси глаза,

ПЗО) в группе ОКЛ по сравнению с группой контроля в монофокальных очках. S. Li и соавт. [34] в 2016 г. в своем метаанализе на основе 3 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и 6 когортных исследований показали, что средняя разница удлинения ПЗО глаза между группой ночных линз и группой контроля через 6 мес, 1 год, 1,5 и 2 года составила 0,13, 0,19, 0,23 и 0,27 мм ($p < 0,01$) соответственно. J. Si и соавт. [35] после проведения метаанализа делают убедительный вывод, что ортокератология может замедлять темпы аксиального роста глаза у детей. Средневзвешенная разница между группой ОКЛ (218 человек) и группой контроля (217 человек) составила 0,26 мм. Большинство продольных исследований ОКЛ имеют период наблюдения до 5 лет. Первое долгосрочное (10 лет) исследование влияния ОКЛ на динамику ПЗО у пациентов с близорукостью было проведено в МНИИ ГБ им. Гельмгольца Е.П. Таруттой и Т.Ю. Вержанской в 2017 г. [36]. Годовое удлинение ПЗО за 10-летний период варьировалось в диапазоне от 0,01 до 0,2 мм со средним значением 0,076 мм. В 10-летнем исследовании 2018 г. Т. Hiraoka и соавт. [37] сравнили показатели прогрессии близорукости в группе ОКЛ и мягких контактных линз (МКЛ). Прогрессирование миопии в группе ОКЛ ($1,26 \pm 0,98$ дптр) было на 30 % более медленным, чем в группе МКЛ ($1,79 \pm 1,24$ дптр). На сегодняшний день максимальный период наблюдения составляет 12 лет в ретроспективном когортном исследовании Y. Lee и соавт. [38], где средняя динамика прогрессирования за год составила от 0,2 до 0,3 дптр в группе ночных линз против 0,4–0,5 дптр в группе монофокальных очков.

Определен ряд факторов, влияющих на замедление роста глаза на фоне ношения линз обратной геометрии. Наибольшую корреляцию с торможением удлинения ПЗО после ношения ОКЛ у лиц с миопией слабой и средней степени показали исходно более старший возраст в начале ношения линз и исходно более высокий сферозэквивалент рефракции [39]. Обнаружена количественная связь между изменениями периферической рефракции на кератотопограмме после ОКЛ и скоростью роста глаза [40]. Недавно разработан новый метод анализа относительной рефракции роговицы по кератотопограмме у детей, использующих ОКЛ, и показана его связь с контролем миопии. Значение максимальной относительной рефракции роговицы больше 4,5 дптр продемонстрировало высокую вероятность эффекта замедления прогрессирования близорукости (80 %) [41]. M. Faria-Ribeiro и соавт. [42] делают вывод, что эффект снижения темпа прогрессирования близорукости на фоне коррекции ОКЛ может зависеть от размера зрачка, что также связано с ПР и уровнем аберраций. В попытке увеличить площадь и величину миопического дефокуса на сетчатке и тем самым увеличить эффект торможения прогрессирования миопии были

разработаны новые конструкции ОКЛ с меньшей оптической зоной, способные создавать более крутое среднепериферическое кольцо на кератотопограмме в зоне зрачка [43]. Однако данных о повышении эффективности профилактики прогрессирования миопии при использовании новых конструкций ОКЛ в настоящий момент нет, необходимы дополнительные исследования.

В последнее время с целью уменьшения относительного гиперметропического дефокуса на периферии сетчатки или создания миопической расфокусировки, аналогичной ОКЛ, было предложено использовать мультифокальные МКЛ (МФ МКЛ), как специально разработанные для торможения (контроля) прогрессии миопии, так и изначально созданные для коррекции пресбиопии (за счет создания положительной SA и увеличения глубины фокуса). МФ МКЛ индуцируют более высокий уровень аберраций высшего порядка, который может влиять на периферическую оптику глаза и аккомодацию [44]. МФ МКЛ, используемые для целей управления прогрессированием миопии, представлены в двух различных дизайнах: с бифокальными кольцевыми зонами и с постепенным увеличением аддидации от центра к периферии. Различные модели МФ МКЛ вызывали миопический сдвиг ПР и изменение структуры аберраций волнового фронта, отличавшиеся в зависимости от дизайна линзы и аддидации [45]. В работе Р. Kang и соавт. [46] миопический сдвиг в профиле ПР у пациентов с миопией слабой и средней степени был обнаружен в МФ МКЛ, в отличие от обычных МКЛ. D. Lopes-Ferreira и соавт. [47] сравнивали профиль ПР у эметропов без коррекции и в МФ МКЛ с различной аддидацией от +1 до +4 дптр. Аддидация +3,00 и +4,00 дптр приводит к значительному изменению ПР в сторону миопических значений, а +1 и +2 дптр не оказывает практического воздействия на периферическую рефракцию по сравнению с исходным уровнем. Разные модели МФ МКЛ с одинаковой аддидацией влияли на ПР по-разному в зависимости от дизайна линзы (диаметра оптической зоны, ширины зоны аддидации, степени изменения аддидации от центра к периферии). При исследовании осевой рефракции глаз с коррекцией МФ МКЛ часто обнаруживают миопию [47, 48] (особенно в линзах с большой аддидацией), которая может влиять на вычисление относительной ПР. Подобный артефакт связан с диаметром оптической зоны линзы, а также с диаметром измерительного луча авторефрактометра открытого поля (2,3–2,5 мм), который может перекрывать зону аддидации линзы, показывая миопию и астигматизм. При этом острота зрения не соответствует выявленной рефракции. А. Ticak, J. Walline [48] сравнили влияние на ПР МФ МКЛ с аддидацией +2,0 дптр и ОКЛ. ОКЛ наводила больший миопический периферический дефокус, чем МФ МКЛ, при эксцентриситете 20° и 30° (кроме

20° нижнего зрительного поля), и обе линзы одинаково воздействовали на ПР при 10° эксцентриситета. Профиль ПР в МФ МКЛ не зависит от рефракции в центре, в отличие от ОКЛ, и при миопии слабой степени возможно индуцировать периферический дефокус большего значения, чем в ОКЛ.

В диссертационном исследовании М. Ситка (2018) «Сравнительный анализ различных способов долгосрочной оптической коррекции прогрессирующей миопии у детей и подростков», основные результаты которой опубликованы в работе [49], показаны сопоставимые результаты профилактики прогрессирования миопии у детей с использованием ОКЛ и бифокальных МКЛ с кольцевой зоной аддидации +4,0 дптр. Среднегодовое увеличение аксиальной длины глаза составило $0,093 \pm 0,064$ мм для группы ОКЛ и $0,107 \pm 0,080$ мм для группы бифокальных МКЛ, при этом группы с коррекцией монофокальными МКЛ и очками показали значительно больший рост: $0,137 \pm 0,070$ и $0,248 \pm 0,070$ мм соответственно. В предварительном сообщении С.Э. Аветисова и соавт. 2019 г. [50] показан схожий результат среднегодового увеличения ПЗО — 0,11 мм на фоне ношения аналогичной линзы.

Двухлетнее РКИ 2018 г. MiSight Assessment Study Spain (MASS) продемонстрировало, что ношение МФ МКЛ MiSight (Cooper Vision, Pleasanton, CA, USA) (аддидация +2,0 дптр, центральная зона диаметром 3,36 мм) детьми в возрасте $11,01 \pm 1,23$ года уменьшает осевое удлинение глаза по сравнению с контрольной группой в монофокальных очках на 36,4 % ($0,28$ мм vs $0,44$ мм, $p < 0,001$). Важной особенностью исследования MASS является включение большого количества европейских детей (Caucasian), в отличие от других исследований [51].

Самый сильный эффект контроля прогрессии миопии у детей с использованием МФ МКЛ (более 70 % разницы роста ПЗО глаза с группой монофокальных МКЛ) отмечен в 12-месячном исследовании CONTROL. Авторы связали такие результаты с персонализированным подходом к выбору аддидации бифокальной линзы [52].

В крупном метаанализе 2017 г. на основе 5 рандомизированных контролируемых исследований и 3 когортных исследований показано, что МФ МКЛ различного дизайна замедляют прогрессию миопии у детей школьного возраста по сравнению с группой контроля на 30–50 % [53]. Отмечен больший эффект торможения близорукости у линз с бифокальным дизайном. Период наблюдения в работах, включенных в метаанализ, не превышал 1–2 лет. Результатов многолетних исследований влияния МФ МКЛ на близорукость в литературе нет.

Несмотря на то, что формат контактных линз идеально подходит для создания 360° периферической миопической дефокусировки и является эффективным в контроле прогрессирования миопии, вопросы безопасности в педиатрической практике

все еще актуальны [54, 55]. В отличие от контактных линз, очки безопасны (неинвазивны), просты в подборе и доступны всем слоям населения. По аналогии с МФ МКЛ и ОКЛ было предложено использовать очковые линзы специального дизайна, призванные создать относительную миопию на периферии сетчатки. Впервые с целью воздействия на ПР в очковом формате были предложены линзы с прогрессивной аддидацией (PAL). PAL вызывали сдвиг ПР в сторону миопии в коридоре прогрессии, в отличие от обычных очковых линз, которые индуцируют периферический гиперметропический дефокус [56]. В 3-летнем РКИ «COMET» (Correction of Myopia Evaluation Trial) прогрессивные очковые линзы статистически достоверно замедляли прогрессирование миопии по сравнению с обычными монофокальными очками, но тем не менее эффект торможения был клинически малозначим (разница между группами — 0,11 мм, $p = 0,0002$) [57]. Были разработаны очковые линзы целенаправленного воздействия на периферическое преломление. В работе J. Tabernero и соавт. [58] показана способность данных очковых линз создавать периферическую миопию. В Азии широко используется линза с радиальной прогрессией под названием MyoVision (Carl Zeiss Vision). Конструктивной особенностью данной линзы является центральная апертура стабильной рефракции диаметром 20 мм с дополнительной положительной рефракцией в 1,9 дптр на периферии в 25 мм от оптического центра. Конструкция линзы асимметрична, с разделением линз для правого и левого глаза. В клиническом исследовании P. Sankaridurg и соавт. [59] показана эффективность очков Myo Vision в группе детей младшего возраста (6–12 лет), у которых родители близорукие (на 30 % по сравнению с группой контроля в монофокальных очках), однако в остальных группах не обнаружено статистически достоверной разницы с группой контроля; срок наблюдения составил 12 мес. В последующем крупномасштабном многоцентровом проспективном РКИ, включавшем японских детей, не подтверждено тормозящего влияния очков Myo Vision на прогрессирование миопии [60]. В основной группе рефракция увеличилась на $-1,43 \pm 0,10$ дптр, что существенно не отличалось от таковой в контрольной группе $-1,39 \pm 0,07$ дптр, носящей монофокальные очки; срок наблюдения составил 24 мес. Возможно, отсутствие антимииопического эффекта данной очковой конструкции может быть связано с недостаточной аддидацией на периферии линзы, большой оптической зоной, а также с постоянным изменением положения глаз относительно линзы.

В Политехническом университете Гонконга разработана мультисегментная очковая линза — The Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) (патент CN104678572A). Особенность конструкции линзы заключается в создании прогрессии от границы оптической зоны диаметром 9 мм (зона

коррекции осевой рефракции) за счет многочисленных микросегментов (около 400) с положительной силой рефракции +3,5 дптр. Диаметр кольцевой зоны микросегментов — 33 мм, диаметр каждого сегмента — 1,03 мм. В двухлетнем РКИ отмечено, что китайские дети, носившие очки с линзой DIMS, имели на 52 % ($p < 0,0001$) меньшую прогрессию по данным рефрактометрии и на 62 % ($p < 0,0001$) меньшее осевое удлинение по сравнению с контрольной группой, использовавшей монофокальные очки. У 21,5 % детей, которые носили линзы DIMS, не отмечено прогрессирования миопии в течение 2 лет, в то время как в группе контроля — только у 7,4 % [61]. В России очковые линзы, создающие периферический дефокус нужного знака и величины, представлены под брендом Perifocal-M. Они позволяют дифференцированно производить коррекцию центральной и периферической рефракции глаза по горизонтальному меридиану. Усиление рефракции для каждой из сторон очковой линзы имеет несимметричное начало относительно геометрического центра. Аддидация в носовой части линзы начинается в 6 мм, а в височной — в 4 мм от оптического центра и достигает своей максимальной величины в 25 мм; последняя в носовой половине равна 2,0 дптр, в височной — 2,5 дптр. Рефракция вдоль вертикального меридиана имеет сопоставимые величины с рефракцией в геометрическом центре. Проведенное в МНИИ ГБ им. Гельмгольца продольное исследование большой группы детей показало, что очки «Перифокал-М» индуцируют миопический периферический дефокус или значительно снижают гиперметропический в большинстве периферических зон сетчатки при любом направлении взгляда, а также существенно тормозят прогрессирование миопии [62, 63].

Среди нехирургических методов борьбы с близорукостью оптические воздействия, направленные на коррекцию ПР, уступают по своей результативности только методам, основанным на применении антагонистов мускариновых рецепторов (атропин, пирензепин) различной концентрации [64]. С учетом отсутствия готовых лекарственных форм и юридических основ для применения М-холиноблокаторов для целей контроля миопии у детей оптические стратегии управления прогрессирующей близорукостью выходят на первое место в повседневной офтальмопедиатрической практике. Теория периферического дефокуса позволяет разрабатывать новые оптические методы лечения прогрессирующей близорукости у детей в формате очков и контактных линз, показавшие уже сегодня свою эффективность.

Литература/References

1. Нероев В.В. Организация офтальмологической помощи населению Российской Федерации. Вестник офтальмологии. 2014; 6: 8–12.
Neroev V.V. Eye care management in Russian Federation. Vestnik oftal'mologii. 2014; 6: 8–12 (in Russian).

2. Катарегина Л.А., Михайлова Л.А. Состояние детской офтальмологической службы Российской Федерации. Российская педиатрическая офтальмология 2015; 1: 5–10.
Katargina L.A., Mikhailova L.A. The current stage of the ophthalmological care service in the Russian Federation. Rossijskaya pediatričeskaya oftal'mologija. 2015; 1: 5–10 (in Russian).
3. Маркова Е.Ю., Пронько Н.А., Безмельницкая Л.Ю., Аминулл Л.В., Венедиктова Л.В. К вопросу о школьной близорукости. Офтальмология. 2018; 15 (1): 87–91. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-1-87-91>
Markova E.Y., Pron'ko N.A., Bezmel'nitsyna L.Y., Aminulla L.V., Venediktova L.V. To the question of school myopia. Ophthalmology in Russia. 2018; 15 (1): 87–91 (in Russian). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-1-87-91>
4. Проскурина О.В., Маркова Е.Ю., Бржецкий В.В. и др. Распространенность миопии у школьников некоторых регионов России. Офтальмология. 2018; 15 (3): 348–53. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-3-348-353>
Proskurina O.V., Markova E.Yu., Brzheskij V.V., et al. The prevalence of myopia in schoolchildren in some regions of Russia. Ophthalmology in Russia. 2018; 15 (3): 348–53 (in Russian). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-3-348-353>
5. Holden B.A., Fricke T.R., Wilson D.A., et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. Ophthalmology. 2016; 123: 1036–42. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.006>
6. Morgan I.G., French A.N., Ashby R.S., et al. The epidemics of myopia: Aetiology and prevention. Prog. Retin. Eye Res. 2018; 62: 134–49. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.09.004>
7. Morgan I.G., Rose K.A. Myopia: is the nature nurture debate finally over? Clin. Exp. Optom. 2019; 102: 3–17. <https://doi.org/10.1111/cxo.12845>
8. Cooper J., Tkatchenko A.V. A Review of current concepts of the etiology and treatment of myopia. Eye Contact Lens. 2018; 44 (4): 231–47. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000499>
9. Schaeffel F., Feldkaemper M. Animal models in myopia research. Clinical and Experimental Optometry. 2015; 98 (6): 507–17. <https://doi.org/10.1111/cxo.12312>
10. Troilo D., Smith E.L., Nickla D.L., et al. IMI – Report on Experimental Models of Emmetropization and Myopia. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2019; 60 (3): M31–M88. <https://doi.org/10.1167/iov.18-25967>
11. Smith E.L., Huang J., Hung L.-F., et al. Hemi-retinal form deprivation: evidence for local control of eye growth and refractive development in infant monkeys. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009; 50 (11): 5057–69. <http://doi.org/10.1167/iov.08-3232>
12. Smith E.L., Hung L.-F., Huang J., et al. Effects of optical defocus on refractive development in monkeys: evidence for local, regionally selective mechanisms. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010; 51 (8): 3864–73. <http://doi.org/10.1167/iov.09-4969>
13. Smith E.L., Ramamirtham R., Qiao-Grider Y., et al. Effects of foveal ablation on emmetropization and form-deprivation myopia. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007; 48 (9): 3914–22. <http://doi.org/10.1167/iov.06-1264>
14. Ferree C.E., Rand G., Hardy C. Refraction for the peripheral field of vision. Archives of Ophthalmology. 1931; 5: 717–31.
15. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Кварацхелия Н.Г., Милаш С.В., Кружкова Г.В. Периферическая рефракция и рефрактогенез: причина или следствие? Вестник офтальмологии. 2017; 1: 70–4. <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133170-74>
Tarutta E.P., Iom'dina E.N., Kvarachkelija N.G., Milash S.V., Kruzhkova G.V. Peripheral refraction: cause or effect of refraction development? Vestnik oftal'mologii. 2017; 1: 70–4 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133170-74>
16. Mutti D.O., Sholtz R.I., Friedman N.E., Zadnik K. Peripheral refraction and ocular shape in children. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000; 5: 1022–30. PMID: 10752937
17. Hoogerheide J., Rempt F., Hoogenboom W.P. Acquired myopia in young pilots. Ophthalmologica. 1971; 163: 209–15. <https://doi.org/10.1159/000306646>
18. Mutti D.O., Hayes J.R., Mitchell G.L., et al. Refractive error, axial length, and relative peripheral refractive error before and after the onset of myopia. The CLEERE Study Group. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007; 48: 2510–9. <http://doi.org/10.1167/iov.06-0562>
19. Faria-Ribeiro M., Queirós A., Lopes-Ferreira D., Jorge J., González-Méjome J. Peripheral refraction and retinal contour in stable and progressive myopia. Optom. Vis. Sci. 2013; 90 (1): 9–15. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e318278153c>
20. Hung G.K., Ciuffreda K.J. Incremental retinal-defocus theory of myopia development—schematic analysis and computer simulation. Computers in biology and medicine. 2007; 37 (7): 930–46. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2006.10.004>
21. Sng C.C., Lin X.Y., Gazzard G., et al. Change in peripheral refraction over time in Singapore Chinese children. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011; 52 (11): 7880–7. <https://doi.org/10.1167/iov.11-7290>
22. Lee T.T., Cho P. Relative peripheral refraction in children: twelve month changes in eyes with different ametropias. Ophthalmic and Physiological Optics. 2013; 33 (3): 283–93. <https://doi.org/10.1111/opo.12057>
23. Atchison D.A., Li S.M., Li H., et al. Relative peripheral hyperopia does not predict development and progression of myopia in children. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2015; 56 (10): 6162–70. <https://doi.org/10.1167/iov.15-17200>
24. Atchison D.A., Rosen R. The possible role of peripheral refraction in development of myopia. Optom. Vis. Sci. 2016; 93 (9): 1042–4. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000979>
25. He J.C. A model of the effect of lens development on refraction in schoolchildren. Optom. Vis. Sci. 2017; 12: 1129–37. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001146>
26. 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>
27. 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).
28. 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).
29. Queirós A., Amorim-de-Sousa A., Lopes-Ferreira D., et al. Relative peripheral refraction across 4 meridians after orthokeratology and LASIK surgery. Eye Vis. (Lond). 2018; 5: 12. <https://doi.org/10.1186/s40662-018-0106-1>
30. Kang P., Swarbrick H. Time course of the effects of orthokeratology on peripheral refraction and corneal topography. Ophthalmic Physiol. Opt. 2013; 33: 277–82. <https://doi.org/10.1111/opo.12027>
31. González-Méjome J.M., Faria-Ribeiro M.A., Lopes-Ferreira D.P., Fernandes P., Carracedo G., Queiros A. Changes in peripheral refractive profile after orthokeratology for different degrees of myopia. Current eye research. 2016; 2: 199–207. <https://doi.org/10.3109/02713683.2015.1009634>
32. Kang P., Swarbrick H. The influence of different OK lens designs on peripheral refraction. Optom. Vis. Sci. 2016; 9: 1112–9. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000889>
33. Sun Y., Xu F., Zhang T., et al. Orthokeratology to control myopia progression: a meta-analysis. Al-Ghoul K.J., ed. PLoS ONE. 2015; 10 (4): e0124535. doi: 10.1371/journal.pone.0124535
34. Li S.M., Kang M.T., Wu S.S., et al. Efficacy, safety and acceptability of orthokeratology on slowing axial elongation in myopic children by meta-analysis. Curr. Eye Res. 2016; 41: 600–8. doi: 10.3109/02713683.2015.1050743
35. Si J.K., Tang K., Bi H.S., et al. Orthokeratology for myopia control: a meta-analysis. Optom. Vis. Sci. 2015; 92: 252–7.
36. 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>
37. 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>
38. Lee Y.C., Wang J.H., Chiu C.J. Effect of orthokeratology on myopia progression: twelve-year results of a retrospective cohort study. BMC Ophthalmol. 2017; 17 (1): 243. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0639-4>
39. Wang B., Naidu R.K., Qu X. Factors related to axial length elongation and myopia progression in orthokeratology practice. PLoS ONE. 2017; 12 (4): e0175913. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175913>
40. Lee E.J., Lim D.H., Chung T.Y., Hyun J., Han J. Association of axial length growth and topographic change in orthokeratology. Eye Contact Lens. 2018; 44: 292–8.
41. Jinghui Wang, Dan Yang, Hua Bi., et al. A new method to analyze the relative corneal refractive power and its association to myopic progression control with orthokeratology. Trans. Vis. Sci. Tech. 2018; 7 (6): 17. <https://doi.org/10.1167/tvst.7.6.17>
42. Faria-Ribeiro M., Navarro R., González-Méjome J. Effect of pupil size on wavefront refraction during orthokeratology. Optom. Vis. Sci. 2016; 93 (11): 1399–408. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000989>

43. Carracedo G., Espinosa-Vidal T.M., Martínez-Alberquilla I., Batres L. The topographical effect of optical zone diameter in orthokeratology contact lenses in high myopes. *J. Ophthalmol.* 2019; 2019: 1082472. <https://doi.org/10.1155/2019/1082472>
44. Ruiz-Alcocer J., Madrid-Costa D., Radhakrishnan H., et al. Changes in accommodation and ocular aberration with simultaneous vision multifocal contact lenses. *Eye Contact Lens* 2012; 38: 288–94. <https://doi.org/10.1097/ICL.0b013e3182654994>
45. Fedtke C., Ehrmann K., Thomas V., Bakaraju R.C. Peripheral refraction and aberration profiles with multifocal lenses. *Optom Vis Sci.* 2017; 94: 876–85. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001112>
46. Kang P., Fan Y., Oh K., et al. The Effect of multifocal soft contact lenses on peripheral refraction. *Optom. Vis. Sci.* 2013; 90: 658–66. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e3182990878>
47. Lopes-Ferreira D., Ribeiro C., Maia R., et al. Peripheral myopization using a dominant design multifocal contact lens. *J. Optom.* 2011; 4: 14–21. [https://dx.doi.org/10.1016%2FS1888-4296\(11\)70035-8](https://dx.doi.org/10.1016%2FS1888-4296(11)70035-8)
48. Ticak A., Walline J.J. Peripheral optics with bifocal soft and corneal reshaping contact lenses. *Optom. Vis. Sci.* 2013; 90 (1): 3–8. <https://dx.doi.org/10.1097/OPX.0b013e3182781868>
49. Ситка М.М., Бодрова С.Г., Поздеева Н.А. Эффективность различных способов оптической коррекции прогрессирующей миопии у детей и подростков на основе сравнительной оценки исследования аккомодации и длины глаза. *Офтальмология.* 2018; 15 (2S): 65–72. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2S-65-72>
50. Sitka M.M., Bodrova S.G., Pozdeyeva N.A. The Effectiveness of different optical correction methods in children and adolescents with progressive myopia based on a comparative evaluation of the accommodation and axial length of eyes. *Ophthalmology in Russia.* 2018; 15 (2S): 65–72 (in Russian). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2S-65-72>
51. Аветисов С.Э., Мягков А.В., Егорова А.В. Коррекция прогрессирующей миопии бифокальными контактными линзами с центральной зоной для дали: изменения аккомодации и передне-задней оси (предварительное сообщение). *Вестник офтальмологии.* 2019; 135(1): 42–6. <https://doi.org/10.17116/oftalma201913501142>
52. Avetisov S.E., Myagkov A.V., Egorova A.V. Correcting progressive myopia with bifocal contact lenses with central zone for distant vision: changes in accommodation and axial length (a preliminary report). *Vestnik oftalmologii.* 2019; 135 (1): 42–6 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/oftalma201913501142>
53. Ruiz-Pomeda A., Perez-Sanchez B., Valls I., et al. MiSight Assessment Study Spain (MASS). A 2-year randomized clinical trial. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2018; 256: 1011–21. <https://doi.org/10.1007/s00417-018-3906-z>
54. Aller T.A., Liu M., Wildsoet C.F. Myopia control with bifocal contact lenses: a randomized clinical trial. *Optom. Vis. Sci.* 2016; 93: 344–52. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000808>
55. Li S.M., Kang M.T., Wu S.S., et al. Studies using concentric ring bifocal and peripheral add multifocal contact lenses to slow myopia progression in school aged children: a meta-analysis. *Ophthalmic Physiol. Opt.* 2017; 37: 51–9. <https://doi.org/10.1111/opo.12332>
56. Sankaridurg P., Chen X., Naduvilath T., et al. Adverse events during 2 years of daily wear of silicone hydrogels in children. *Optom. Vis. Sci.* 2013; 90 (9): 961–9. <https://doi.org/10.1097/OPX.000000000000017>
57. Bullimore M.A., Sinnott L.T., Jones-Jordan L.A. The risk of microbial keratitis with overnight corneal reshaping lenses. *Optom. Vis. Sci.* 2013; 9: 937–44. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e31829cac92>
58. Berntsen D.A., Barr C.D., Mutti D.O., Zadnik K. Peripheral defocus and myopia progression in myopic children randomly assigned to wear single vision and progressive addition lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54 (8): 5761–70. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-11904>
59. Gwiazda J., Hyman L., Hussein M., et al. A randomized clinical trial of progressive addition lenses versus single vision lenses on the progression of myopia in children. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44 (4): 1492–500. <https://doi.org/10.1167/iovs.02-0816>
60. Tabernero J., Vazquez D., Seidemann A., Uittenweiler D., Schaeffel F. Effects of myopic spectacle correction and radial refractive gradient spectacles on peripheral refraction. *Vision research.* 2009; 49 (17): 2176–86. doi: 10.1016/j.visres.2009.06.008
61. Sankaridurg P., Donovan L., Varnas S., et al. Spectacle lenses designed to reduce progression of myopia: 12-month results. *Optom. Vis. Sci.* 2010; 87 (9): 631–41. <https://dx.doi.org/10.1097%2FOPX.0b013e3181ea19c7>
62. Kanda H., Oshika T., Hiraoka T., et al. Effect of spectacle lenses designed to reduce relative peripheral hyperopia on myopia progression in Japanese children: a 2-year multicenter randomized controlled trial. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2018; 62: 537–43. <https://doi.org/10.1007/s10384-018-0616-3>
63. Lam C.S.Y., Tang W.C., Tse D.Y., et al. Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) spectacle lenses slow myopia progression: a 2-year randomized clinical trial. *Br. J. Ophthalmol.* 2019; 0: 1–6. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-313739
64. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А., Проскурина О.В. и др. Периферический дефокус миопических глаз при коррекции перифокальными, монофокальными очками и мягкими контактными линзами. *Российский офтальмологический журнал.* 2018; 11 (4): 36–41. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-4-36-41>
65. Tarutta E.P., Tarasova N.A., Proskurina O.V., et al. Peripheral defocus of myopic eyes corrected with Perifocal-M glasses, monofocal glasses, and soft contact lenses. *Russian ophthalmological journal.* 2018; 11 (4): 36–41 (in Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-4-36-41>
66. Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Милаш С.В. и др. Индуцированный очками Perifocal-M периферический дефокус и прогрессирование миопии у детей. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2015; 2: 33–7.
67. Tarutta E.P., Proskurina O.V., Milash S.V., et al. Peripheral defocus induced by Perifocal-M spectacle and myopia progression in children. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya.* 2015; 2: 33–7 (in Russian).
68. Huang J., Wen D., Wang Q., et al. Efficacy comparison of 16 interventions for myopia control in children: a network meta-analysis. *Ophthalmology.* 2016; 123: 697–708. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.11.010>

Поступила: 11.06.2019

Переработана: 23.07.2019

Принята к печати: 07.10.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Сергей Викторович Милаш, научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники

Марина Викторовна Епишина, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники

Русудан Руслановна Толорая, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники

Для контактов: Сергей Викторович Милаш,

sergey_milash@yahoo.com

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-3553-9896>

Originally received: 11.06.2019

Final revision: 23.07.2019

Accepted: 07.10.2019

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Sergei V. Milash, researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics
Marina V. Epishina, Cand. of Med. Sci., researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Rusudan R. Toloraya, Cand. of Med. Sci., researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Contact information: Sergei V. Milash,

sergey_milash@yahoo.com

ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-3553-9896>



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-99-108>

Начальная меланома хориоидеи и псевдомеланомы: методы дифференциальной диагностики. Часть 1. Офтальмоскопия

Е.Б. Мякошина

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

Меланома хориоидеи (МХ) — злокачественная опухоль, склонная к раннему метастазированию. Ее клиническая картина полиморфна, вследствие чего она может симулировать множество заболеваний глазного дна, названных в литературе «псевдомеланомами». К ним относятся: невус хориоидеи, отграниченная гемангиома хориоидеи, меланоцитомы, метастатическая карцинома хориоидеи, врожденная гипертрофия ретинального пигментного эпителия, поздняя стадия возрастной макулярной дегенерации, очаговые ретинохориоидиты, организованное субретинальное кровоизлияние, гемангиомы сетчатки. Однако работы, посвященные сравнению клинических признаков всех перечисленных псевдомеланом с начальной МХ, малочисленны. В данной части обзора приведено описание офтальмоскопической картины начальной МХ и псевдомеланом.

Ключевые слова: начальная меланома хориоидеи; невус хориоидеи; отграниченная гемангиома хориоидеи; меланоцитома; метастатическая карцинома хориоидеи; врожденная гипертрофия ретинального пигментного эпителия; поздняя стадия возрастной макулярной дегенерации; задний очаговый ретинохориоидит; организованное субретинальное кровоизлияние; гемангиома сетчатки

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Мякошина Е.Б. Начальная меланома хориоидеи и псевдомеланомы: методы дифференциальной диагностики. Часть 1. Офтальмоскопия. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (4): 99–108. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-99-108

Small choroidal melanoma and pseudomelanomas: methods of differential diagnostics. Part 1. Ophthalmoscopy

Elena B. Myakoshina

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
myakoshina@mail.ru

Choroidal melanoma is a malignant tumor prone to early metastasis. Its clinical picture is polymorphic, as a result of which it can simulate many diseases of the fundus, which are referred to in the literature as pseudomelanomas. Among these are: choroidal nevus, localized choroidal hemangioma, melanocytomas, choroidal metastatic carcinoma, congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium, late stage of age-related macular degeneration, focal retinal choroiditis, organized subretinal hemorrhage, retinal hemangiomas. However, studies comparing the clinical signs of all listed pseudomelanomas and small choroidal melanoma are few. The first part of the review describes the ophthalmoscopic picture of the small choroidal melanoma and pseudomelanomas.

Keywords: small choroidal melanoma; choroidal nevus; circumscribed choroidal hemangioma; melanocytoma; choroidal metastatic carcinoma, congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium; late stage of age-related macular degeneration; posterior focal retinal choroiditis; organized subretinal hemorrhage; retinal hemangioma

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Myakoshina E.B. Small choroidal melanoma and pseudomelanomas: methods of differential diagnostics. Part 1. Ophthalmoscopy. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (4): 99–108 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-99-108

Меланома хориоидеи (МХ) — злокачественная опухоль органа зрения, впервые описанная Георгом Бартишем в 1583 г. Она является одной из самых частых внутриглазных опухолей (50–85 %) с заболеваемостью от 0,03 до 1,33 человека на 100 тыс. населения в год и диагностируется у людей трудоспособного возраста (63,7 %) [1, 2].

МХ — опухоль, склонная к метастазированию (12–55 %), при этом в начальной стадии заболевания метастатическая болезнь может развиваться в 15 % [3]. Рост опухоли на один миллиметр увеличивает риск метастазирования на 5 % [4]. Следовательно, выявление злокачественной опухоли на самых ранних этапах ее развития является актуальной задачей.

Существующие классификации позволяют разделить МХ по размеру для планирования тактики лечения больных [5]. Классификация опухолей по стадиям объединяет первичных пациентов со злокачественными новообразованиями одной и той же локализации в группы, однородные по клиническому течению болезни, прогнозу и подходу к лечению. В основу классификации по стадиям положена степень

распространенности новообразования к моменту установления диагноза. Учитываются размеры опухоли, характер вовлечения в процесс окружающих тканей, переход на соседние анатомические отделы, наличие или отсутствие регионарных и отдаленных метастазов (система TNM — аббревиатура от Tumor, Nodus, Metastasis) (ICD-0 C69.3, C69.4) [6].

Начальная МХ относится к стадии T1N0M0. Наиболее часто пациенты обращаются с далекозашедшими стадиями заболевания (22–63 %), реже вызывающими трудности в диагностике [1–9]. К сожалению, с начальной стадией новообразования больные приходят к врачу только в 5 % [5].

Чем же объясняются трудности раннего выявления злокачественного новообразования? Офтальмоскопически начальная МХ (рис. 1, А–В) представляет собой слегка проминирующий, чаще солитарный очаг, варьирующий по цвету от желтого (22,7 %) до аспидно-серого (68,6 %), различной формы (округлой или овальной) и пигментации (пигментированный — 66 %, слабопигментированный — 18,9 %, беспигментный — 15,1 %), с неровными нечеткими

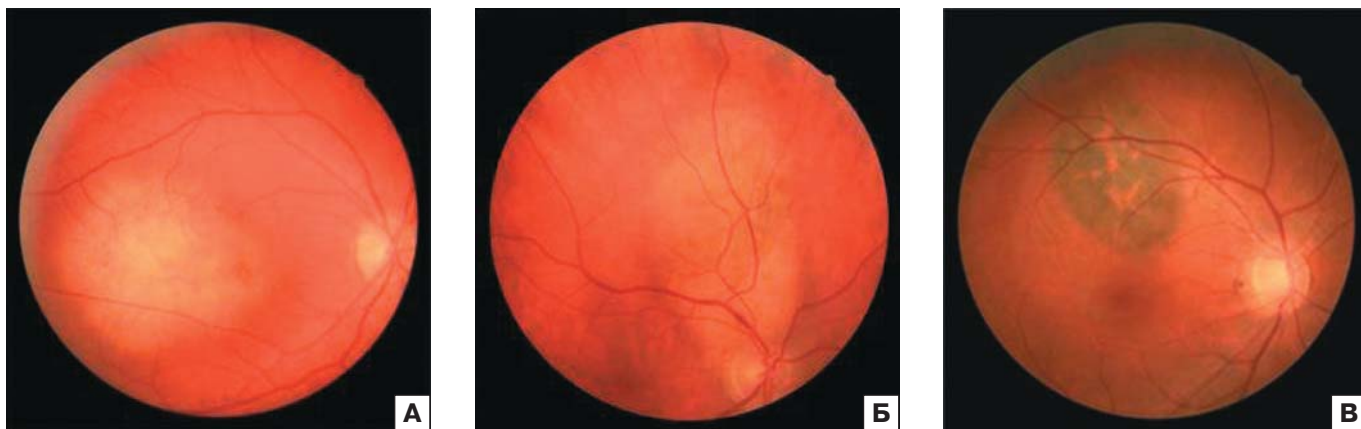


Рис. 1. Офтальмоскопическая картина беспигментной (А), слабопигментированной (Б) и пигментированной с оранжевым пигментом на поверхности (В) начальной меланомы хориоидеи (описание в тексте)

Fig. 1. Ophthalmoscopy of amelanotic (A), low pigmented (Б) and pigmented with orange pigment on surface (В) small choroidal melanoma (description in the text)

границами, с гладкой (65,1%) или неровной (34,9 %) поверхностью, оранжевым (30,6 %) или коричневым пигментом (в зависимости от пигментации), наличием друз (32,3 %) или субретинального экссудата (32 %) с преимущественно постэкваториальной локализацией (57 %) [1, 10–31].

Зачастую бессимптомное течение МХ, сопровождающееся лишь незначительным искажением формы предметов или метаморфопсиями и дефектами в поле зрения, а также полиморфность клинической картины начальной МХ вызывают затруднения в ее дифференциальной диагностике с другими очаговыми заболеваниями глазного дна, названными в литературе «псевдомеланомами» [1–87].

К наиболее часто встречающимся псевдомеланомам относят: 1) невус хориоидеи, 2) меланоцитому, 3) отграниченную гемангиому хориоидеи, 4) метастатическую карциному хориоидеи, 5) врожденную гипертрофию ретинального пигментного эпителия (РПЭ), 6) организованное субретинальное кровоиз-

лияние, 7) очаговый ретинохориоидит, 8) позднюю стадию возрастной макулярной дегенерации (ВМД), 9) гемангиому сетчатки (рис. 2–10, таблица).

Проблема псевдомеланом обсуждается в литературе еще с середины XX в., когда единственным методом лечения при подозрении на МХ являлось удаление глаза, а частота ошибочных энуклеаций достигала 19–20 % [27, 42].

Накопление клинического опыта и появление новых инструментальных методов обследования привело к уменьшению количества ошибочных энуклеаций, в настоящее время составляющих не более 1 % [43–48].

Тем не менее проблема дифференциальной диагностики начальной МХ и псевдомеланом до конца не решена.

Одной из псевдомеланом является *невус хориоидеи*, частота выявления которого составляет 1–10 % [17, 18] (рис. 2). Несмотря на то, что невус считается доброкачественным образованием, он может под-

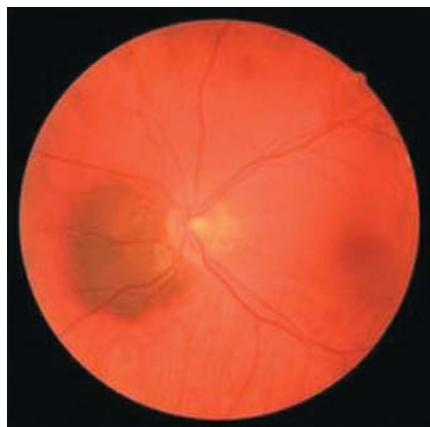


Рис. 2. Офтальмоскопическая картина невуса хориоидеи (описание в тексте)

Fig. 2. Ophthalmoscopy of choroidal nevus (description in the text)

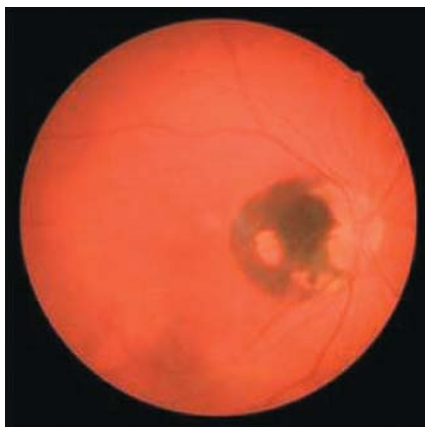


Рис. 3. Офтальмоскопическая картина меланоцитомы (описание в тексте)

Fig. 3. Ophthalmoscopy of melanocytoma (description in the text)

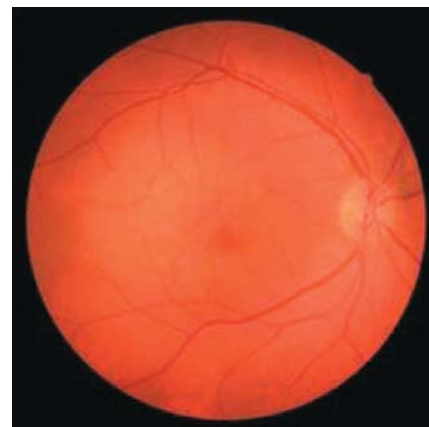


Рис. 4. Офтальмоскопическая картина отграниченной гемангиомы хориоидеи (описание в тексте)

Fig. 4. Ophthalmoscopy of circumscribe choroidal hemangioma (description in the text)

Таблица. Офтальмоскопические признаки начальной меланомы хориоидеи и псевдомеланом
Table. Ophthalmoscopic symptoms of small choroid melanoma and pseudomelanomas

Признак Symptom	Начальная меланома хориоидеи Small choro- idal melanoma	Неvus хориоидеи (прогрессирующий) Choroidal nevus (suspicious)	Меланоцитома Melanocytoma	Отграниченная гемангиома хориоидеи Circumscribe choroidal hemangioma	Метастатическая карцинома хориоидеи Metastatic choroidal carcinoma	ВГРПЭ Congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium	ОСК Organized subretinal hemorrhage	ОР Posterior granulomatous retinochoroi- ditis	Поздняя стадия ВМД Late stage AMD	Гемангиома сетчатки Retinal hemangioma
Цвет Color	Желтый, светло- и темно-серый, аспидный Yellow, light and dark gray, slate	Желтый, светло- и темно-серый, аспидный Yellow, light and dark gray, slate	Темно-серый, темно- коричневый, черный Dark gray, dark brown, black	Желтый, желтовато- серый, оранжевый Yellow, yellowish gray, orange	Желтый, кремовый, аспидный, темно- серый, оранжево- красный Yellow, cream, aspid, dark gray, orange red	Темно-серый Dark gray	Аспидно- серый, темно- коричневый Dark gray, dark brown	Серо-желтый, желтый Gray yellow, yellow	Серо-желтый, желтый, аспидный Gray yellow, yellow, aspid	Бледно- розовый, оранжево- красный, светло-серый, бело-серый Pale pink, orange red, light gray, white gray
Локализация Localization	Юкстапа- пиллярная, макулярная, парамакуляр- ная, средняя периферия Uxтарарпиллар, macular, paramacular, middle periphery	Юкстапапилляр- ная, макулярная, парамакулярная, средняя пери- ферия Uxтарарпиллар, macular, paramacular, middle periphery	Юкстапа- пиллярная, макулярная, парамакуляр- ная, средняя периферия Uxтарарпиллар, macular, paramacular, middle periphery	Юкстапапиллярная, макулярная, парамакулярная, средняя периферия Uxтарарпиллар, macular, paramacular, middle periphery	Юкстапапиллярная, макулярная, парамакулярная, средняя периферия Uxтарарпиллар, macular, paramacular, middle periphery	Средняя периферия Middle periphery	Юкстапа- пиллярная, макулярная, парамакуляр- ная, средняя периферия Uxтарарпиллар, macular, paramacular, middle periphery	Макулярная, парамакуляр- ная, средняя периферия Macular, middle periphery	Юкстапапил- лярная, маку- лярная, парама- кулярная Uxтарарпиллар, macular, paramacular	Юкстапа- пиллярная, макулярная, парамакуляр- ная, средняя периферия Uxтарарпиллар, macular, paramacular, middle periphery
Форма Form	Округлая, овальная Round, oval	Округлая, овальная Round, oval	Округлая, овальная Round, oval	Округлая, овальная Round, oval	Округлая, овальная Round, oval	Округлая, овальная Round, oval	Округлая, овальная, неправильная Round, oval, irregular	Округлая, овальная, неправильная Round, oval, irregular	Округлая, овальная, неправильная Round, oval, irregular	Округлая Round
Пигментация Pigmentation	Беспигмент- ная, пигмен- тированная, слабопигмен- тированная Amelanotic, pigmented, low pigmented	Беспигментная, пигментирован- ная, слабопиг- ментированная Amelanotic, pigmented, low pigmented	Пигментиро- ванная Pigmented	Беспигментная Amelanotic	Беспигментная, пигментированная, слабопигментиро- ванная Amelanotic, pigmented, low pigmented	Пигментированная Pigmented	Беспигмент- ная, пигментиро- ванная Amelanotic, pigmented	Беспигмент- тированная, слабопигмен- тированная Amelanotic, pigmented, low pigmented	Беспигментная Amelanotic	Беспигментная Amelanotic
Границы Border	Нечеткие Uneven	Нечеткие Uneven	Нечеткие, перистые Uneven, irregular	Нечеткие Uneven	Неровные, нечеткие Uneven, irregular	Четкие Clear	Четкие, нечеткие Clear, uneven	Нечеткие, четкие Uneven, regular	Нечеткие Uneven	Нечеткие, четкие Uneven, clear
Поверхность Surface	Гладкая, неровная Smooth, uneven	Гладкая, неровная Smooth, uneven	Неровная Uneven	Гладкая Smooth	Неровная Uneven	Гладкая Smooth	Гладкая, неровная Smooth, uneven	Неровная Uneven	Неровная Uneven	Гладкая Smooth
Твердый экссудат Solid exudate	—	—	—	+/-	—	—	—	+/-	+/-	+/-
Серозный экссудат Serous exudate	+	+	+	+	+	—	—	+/-	+	+
Оранжевый пигмент Orange pigment	+	+/-	—	+/-	+/-	—	—	—	—	—
Друзы Druzen	+	+	—	—	—	—	—	—	+	—

Примечание. ВГРПЭ — врожденная гипертрофия ретиального пигментного эпителия; ВМД — возрастная макулярная дегенерация; ОР — очаговый ретинохориоидит; ОСК — организованное субретинальное кровоизлияние; «+» — наличие признака; «—» — отсутствие признака.
Note. AMD — age related macular degeneration; «+» — presence of symptom; «—» — absence of symptom.

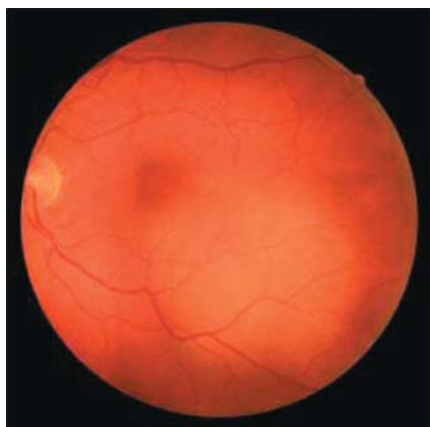


Рис. 5. Офтальмоскопическая картина метастатической карциномы хориоидеи (описание в тексте)

Fig. 5. Ophthalmoscopy of choroidal metastatic carcinoma (description in the text)



А

Рис. 6. Офтальмоскопическая картина врожденной гипертрофии ретинального пигментного эпителия с гомогенной пигментацией (А) и зонами депигментации в центральной области фокуса (Б) (описание в тексте)

Fig. 6. Ophthalmoscopy of congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium with homogeneous pigmentation (А) and depigmentation zones in the central area of focus (Б) (description in the text)



Б



Рис. 7. Офтальмоскопическая картина организованного субретинального кровоизлияния (описание в тексте)

Fig. 7. Ophthalmoscopy of organized subretinal hemorrhage (description in the text)



Рис. 8. Офтальмоскопическая картина заднего очагового ретинохориоидита (описание в тексте)

Fig. 8. Ophthalmoscopy of the posterior focal retinochoroiditis (description in the text)



Рис. 9. Офтальмоскопия поздней стадии возрастной макулярной дегенерации (описание в тексте)

Fig. 9. Ophthalmoscopy of late stage age-related macular degeneration (description in the text)



Рис. 10. Офтальмоскопическая картина капиллярной гемангиомы сетчатки (описание в тексте)

Fig. 10. Ophthalmoscopy of retinal hemangioma (description in the text)

вергаться злокачественной трансформации в меланому (1,6–10 %) [1, 14, 15, 19]. В этой связи является актуальным пожизненное наблюдение за невусами.

Причиной ошибочных диагнозов невуса и МХ является сходство офтальмоскопической картины, что объясняется единством происхождения обеих опухолей от клетки-родоначальника — меланоцита. Так, злокачественная опухоль развивается из меланобластов, меланоцитов и невусных клеток вследствие их злокачественной трансформации. Клинически невусы хориоидеи (особенно «подозрительные») так же, как и МХ, проявляются проминирующим (в редких случаях достигающим 3 мм) очагом в постэкваториальной зоне аспидного или светлосерого цвета, а при прогрессии — с зеленоватым оттенком, диаметром 0,5–4,5 мм, с четкими или нечеткими перистыми границами, неровной поверхностью, с оранжевым пигментом. Зачастую выявляют экссудативные изменения в прилежащей сетчатке, поражение РПЭ (компрессию, дегенерацию, облитерацию хориокапилляров с формированием друз, серозную отслойку РПЭ), вызывающие снижение зрения и появление дефектов в поле зрения [12–23, 32].

Атипичное клиническое течение невусов (беспигментный невус, невус с наличием окружающего желтоватого ободка) также затрудняет их диагностику [12, 37].

Сказанное выше объясняет тот факт, что, с одной стороны, невус часто принимают за начальную опухоль, а с другой, наоборот, считая меланому невусом хориоидеи, офтальмологи часто оставляют пациента на продолжительное время без наблюдения и упускают сроки для проведения эффективного органосохранного лечения [6–37].

Одной из псевдомеланом является *меланоцитома*. Термин «меланоцитома» впервые предложили L. Zimmerman и L. Garron для описания редко прогрессирующего доброкачественного очага [27, 38]. Офтальмоскопически меланоцитома представляет собой густопигментированный темно-коричневый или черный проминирующий фокус, расположенный папиллярно, юкстапапиллярно или на средней периферии, с неровными нечеткими перистыми границами, неровной поверхностью (рис. 3). В очень редких случаях меланоцитома бывает беспигментной. Меланоцитома может распространяться за пределы края диска зрительного нерва (ДЗН) и вовлекать прилежащую хориоидею (54 %) и сетчатку (30–85 %) [38–42].

Течение меланоцитомы, как правило, бессимптомное, но может осложняться снижением зрительных функций (24 %), расширением слепого пятна из-за сдавления аксонов ДЗН, ишемической оптической нейропатией, нейроретинитом, юкстапапиллярной хориоидальной неоваскуляризацией, отеком ДЗН (25 %) и сетчатки (14–16 %), ретинальными кровоизлияниями (5 %), отсевами в стекловидное тело с миграцией пигментных клеток в передний сегмент глаза (4 %), окклюзией центральной вены сетчатки (3 %), спонтанным некрозом, приводящим к вторичной неоваскулярной глаукоме, что сходно со злокачественной опухолью [38–42].

Меланоцитому называют, с одной стороны, доброкачественным гиганто-клеточным невусом, а с другой — «пигментированной гамармой со злокачественным потенциалом». По данным литературы, так же, как и при меланоме, средний возраст манифестации меланоцитомы — 50 лет с более частым поражением женщин (62 %) и преимущественно монокулярной локализацией (99 %) [38]. Однако меланоцитома может встречаться и в детском возрасте, преимущественно на средней периферии [42].

Описаны случаи роста меланоцитомы: увеличение проминенции (15 %) с наличием узлового очага, наличие собственной васкуляризации [66]. Отдаленные результаты показали, что увеличение размера меланоцитомы с ее злокачественной трансформацией (2 %) происходит через 5 лет наблюдения в 11–14 % случаев, через 10 лет — в 32–57 % [38–42].

Сложности дифференциальной диагностики МХ и меланоцитомы заключаются в том, что при наличии пигментированной опухоли ДЗН всегда стоит вопрос о ее злокачественности. С одной стороны, частота поражения ДЗН меланомой составляет всего 5–7 %, а с другой — юкстапапиллярная локализация МХ является риском для инвазии опухоли зрительного нерва [43].

Гемангиома хориоидеи — доброкачественная гамартома, манифестирующая во второй — четвертой декадах жизни и выявляющаяся одинаково часто у мужчин и женщин. Гемангиома хориоидеи чаще представлена в виде отграниченного новообразования, клинически часто имеющего сходство с беспигментной МХ [45, 46], реже — в виде диффузной формы, которая, как правило, сочетается с синдромом Стерджа — Вебера [44].

Офтальмоскопически отграниченная гемангиома представляет собой розовый, желтовато-серый или оранжевый очаг постэкваториальной локализации с неровными нечеткими границами, округлой или овальной формы, с наличием бледных или пигментированных очагов в прилежащем РПЭ и микрокист или крупных полостей в нейроэпителии. В толще образования под сетчаткой определяются множественные сосуды (рис. 4).

Гемангиома хориоидеи достаточно часто протекает бессимптомно, однако возможен рост гамартommy с развитием вторичной экссудативной отслойки сетчатки, сходный с прогрессией злокачественной опухоли [45, 46].

Метастатическая карцинома хориоидеи — внутриглазная опухоль, впервые описанная М. Perl в 1872 г. и позже тщательно изученная А. Lemoine, J. McLeod в 1936 г. и S. Duke-Elder в 1940 г., характеризующаяся как солитарным (71 %), так и мультифокальным (29 %) поражением, монокулярные формы выявляют в 76 % случаев, бинокулярные — в 4,4–31 %. Чаще метастазы встречаются у женщин (67 %) [48, 50, 51].

Первичные очаги опухоли могут локализоваться в молочной железе (47 %), легких (21 %), желудочно-кишечном тракте (4 %), почках (2 %), коже (2 %) или простате (2 %). Внутриглазную локализацию метастазов отмечали у 34,8 % пациентов, умерших от лейкемии, у 23 % — от лимфомы, у 5,1 % — от карциномы [47–58].

Частота вторичного поражения органа зрения, по мнению R. Bloch, S. Gartner [59] и B. Eliassi-Rad и соавт. [57], составляет 12–12,6 % и имеет тенденцию к росту в последние годы, что связывают с увеличением продолжительности жизни пациентов из-за появления новых методов выявления и лечения злокачественных новообразований.

При возникновении метастазов в хориоидею возможно наличие неспецифических жалоб на снижение остроты зрения, но в 10 % какие-либо субъективные жалобы отсутствуют, их выявляют случайно при осмотре, как и при МХ.

При метастатических карциномах хориоидеи в преобладающем числе случаев так же, как и при МХ, выявляют солитарное (71 %) и монокулярное (76 %) поражение. Локализация очага при метастазе постэкваториальная в 90 % случаев, что встречаются и в случае МХ (57 %). Диагноз «внутриглазной метастаз» может быть первым проявлением метастатической болезни без выявления первичного очага, что отмечают в 34–46 % случаев [47–59].

В связи с полиморфностью клинической картины МХ она может быть сходна с проявлениями метастатических карцином, развивающихся в оболочках глаза из разных первичных очагов. Так, из рака молочной железы на глазном дне выявляют диффузный, быстро растущий, проминирующий очаг кремового или бледно-желтого цвета, с пигментированными гранулами на поверхности, над опухолью диагностируют вторичную распространенную отслойку сетчатки (рис. 5), что может быть и при беспигментной форме меланомы. Из меланомы кожи отмечают темно-серый или коричневый оттенок очага, сходный с пигментированной формой МХ, из рака легкого, кишечника — двугорбую или трехгорбую форму метастаза с кровоизлияниями на поверхности опухоли или гемофтальмом, встречающихся также при диффузной форме МХ.

Врожденная гипертрофия РПЭ (ВГРПЭ) — порок развития, клиническая картина которого может быть сходна с пигментированной формой МХ.

Проблема дифференциальной диагностики этих двух заболеваний обсуждается еще с 1956 г., когда А. Reese и I. Jones назвали ее «доброкачественной меланомой РПЭ» [60]. Позже, в 1974 г., более тщательно изучив ее, Н. Buettner впервые ввел термин «врожденная гипертрофия РПЭ», или «дистрофия по типу медвежьих следов» [61].

Клинически гипертрофия представляет собой густопигментированный темно-серый фокус, расположенный в разных зонах глазного дна (но преимущественно в экваториальной — 45 %) (рис. 6 А). Ее размеры варьируют от 1 мм до квадранта глазного дна. При этом наблюдают минимальную проминенцию, четко очерченные контуры, наличие внутриочаговых пигментированных (88 %) или беспигментных (12 %) фокусов в виде лакун (рис. 6 Б), встречаемых в 1,5–43 % случаев, и беспигментное кольцо (75 %) по периферии. ВГРПЭ склонны к постепенному расширению (в 43 %) на 10 мкм в месяц.

ВГРПЭ может проявляться в виде солитарного или мультифокального поражения и часто ассоциируется с синдромом Гарднера [60–64].

Трудности дифференциальной диагностики МХ и гипертрофии РПЭ заключаются в том, что наличие солитарного пигментированного серо-черного очага в экваториальной зоне не всегда дает уверенность в его доброкачественном происхождении. Кроме того, некоторые авторы наблюдали ее злокачественную трансформацию в аденокарциному [63].

Причинами появления *субретиальных кровоизлияний* являются повышение артериального давления, сахарный диабет, ВМД и др. [66, 67]. Клиническая картина свежих кровоизлияний, проявляющихся фокусами ярко-красного цвета с четкими или нечеткими границами, расположенных интра- или субретиально, не вызывает сомнений в диагнозе [66]. Большой интерес в дифференциально-диагностическом отношении вызывают «старые» (организованные) кровоизлияния.

Офтальмоскопически организованное субретиальное кровоизлияние проявляется в виде проминирующего аспидно-серого или темно-коричневого очага с неровными границами, неровной поверхностью, с наличием пигментных гранул. Кровоизлияние может быть расположено в различных отделах глазного дна [65–68] (рис. 7).

Ретинохориоидиты — группа заболеваний воспалительного генеза, развивающихся в сосудистой и сетчатой оболочке. Одной из форм проявления воспалительного процесса заднего полюса глаза является формирование одиночной гранулемы. Причины ее появления разнообразны: саркоидоз, туберкулез, токсокароз и др. [69–75]. Трудности в дифференциальной диагностике опухоли и воспаления возникают при воспалительном процессе с отсутствием шварт и клеточной взвеси в стекловидном теле. В литературе встречается описание такой нозологии, как солитарный идиопатический хориоидит, характеризующийся наличием желто-серого фокуса с нечеткими неровными границами, гладкой поверхностью, ретинальным отеком, без вовлечения переднего отрезка и стекловидного тела (рис. 8), симулирующий по клинической картине начальную МХ [78].

Наиболее частой клинической формой токсоплазмозного поражения является очаговый ретинохориоидит, локализующийся в центральной зоне глазного дна [70]. Клинически центральный токсоплазмозный ретинохориоидит проявляется образованием округлой формы рыхлого проминирующего очага серо-желтого или зеленоватого цвета, окруженного перифокальным отеком и нередко геморрагиями [70].

По данным Ocular Oncology Service, из 400 больных, обратившихся с диагнозом «уvealная меланома», в 6 (1,5 %) случаях выявлен задний склерит [76].

В настоящее время существует мнение, что склерит может быть первым симптомом развития МХ. Е. Уар и соавт. [28] описали три случая появления заднего склерита как первого признака развивающейся увеальной меланомы и, что интересно, отмечали частичный эффект при лечении кортикостероидными препаратами. S. Bhagat и соавт. [77] доложили случай развития склерита и склерального некроза при МХ. Возможность сочетанного с опухолью воспалительного поражения дополнительно усугу-

бляет трудности дифференциальной диагностики двух заболеваний.

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — это прогрессирующее двустороннее заболевание макулярной зоны, наблюдающееся в 30 % случаев у лиц старше 70 лет [79]. Оно обусловлено нарушением гемодинамики в сосудистой оболочке глаза, приводящим к изменению трофики и дегенеративным изменениям РПЭ и мембраны Бруха. На ранних этапах заболевания формируются друзы, на более поздних происходит врастание из хориоидеи под сетчатку или ПЭ через повреждения в мембране Бруха новообразованных патологических сосудов, служащих источником отека и кровоизлияний в макулярной области. Процесс завершается разрастанием рубцовой ткани под сетчаткой и гибелью нейроретиниального эпителия [79–85].

Офтальмоскопически поздняя стадия ВМД (неоваскулярная макулопатия) проявляется проминирующим очагом серо-желтого цвета с нечеткими контурами, наличием свежих и/или организованных кровоизлияний, субретинального экссудата, перифокального скопления твердого экссудата в форме *circinata*. Однако зачастую в центральной зоне глазного дна диагностируют проминирующий аспидный очаг с неровными, нечеткими границами, с наличием серозного субретинального экссудата (рис. 9), что может вызывать трудности в дифференциальной диагностике ВМД с начальной МХ макулярной локализации [79–85].

Атипичные периферические формы ВМД (6,5 %) также могут быть ошибочно приняты за беспигментную меланому, локализирующуюся в экваториальной и презекваториальной зонах [31]. Трудности дифференциальной диагностики заключаются также в том, что в редких случаях на поверхности меланом также могут формироваться неоваскулярные мембраны, появляться кровоизлияния.

Капиллярная гемангиома сетчатки — редкая сосудистая солитарная гамартома, изолированная или являющаяся симптомом болезни Гиппеля — Линдау (60 %) [86]. Существуют экзофитная и эндофитная формы гемангиомы сетчатки. При эндофитной форме на периферии глазного дна выявляют бледно-розовый, оранжево-красный, светло-серый округлый очаг в капиллярном ложе между артериолой и венулой, с четкими границами, ассоциированный с дилатацией и извитостью приводящей артерии и дренирующей веной, соответствующей месту артериовенозного шунтирования и, как правило, не представляющий диагностических трудностей (рис. 10).

Экзофитная гемангиома развивается в наружных слоях сетчатки. Она характеризуется юкстапапиллярным слабо проминирующим фокусом с нечеткими границами, сопровождающимся отеком, экссудативной отслойкой сетчатки, кровоизлияниями, твердым экссудатом, расположенным концентрично очагу или в макуле, отеком макулы с вторичным формированием эпиретинальной мем-

браны. Экзофитная форма капиллярной гемангиомы сетчатки имеет бело-серый цвет, отсутствуют питающие сосуды, что затрудняет ее дифференциальную диагностику с МХ [86–88].

Таким образом, начальная МХ полиморфна по своей клинической картине и может имитировать многие проминирующие заболевания глазного дна, названные в литературе псевдомеланомы. Из них наиболее часто встречаются невусы хориоидеи, меланоцитома, ВГРПЭ, отграниченная гемангиома хориоидеи, метастатическая карцинома хориоидеи, поздняя стадия ВМД, очаговые ретинохориоидиты, гемангиома сетчатки. Проблема их дифференциальной диагностики до конца не решена и в настоящее время.

Литература/References

1. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. Москва: Медицина; 2002.
2. Singh A.D., Bergman L., Seregard S. Uveal melanoma: epidemiologic aspects. *Ophthalmol. Clin. North. Am.* 2005; 18: 75–84. doi: 10.1007/978-3-642-54255-8_6
3. Shields C.L., Furuta M., Thangappan A., et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Archives of Ophthalmology*. 2009; 127 (8): 989–98. doi: 10.1001/archophthol.2009.208
4. Shields C.L., Shields J.A., Kiratli H., De Potter P., Cater J.R. Risk factors for growth and metastasis of small choroidal melanocytic lesion. *Ophthalmol.* 1995; 102: 1351–61.
5. Kujala E., Kivelä T. Tumor, node, metastasis classification of malignant ciliary body and choroidal melanoma evaluation of the 6th edition and future directions. *Ophthalmol.* 2005; 112: 1135–44. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.11.063
6. International Union against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumors, 8th ed. Amin M.B., Edge S.B., Byrd D.R., eds. Switzerland: Springer; 2017.
7. Шулдс Д.А., Шулдс К.А. Внутриглазные опухоли. Атлас и справочник. Москва: Издательство Панфилова; 2018.
8. Shields J.A., Shields C.A. Intraocular tumors. Atlas and reference. Moscow: Izdatel'stvo Panfilova; 2018 (in Russian).
9. Margo C.E. The Collaborative Ocular Melanoma Study: An Overview. *Cancer Control*. 2004; 11 (5): 304–9.
10. Subira O., Brosa H., Lorenzo D., Caminal J.M. Choroidal nevus or melanoma? Choroidal neovascularisation as a confounder in choroidal nevus. *Journal francais d'ophtalmologie*. 2017. 40 (6): 531–4.
11. Зиангирова Г.Г., Лихванцева В.Г. Опухоли сосудистого тракта глаза. Москва: ООО «Последнее слово»; 2003.
12. Ziangurova G.G., Likhvantseva V.G. Tumor of vascular tract of eyes. Moscow: ООО "Last word"; 2003 (in Russian).
13. Kashyap S., Meel R., Singh L., Singh M. Uveal melanoma. *Semin. Diagn. Pathol.* 2016; 33 (3): 141–7. doi: 10.1053/j.semdp.2015.10.005
14. Lee D.S., Anderson S.F., Perez E.M., Townsend J.C. Amelanotic choroidal nevus and melanoma: cytology, tumor size and pigmentation as prognostic indicators. *Optom. Vis. Sci.* 2001; 78 (7): 483–91.
15. Char D.H., Hogan M.J. Management of small elevated pigmented choroidal lesions. *Br. J. Ophthalmology*. 1977; 61 (1): 54–8. doi:10.1136/bjo.61.1.54
16. Shields C.L., Furuta M., Berman E.L., et al. Choroidal nevus transformation into melanoma: Analysis of 2514 Consecutive Cases. *Arch. Ophthalmol.* 2009; 127 (8): 981–7. doi:10.1001/archophthol.2009.151
17. Augsburger J.J., Schroeder R.P., Territo C., Gamel J.W., Shields J.A. Clinical parameters predictive of enlargement of melanocytic choroidal lesions. *Br. J. Ophthalmol.* 1989; 73: 911. doi:10.1136/bjo.73.11.911
18. Augsburger J.J. Differential diagnosis of choroidal neoplasm. *Oncology (Williston Park)*. 1991; 5(2): 87–96.
19. Silva A.M., Fonseca M.C., Proença R. Amelanotic and pigmented uveal melanoma. *JAMA Ophthalmology*. 2018; 136 (7): e181114. doi: 10.1001/jamaophthol.2018.1114
20. Sumich P., Mitchell P., Wang J.J. Choroidal nevi in a white population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch. Ophthalmol.* 1998; 116 (5): 645–50.
21. Barker-Griffith A.E., McDonald P.R., Green W.R. Malignant melanoma

- arising in a choroidal magnacellular nevus (melanocytoma). *Can. J. Ophthalmol.* 1976; 11: 140–6.
20. *Chang M., Zimmerman L.E., McLean I.* The persisting pseudomelanoma problem. *Arch. Ophthalmol.* 1984; 102 (5): 726–7.
21. *De-Laey J.J.* Diagnosis and differential diagnosis of malignant melanomas of the choroids. *Bull. Soc. Belge Ophthalmol.* 1993; 248: 6–10.
22. *Ferry A.P.* Lesions mistaken for malignant melanoma of the posterior uvea: a clinicopathological analysis of 100 cases with ophthalmoscopically visible lesions. *Arch. Ophthalmol.* 1964; 72: 463–9. doi:10.1001/archoph.1964.00970020463004
23. *Gass J.D.M.* Differential Diagnosis of intraocular tumors. Stereoscopic presentation, suspected melanoma, and the diagnosis of neurilemma. Louis: CV Mosby; 1974.
24. *Demirci H., Shields C.L., Honavar S.G., Shields J.A., Bardenstein D.S.* Long-term follow-up of giant nodular posterior scleritis simulation choroidal melanoma. *Arch. Ophthalmol.* 2000; 118 (9): 1290–2.
25. *Gündüz K., Shields C.L., Shields J.A., Schubert H.* Presumed choroidal granuloma with vitreous hemorrhage resembling choroidal melanoma. *Ophthalmic. Surg. Lasers.* 1998; 29 (5): 422–5.
26. *Shields J.A., Mashayekhi A., Ra S., Shields C.L.* Pseudomelanomas of the posterior uveal tract: The 2006 Taylor R. Smith Lecture. *Retina.* 2005; 25 (6): 767–71.
27. *Zimmerman L.E.G.* Melanocytes, melanocytic nevi, and melanocytoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1965; 4: 11–41.
28. *Yap E.Y., Robertson D.M., Buettner H.* Scleritis as an initial manifestation of choroidal malignant melanoma. *Ophthalmology.* 1992; 99: 1693M7. doi: 10.1016/S0161-6420(92)31744-0
29. *Shields J.A., Zimmerman L.E.* Lesions simulating malignant melanoma of the posterior uvea. *Arch. Ophthalmol.* 1973; 89: 466–71. doi:10.1001/archoph.1973.01000040468004
30. *Stoffelns B.M., Schöpfer K., Kramann C.* Pseudomelanomas of the choroid. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2007; 224 (4): 274–8. doi: 10.1055/s-2006-927399
31. *Rennie I.G.* Things that go bump in the light. The differential diagnosis of posterior uveal melanomas. *Eye.* 2002; 16: 325–46. doi: 10.1038/sj.eye.6700117
32. *Саакян С.В., Юровская Н.Н., Рябина М.В., Мякошина Е.Б.* Возможность современных методов исследования в диагностике опухолеассоциированной эпителиопатии сетчатки при начальной меланоме и невусах хориоидеи парамаккулярной локализации. *Офтальмохирургия.* 2007; 1: 48–53.
33. *Saakyan S.V., Yurovskaya N.N., Ryabina M.V., Myakoshina E.B.* The possibilities of modern research methods in the diagnosis of tumor of the retina epitheliopathy the small choroidal melanoma and nevi paramacular localization. *Ophthalmosurgery.* 2007; 1: 48–53 (in Russian).
34. *Callanan D.G., Lewis M.L., Byrne S.F., Gass J.D.* Choroidal neovascularization associated with choroidal nevi. *Arch. Ophthalmol.* 1993; 111: 789–94.
35. *Shields J.A., Rodrigues M.M., Sarin L.K., Tasman W.S., Annesley W.H. Jr.* Lipofuscin pigment over benign and malignant choroidal tumors. *Trans. Sect. Ophthalmol. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1976; 81 (3): 871–81.
36. *Madison Slusher M., Weaver R.G.* Presumed choroidal naevi and sensory retinal detachment. *Br. J. Ophthalmol.* 1977; 61: 414–6. doi:10.1136/bjo.61.6.414
37. *Hashmi F., Rojanaporn D., Kaliki S., Shields C.* Orange pigment sediment overlying small choroidal melanoma archives of ophthalmology. 2012; 130 (7): 937–9. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.1907doi:10.1016/0002-9394(73)90162-1
38. *Fournier G.A., Albert D.M., Wagoner M.D.* Choroidal halo nevus occurring in a patient with vitiligo. *Surv. Ophthalmol.* 1984; 28: 671–2. doi:10.1016/0039-6257(84)90188-7
39. *Zimmerman L.E.G., Garron L.K.* Melanocytoma of the optic disc. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1962; 2: 431–40.
40. *Lauritzen K., Augsburger J.J., Timmes J.* Vitreous seeding associated with melanocytoma of the optic disc. *Retina.* 1990; 10: 60–2.
41. *Garcia-Arumi J., Salvador F., Corcostegui B., Mateo C.* Neuroretinitis associated with melanocytoma of the optic disk. *Retina.* 1994; 14: 173–6.
42. *Baartman B., Ahmad B., Srivastava S., Jones S., Arun Singh A.* Melanocytoma or juxtapapillary melanoma? *Retinal Cases Brief Reports.* 2019; 13 (1): 15–7. doi: 10.1097/ICB.0000000000000520
43. *Lehman L.J., Hohberger G.G., Buettner H., Campbell R.J.* Necrotic Melanocytoma of the Choroid in a 2-year-old Child. *Journal of Pediatric Ophthalmology and Strabismus.* 1997; 34 (1): 40–3. doi: https://doi.org/10.3928/0191-3913-19970101-09
44. *Lindegard J., Isager P., Prause J. U., Heegaard S.* Optic nerve invasion of uveal melanoma: clinical characteristics and metastatic pattern. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006; 47: 3268–75. doi: 10.1167/iov.05-1435
45. *Tripathy K., Das A., Subhadarshani S.* Sturge-Weber syndrome with choroidal hemangioma. *Indian Dermatol. Online J.* 2017; 8 (3): 225–6. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_148_16
46. *Anand R., Augsburger J.J., Shields J.A.* Circumscribed choroidal hemangiomas. *Arch. Ophthalmol.* 1989; 107: 1338–42. doi:10.1001/archoph.1989.01070020408045
47. *Wolter J.R., Schut A.L., Martonyi C.L.* Hemangioma-like clinical appearance of collar-button melanoma caused by the strangulation effect of Bruch's membrane. *Am. J. Ophthalmol.* 1973; 76: 730. doi:10.1016/0002-9394(73)90569-2
48. *Weiss L.* Analysis of the incidence of intraocular metastasis. *Br. J. Ophthalmol.* 1993; 77: 149–51. doi:10.1136/bjo.77.3.149
49. *Perl M.* Contribution to pathology of tumours. *Virchow's Arch. Pathol. Anat.* 1872; 56: 445–8.
50. *Ferry A.P.* Lesions mistaken for malignant melanoma of the posterior uvea: a clinicopathological analysis of 100 cases with ophthalmologically visible lesions. *Arch. Ophthalmol.* 1964; 72: 463–9.
51. *Duke Elder W.S.* Textbook of Ophthalmology. St. Louis, Mosby; 1941.
52. *Lemoine A.N., McLeod J.* Bilateral metastatic carcinoma of the choroid. Successful Roentgen Treatment of the Eye. *Arch. of Ophthalmol.* 1936; 16: 804. doi:10.1001/archoph.1936.00840230084006
53. *Гришина Е.Е.* Метастатическое поражение органа зрения. Клиническая офтальмология. Российский медицинский журнал. 2001; 2 (1): 43–8.
54. *Grishina E.E.* Metastatic lesions of the eye. *Clinical Ophthalmology. Russian Medical Journal.* 2001; 2 (1): 43–8 (in Russian).
55. *Albert D.M., Rubenstein R.A., Scheie H.G.* Tumor metastasis to the eye. I. Incidence in 213 adult patients with generalized malignancy. *Am. J. Ophthalmol.* 1967; 63: 723–6.
56. *Grevén C.M., Slusher M.M., Stanton C., Yeatts R.P.* Cutaneous malignant melanoma metastatic to the choroid. *Arch. Ophthalmol.* 1991; 109: 547–9. doi:10.1001/archoph.1991.01080040115041
57. *Nelson C.C., Hertzberg B.S., Klintworth G.K.* A histopathologic study of 716 unselected eyes in patients with cancer at the time of death. *Am. J. Ophthalmol.* 1983; 95: 788–93.
58. *Demirci H., Shields C.L., Chao A.N., Shields J.A.* Uveal metastasis from breast cancer in 264 patients. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 136: 264M71. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394(03)00192-2
59. *Eliassi-Rad B., Albert D.M., Green W.R.* Frequency of ocular metastases in patients dying of cancer in eye bank populations. *Br. J. Ophthalmol.* 1996; 80: 125–8. doi:10.1136/bjo.80.2.125
60. *Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Юровская Н.Н., Рябина М.В.* Метастатическая карцинома хориоидеи: два клинических случая. *Вестник офтальмологии.* 2013; 2: 58–62.
61. *Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Yurovskaya N.N., Ryabina M.V.* Metastatic carcinoma of the choroid: two clinical cases. *Vestnik oftalmologii.* 2013; 2: 58–62 (in Russian).
62. *Bloch R.S., Gartner S.* The incidence of ocular metastatic carcinoma. *Arch. Ophthalmol.* 1971; 85: 673–5. doi:10.1001/archoph.1971.00990050675005
63. *Reese A.B., Jones I.S.* Benign melanomas of the retinal pigment epithelium. *Am. J. Ophthalmol.* 1956; 42: 207–12.
64. *Buettner H.* Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium (RPE). A non-tumorous lesion. *Mod. Prob. Ophthalmol.* 1974; 12: 528–35.
65. *Blair N.P., Trempe C.L.* Hypertrophy of the retinal pigment epithelium associated with Gardner's syndrome. *Am. J. Ophthalmol.* 1980; 90: 661–7. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394(14)75133-5
66. *Shields J.A., Shields C.L., Eagle Jr R.C., Singh A.D.* Adenocarcinoma arising from congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Arch. Ophthalmol.* 2001; 119: 597–602.
67. *Boldrey E.E., Schwartz A.* Enlargement of congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Am. J. Ophthalmol.* 1982; 94: 64–6. doi: http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394(82)90192-1
68. *Kiratli H.* Persistent intrascleritis hemorrhage simulating choroidal melanoma. *Jpn. J. of Ophthalmology.* 2002; 46 (2): 222–5. doi: 10.1016/S0021-5155(01)00502-0
69. *Desjardins L., Gerber S., Berges O., et al.* Spontaneous subretinal isolated hematomas or associated with macular degeneration: A retrospective review of 95 cases. *Journal Français d'Ophthalmologie.* 2009; 32 (9): 621–8.
70. *Shields J.A., Shields C.L.* Subretinal hemorrhage from a retinal arterial

- macroaneurysm simulating a choroidal melanoma. *Ophthalmic. Surg. Lasers.* 2001; 32 (1): 86–7.
68. *Shields C.L., Salazar P.F., Mashayekhi A., Shields J.A.* Peripheral exudative hemorrhagic chorioretinopathy (PEHCR) simulating choroidal melanoma in 173 eyes. *Ophthalmology.* 2009; 116: 529–35. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.10.015>
 69. *Катаргина Л.А., Хватова А.В.* Эндогенные увеиты у детей и подростков. Москва: Медицина; 2000.
Katargina L.A., Khvatova A.V. Endogenous uveitis in children and adolescents. Moscow: Meditsina; 2000 (in Russian).
 70. *Кацнельсон Л.А., Танковский В.Э.* Увеиты (клиника, лечение). Москва: 4-й филиал Воениздата; 1998.
Katsnel'son L.A., Tankovskiy V.E. Uveitis (clinic, treatment). Moscow: 4th branch Voenizdat; 1998. (in Russian).
 71. *Ament C.S., Young L.H.* Ocular manifestation of helminthic infections: onchocerciasis, cysticercosis, toxocariasis and diffuse unilateral subacute neuroretinitis. *Int. Ophthalmol. Clin.* 2006; 46: 1–10.
 72. *Baumal C.R., Levin A.V., Read S.E.* Cytomegalovirus retinitis in immunosuppressed children. *Am. J. Ophthalmol.* 1999; 127 (5): 550–8. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394\(99\)00031-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394(99)00031-8)
 73. *Bonfioli A.A., Orefice F.* Toxoplasmosis. *Semin. Ophthalmol.* 2005; 20 (3): 129–41. doi: [10.1080/08820530500231961](https://doi.org/10.1080/08820530500231961)
 74. *Gass J.D.M.* Vitelliginous chorioretinitis. *Arch. Ophthalmol.* 1981; 99: 1778–87.
 75. *Lodhi S.A., Saifuddin K., Devulapally S.* Inflammatory choroidal neovascular membrane after healed tuberculous choroidal granuloma. *GMS Ophthalmol Cases.* 2017; 7: doc 06. doi: [10.3205/oc000057](https://doi.org/10.3205/oc000057)
 76. *Shields J.A., Augsburger J.J., Brown G.C., Stephens R.F.* The differential diagnosis of posterior uveal melanoma. *Ophthalmology.* 1980; 87 (6): 518–22.
 77. *Bhagat S., Ramaesh K., Wharton S.B., Dhillon B.* Spontaneous acute scleritis and scleral necrosis in choroidal malignant melanoma. *Eye.* 1999; 13: 793–5. doi: [10.1038/eye.1999.233](https://doi.org/10.1038/eye.1999.233)
 78. *Shields J.A., Shields C.L., Demirci H., Hanovar S.* Solitary idiopathic choroiditis: the Richard B. Weaver lecture. *Arch. Ophthalmol.* 2002; 120: 311–9.
 79. *Haab O.* Erkrankungen der Macula lutea. *Zentralblatt Augenheilkd.* 1985; 9: 384–91.
 80. Age-Related Eye Disease Study Research Group: The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs. Age-Related Eye Disease Study Report No 6. *Am. J. Ophthalmol.* 2001; 132: 668–81.
 81. *Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л.* Возрастная макулярная дегенерация. Москва: Апрель; 2013.
Bikbov M.M., Fayzrahmanov R.R., Yarmukhametova A.L. Age-related macular degeneration. Moscow: April; 2013 (in Russian).
 82. *Нероев В.В.* Российское наблюдательное эпидемиологическое неинтервенционное исследование пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации. *Российский офтальмологический журнал.* 2011; 4 (2): 3–7.
Nerov V.V. Russian observational epidemiological non-interventional study of patients with wet age-related macular degeneration. *Russian ophthalmological journal.* 2011; 4 (2): 3–7 (in Russian).
 83. *Mitchell P., Liew G., Gopinath B., Wong T.Y.* Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2018; 392 (10153): 1147–59. doi: [10.1016/S0140-6736\(18\)31550-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31550-2)
 84. *Нероев В.В., Саакян С.В., Мякошина Е.Б. и др.* Дифференциальная диагностика начальной меланомы хориоидеи центральной локализации и поздней стадии возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии.* 2013; 1: 39–45.
Nerov V.V., Saakyan S.V., Myakoshina E.B., et al. Differential diagnosis of primary melanoma of the choroid central localization and late-stage age-related macular degeneration. *Vestnik oftal'mologii.* 2013; 1: 39–45 (in Russian).
 85. *Gass J.D.M.* Drusen and disciforms macular detachment and degeneration. *Arch. Ophthalmol.* 1973; 90: 206–17.
 86. *Augsburger J.J., Shields J.A., Goldberg R.E.* Classification and management of hereditary retinal angiomas. *Int. Ophthalmol.* 1981; 4: 93. doi: [10.1007/BF00139583](https://doi.org/10.1007/BF00139583)
 87. *Shields J.A., Joffe L., Guibor P.* Choroidal melanoma clinically simulating retinal angioma. *Am. J. Ophthalmology.* 1978; 85 (1): 67.
 88. *Chen K.J., Wang N.K., Chao A.N.* Solitary retinal capillary hemangioma with nonlipid exudative retinal detachment. *Ophthalmology.* 2018; 125 (2): 168. doi: [10.1016/j.ophtha.2017.10.016](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.10.016)

Поступила: 26.11.2018

Переработана: 26.07.2019

Принята к печати: 09.10.2019

Originally received: 26.11.2018

Final revision: 26.07.2019

Accepted: 09.10.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ/INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

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

Елена Борисовна Мякошина, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии

Для контактов: myakoshina@mail.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Elena B. Myakoshina, Cand. of Med. Sci., researcher, ophthalmic oncology and radiology department

For contact: myakoshina@mail.ru

БРОКСИНАК®



- **Мощный противовоспалительный эффект¹**
- **Быстрое купирование боли²**
- **Удобный режим дозирования 1 раз в сутки³**

Источники:

1. Backlyan G.A. et al. J.Ocul Pharmacol Ther 2008; 24(4):392-8
2. Silverstein S.M. et al. Review of Bromfenac ophthalmic solution 0,09% once-daily 2011;5
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Броксинак®

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников



ру № ЛП-002602

Реклама

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. E-mail: sentiss@sentiss.ru
Сайт: sentiss.ru


SENTISS

ЕЩЕ ОДИН АРГУМЕНТ ЗАЩИТЫ



Оригинальный препарат с обширной научно-клинической доказательной базой*

Данная информация предоставлена в качестве информационной поддержки врачам. Мнения, изложенные в материале, отражают точку зрения авторов и не обязательно совпадают с точкой зрения компании Allergan.

Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно по адресу: ООО «Аллерган СНГ САРЛ» Российская Федерация, 109004, г. Москва, ул. Станиславского, д. 21, стр. 2, помещение № 1, по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный), по факсу: 8-800-250-98-26, по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com

Альфаган® Р (бримонидин 0,15%), капли глазные - ЛСР - 008980/10.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

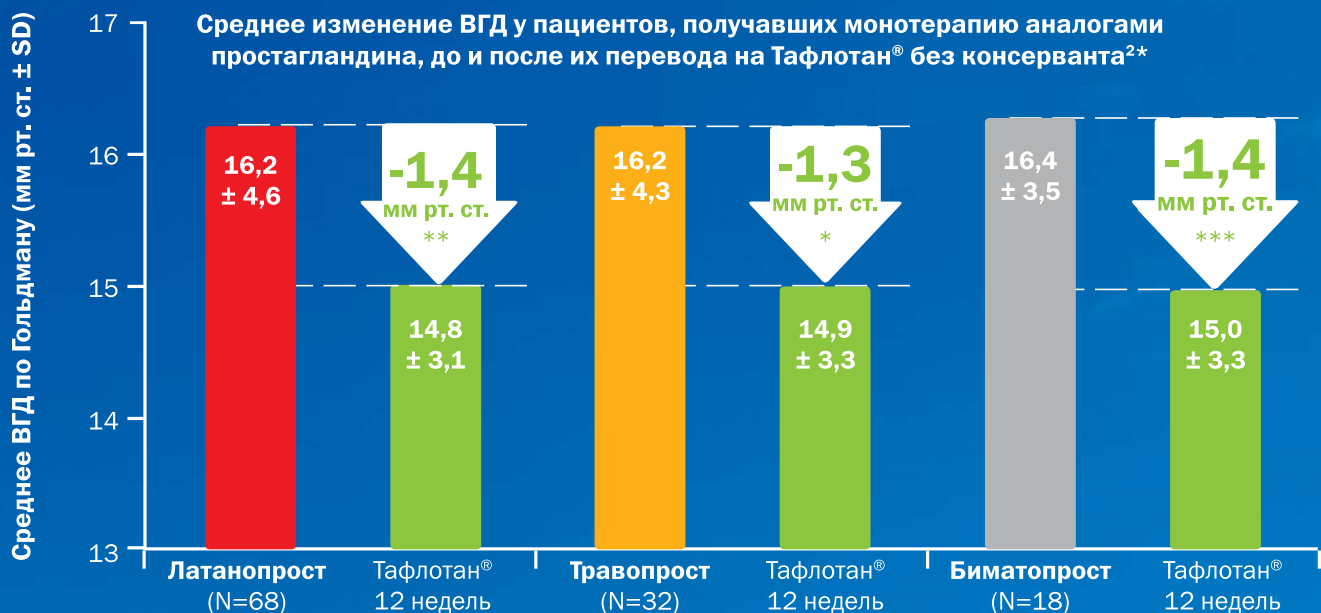
* 1508 упоминаний препарата Альфаган® на <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Alphagan>, 13.03.2019.





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:** Тафлупрост. **Лекарственная форма:** Капли глазные. **Фармакотерапевтическая группа:** Противоглаукомные препараты и миотики, аналоги простагландина. **Механизм действия.** Тафлупрост – фторированный аналог простагландина F_{2α}. Кислота тафлупроста, являясь его биологически активным метаболитом, обладает высокой активностью и селективностью в отношении FP-простагландинного рецептора человека. Сродство кислоты тафлупроста к FP-рецептору в 12 раз выше, чем сродство латанопроста. Фармакодинамические исследования на обезьянах показали, что тафлупрост 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. Тафлупрост 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 тафлупроста у беременных женщин. Тафлупрост 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 тафлупрост или его метаболиты в грудное молоко человека. В исследовании на крысах была установлена экскреция тафлупроста 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 тафлупростом 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 тафлупроста 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 тафлупроста 0,0015% без консерванта, с тимололом, также без консерванта, конъюнктивальная инъекция отмечалась у 4,1% (13/320) пациентов, получавших тафлупрост. **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 Сантэн», 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 «САНТЭН»: 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

ПОЛНАЯ ЛИНЕЙКА СОВРЕМЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЗАЩИТЫ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ

Без консервантов



Новинка

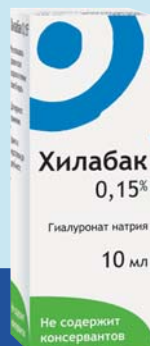
ХИЛАБАК® ОМЕГА

Биологически активная добавка к пище

СБАЛАНСИРОВАННЫЙ КОМПЛЕКС
Разработанный специалистами
по «сухому глазу»

- Прием с пищей комбинации незаменимых жирных кислот ω -3 и ω -6 рекомендован TFOs DEWS-II

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ



ХИЛАБАК®

Глазные капли

ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ
слезозаместительной терапии

- Обеспечивает длительное увлажнение^{2,3}



ТЕАЛОЗ®

Глазные капли

Уникальный БИОПРОТЕКТОР глазной
поверхности

БИОПРОТЕКЦИЯ:

- Осмопротектор^{4,5} предотвращает потерю воды клетками
- Защищает белки и липиды клеточных мембран⁶
- Восстанавливает состояние глазной поверхности^{7,8}

1. Листок-вкладыш к Хилабак® Омега. Имеются противопоказания. Перед применением необходимо ознакомиться с листком-вкладышем. 2. Nakamura M et al. Characterisation of water retentative properties of hyaluronan. Cornea 1993;12(6):433-6. 3. Snibson et al. Ocular Surface Residence Times of Artificial Tears Solutions. Cornea 1998;11(4):288-293. 4. Yancey PH. Organic osmolytes as compatible, metabolic and counteracting cytoprotectants in high osmolarity and other stresses. J Exp Biol. 2005 Aug;208(Pt 15):2819-30. 5. Matsuo T. Trehalose protects corneal epithelial cells from death by drying. B J Ophthalmol. 2001;85(5):610-12. 6. Luyckx J, Baudouin C. Trehalose: an intriguing disaccharide with potential for medical application in ophthalmology. Clin Ophthalmol 2011;5:577-81. 7. Aragona P et al. Sodium hyaluronate eye drops of different osmolality for the treatment of dry eye in Sjogren's syndrome patients. Br J Ophthalmol 2002;86:879-884. 8. Baudouin C et al. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. Prog Retin Eye Res. 2010 Jul;29(4):312-34.

ООО Теа Фарма
115280, Российская Федерация,
г. Москва, ул. Ленинская Слобода,
д. 26, эт. 2, пом. IV, ком. 12, 112;
тел.: +7 495 787 75 35

Théa
let's open our eyes

БАД
RU.77.99.11.003.E.002033.04.17 от 28.04.2017

МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ
ФСЗ 2009/04463 от 08.06.2009

МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ
Регистрационное удостоверение РЗН 2013/1031 от 18.09.2013

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ