

РОССИЙСКИЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ журнал

Rossiiskij oftal'mologičeskij žurnal

Научно-практический журнал

Центральное рецензируемое издание

РОЖ 2020 Том 13 № 2

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года

ROJ 2020 Vol. 13 No. 2

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 медицинской академии, консультант ГУ НПО «Дагестанский центр микрохирургии глаза», Махачкала, Россия

Астахов Юрий Сергеевич — профессор, д-р мед. наук, директор городского 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 орбитальной патологии Российской академии последипломного образования, Минздрава России, Москва, Россия

Джеймс Волффсон — зам. проректора Астонского университета, профессор факультета наук о жизни и здоровье Высшей школы оптометрии Астонского университета, Бирмингем, Великобритания

Гусева Марина Раульевна — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

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

Золотарев Андрей Владимирович — профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой офтальмологии СамГМУ, директор НИИ глазных болезней СамГМУ, Самара, 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, Офтальмологический институт им. Барракера, Барселона, Испания

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

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



Рябцева Алла Алексеевна — профессор, д-р мед. наук, зав. курсом офтальмологии при кафедре хирургии ФУВ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, руководитель 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, 2020

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. Свободная цена.

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

Индекс подписки в каталоге «Роспечать» по России: 71618. Для оформления подписки юридических лиц

нужно обращаться непосредственно в «Роспечать»

по тел. +7-495-921-25-36, доб. 2761 (в будние дни с 08:30 до 18:00 по московскому времени) или по электронной почте explo@rosp.ru

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-Черногрязская, д. 14/19

Редакция: ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России; 105062, Москва, ул. Садовая-Черногрязская, 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»; 115432, Москва, ул. Трофимова, д. 29, тел.: 8 (901) 546-50-70, www.print-print.ru

Информационная поддержка: www.organum-visus.ru

Типография ООО "Реальное Время"

Russian Ophthalmological Journal

Российский офтальмологический журнал

Scientific Practical Journal

Central Reviewed Journal

РОЖ 2020 Том 13 № 2

A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

ROJ 2020 Vol. 13 No. 2

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. Khramova — 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. Herbort — 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, 2020

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: 71618. Legal entities should contact Rospechat directly by phone 7-495-921-25-36, ext 2761 (on weekdays from 8.30 am to 6 pm Moscow time) or e-mail explo@rospechat.ru

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., Moscow, 115432, Russia, phone +7 (901) 546-50-70, www.print-print.ru

Information Support: www.organum-visus.ru

Printing Office: Real Time Ltd

ОГЛАВЛЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Я.Д. Абдыева.*
Распространенность аномалий рефракции среди детей и подростков Азербайджана в зависимости от места проживания..... 7
- Гаурав Гарг, Поль Т. Фингер.*
Классификация капиллярной гемангиомы сетчатки на основе визуального прогноза..... 12
- Г.П. Захарова, И.А. Филатова, В.О. Денисюк.*
Особенности морфологии иммунного воспаления у пациентов с длительным течением посттравматического увеита..... 18
- Н.Ю. Кушнаревич, Е.Н. Иомдина, А.М. Бессмертный, М.Н. Кузин.*
Оценка точности и информативности измерения внутриглазного давления с помощью трансальбуральной тонометрии у пациентов в контактных линзах 23
- Л.А. Минеева, Л.И. Балашевич, А.А. Кожухов, Л.Б. Шубин, А.В. Кабанов, Кристофер Пассаглия, Дэвид Ричардс, Брайан Мэдоу.*
Возможность оценки состояния глазного дна у пациентов с помутнениями хрусталика разной интенсивности, в том числе у больных с сахарным диабетом II типа, методом количественного анализа изображений, полученных с помощью фундус-камеры (пилотное исследование)..... 29
- С.Ш. Миррахимова, К.И. Нарзикулова, Ж.О. Сафаров.*
Оценка эффективности препарата группы натрия кромогликат при лечении аллергических конъюнктивитов 36
- В.В. Нероев, В.В. Гарькавенко, Л.А. Шапиро, В.В. Салмин.*
Оценка состояния электрогенеза сетчатки при ультрафиолетовом спектрофлуориметрическом исследовании глаза 41
- В.В. Нероев, Г.Ю. Захарова, И.В. Цапенко, М.В. Зуева, Т.Д. Охоцимская, Б.М. Магамадов.*
Клинико-функциональное состояние сетчатки после неадекватно проведенной лазеркоагуляции периферических витреохориоретинальных дистрофий. Сообщение 1. Электроретинография..... 45

- С.В. Саакян, Е.Б. Мякошина, В.Г. Поляков, Т.Л. Ушакова, Д.М. Исмаилова.*
Оптическая когерентная томография в доклинической диагностике изменений диска зрительного нерва после химиотерапии у детей с ретинобластомой..... 53
- И.А. Филатова, И.М. Мохаммад, С.А. Шеметов.*
Модифицированная методика эвисцерации глазного яблока при субатрофии 59

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Н.В. Балацкая, И.Г. Куликова, Л.А. Ковалева, П.В. Макаров.*
Провоспалительные хемокины при развитии системной органоспецифической сенсibilизации у пациентов с инфекционными язвами роговицы центральной локализации 65
- В.В. Нероев, Е.В. Яни, В.А. Голикова, В.В. Позднякова.*
Оценка схем консервативного лечения бактериальных язв роговицы с применением глюкокортикоидного препарата в эксперименте 71

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- А.Н. Журавлева, М.В. Зуева.*
Гипотензивная терапия глаукомы и нейропротекция ... 78
- Е.Э. Иойлева, Н.А. Гаврилова А.В. Зиновьева, М.В. Кац.*
Амиодарон-ассоциированная оптическая нейропатия при лечении сердечно-сосудистых заболеваний 83
- Е.Б. Мякошина.*
Начальная меланома хориоидеи и псевдомеланомы: методы дифференциальной диагностики (обзор литературы). Часть 2 88
- С.Г. Торопыгин, С.В. Назарова, Х. Даварах, А.Н. Маслов.*
Прогностические факторы функциональных результатов хирургии идиопатических (первичных) эпимакулярных мембран: продолжительность эпимакулярной пролиферации. Часть 1 99
- Н.С. Ходжаев, А.В. Сидорова, А.В. Старостина, М.А. Елисеева.*
Микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция в лечении глаукомы 105

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

- Y.D. Abdiyeva.*
The prevalence of refractive anomalies among children and adolescents of Azerbaijan depending on the place of residence 7
- G. Garg, P.T. Finger.*
Visual prognosis based staging for retinal capillary hemangioma 12
- G.P. Zakharova, I.A. Filatova, V.O. Denisyuk.*
Morphological features of immune inflammation in patients with persistent post-traumatic uveitis 18
- N.Yu. Kushnarevich, E.N. Iomdina, A.M. Bessmertny, M.N. Kuzin.*
Estimation of the accuracy and informativeness of measuring intraocular pressure in patients with their contact lenses on by transpalpebral scleral tonometry 23
- L.A. Mineeva, L.I. Balashevich, A.A. Kozhukhov, L.B. Shubin, A.V. Kabanov, C. Passaglia, D. Richards, B. Madow.*
The ability to assess the state of the fundus in patients with lens opacities of varying intensity, including patients with type 2 diabetes mellitus, using quantitative analysis of images made with a fundus camera. A pilot study 29
- S.Sh. Mirrakhimova, K.I. Narzikulova, J.O. Safarov.*
Evaluating the effectiveness of a sodium cromoglycate group drug in the treatment of allergic conjunctivitis 36
- V.V. Neroev, V.V. Gar'kavenko, L.A. Shapiro, V.V. Salmin.*
Assessment of retina electrogenesis in ultraviolet spectrofluorimetry of the eye 41
- V.V. Neroev, G.Yu. Zakharova, I.V. Tsapenko, M.V. Zueva, T.D. Okhotsimskaya, B.M. Magamadov.*
Clinical and functional state of the retina after inadequate laser coagulation of peripheral vitreochorioretinal dystrophies. Part 1. Electroretinography 45
- S.V. Saakyan, E.B. Myakoshina, V.G. Polyakov, T.L. Ushakova, D.M. Ismailova.*
Optical coherence tomography in preclinical diagnosis of optic nerve disk changes after chemotherapy in children with retinoblastoma 53

- I.A. Filatova, E.M. Mohammad, S.A. Shemetov.*
A modified method of evisceration of a subatrophic eyeball 59

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

- N.V. Balatskaya, I.G. Kulikova, L.A. Kovaleva, P.V. Makarov.*
Proinflammatory chemokines in the development of systemic organ-specific sensitization in infectious corneal ulcers 65
- V.V. Neroev, E.V. Yani, V.A. Golikova, V.V. Pozdnyakova.*
Experimental evaluation of bacterial corneal ulcer treatment plans using glucocorticosteroid 71

REVIEWS

- A.N. Zhuravleva, M.V. Zueva.*
Hypotensive glaucoma therapy and neuroprotection 78
- E.E. Ioyleva, N.A. Gavrilova, A.V. Zinov'eva, M.V. Kats.*
Amiodarone-associated optic neuropathy in the treatment of cardiovascular diseases 83
- E.B. Myakoshina.*
Small choroidal melanoma and pseudomelanomas: methods of differential diagnostics (literature review). Part 2 88
- S.G. Toropygin, S.V. Nazarova, H. Dawarah, A.N. Maslov.*
Prognostic factors of functional results of surgery for idiopathic (primary) epimacular membranes: the duration of epimacular proliferation. Part 1 99
- N.S. Khodzhaev, A.V. Sidorova, A.V. Starostina, M.A. Eliseeva.*
Micropulse transscleral cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma 105

Распространенность аномалий рефракции среди детей и подростков Азербайджана в зависимости от места проживания

Я.Д. Абдыева

Национальный центр офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой, ул. Джавадхана, д. 32/15, Баку, AZ1114, Азербайджан

Цель исследования — сравнительная оценка распространенности аномалий рефракции среди детского и подросткового населения в зависимости от проживания в поселениях различного типа. **Материал и методы.** Исследования проведены в Гянджа-Газахском экономическом районе Азербайджана, где имеются поселения разного типа. Общая численность населения региона составляет 1240,8 тыс. человек, из которых 235,8 тыс. — дети до 15 лет, а 86,9 тыс. — подростки 15–19 лет. Все дети и подростки, включенные в выборку (2700 человек), обследованы врачами-офтальмологами в составе мобильной группы Национального центра офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой. **Результаты.** Аномалии рефракции у детей в возрасте 5–9 лет в крупном городе (18,3 %) выявляются существенно чаще, чем в малых городах (12 %) и сельских поселениях (11 %). Эти типы поселений значительно отличались друг от друга и по распространенности аномалий рефракции среди детей в возрасте 10–14 лет (31, 18,1 и 13,7 %) и подростков в возрасте 15–19 лет (34, 7, 15,7 и 13 %). **Заключение.** Распространенность аномалий рефракции у детей и подростков зависит от места их проживания, она больше в крупных городах, меньше — в сельских поселениях. Различие в распространенности аномалий рефракции между крупными городами, малыми городами и сельскими поселениями больше выражено у детей и подростков в старшей возрастной группе. Среди аномалий рефракции преобладает миопия в крупном городе и малых городах, гиперметропия встречается с близкой частотой во всех типах поселений.

Ключевые слова: аномалии рефракции; распространенность; дети и подростки; место проживания

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Абдыева Я.Д. Распространенность аномалий рефракции среди детей и подростков Азербайджана в зависимости от места проживания. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 7–11.

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-7-11>

The prevalence of refractive anomalies among children and adolescents of Azerbaijan depending on the place of residence

Yazgul J. Abdieva

National Center of Ophthalmology named after acad. Zarifa Aliyeva, 32/15, Javadkhan St., Baku, AZ 1114, Azerbaijan
yazgula@yahoo.com

Purpose. A comparative assessment of the prevalence of refractive anomalies among children and adolescents depending on the place of their residence. **Materials and methods.** The research took place Ganja-Gazakh economic region that consists of different types of settlements. The total populations is 1,240.8 thousand, of which 235.8 thousand are children younger than 15 years and 86.9 thousand are teenagers aged 15–19 years. The children and adolescents included into the study were examined by ophthalmologists within a mobile group formed by Zarifa Aliyeva National Ophthalmological Center. **Results.** Refractive anomalies were identified at $18,3 \pm 2,2$; $12,0 \pm 1,9$ and $11,0 \pm 1,8$ % of children aged 5 to 9 occur much more frequently in the large city (18.3 %) than in small cities (12.0 %) and rural settlements (11.0 %). These settlement types also show a significant difference in the prevalence rate of refractive anomalies of older children (aged 10–14), resp.

(31.0; 18.1, and 13.7 %) and adolescents aged 15–19 (34.7; 15.7, and 13.0 %). **Conclusions.** The prevalence of refractive anomalies among children and adolescents depends on the subjects' place of residence: it is higher in large cities and lower in villages. This difference is more pronounced at older ages (children of 10–14 and adolescents aged 15–19). In big cities and towns, the prevailing type of refractive anomaly is myopia. Hyperopia shows similar prevalence rates in all settlement types.

Keywords: refractive anomalies; prevalence; children and adolescents; place of residence

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: Abdieva Y.J. The prevalence of refractive anomalies among children and adolescents of Azerbaijan depending on the place of residence. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 7–11 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-7-11>

Проблема исследований аномалий рефракции и их прогрессирования остается актуальной и социально значимой в связи с большой распространенностью в общей структуре патологий органа зрения и причин слабости зрения, а также в связи с тенденцией к росту частоты нарушений зрительных функций во многих странах [1–12].

Современные концепции развития аномалий рефракции связывают рост этих патологий преимущественно с внешними факторами, такими как экологическое неблагополучие, образ жизни, среда, в том числе увеличение зрительной нагрузки, усложнение школьных программ, широкое распространение доступных для детей гаджетов и т. д. Внешние факторы риска возникновения аномалий рефракции могут быть разной интенсивности в зависимости от типа поселений, которые отличаются друг от друга по экологическим, социально-экономическим, природно-климатическим условиям. При этом выявление факторов риска, характерных особенностей, встречаемости аномалий рефракции в зависимости от типа поселений может быть использовано для организации офтальмологической помощи.

ЦЕЛЬ работы — оценка в сравнительном аспекте распространенности аномалий рефракции среди детского и подросткового населения в зависимости от места проживания (типа поселения).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены в Гянджа-Газахском экономическом районе Азербайджана, где имеются поселения разного типа: крупный город (Гянджа с населением 328,4 тыс. человек); малые города района (Агстафа с населением 12 360 человек, Газах — 20 703, Товуз — 13 520, Шамкир — 37 760, Гадабек — 10 146, Дашкесан — 10 566, Самух — 8933, Гекгель — 17 262, Геранбой — 6676, Нафалан — 8869 человек) и сельские поселения (более 200, с численностью населения в интервале от 300 до 3000 человек). Общая численность населения региона составляет 1240,8 тыс. человек, из которых дети до 15 лет составляют 235,8 тыс., а подростки в возрасте 15–19 лет — 86,9 тыс.

Выборочная совокупность для офтальмологического обследования формировалась с учетом размера предельной ошибки (не более 5 %) для уровня распространенности аномалий рефракции в различных возрастных (5–9, 10–14, 15–19 лет) и половых группах в различных типах поселений (крупный город, малые города и села), которую определяли по формуле: $n = t^2 \times p / (100 - p) : \Delta^2$. В указанной формуле n — объем выборки в возрастно-половой и поселенческой группе

(18 групп); $t = 2$; p — вероятная частота аномалий рефракции по предварительным наблюдениям, Δ — предельная ошибка.

Всего обследовано 2700 человек, в каждой группе было по 150 человек. Выборочная совокупность в крупном городе Гянджа формировалась механическим включением в исследование детей и подростков соответствующих возрастов и полов. В малых городах (10 городов) отобрано равное количество мальчиков и девочек (по 45). В каждом административном районе региона (всего 9) случайным отбором включали в выборку равное количество детей и подростков в соответствующих возрастно-половых группах (по 100 человек).

Все дети и подростки, включенные в выборку, обследованы офтальмологами Национального центра офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой. Статистическая обработка материала проводилась методами анализа качественных признаков [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ

У детей в возрасте 5–9 лет частота аномалий рефракции составляла в крупном городе $18,3 \pm 2,2$ %; малых городах — $12,0 \pm 1,9$ % и сельских поселениях — $11,0 \pm 1,8$ %. В крупном городе у детей аномалий рефракции выявлено значимо больше, чем в малых городах и сельских поселениях. Эти поселения друг от друга существенно отличались по распространенности аномалий рефракции среди детей в возрасте 10–14 лет ($31,0 \pm 2,7$, $18,1 \pm 2,2$ и $13,7 \pm 2,0$ %) и подростков в возрасте 15–19 лет ($34,7 \pm 2,7$, $15,7 \pm 2,1$ и $13,0 \pm 1,9$ %). Распространенность отдельных клинических форм аномалий рефракции среди детей и подростков в зависимости от типа поселений приведена в таблице.

Миопия у детей и подростков в возрастном периоде 5–19 лет в крупном городе ($18,4 \pm 1,3$ %; 95%-ный доверительный интервал 15,8–21,0 %) встречалась в 2 раза чаще, чем в малых городах ($9,1 \pm 1,0$ %; 95%-ный доверительный интервал 7,1–11,1 %), и более чем в 3 раза — в сельских поселениях ($5,2 \pm 0,7$ %; 95%-ный доверительный интервал 3,8–6,6 %).

Гиперметропия у детей и подростков выявлялась с близкой частотой в сравниваемых поселениях: $5,2 \pm 0,7$ % в крупном городе, $4,3 \pm 0,7$ % в малых городах, $5,3 \pm 0,8$ % в сельских поселениях.

Установлено, что частота астигматизма существенно выше у детей и подростков в крупном городе ($7,7 \pm 0,9$ %; 95%-ный доверительный интервал 5,9–9,5 %), чем в малых городах ($4,1 \pm 0,7$ %; 95%-ный доверительный интервал 2,7–5,5 %) и в сельских поселениях ($2,6 \pm 0,5$ %; 95%-ный доверительный интервал 1,6–3,6 %). Анизометропия у детей и подростков также чаще выявлялась в крупном городе ($9,1 \pm$

Таблица. Распространенность аномалий рефракции среди детского населения в зависимости от типа поселений
Table. Prevalence of refraction anomalies in children depending on the type of settlement

Возраст, годы Age, years	Аномалии рефракции Refraction anomalies	Крупный город (Гянджа) Big city (Gjandzha)		Малые города Small towns		Сельские поселения Rural settlements	
		n	%	n	%	n	%
5–9	Миопия Myopia	23	7,7 ± 1,5●	11	3,7 ± 1,1	8	2,7 ± 0,9
	Гиперметропия Hyperopia	23	7,7 ± 1,5	19	6,3 ± 1,4	20	6,7 ± 1,4
	Астигматизм Astigmatism	16	5,3 ± 1,3●	4	1,3 ± 0,6	2	0,7 ± 0,5
	Анизометропия Anisometropia	18	6,0 ± 1,4●	12	4,0 ± 1,1	9	3,0 ± 1,0
10–14	Миопия Myopia	64	21,3 ± 2,4●▲	35	11,7 ± 1,9●▲	18	6,0 ± 1,4▲
	Гиперметропия Hyperopia	14	4,7 ± 1,2	7	2,3 ± 0,9	15	5,0 ± 1,3
	Астигматизм Astigmatism	18	6,0 ± 1,4●	9	3,0 ± 1,0	5	1,7 ± 0,7
	Анизометропия Anisometropia	35	11,7 ± 1,8●▲	24	8,0 ± 1,6▲	16	5,3 ± 1,3
15–19	Миопия Myopia	79	26,3 ± 2,5●▲	36	12,0 ± 1,9●▲	21	7,0 ± 1,5▲
	Гиперметропия Hyperopia	10	3,3 ± 1,0	13	4,3 ± 1,2	13	4,3 ± 1,2
	Астигматизм Astigmatism	35	11,7 ± 1,9●▲	24	8,0 ± 1,6▲	16	5,3 ± 1,3▲
	Анизометропия Anisometropia	29	9,7 ± 1,7●	26	5,3 ± 1,3	9	3,0 ± 1,0
5–19	Миопия Myopia	166	18,4 ± 1,3●	82	9,1 ± 1,0●	47	5,2 ± 0,7
	Гиперметропия Hyperopia	47	5,2 ± 0,7	39	4,3 ± 0,7	48	5,3 ± 0,8
	Астигматизм Astigmatism	69	7,7 ± 0,9●	37	4,1 ± 0,7	23	2,6 ± 0,5
	Анизометропия Anisometropia	82	9,1 ± 1,0●	52	5,8 ± 0,8●	34	3,8 ± 0,6

Примечание. ● — $p < 0,05$ по сравнению с сельской группой; ▲ — $p < 0,05$ по сравнению с возрастной группой 5–9 лет.

Note. ● — $p < 0.05$ compared to rural group; ▲ — $p < 0.05$ compared to age group 5–9 years.

1,0 %; 95%-ный доверительный интервал 7,1–11,1 %), чем в малых городах ($5,8 \pm 0,8$ %; 95%-ный доверительный интервал 4,2–7,4 %) и сельских поселениях ($3,8 \pm 0,6$ %; 95%-ный доверительный интервал 2,6–5,0 %).

Сравнение частоты отдельных форм аномалий рефракции у детей в возрасте 5–9 лет показало, что все клинические формы чаще встречаются в крупном городе ($7,7 \pm 1,5$ % миопия, $7,7 \pm 1,5$ % гиперметропия, $5,3 \pm 1,3$ % астигматизм, $6,0 \pm 1,4$ % анизометрия). При этом существенное различие с малыми городами и сельскими поселениями подтверждается по частоте миопии ($3,7 \pm 1,1$ и $2,7 \pm 0,9$ %) и астигматизма ($1,3 \pm 0,6$ и $0,7 \pm 0,5$ %). По распространенности анизометропии у детей 5–9 лет крупные города существенно отличаются от сельских поселений ($3,0 \pm 1,0$ %). Сравнение частоты гиперметропии у детей в возрасте 5–9 лет в крупном городе ($7,7 \pm 1,5$ %), малых городах ($6,3 \pm 1,4$ %) и сельских поселениях ($6,7 \pm 1,4$ %) подтверждает справедливость нулевой гипотезы ($p > 0,05$).

В возрасте 10–14 лет миопия у детей выявлялась во всех сравниваемых поселениях чаще, чем у детей в возрасте 5–9 лет.

Частота миопии у детей в этом возрасте в крупном городе ($21,3 \pm 2,4$ %; 95%-ный доверительный интервал 16,5–26,1 %) была 1,8 раза выше, чем в малых городах ($11,7 \pm 1,9$ %;

95%-ный доверительный интервал 7,9–15,5 %). По частоте миопии среди детей в возрасте 10–14 лет существенность различия подтверждается и при сравнении малых городов ($11,7 \pm 1,9$ %) и сельских поселений ($6,0 \pm 1,9$ %). В возрасте 10–14 лет частота гиперметропии не отличалась от таковой в возрастной группе 5–9 лет и была сходной в крупном городе ($4,7 \pm 1,2$ %), малых городах ($2,3 \pm 0,9$ %) и сельских поселениях ($5,0 \pm 1,3$ %).

Распространенность астигматизма среди детей в возрасте 10–14 лет существенно не отличалась от таковой в возрасте 5–9 лет, составляя $6,0 \pm 1,4$ % в крупном городе, $3,0 \pm 1,0$ % в малых городах и $1,7 \pm 0,7$ % в сельских поселениях. При этом различие между приведенными показателями было существенное: в крупном городе астигматизм наблюдался более чем в 3 раза чаще, чем в сельских поселениях.

Возрастное повышение уровня анизометропии у детей в возрасте 10–14 лет по сравнению с детьми в возрасте 5–9 лет было существенно во всех сравниваемых поселениях. В крупном городе анизометропия выявлена у $11,7 \pm 1,8$ % детей в возрасте 10–14 лет, ее частота оказалась в 2 раза выше, чем в возрасте 5–9 лет. Частота анизометропии у детей в возрасте 10–14 лет в крупном городе ($11,7 \pm 1,8$ %) и малых городах ($8,0 \pm 1,6$ %), а также в малых городах и сель-

ских поселениях ($5,3 \pm 1,3$ %) существенно не различалась. В крупном городе частота анизометропии была существенно выше, чем в сельских поселениях ($p < 0,01$).

У подростков в возрасте 15–19 лет миопия отмечалась существенно чаще, чем у детей в возрасте 5–9 и 10–14 лет, ее частота составляла $26,3 \pm 2,5$ % в крупном городе, $12,0 \pm 1,9$ % в малых городах и $7,0 \pm 1,5$ % в сельских поселениях. Различие этих показателей при парном сравнении было существенно ($p < 0,05$). В крупном городе у подростков миопия встречалась в 2 раза чаще, чем в малых городах. В свою очередь частота миопии у подростков в малых городах в 1,7 раза больше, чем в сельских поселениях.

Гиперметропия у подростков выявлялась сравнительно реже, и ее частота в крупном городе ($3,3 \pm 1,0$ %), в малых городах ($4,3 \pm 1,2$ %) и сельских поселениях ($4,3 \pm 1,2$ %) существенно не различалась ($p > 0,05$). Среди подростков астигматизм более распространен, чем у детей в возрасте 5–9 и 10–14 лет. Частота астигматизма существенно выше в крупном городе ($11,7 \pm 1,9$ %), чем в малых городах и сельских поселениях ($5,3 \pm 1,3$ %). По величине этого показателя группы подростков в малых городах и сельских поселениях существенно не различались ($p > 0,05$).

Распространенность анизометропии у подростков и детей заметно не различалась, она составляла $9,7 \pm 1,7$ % у подростков в крупном городе, что существенно выше, чем в малых городах ($5,3 \pm 1,3$ %) и сельских поселениях ($3,0 \pm 1,0$ %). Таким образом, распространенность аномалий рефракции и ее отдельных клинических форм у детей и подростков в разных типах поселений характеризуется определенными особенностями.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поданным литературных источников, аномалии рефракции широко распространены среди детей и подростков [1–12]. В России частота близорукости среди учеников первого класса в среднем составляет 2,4 %, среди учеников пятых классов — 19,7 %, среди учеников одиннадцатых классов — 38,6 %. У детей, обучающихся в гимназиях и лицеях, распространенность миопии во всех возрастных группах еще выше. В одиннадцатых классах гимназий и лицеев близоруких детей 50,7 %, в то время как в «обычных» школах — 30,9 % [8]. Иранские ученые при обследовании лиц в возрасте 8–24 лет (средний возраст — 16,34 года) в 39 % случаях выявили аномалии рефракции [9]. Среди школьников в возрасте 7–15 лет этот показатель колебался в интервале 4,2–7,9 % [5]. В Гянджа-Газахском экономическом районе Азербайджана у детей и подростков в возрасте 5–19 лет распространенность аномалий рефракции в поселениях разного типа колебалась в интервале от $11,0 \pm 1,8$ до $34,7 \pm 2,7$ %. Очевидно, распространенность аномалий рефракции у детей и подростков в регионе Азербайджана близка к таковой в регионах Ирана.

При этом отмечают различия в распространенности отдельных клинических форм аномалий рефракции. В Иране у лиц в возрасте 8–24 лет на первом месте по распространенности находится астигматизм (31 %), последующие места занимают анизометропия (19 %), гиперметропия (13,29 %) и миопия (12,65 %) [9]. В городе Баку у детей и подростков в возрасте 5–19 лет миопия выявлена в $10,0 \pm 0,9$ %, гиперметропия — в $3,5 \pm 0,5$ %, астигматизм — в $3,5 \pm 0,8$ % случаев. По результатам проведенного исследования в городе Гянджа частота миопии, гиперметропии и астигматизма у детей и подростков была значимо выше (соответственно $18,4 \pm 1,3$; $5,2 \pm 0,7$ и $7,7 \pm 0,9$ %). В малых городах и сельских поселе-

ниях аномалии рефракции выявлялись существенно реже. Все клинические формы аномалий рефракции менее распространены у детей и подростков в сельских поселениях. Миопия и анизометропия значимо чаще выявлялись у детей и подростков в малых городах, чем в сельских поселениях. В крупных городах распространенность миопии, астигматизма и анизометропии у детей и подростков была существенно выше, чем в малых городах и сельских поселениях. Зависимость распространенности аномалий рефракции у детей и подростков от типов поселений должна учитываться при их первичной профилактике.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность аномалий рефракции у детей и подростков зависит в немалой степени от среды обитания, этот показатель выше в крупных городах, ниже в сельских поселениях.

2. Различие распространенности аномалий рефракции в крупных городах, малых городах и сельских поселениях более выражено в старших возрастах: $18,3 \pm 2,2$, $12,0 \pm 1,9$ и $11,0 \pm 1,8$ % в возрасте 5–9 лет; $34,7 \pm 2,7$, $15,7 \pm 2,1$ и $13,0 \pm 1,9$ % в возрасте 15–19 лет.

3. Среди клинических форм аномалий рефракции по распространенности преобладает миопия в крупном городе и в малых городах, гиперметропия встречается со сходной частотой во всех типах поселений.

Литература/References

1. Агаев Ф.Б., Шюкурова А.Р. Сравнительная оценка факторов и степени риска миопии у детей. Международный медицинский журнал. 2019; 3: 41–4. [Agaev F.B., Shukiurova A.R. Comparative assessment of the factors and degree of myopia risk in children. *Mezhdunarodny meditsinskiy zhurnal*. 2019; 3: 41–4 (in Russian)].
2. Гахраманова Л.Ф., Агаева К.Ф. Роль болезней глаз в ограничении возможностей здоровья детского населения. Казанский медицинский журнал. 2015; 96(6): 1057–60. [Gakhramanova L.F., Agaeva K.F. The role of eye diseases in disabilities of children population. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015; 96(6): 1057–60 (in Russian)].
3. Неведовская Л.В. Миопия у детей как медико-социальная проблема. Российский педиатрический журнал. 2008; 2: 50–3. [Nefedovskaya L.V. Myopia in children as medical and social problem. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2008; 2: 50–3 (in Russian)].
4. Мирская Н.Б., Синякина А.Д., Коломенская А.Н. Профилактика и коррекция нарушений и заболеваний органа зрения у современных школьников. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13(3): 44–50. [Mirskaya N.B., Sinyakina A.D., Kolomenskaya A.N. Prevention and correction of disorders and diseases of visual organ of modern school students. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2014; 13(3): 44–50 (in Russian)].
5. Ferzaz F.H., Corrente J.E., Opromolla P., Schellini S.A. Influence of uncorrected refractive error and unmet refractive error on visual impairment in a Brazilian population. *BMC Ophthalmology*. 2014; 14: 84. doi: 10.1186/1471-2415-14-84
6. Hashemi H., Khabazkhoob M., Yazdani N., et al. The prevalence of refractive errors among Iranian University students. *Iranian Journal of Ophthalmology*. 2014; 26(3): 129–35.
7. Ostadimoghaddam H., Fotouhi A., Hashemi H., et al. Prevalence of the refractive errors by age and gender: the Mashhad eye study of Iran. *Clin. Experiment Ophthalmol*. 2011; 39(8): 743–51.
8. Проскурина О.В., Маркова Е.Ю., Бржеский 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.Y., Brzheskiy 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>]

9. *Nejad M.K., Akbari M. R., Pazooki M.R., et al.* The prevalence of refractive errors and binocular anomalies in students of Deaf Boys schools in Tehran. *Iranian Journal of Ophthalmology*. 2014; 26 (4): 183–8.
10. *Rezyan F., Khabazkhoob M., Fotouhi A., et al.* Prevalence of refractive errors among school children in Northeastern Iran. *Ophthalmic Physiol. Opt.* 2012; 32 (1): 25–30.
11. *Yekta A., Fotouhi A., Hashemi H., et al.* Prevalence of refractive errors among school children in Shiraze, Iran. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2010; 38 (3): 242–8.
12. *Park H., Hong K., Park C.* Impact of age and myopia on the rate of visual field progression in glaucoma patients. *Medicine*. 2016; 95 (21): 1–7. doi: 10.1097/MD.0000000000003500
13. *Стентон Г.* Медико-биологическая статистика. Москва: Практика; 1999. [*Stenton G.* Medical and biological statistics. Moscow: Praktika; 1999 (in Russian)].

Поступила: 13.03.2019
Переработана: 30.05.2019
Принята к печати: 04.07.2019

Originally received: 13.03.2019
Final revision: 30.05.2019
Accepted: 04.07.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ/INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Национальный центр офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой, ул. Джавадхана, д. 32/15, Баку, AZ1114, Азербайджан
Язгуль Джахангир кызы Абдыева — д-р медицины, руководитель научно-информационного и организационно-методического отдела
Для контактов: yazgula@yahoo.com

Zarifa Aliyeva National Ophthalmological Center, 32/15, Javadkhan St., Baku, AZ 1114, Azerbaijan
Yazgul Jahangir gizi Abdieva — Dr. of medicine, head of Informational and organizational department
Contact information: yazgula@yahoo.com



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-12-17>

Visual prognosis based staging for retinal capillary hemangioma

Gaurav Garg, Paul T. Finger

New York Eye Cancer Center, 115, East 61st Street, New York, NY 10065, USA
pfinger@eyecancer.com

Purpose. To analyze the literature to determine the visual prognosis of eyes affected by retinal angiomas of Von-Hippel Lindau disease (VHL). **Study Type.** Retrospective literature analysis. **Methods.** Medline and PubMed searches were performed for publications on retinal capillary hemangioma (CRH). Data was collected on patient age of presentation, CRH laterality, location, treatment, and progression. Statistical analyses using Pearson Chi-Square test, likelihood ratio, and Fischer's exact tests were performed for the effect of these characteristics on visual acuity outcomes. **Results.** Vision outcomes need to be based on current technology to be clinically relevant. Therefore, only significant publications from 1960 to 2019 were included. Of these, 5 clinical case series included, a total of 427 cases. Of these 69.4 % (58–94.1 %) cases were unilateral CRH, 30.6 % (5.9–42 %) were bilateral, 18.1 % (10.9–23.5 %) were juxtapapillary in location. Major factors affecting visual acuity were age at onset ($p = 0.03$), location ($p < 0.0001$) and multifocality ($p = 0.0005$). Of interest, CRH-related vision loss was independent of the presence of VHL disease ($p = 0.157$). **Conclusion.** In this study, age at onset, location, multifocality of CRH were the most important predictors of vision loss, which were used to create a vision-outcome based classification system. This information can be used to counsel patients and for informed consent.

Keywords: visual acuity; capillary; retina; vision; prognosis; VHL

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: Garg G., Finger P.T. Visual prognosis based staging for retinal capillary hemangioma. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 12–7 (In Russian).

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-12-17>

Классификация капиллярной гемангиомы сетчатки на основе визуального прогноза

Гаурав Гарг, Поль Т. Фингер

Нью-Йоркский глазной онкологический центр, 115, 61-я Ист-стрит, Нью-Йорк, 10065, США

Цель — провести анализ данных литературы для определения зрительного прогноза при ретиальном ангиоматозе (болезни Гиппеля — Линдау). **Тип исследования:** ретроспективный анализ литературы. **Методы.** Проанализирована литература, посвященная капиллярной гемангиоме сетчатки (КГС), в базах Medline и Pubmed. Собирались данные, касающиеся возраста обращения пациента к врачу, латеральности КГС, локализации, лечения и прогрессирования заболевания. В статистическом анализе для оценки влияния этих параметров на остроту зрения использовался критерий согласия Пирсона Хи-квадрат, критерий отношения правдоподобия и точный тест Фишера. **Результаты.** Клинически релевантная оценка результирующей остроты зрения должна основываться на тех исследованиях, в которых применялась современная технология. Соответственно, мы учитывали только значимые публикации за период с 1960 по 2019 г. Из этих публикаций было выделено 5 клинических серий общей численностью в 427 случаев. 69,4 % (58–94,1 %) случаев приходилось на одностороннюю КГС, 30,6 % (5,9–42 %) на двустороннюю, 18,1 % (10,9–23,5 %) КГС имели juxtapapillary локализацию. Основными факторами, влияющими на остроту зрения, являлись возраст, в котором наступила болезнь ($p = 0,03$), локализация ($p < 0,0001$) и мультифокальность ($p = 0,0005$). Интересно, что потеря зрения, связанная с КГС, не зависела от наличия болезни Гиппеля — Линдау ($p = 0.157$). **Заключение.** Самыми значимыми предикторами потери зрения при КГС являются возраст начала заболевания,

локализация и мультифокальность. Эти факторы и были использованы для создания классификации, основанной на визуальном исходе. Данная информация может быть использована при консультировании пациентов и оформлении информированного согласия.

Ключевые слова: острота зрения; капилляр; сетчатка; зрение; прогноз; болезнь Гиппеля — Линдау

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Гарг Г., Фингер П.Т. Классификация капиллярной гемангиомы сетчатки на основе визуального прогноза. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 12–7.
<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-12-17>

Von Hippel — Lindau (VHL) disease has been found to be a progressive, familial, autosomal dominant, multi-systemic phacomatosis with retinal capillary hemangioblastoma (CRH) as the most common manifestation [1]. CRH are benign, well-circumscribed, vascular and progressive neoplasm arising from inner, mid-peripheral retina [2, 3]. These tumors are sporadic or found in association with systemic manifestations. Sporadic CRH are indistinguishable from those associated with VHL [4]. However, CRH associated with VHL tends to occur at an earlier age and is more likely to be multifocal [5]. They can remain stable without leakage, regress spontaneously, grow, induce high-flow state retinal angiopathy with exudation of vascular components [3, 6, 7]. CRH have been found to be unilateral or bilateral; solitary or multifocal; stable or progressive with new lesions appearing over time. While 46 % of solitary CRH without systemic disease have been associated with VHL, 100 % of multifocal CRH patients had VHL disease [8].

Various modalities have been used to treat CRH. Treatments typically included observation, laser, cryotherapy for CRH < 5 millimeters (mm) base whereas plaque brachytherapy and vitreoretinal surgery for larger CRHs and their complications. With the advancement in knowledge about VHL protein and its relationship with vascular endothelial growth factor (VEGF), current research has focused on pharmaceutical intravitreal therapy.

Close ocular surveillance and thus early CRH detection have led to earlier intervention and a better prognosis for eye and vision retention. Similarly, close VHL-related systemic surveillance has led to earlier treatment and life preservation [9]. The average life span of VHL patients is 40 to 50 years [10].

METHODS

No identifiable patient records were used in this study. Therefore, the internal review board of the New York Eye Cancer Center did not require submission. The Health Insurance Portability and Privacy Act and the Declaration of Helsinki were not relevant.

Literature Search

A review of the literature was performed using Medline and PubMed databases. Keywords included: visual function, vision, visual acuity, visual prognosis, ocular angiomas, retinal angiomas, retinal capillary hemangioma, RCH, CRH, Von-Hippel Lindau disease, vision, visual acuity, outcomes, complications and retinal angiomas in VHL patients. For this, study selection criteria included: longitudinal studies, those including visual acuity as well as an association between visual acuity and CRH. We also looked for data on the relationship with VHL and its long-term outcomes, including the effect on the prognosis for vision. Though 10 publications contained the aforementioned data, we chose 5 major studies containing 427 patients to collect and analyze visual acuity outcome results for comparison and statistical significance [10–14]. These 5 studies contained the foundational data for our vision-prognosis-based staging classification for CRH (Table 1).

Statistical analyses were performed utilizing the Pearson Chi-Square test, likelihood ratio, Fischer's exact test and linear regression by linear association tests to prove the statistical significance of age at onset, location, laterality, gender, multifocality on visual outcomes (SPSS Statistics 20 software, New York City, New York, United States).

METHODS OF TREATMENT

Each institution used them as monotherapy, synergistically with others, sequentially or in combination as needed for local tumor control. In this study, we presumed the best possible care from each eye tumor specialist and thus, did not analyze the relative efficacy of each treatment.

Observation. Observation as treatment is typically used for peripheral CRH smaller than 0.5 mm or juxtapapillary CRH without any signs of progression, exudation or loss of visual function [15]. The risks of treatment are weighed against the risks of tumor-related vision loss. Observation is more preferred in juxtapapillary tumors, which are slightly more stable than extrapapillary CRH, 86 % and 81 % respectively [16].

Laser Photocoagulation. Laser photocoagulation is typically used for 1.5 to 4.5 mm thick CRH [16]. Success rates of 91–100 % have been reported [17–19]. Dr. Finger suggests photo-coagulation of the feeder vessels to scar, then the posterior 180 degrees are demarcated. Lastly, if the tumor vascular pattern persists, direct tumor laser can close any residual blood vessels [15]. A. Singh et al. noted peripheral CRH does better than Juxtapapillary CRH with laser treatment with a success rate of 74 % [16].

Cryotherapy. Cryotherapy is used when CRH are larger than 3 mm and have significant sub-retinal fluid making laser photocoagulation difficult or impossible. CRH In general, double freeze thaw cryotherapy is employed to cover the tumor as viewed by indirect ophthalmoscopy [20]. A. Singh, et al. noted 74 % of success rate with cryotherapy of less than 3.75 mm base CRH [16].

Radiation Therapy. Radiation therapy plaque and proton beam have been used for CRH [4]. Ocular morbidity and vision outcomes have been dependent on tumor location, the radiation dose and thus the incidence of radiation retinopathy and optic neuropathy. Siebel et al. noted that there were successful anatomical outcomes after proton beam radiation whereas there was a significant drop in vision from 20/100 to 20/125 ($p = 0.071$) [21]. K. Kreusel, et al. published their experience with ruthenium-106 plaque brachytherapy in 24 patients showing a slight improvement from 20/60 ± 20/60 to 20/50 ± 20/40 post-treatment [22].

Anti-Vascular Endothelial Growth Factor therapy. Anti-VEGF treatment has been used to treat CRH with exudation [23]. In VHL, chromosome 3p25-26 is affected by germline mutations leading to inactivation of VHL protein [6, 24]. VHL protein is needed for normal retina vessels and ocular structures. In its absence or deficit, VEGF levels increase [25]. Drugs like bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept are now commonly used for reducing VEGF produc-

Table 1. Visual function associated with retinal capillary hemangioma
Таблица 1. Нарушения зрения, ассоциированные с капиллярной гемангиомой сетчатки (КГС)

Parameters Показатели	A. Webster, et al. [11] ^a	M. Niemelä, et al. [10]	C. McCabe, et al. [12]	K.-M. Kreusel, et al. [13]	B. Toy, et al. [14]	Mean
Sample size Количество пациентов	17	36	68 (72 eyes)	57	249	85.4
Age, years Возраст, лет	30.9	40	36	20.3	33.3	32.1
Male: Female Муж.: Жен.	1:2.4	1:2.6	1:0.9	N/A	1:1	1:1.07
Bilaterally Билатерально	N/A	16.7 % (6)	5.9 % (4)	42 % (24)	33 % (82/249)	30.7 % ^b
VHL disease Болезнь ГЛ	N/A	30.0 % (11)	33.9 % 23 (27 eyes)	100 % (57)	100 %	32.0 %
Mean Follow up, years Средний срок наблюдения, лет	8.7	5	5.4	7.3	7.7	6.8
Visually symptomatic at presentation among VHL patients Зрительная симптоматика у пациентов с ГЛ	N/A	45.4 % (5/11)	74.1 % (20/27 eyes)	63.0 % (36/57)	16.1 % (80/498 eyes)	49.7 %
Visually symptomatic at presentation among non-VHL patients Зрительная симптоматика у пациентов без ГЛ	41.1 % (7/17)	68.0 % (17/25)	88.9 % (40/45 eyes)	N/A	N/A	49.5 %
Vision worsening during follow-up Снижение зрения в период наблюдения	64.7 % (11/17)	30.6 % (11/36)	37.5 % (27/72 eyes)	63 % (36/57)	41.8 % (208/498)	47.5 %
Juxtapapillary angioma Юкстапапиллярная ангиома	23.5 % (4/17)	N/M	100 % (72 eyes)	10.9 % (11/105 eyes)	20 % (100/498 eyes)	18.1 % ^c
Vision ($\leq 20/200$) at the end of follow up Зрение ($\leq 20/200$) в конце наблюдения	64.7 % (11/17)	16.7 % (6/36)	25.0 % (18/72 eyes)	25.7 % (27 eyes of 21 patients)	N/M	33.0 %
Painful blind eye Слепой болящий глаз	11.8 % (2/17)	5.6 % (2/36)	4.4 % (3/68)	5.3 % (3/57)	5.6 % (14/249)	6.5 %

Note. N/A — data not applicable, N/M — Data not mentioned, VHL — Von-Hippel Lindau disease, ^a — A. Webster, et al. [11] were based on the unilateral sporadic CRH tumor with no VHL disease, ^b — for mean bilateral data, C. McCabe, et al. [12] was not considered. It was a study limited to juxtapapillary tumors which typically present unilaterally, ^c — for mean juxtapapillary tumor, C. McCabe, et al. [12] was not considered as it was 100 % juxtapapillary tumors.

Примечание. N/A — нет данных, N/M — не упомянуто, ГЛ — болезнь Гиппеля — Линдау, ^a — исследование A. Webster, et al. [11] описывает одностороннюю спорадическую КГС без болезни Гиппеля — Линдау, ^b — при расчете средних билатеральных данных результаты работы С. McCabe, et al. [12] не учитывались, поскольку в ней рассматривались только юкстапапиллярные опухоли, которые обычно бывают односторонними, ^c — при расчете средних данных по юкстапапиллярным опухолям результаты работы С. McCabe, et al. [12] не учитывались, поскольку в ней рассматривались только (100 %) такие опухоли.

tion, thereby reducing the formation of new vessels and exudation [26–28]. W. Wong, et al. published a case series of 5 patients showing the outcomes of intravitreal ranibizumab therapy for CRH [29]. With their results, they concluded that intravitreal ranibizumab as monotherapy at a 4 weekly interval had minimal beneficial effects on VHL-related CRH and needs to be used in combination with other modality of treatment. Though it can be efficacious in case of small CRH with minimal exudation [29].

Other Laser-Based Treatments. Photodynamic Therapy (PDT) and Transpupillary thermotherapy (TTT) have been tried [30, 31]. U. Schmidt-Erfurth, et al have concluded a drop in visual acuity from 20/40–20/500 pretreatment to 20/50–20/2000 after treatment with PDT. They are not commonly used widely due to their lack of efficacy [32].

Summary. While each center employed what they considered the “best possible treatment” for each CRH. This study examines the published results from the literature to classify risk factors for vision loss related to CRH and their treatment.

RESULTS

In this review, the choice of CRH treatment modality depended on the size, amount of exudation, retinal detachment as well as the tumor's proximity to optic disc and fovea. Though treatment can prevent vision loss, and 67 % of patients retain better

than 20/200 vision, despite treatment 33 % become legally blind in the affected eye.

Our search revealed 5 studies that met our inclusion criteria (Table 1). Thus, we were able to study the visual acuity results of 427 treated patients. Of this 32 % had VHL and rest had spontaneous or new mutations. There was no sexual predilection for CRH ($p = 0.47$) in that 48.2 % ($n = 206$) were males, 51.8 % ($n = 221$) females with a mean follow up of 6.8 years.

There was no significant patient-age difference among the studies ($p = 0.929$). Overall, there were 69.4 % (58–94.1 %) unilateral CRH, 30.6 % (5.9–42 %) bilateral and 18.1 % (10.9–23.5 %) juxtapapillary tumors. Tumor-related vision loss was noted at presentation in 38.6 % ($n = 165/427$) of patients. Censoring vision loss related to mortality; CRH-related vision loss was found independent of the presence of VHL disease ($p = 0.157$).

Age at onset. Both K.-M. Kreusel, et al. and H. Dollfus, et al. found that younger age of onset is associated with poor visual prognosis. K.-M. Kreusel, et al. noted an average of vision $\leq 20/1000$ in the younger age of manifestation ($p = 0.03$) and H. Dollfus, et al. defined 15–25 years as a critical age group [13, 33]. Webster et al. also concluded that patients presenting with symptoms were younger ($p = 0.02$) [11].

CRH location. According to B. Toy, et al., using ETDRS noted that there was a loss of 7.6 ± 1.2 letters from baseline visual

acuity in VHL in comparison to 2.8 ± 0.6 in non-VHL patients ($p = 0.0003$). Patients with new peripheral involvement or juxtapapillary tumor had 2.3 ± 1.2 or 12.5 ± 5.2 letters lost respectively. Individuals with VHL disease having no new CRH lost 6.6 ± 1.2 letters in comparison to eyes that developed new CRH had 21.6 ± 7.8 ($p = 0.08$). Patients with baseline juxtapapillary tumors with the development of new peripheral CRH had a maximum drop of 49.5 ± 30.5 letters. On comparing the patients having baseline VHL disease with no progression to severe progression there was 7.4 ± 1.2 and 26.1 ± 9.0 letters drop respectively ($p = 0.05$). They concluded that peripheral CRH that is non-exudative, distant from posterior pole and amenable to treatment can have stable visual acuity with least impact on central vision whereas Juxtapapillary CRHs which affects the central vision and are difficult to treat. From this analysis, patients with progression ($p = 0.05$) are at the highest risk of losing vision [14].

Laterality and Focality. C. McCabe, et al. in their series of 57 juxtapapillary patients, concluded that visual prognosis was more guarded in bilateral tumors ($p = 0.019$) and in association with peripheral tumors ($p < 0.0001$). They also inferred that multifocal CRH or progressive CRHs whether it is the increase in number and/or extent of peripheral CRH with/out in combination with juxtapapillary tumors can progress to visual loss [12]. K.-M. Kreusel, et al. reported that the symptomatic eyes presented with larger angiomas in comparison of asymptomatic eyes ($p < 0.0001$) and have a higher chance of developing new angiomas making it as multifocal on subsequent follow-up ($p = 0.0005$), which will more readily progress to vision loss ($p < 0.0001$) [13].

Risk Factors. According to B. Toy, et al, risk factors for anatomical CRH progression include (1) age at presentation, (2) age of onset of VHL ocular manifestation and (3) involvement of fellow eye. Whereas loss of vision is dependent on (1) anatomical progression, (2) increase in peripheral extent or a number and (3) presence of exudation, retinal detachment, and macular involvement. They also found that the presence of extraocular VHL manifestations and anatomical progression are not correlated.

They also concluded gender, BMI and smoking status have no role in the visual prognosis of CRH [14]. While McCabe et al. defined age and peripheral tumors in one or both eyes as independent risk factors for poor visual acuity at initial presentation, while CRH growth pattern was not [12].

Garg-Finger CRH Classification. In order to be useful for the CRH specialist, this study's classification was based on anatomical presentation with a secondary focus on progression and its pathological effects. This data was derived from the multicenter, published data on visual acuity outcomes published in the studies seen in Table 2.

DISCUSSION

Both A. Webster, et al. and K.-M. Kreusel, et al. suggest that the cumulative probability of a permanent visual deficit in CRH is 60% [11, 13]. K.-M. Kreusel, et al. also proved that VHL patients who are symptomatic before 20 years of age are more likely to lose vision [13]. R. Toy, et al. published the largest cohort study providing the details on ocular manifestations, vision, and factors leading to the progression of the disease. They have inferred that with early treatment CRH can remain stable but in the long term, the impact of ocular manifestations and its complications were cumulative. They described visual function, its course and its dependency on anatomical phenotype, and progression over time [14].

CRH size and number. K.-M. Kreusel, et al. reported significant difference ($p < 0.0001$) in size of CRH 1.1 ± 0.2 mm in visually asymptomatic and 3.8 ± 0.3 mm in symptomatic with number of angiomas 2.6 ± 0.9 and 7.2 ± 0.9 respectively ($p = 0.0005$) [13]. R. Toy, et al. noted a drop in visual acuity of 3.6 ± 1.3 letters in patients with CRH ≤ 2 and 11.1 ± 3.9 letters drop in patients with CRH ≥ 3 in number ($p = 0.07$). They also found a drop of 4.4 ± 1.2 letters in patients with CRH involving ≤ 1 quadrant and 7.7 ± 2.6 letters drop in CRH involving ≥ 1 quadrant ($p = 0.021$) [14].

CRH Location. CRH are more frequently located in the peripheral retina. The prevalence of juxtapapillary CRH has been found to be 11–15 % among VHL patients with a higher incidence

Table 2. Visual prognosis based staging system for retinal angiomas

Таблица 2. Классификация ретиального ангиоматоза на основе визуального прогноза

Stage Стадия	Retinal angiomas Ретиальный ангиоматоз
I a	Peripheral CRH with age of onset > 20 years old with no progression* Периферическая КГС с возрастом начала > 20 лет, непрогрессирующая*
I b	Peripheral CRH with either age of onset < 20 years or progression* Периферическая КГС либо с возрастом начала < 20 лет, либо прогрессирующая*
I c	Peripheral CRH with age of onset < 20 years and progression* Периферическая КГС с возрастом начала < 20 лет, прогрессирующая*
II a	Juxtapapillary CRH with age of onset > 20 years with no progression* Юкстапапиллярная КГС с возрастом начала > 20 лет, непрогрессирующая*
II b	Juxtapapillary CRH with either age of onset < 20 years or progression* Юкстапапиллярная КГС либо с возрастом начала < 20 лет, либо прогрессирующая*
II c	Juxtapapillary CRH with age of onset < 20 years and progression* Юкстапапиллярная КГС с возрастом начала < 20 лет, прогрессирующая*
III a	Juxtapapillary and peripheral CRH with age of onset > 20 years with no progression* Юкстапапиллярная и периферическая КГС с возрастом начала > 20 лет, непрогрессирующая*
III b	Juxtapapillary and peripheral CRH with either age of onset < 20 years or progression* Юкстапапиллярная и периферическая КГС либо с возрастом начала < 20 лет, либо прогрессирующая*
III c	Juxtapapillary and peripheral CRH with age of onset < 20 years and progression* Юкстапапиллярная и периферическая КГС с возрастом начала < 20 лет, прогрессирующая*

Note. * — progression: 1) increase in number of Peripheral CRH (> 2); 2) increase in the extent of Peripheral CRH (> 1 quadrant); 3) involvement of fellow eye; 4) presence or development of retinal detachment, exudation, vitreous hemorrhage or neovascularization.

Примечание. * — прогрессирование: 1) увеличение числа периферических КГС (> 2); 2) увеличение зоны периферической КГС (> 1 квадранта); 3) вовлечение парного глаза; 4) наличие или прогрессирование отслойки сетчатки, экссудации, витреального кровоизлияния или неоваскуляризации.

in younger patients [12, 34]. In our meta-analysis, it was higher at 18.1%. Juxtapapillary CRH were more commonly associated with VHL disease [25]. Because of their location and less clearly defined efferent and afferent feeder vessels, they are more difficult to treat leading to a poor prognosis for vision. Typically presenting early, as small tumors, they gradually enlarge over time, with vascular leakage leading to loss of vision as a result of retinal edema, epiretinal membranes, hard exudates, and retinal detachment. McCabe et al. reported a general decline in visual acuity over the follow up of ≥ 6 months from 43 eyes (61%) having vision $\geq 20/40$ to only 21 eyes (35%) retaining vision $\geq 20/40$ [12].

VHL disease Association. In this study, we found that there was no significant difference in the risk of CRH-related vision loss if suffering from spontaneous versus VHL-related tumors, similar to Webster et al. [11]. Though this finding contrasts with that of M. Niemelä, et al. where vision outcomes were better in cases of patients with no VHL [10]. Our review found that VHL disease was present in 32% of patients presenting with CRH and this was not associated with age, gender or laterality of CRH. Overall, 42% of CRHs presented as unilateral whereas 58% presented bilaterally [35].

Various systems have been used in the past to classify CRH are described in Table 3.

Effects of CRH are (1) exudative (25%) or (2) tractional (9%). The exudation can present as either intraretinal fluid (10%) or subretinal fluid (16%) [3, 36]. D. Vail [37] has classified based on the development of complications (Table 4).

Whereas J. Sigelman [38] has classified the CRH based on their presentation (Table 5).

Table 3. Systems used to classify retinal capillary hemangioma [4]
Таблица 3. Принятые системы классификации капиллярной гемангиомы сетчатки [4]

	Basis Основа	Classification Классификация
1	Retinal Distribution Расположение на сетчатке	Peripheral Периферическое Juxtapapillary Юкстапапиллярное
2	Morphology Морфология	Endophytic Эндофитная Sessile На широком основании Exophytic Экзофитная
3	Effects on Retina Реакция сетчатки	Exudative Экссудативная Vitreoretinal Traction Витреоретинальная тракция
4	Systemic Features Системные особенности	Without VHL Болезни ГЛ нет With VHL Болезнь ГЛ есть

Table 4. D. Vail's Classification [37]
Таблица 4. Классификация D. Vail [37]

Stages Стадия	Complications Осложнения
I	Early stage with dilatation of feeding artery and draining vein and angioma formation Ранняя стадия с расширением питающей артерии и дренирующей вены и формированием ангиомы
II	Development of hemorrhages and exudation Развитие кровоизлияний и экссудации
III	Massive exudation and retinal detachment (RD) Массивная экссудация и отслойка сетчатки
IV	Uveitis, absolute glaucoma, and loss of the eye Увеит, абсолютная глаукома и потеря глаза

Table 5. J. Sigelman's Classification [38]
Таблица 5. Классификация J. Sigelman [38]

Stages Стадия	CRH presentation Вид КГС
I	Very small CRH without any feeder vessels КГС очень маленького размера без питающих сосудов
II	CRH appears as a small red nodule with the prominence of only the draining vein КГС в виде небольшого красного узла с проминенцией только дренирующей вены
III	CRH both feeding artery and draining vein are present \pm retinal exudates КГС с питающей артерией и дренирующей веной \pm региональный экссудат
IV	Partial exudative RD Частичная экссудативная отслойка сетчатки
V	Total exudative RD Тотальная экссудативная отслойка сетчатки

It is quite evident that both D. Vail's and Sigelman's classification were based on the anatomical presentation of CRH instead of its effect on the visual functions of an individual.

Screening should be mandated in VHL patients as CRH can be treated at an early stage and prevent the progression [39–41]. Present screening guidelines are based on prevalence data and initial presentation with no mention of progression and its effects [34, 42–45].

Herein, we have performed a meta-analysis for the risk factors associated with vision loss at diagnosis. Patient age at onset ($p = 0.03$), CRH location ($p < 0.0001$), and multifocality ($p = 0.0005$) were the strongest predictors for vision loss. Additional factors included the involvement of fellow eye, progression, and macular involvement. The current study provides an overview of visual prognosis, factors affecting and a new staging system to prognosticate visual system. This information provides medical evidence for both patients and ophthalmologists to decide on timing of treatment and likely outcomes. However, in our review, we found a lack of large studies and no multicentric prospective data collection to describe the visual prognosis in CRH and VHL patients. This paper encourages such studies on visual function and offers a vision-outcome based classification to assess its inapplicability in follow up, prognostication and treatment of retinal angiomas (Table 2).

References/Литература

1. Maher E.R., Yates J.R., Harries R., et al. Clinical features and natural history of von Hippel – Lindau disease. *Q. J. Med.* 1990 Nov; 77 (283): 1151–63.
2. Retinal hemangioblastoma. A histologic, immunohistochemical, and ultrastructural evaluation. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1741127>
3. Webster A.R., Maher E.R., Moore A.T. Clinical characteristics of ocular angiomas in von Hippel-Lindau disease and correlation with germline mutation. *Arch. Ophthalmol. Chic.* 1999 Mar; 117 (3): 371–8. doi:10.1001/archoph.117.3.371
4. Singh A.D., Shields C.L., Shields J.A. Von Hippel – Lindau Disease. *Surv Ophthalmol.* 2001 Sep 1; 46 (2): 117–2. doi:10.1016/s0039-6257(01)00245-4
5. Singh A.D., Nouri M., Shields C.L., Shields J.A., Smith A.F. Retinal capillary hemangioma: a comparison of sporadic cases and cases associated with von Hippel – Lindau disease. *Ophthalmology.* 2001 Oct. 1; 108 (10): 1907–11. doi:10.1016/s0161-6420(01)00758-8
6. Wittebol-Post D., Hes F.J., Lips C.J. The eye in von Hippel – Lindau disease. Long-term follow-up of screening and treatment: recommendations. *J. Intern Med.* 1998 Jun; 243 (6): 555–61. doi:10.1046/j.1365-2796.1998.00338.x
7. Von Hippel – Lindau disease: case report of a patient with spontaneous regression of a retinal angioma. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3554423>
8. Singh A.D., Shields J.A., Shields C.L. Solitary retinal capillary hemangioma: hereditary (von Hippel-Lindau disease) or nonhereditary? *Arch Ophthalmol.* 2001 Feb 1; 119 (2): 232–4.
9. Melmon K.L., Rosen S.W. Lindau's disease: Review of the literature and study of a large kindred. *Am. J. Med.* 1964 Apr. 1; 36 (4): 595–617. doi: 10.1016/0002-

- 9343(64)90107-x
10. Niemelä M., Lemeta S., Sainio M., et al. Hemangioblastomas of the retina: impact of von Hippel – Lindau disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 Jun.; 41 (7): 1909–15.
 11. Webster A.R., Maher E.R., Bird A.C., Gregor Z.J., Moore A.T. A clinical and molecular genetic analysis of solitary ocular angioma. *Ophthalmology.* 1999 Mar; 106 (3): 623–9. doi: 10.1016/S0161-6420(99)90127-6
 12. McCabe C.M., Flynn H.W., Shields C.L., et al. Juxtapapillary capillary hemangiomas. Clinical features and visual acuity outcomes. *Ophthalmology.* 2000 Dec; 107 (12): 2240–8. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00422-x
 13. Kreusel K.-M., Bechrakis N.E., Krause L., Neumann H.P.H., Foerster M.H. Retinal angiomatosis in von Hippel – Lindau disease: a longitudinal ophthalmologic study. *Ophthalmology.* 2006 Aug.; 113 (8): 1418–24. doi:10.1016/j.ophtha.2006.02.059
 14. Toy B.C., Agrón E., Nigam D., Chew E.Y., Wong W.T. Longitudinal analysis of retinal hemangioblastomatosis and visual function in ocular von Hippel – Lindau disease. *Ophthalmology.* 2012 Dec.; 119 (12): 2622–30. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.06.026
 15. Maheshwari A., Newman H., Finger P.T. Ocular Von Hippel – Lindau Disease. In: Khetan V, editor. *Intraocular Tumors:145-51.* Available at: https://doi.org/10.1007/978-981-15-0395-5_10
 16. Singh A.D., Nouri M., Shields C.L., Shields J.A., Perez N. Treatment of retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology.* 2002 Oct.; 109 (10): 1799–806. doi: 10.1016/s0161-6420(02)01177-6
 17. Lane C.M., Turner G., Gregor Z.J., Bird A.C. Laser treatment of retinal angiomatosis. *Eye Lond. Engl.* 1989; 3 (Pt 1): 33–8. doi: 10.1038/eye.1989.5
 18. Bonnet M., Garmier G. [Treatment of retinal capillary angiomas of von Hippel's disease]. *J. Fr. Ophthalmol.* 1984; 7 (8-9): 545–55.
 19. Huang C., Tian Z., Lai K., et al. Long-Term therapeutic outcomes of photodynamic therapy-based or photocoagulation-based treatments on retinal capillary hemangioma. *Photomed. Laser Surg.* 2018 Jan.; 36 (1): 10–7. doi: 10.1089/pho.2017.4296
 20. Magee M.A., Kroll A.J., Lou P.L., Ryan E.A. Retinal capillary hemangiomas and von Hippel – Lindau disease. *Semin Ophthalmol.* 2006 Sep.; 21 (3): 143–50. doi: 10.1080/08820530500350712
 21. Seibel I., Cordini D., Hager A., et al. Long-term results after proton beam therapy for retinal papillary capillary hemangioma. *Am. J. Ophthalmol.* 2014 Aug; 158 (2): 381–6. doi: 10.1016/j.ajo.2014.05.003
 22. Kreusel K.M., Bornfeld N., Lommatzsch A., Wessing A., Foerster M.H. Ruthenium-106 brachytherapy for peripheral retinal capillary hemangioma. *Ophthalmology.* 1998 Aug.; 105 (8): 1386–92. doi: 10.1016/S0161-6420(98)98017-4
 23. Chelala E., Dirani A., Fadlallah A. Intravitreal anti-VEGF injection for the treatment of progressive juxtapapillary retinal capillary hemangioma: a case report and mini review of the literature. *Clin. Ophthalmol. Auckl. NZ.* 2013; 7: 2143–6. doi: 0.2147/OPHTH.S53243
 24. Nordstrom-O'Brien M., Luijt R. B. van der, Rooijen Evan et al. Genetic analysis of von Hippel – Lindau disease. *Hum Mutat.* 2010; 31 (5): 521–37. doi:10.1002/humu.21219
 25. Haddad N.M.N., Cavallerano J.D., Silva P.S. Von Hippel – Lindau disease: a genetic and clinical review. *Semin. Ophthalmol.* 2013 Sep 1; 28 (5–6): 377–86. doi: 10.3109/08820538.2013.825281
 26. von Buelow M., Pape S., Hoerauf H. Systemic bevacizumab treatment of a juxtapapillary retinal haemangioma. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2007 Feb.; 85 (1): 114–6. doi: 10.1111/j.1600-0420.2006.00825.x
 27. Slim E., Antoun J., Kourie H.R., Schakkal A., Cherfan G. Intravitreal bevacizumab for retinal capillary hemangioblastoma: A case series and literature review. *Can. J. Ophthalmol. J. Can. Ophthalmol.* 2014 Oct.; 49 (5): 450–7. doi: 10.1016/j.cjco.2014.07.007
 28. Albiñana V., Escribano R.M.J., Soler I., et al. Repurposing propranolol as a drug for the treatment of retinal haemangioblastomas in von Hippel – Lindau disease. *Orphanet J. Rare Dis.* 2017 29; 12 (1): 122. doi:10.1186/s13023-017-0664-7
 29. Wong W.T., Liang K.J., Hammel K., Coleman H.R., Chew E.Y. Intravitreal ranibizumab therapy for retinal capillary hemangioblastoma related to von Hippel – Lindau disease. *Ophthalmology.* 2008 Nov.; 115 (11): 1957–64. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.04.033
 30. Mitropoulos P.G., Chatziralli I.P., Peponis V.G., Tsiotra V.A., Parikakis E.A. Photodynamic therapy for juxtapapillary retinal capillary hemangioma. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3971562/>
 31. Parmar D.N., Mireskandari K., McHugh D. Transpupillary thermotherapy for retinal capillary hemangioma in von Hippel – Lindau disease. *Ophthalmic Surg. Lasers.* 2000 Aug.; 31 (4): 334–6.
 32. Schmidt-Erfurth U.M., Kusserow C., Barbazetto I.A., Laqua H. Benefits and complications of photodynamic therapy of papillary capillary hemangiomas. *Ophthalmology.* 2002 Jul. 1; 109 (7): 1256–66. doi: 1016/s0161-6420(02)01059-x
 33. Dollfus H., Massin P., Taupin P., et al. Retinal hemangioblastoma in von Hippel – Lindau disease: a clinical and molecular study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002 Sep. 1; 43 (9): 3067–74.
 34. Peyman G.A., Rednam K.R., Mottow-Lippa L., Flood T. Treatment of large von Hippel tumors by eye wall resection. *Ophthalmology.* 1983 Jul.; 90 (7): 840–7. doi: 10.1016/s0161-6420(83)34481-x
 35. Wong W.T., Agrón E., Coleman H.R., et al. Clinical characterization of retinal capillary hemangioblastomas in a large population of patients with von Hippel – Lindau disease. *Ophthalmology.* 2008 Jan.; 115 (1): 181–8. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.009
 36. De Laey J.J., Hanssens M. Retinal angiomatosis – von Hippel – Lindau's Disease. In: De Laey J.J., Hanssens M., eds. *Vascular tumors and malformations of the ocular fundus.* Available at: https://doi.org/10.1007/978-94-009-0589-4_2
 37. Vail D. Angiomas retinæ, eleven years after diathermy coagulation. *Am. J. Ophthalmol.* 1958 Oct.; 46 (4): 525–34. doi: 10.1016/0002-9394(58)91132-2
 38. Sigelman J. Retinal diseases. Pathogenesis, laser therapy and surgery. Boston: Little, Brown and Company; 1984.
 39. Active-Surveillance-Guidelines. Available at: <https://www.vhl.org/wp-content/uploads/2017/07/Active-Surveillance-Guidelines.pdf>
 40. Ruppert M.D., Gavin M., Mitchell K.T., Peiris A.N. Ocular manifestations of von Hippel-Lindau Disease. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6776162/>
 41. Binderup M.L.M., Stendell A.-S., Galanakis M., et al. Retinal hemangioblastoma: prevalence, incidence and frequency of underlying von Hippel – Lindau disease. *Br. J. Ophthalmol.* 2018; 102 (7): 942–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310884
 42. Lamiell J.M., Salazar F.G., Hsia Y.E. von Hippel – Lindau disease affecting 43 members of a single kindred. *Medicine (Baltimore).* 1989 Jan; 68 (1): 1–29. doi:10.1097/00005792-198901000-00001
 43. Ridley M., Green J., Johnson G. Retinal angiomatosis: the ocular manifestations of von Hippel – Lindau disease. *Can. J. Ophthalmol.* 1986 Dec; 21 (7): 276–83.
 44. Garcia-Arumi J., Sararols L.H., Cavero L., Escalada F., Corcóstegui B.F. Therapeutic options for capillary papillary hemangiomas. *Ophthalmology.* 2000 Jan.; 107 (1): 48–54. doi: 10.1016/s0161-6420(99)00018-4
 45. McDonald H.R., Schatz H., Johnson R.N., et al. Vitrectomy in eyes with peripheral retinal angioma associated with traction macular detachment. *Ophthalmology.* 1996 Feb.; 103 (2): 329–35. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30696-9

Acknowledgments: Ankit Singh Tomar, Anthony Fam

Competing Interests & Funding: Dr. Gaurav Garg received a fellowship grant from The Eye Cancer Foundation while performing this research. This research was supported by The Eye Cancer Foundation, Inc. (<http://eyecancer.org>)

Author contributions: Paul T. Finger — study conception and design, drafting of manuscript; Gaurav Garg — acquisition and processing of data, statistical analysis.

Originally received: 10.02.2020

Final revision: 28.02.2020

Accepted: 06.03.2020

Поступила: 10.02.2020

Переработана: 28.02.2020

Принята к печати: 06.03.2020

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS /ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

New York Eye Cancer Center, 115, East 61st Street, New York, NY 10065, USA

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

Gaurav Garg — Fellow, Dept. of Ocular Tumor, Orbital Disease, Ophthalmic Radiation

Contact information: Paul T. Finger, pfinger@eyecancer.com

Нью-Йоркский глазной онкологический центр, 115, 61-я Ист-стрит, Нью-Йорк, 10065, США

Поль Т. Фингер — доктор медицины, профессор офтальмологии школы медицины университета Нью-Йорка и директор службы офтальмоонкологии

Гаурав Гарг — аспирант отдела глазных опухолей, заболеваний орбиты и офтальморадиологии

Для контактов: Поль Т. Фингер, pfinger@eyecancer.com



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-18-22>

Особенности морфологии иммунного воспаления у пациентов с длительным течением посттравматического увеита

Г.П. Захарова, И.А. Филатова, В.О. Денисюк

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

Цель работы — изучить особенности морфологии иммунного воспаления у пациентов с длительным течением посттравматического увеита. **Материал и методы.** Обследовано 54 пациента с исходом травмы и/или хирургических вмешательств с последующим морфологическим исследованием 54 удаленных глаз этих пациентов. Удаленные глаза распределены на три группы исходя из вида травмы. I группу составили 20 глаз, удаленных в исходе контузионной травмы, II группу — 16 глаз, удаленных в исходе проникающего ранения, III группу — 18 удаленных глаз пациентов после проникающих хирургических вмешательств, проведенных по поводу отслойки сетчатки и/или антиглаукоматозных операций. **Результаты.** Выявлено, что морфологические признаки иммунного воспаления присутствовали в каждой из исследуемых групп не менее чем в половине случаев (во II — 56,3 %, в III — 50 %). В I группе (пациенты с исходом контузионной травмы) частота выявления была выше, чем в других группах, и составила 65 %. В III группе все случаи иммунного посттравматического воспаления относились к пациентам, перенесшим витреоретинальные вмешательства с введением в витреальную полость силиконового масла. **Заключение.** На основании комплексного клиничко-морфологического исследования 54 удаленных глаз морфопатогенез иммунного воспаления с характерной лимфоидной инфильтрацией, образованием лимфоидных узелков выявлен в 57,4 % случаев. У пациентов с морфологически выявленным иммунным воспалением в 45,1 % случаев в анамнезе определяли взаимосвязь обострения посттравматического воспалительного процесса с острыми респираторно-вирусными заболеваниями, что не позволяет исключить возможную роль инфекционного фактора в развитии воспалительной реакции с признаками увеита на иммунной основе.

Ключевые слова: симпатическая офтальмия; посттравматический увеит; иммунное воспаление; морфологический анализ; витреоретинальная хирургия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Захарова Г.П., Филатова И.А., Денисюк В.О. Особенности морфологии иммунного воспаления у пациентов с длительным течением посттравматического увеита. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 18–22.

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-18-22>

Morphological features of immune inflammation in patients with persistent post-traumatic uveitis

Galina P. Zakharova, Irina A. Filatova, Viktoriya O. Denisyuk

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
filatova13@yandex.ru

Purpose: to study the morphology of immune inflammation in patients with long-term posttraumatic uveitis. **Material and methods.** 54 patients who had one of their eyes removed after trauma and/or the results of surgical intervention were examined, followed by morphological examination of the removed eyes. The eyes were divided into three groups based on the type of trauma. Group I consisted of 20 eyes

removed in the outcome of contusion injury. Group II was formed from 16 eyes removed as the outcome of a penetrating wound. Group III included 18 removed eyes after penetrating surgical interventions performed for retinal detachment and/or antiglaucomatous operations. **Results.** Morphological signs of immune inflammation were found in at least half of the cases in each of the studied groups. In group I (patients with concussion injury outcome) the incidence was the highest and amounted to 65 %, whilst in group II and III the signs were revealed in 56.3 %, and 50 %, respectively. In group III, all cases with immune post-traumatic inflammation referred to patients who underwent vitreoretinal interventions with the introduction of silicone oil into the vitreal cavity. **Conclusions.** According to comprehensive clinical and morphological study of 54 enucleated eyes, morphopathogenesis of immune inflammation with characteristic lymphoid infiltration and formation of lymphoid nodules was revealed in 57.4 % of cases. In patients with morphologically detected immune uveitis in history, exacerbation of post-traumatic inflammatory process was found to be related to acute respiratory viral diseases in 45.1 % of cases, which cannot exclude a possible role of the infectious factor in the development of an inflammatory reaction with signs of immune-based uveitis.

Keywords: sympathetic ophthalmia; post-traumatic uveitis; immune inflammation; morphological analysis; vitreoretinal surgery

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: Zakharova G.P., Filatova I.A., Denisuk V.O. Morphological features of immune inflammation in patients with persistent post-traumatic uveitis. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 18–22 (In Russian).

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-18-22>

До сих пор травма глаза и ее осложнения являются одной из основных причин инвалидизации лиц трудоспособного возраста (в 19–30 % случаев, по данным разных авторов) [1, 2]. Особое влияние на течение раневого процесса оказывает хроническое посттравматическое воспаление, выявляемое в 14–28 % случаев всей травмы глаз. Известно, что при хроническом посттравматическом увеите (ХПТУ) на любых сроках давности существует угроза возникновения симпатической офтальмии (СО) [3, 4].

Любой провоцирующий фактор (бактериальный, вирусный, гормональный, стрессовый) может вызвать новый виток иммунного воспаления, которое в свою очередь способно привести к возникновению гранулематозного увеита. Даже такой факт, как длительное ношение тонкостенной косметической линзы на субатрофичном глазу может нарушить гомеостаз и привести к срыву иммунной толерантности [1, 5].

В последнее время все чаще появляются исследования, указывающие на то, что угроза СО возможна и после хирургических вмешательств, в особенности витреоретинальных.

Повторную травму (в том числе хирургическую) также рассматривают как фактор, усиливающий процессы органной сенсибилизации и способствующий активизации посттравматического воспаления, что может приводить к возникновению новых патологических процессов [1, 6].

Растет популярность современных высокотехнологичных методов хирургического лечения, в особенности витреоретинальной хирургии, которая широко применяется при лечении отслойки сетчатки различного генеза. В процессе лечения, направленного на прилегание отслоенной сетчатки, возникают осложнения, связанные как с отслоечным процессом, так и с характером и качеством хирургического вмешательства. В результате после операции развиваются необратимые изменения сетчатки, обуславливающие потерю зрения. Морфогенез этих процессов остается до настоящего времени малоизвестным [7, 8].

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что причиной гибели глаз после травмы является комплекс патогенетических факторов, определяющих осложнения. Исследование морфогенеза этих осложнений, в особенности иммунного воспаления, возможно главным образом при помощи гистологических методов изучения удаленных глаз.

ЦЕЛЬ исследования — изучить особенности морфологии иммунного воспаления у пациентов с длительным течением посттравматического увеита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на базе отдела патологической анатомии и гистологии и отдела пластической хирургии и глазного протезирования НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца с 2017 по 2019 г., где все пациенты находились на стационарном лечении по поводу удаления глаза. Исследуемая группа включала 54 пациента с исходом травмы и/или хирургических вмешательств с последующим морфологическим исследованием 54 удаленных глаз вышеуказанных пациентов.

Удаленные глаза распределены на три группы исходя из вида травмы. I группу составили 20 удаленных глаз в исходе контузионной травмы, II группу — 16 глаз пациентов с исходом проникающего ранения, III группу — 18 удаленных глаз пациентов после проникающих хирургических вмешательств, проведенных по поводу отслойки сетчатки и/или антиглаукоматозных операций.

В I и II группах течение посттравматического процесса сопровождалось развитием субатрофии глаза, болевого синдрома на фоне хронического посттравматического увеита, что и явилось основной причиной энуклеации. В III группе из 18 пациентов у 6 отмечали буфтальм в связи с долго существующим некомпенсированным внутриглазным давлением; у оставшихся 12 пациентов также имела место субатрофия различной степени.

Морфологическое исследование осуществляли посредством световой микроскопии. Для гистологического изучения удаленные глаза фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, разрезали на 3 части: центральную и две боковых колодки. Центральную колодку проводили по спиртам восходящей концентрации с целью обезвоживания и заключали в парафин. С каждой центральной колодки делали серию из 50–100 срезов толщиной 5–7 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином и исследовали с помощью микросистемы со сквозным оптико-цифровым каналом наблюдения «Микровизор» проходящего света mVizo-101, а также на световом микроскопе Micros (Австрия) и с помощью микросистемы Leica (Германия) с цифровой фотокамерой.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой группе пациентов в 88,9 % случаев острота зрения перед энуклеацией равнялась 0 (ноль), в 11,1 % — *gr. incertae*.

Все пациенты предъявляли жалобы на боли, покраснение периодического или постоянного характера, а также

на косметический дефект травмированного глаза из-за его деформации, изменения размера и наличия воспаления. Субатрофия, отсутствие зрения, посттравматический увеит разной степени выраженности имели место в 77,8 % (n = 42). С учетом клинических данных (покраснение глаза, болезненность, неоваскуляризация, частые рецидивы) посттравматический увеит с риском развития симпатической офтальмии мы подозревали в 31 (57,4 %) случае. Симпатический увеит был зафиксирован у одного (9 %) пациента, посттравматическая болящая глаукома — в 11,1 %. Субатрофия отмечена в 42 (77,8 %) случаях: I стадия — в 14,2 %, II стадия — в 76,9 %, III стадия — в 8,9 % от общего числа удаленных. Срок удаления глаза от момента травмы составил 8–169 мес (M = 36,7 ± 12 мес).

Морфологический анализ 20 удаленных глаз I группы пациентов с исходом контузионной травмы выявил преобладание фибробластических процессов. У данной группы пациентов в посттравматическом периоде нередко наблюдали осложнения, которые сопровождалось рецидивирующими гифемами и гемофтальмами, что в итоге приводило к образованию грубых фиброзных изменений в полости глаза и, как следствие, тракционной отслойке сетчатки. Развитие хронического рецидивирующего увеита вместе с запустившимися процессами рубцевания впоследствии приводили к субатрофии глазного яблока. Часто отмечали образование неоваскуляризации в различных отделах глаза. Особое значение при этом имеет радужка и ее травматизация. Сосуды травмированной радужки нередко приводили к формированию неоваскулярных мембран. Морфологически воспалительные изменения иммунной природы в данной группе отмечали в 13 (65 %) глазах, которые проявлялись формированием лимфоидных узелков, наличием лимфо-плазмноклеточной инфильтрации, скоплением пигментированных макрофагов в различных структурах увеального тракта, в наибольшей степени в цилиарном теле и радужке (рис. 1).

При морфологическом анализе II группы — 16 глаз, удаленных по поводу проникающего ранения, характерными были осложнения, связанные с травмой глазного яблока — склеры, роговицы, внутренних оболочек глаза в зависи-

мости от характера травмы. Повреждения, затрагивающие внутренние оболочки, часто сопровождалось массивным внутриглазным швартообразованием. Вероятно, повреждение, в основном хориоидеи, является индуктором выраженных фибробластических изменений. Естественным исходом рубцовых процессов, связанных с травматизацией склеры и внутриглазных структур, явилась деформация глазного яблока и развитие субатрофического процесса. Длительный воспалительный процесс у некоторых больных сопровождался оссификацией. Микроскопически в 9 (56,2 %) случаях наблюдали явления травматического увеита с признаками иммунного воспаления: формирование лимфоидных узелков, наличие лимфо-плазмноклеточной инфильтрации, скопление пигментированных макрофагов во всех отделах увеального тракта. У одного больного возникло симпатизирующее воспаление спустя 11 мес после проникающего ранения глаза, где клинически была представлена картина ярко выраженного симпатизирующего воспаления с развитием симпатической офтальмии на неповрежденном глазу. Морфологически в травмированном глазу выявлена картина симпатизирующего воспаления — острый гранулематозный увеит (рис. 2).

Из 18 удаленных глаз, составивших III группу, на 6 глазах ранее были выполнены неоднократные хирургические вмешательства по поводу глаукомы, в том числе с имплантацией дренажных клапанов у 3 пациентов. Морфологически в этих глазах были обнаружены дистрофические и атрофические явления во всех отделах увеального тракта, неоваскуляризация в различных отделах глазного яблока (рис. 3). Воспаление иммунного характера в данных глазах не было выявлено.

В 12 глазах III группы были проведены от 1 до 4 (в среднем 2,13 ± 0,37) оперативных вмешательств по поводу отслойки сетчатки, включая тампонаду силиконовым маслом (СМ). Четверем пациентам первоначально было выполнено эписклеральное пломбирование, однако впоследствии потребовалось интравитреальное вмешательство — витрэктомия с тампонадой сетчатки СМ. Остальным 8 пациентам сразу проведена интравитреальная хирургия.

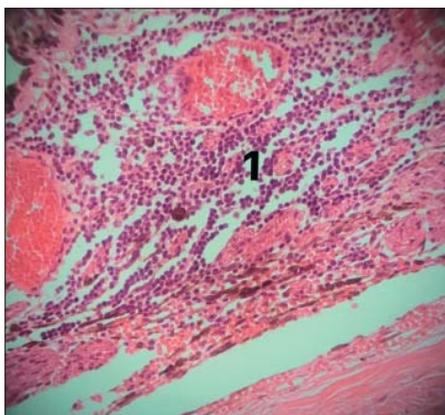


Рис. 1. Скопление лимфоцитов в виде узелков (1) в плоской части цилиарного тела. Гематоксилин-эозин. ×200

Fig. 1. Accumulation of lymphocytes in the form of nodules (1) in the flat part of the ciliary body. Hematoxylin-eosin. Magnification: ×200

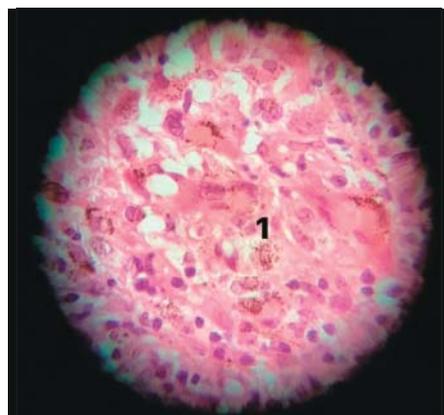


Рис. 2. Гранулемы в радужке (1) (эпителиоидные клетки, многоядерные, макрофаги с пигментом в цитоплазме). Гематоксилин-эозин. ×630

Fig. 2. Granulomas in the iris (1) (epithelioid cells, multinuclear cells, macrophages with pigment in the cytoplasm). Hematoxylin-eosin. Magnification: ×630

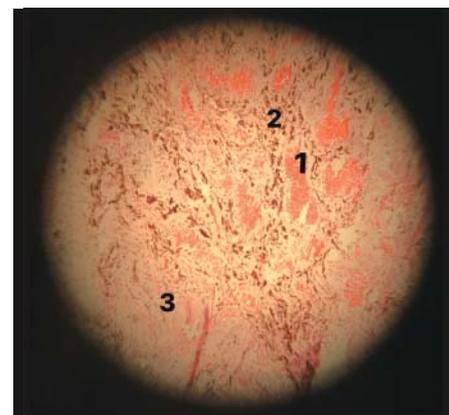


Рис. 3. Фрагменты разрушенной хориоидеи с резко расширенными полнокровными сосудами (1), разрушенным пигментным эпителием (2) и зоной выпота фибрина (3). Гематоксилин-эозин. ×200

Fig. 3. Fragments of the destroyed choroid with sharply expanded full-blooded vessels (1), destroyed pigment epithelium (2) and fibrin effusion zone (3). Hematoxylin-eosin. Magnification: ×200

Во всех 12 случаях СМ не удаляли. Утрата зрительных функций, явления вялотекущего увеита и признаки субатрофии глазного яблока явились причиной удаления глаза. При морфологическом исследовании обнаружены специфические изменения, связанные с хирургической травмой (наличие тапонирующего вещества в полости глаза, главным образом в сетчатке). В связи с этим данная группа глаз отличалась выраженными изменениями в сетчатке. Гистологически в этой группе в 9 (50 %) случаях наблюдали явления иммунного воспаления в травмированном (оперированном) глазу с формированием характерного комплекса морфологических признаков: лимфоидных узелков, лимфо-плазмноклеточной инфильтрации, скопление пигментированных макрофагов во всех отделах увеального тракта, в большей степени в хориоиде (рис. 4). Интересно, что все 9 глаз были после витреоретинальных вмешательств. Вероятно, длительное пребывание СМ в глазу также способствовало усилению воспалительной инфильтрации и могло стимулировать запуск иммунного компонента воспаления. Часто структура сетчатки была значительно изменена в результате дистрофических и атрофических явлений.

При сравнении полученных нами данных выявлено, что морфологически отмеченные признаки иммунного воспаления присутствовали в каждой из исследуемых групп не менее чем в половине случаев: во II — 56,3 %, в III — 50 % (из них — все случаи с витреоретинальными вмешательствами); в I группе (пациенты с исходом контузионной травмы) частота выявления была выше, чем в других группах, и составила 65 % (рис. 5). У пациентов с морфологически выявленным иммунным воспалением в 45,1 % случаев в анамнезе отмечена взаимосвязь обострения посттравматического воспалительного процесса с острыми респираторно-вирусными заболеваниями, что не может исключать связь с инфекционным фактором и возможную ее роль в развитии воспалительной реакции с признаками увеита на иммунной основе, о чем свидетельствует ряд исследований [9, 10].

Ввиду вышесказанного можно заключить, что своевременное хирургическое лечение (удаление травмированно-

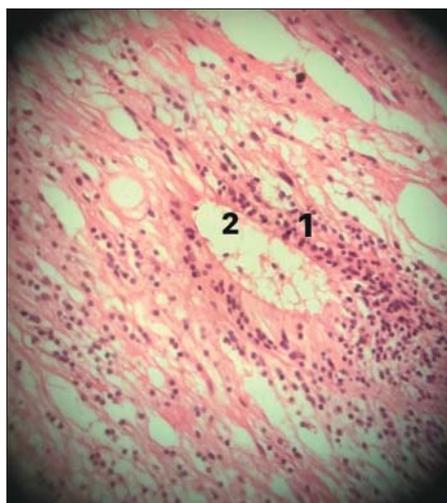


Рис. 4. Кистозная дистрофия сетчатки с диффузной лимфоидной инфильтрацией и формирование лимфатических узелков (1) в стенке кисты (2). Гематоксилин-эозин. $\times 200$
Fig. 4. Cystic retinal dystrophy with diffuse lymphoid infiltration and the formation of lymph nodes (1) in the cyst wall (2). Hematoxylin-eosin. Magnification: $\times 200$

го, бесперспективного, часто воспаляющегося глаза) очень важно для предотвращения перехода травматического увеита в гранулематозное воспаление и развитие СО.

ВЫВОДЫ

1. На основании комплексного клинико-морфологического исследования 54 удаленных глаз морфопатогенез иммунного воспаления с характерной лимфоидной инфильтрацией, образованием лимфоидных узелков выявлен в 57,4 % случаев. Наибольшее количество — 65 % глаз мы наблюдали в группе с исходом контузионной травмы; в группе с исходом проникающей травмы — в 56,3 %, в группе с исходом хирургических вмешательств — в 50 %. Поскольку доля иммунного воспаления в группах приблизительно одинаковая и достаточно высокая, можно предположить значимую роль травмы различного характера, в том числе и хирургической, как триггера, способного запустить иммунное воспаление, угрожающее развитием такого грозного осложнения, как СО.

2. В группе с исходом хирургических вмешательств иммунное посттравматическое воспаление отмечено в 50 %, и все случаи были у пациентов, перенесших витреоретинальные вмешательства с введением в витреальную полость СМ, что позволяет думать о тканевой реакции глаза как на само вмешательство, так и на СМ как о факторе, способствующем запуску иммунного компонента воспаления.

3. У пациентов с гистологически подтвержденными признаками увеита на иммунной основе (n = 31) в анамнезе в 45,1 % (n = 14) случаев отмечена взаимосвязь обострения посттравматического воспалительного процесса с острыми респираторно-вирусными заболеваниями, что подтверждает значимую роль инфекционного фактора в развитии воспалительной реакции с иммунным компонентом, потенциально опасным ввиду риска перехода в симпатическое воспаление.

Литература/References

1. *Архипова Л.Т.* Симпатическая офтальмия. Москва: Триада; 2006: 84–122. [Arkipova L.T. Sympathetic Ophthalmia. Moscow: Triada; 2006: 84–122 (in Russian)].
2. *Дикинов З.Х., Абидов М.Т.* Динамика показателей клеточного иммунитета при посттравматическом увеите. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013; 4: 62–6. [Dikinov Z.Kh., Abidov M.T. Dynamics of indicators of cellular immunity in post-traumatic uveitis. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. 2013; 4: 62–6 (in Russian)].
3. *Марачева Я.М.* Иммунопатологические варианты течения посттравматического увеита при проникающем ранении глазного яблока. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012; 2 (39): 42–4. [Maracheva Ya.M. Immunopathological variants of the course of posttraumatic



Рис. 5. Сравнительная характеристика морфологических признаков иммунного воспаления между исследуемыми группами

Fig. 5. Comparative characteristics of morphological signs of immune inflammation of the study groups

- uveitis in penetrating injury of the eyeball. *Vestnik Ural'skoj meditsinskoj akademicheskoy nauki*. 2012; 2 (39): 42–4 (in Russian)].
4. *Архипова Л.Т., Слепова О.С., Юровская Н.Н., Быковская Г.Н.* Характеристика иммунных нарушений у больных с симпатической офтальмией. *Медицинская иммунология*. 2002; 4 (2): 189–90. [*Arkipova L.T., Slepova O.S., Yurovskaya N.N., Bykovskaya G.N.* Characteristics of immune disorders in patients with sympathetic ophthalmia. *Meditsinskaya immunologiya*. 2002; 4 (2): 189–90 (in Russian)].
 5. *Филатова И.А., Вериго Е.Н., Мохаммад И.М., Денисюк В.О.* Глазопротезирование в реабилитации пациентов с исходом тяжелой травмы и субатрофией глазного яблока. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2018; 13 (3): 129–34. [*Filatova I.A., Verigo E.N., Mohammad I.M., Denisjuk V.O.* Eye replacement in the rehabilitation of patients with severe trauma and subatrophy of the eyeball. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2018; 13 (3): 129–34 (in Russian)].
 6. *Гундорова Р.А., Фридман Ф.Е., Вериго Е.Н., Беглярбекян В.Н.* Патогенез, клиника, диагностика и лечение посттравматической субатрофии глаза. Показания к энуклеации при последствиях тяжелых травм органа зрения. Методические рекомендации. Москва; 1984. [*Gundorova R.A., Fridman F.E., Verigo E.N., Beglyarbekyan V.N.* Pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment of posttraumatic subatrophy of the eye. Indications for enucleation in the consequences of severe injuries of the eye. Guidelines. Moscow; 1984 (in Russian)].
 7. *Хорошилова-Маслова И.П., Набиева М.М., Лепарская Н.Л.* Морфогенез осложнений после длительного пребывания силиконового масла в полости глаза (клинико-гистопатологическое исследование). *Вестник офтальмологии*. 2012; 4: 57–61. [*Khoroshilova-Maslova I.P., Nabieva M.M., Leparskaya N.L.* Morphogenesis of complications after prolonged stay of silicone oil in the eye cavity (clinical and histopathological study). *Vestnik oftal'mologii*. 2012; 4: 57–61 (in Russian)].
 8. *Sisk R.A., Davis J.L., Dubovy S.R., Smiddy W.E.* Sympathetic ophthalmia following vitrectomy for endophthalmitis after intravitreal bevacizumab. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2008; 16 (5 Sep.-Oct.): 236–8. doi: 10.1080/09273940802409951
 9. *Fuente M.A., Alejandre N., Ferrer P., et al.* Sympathetic ophthalmia in HIV infection. A clinicopathological case report. *J. Ophthalmic Inflamm. Infect.* 2012; 2 (3 Sep.): 161–4. doi: 10.1007/s12348-012-0065-y
 10. *Im J.C., Kang Y.K., Park T.I., Shin J.P., Kim H.K.* Sympathetic Ophthalmia after Ocular Wasp Sting. *Korean J. Ophthalmol.* 2015; 29 (6 Dec.): 435–6. doi: 10.3341/kjo.2015.29.6.435

Вклад авторов в работу: Г.П. Захарова — обработка материала; И.А. Филатова — научное редактирование; В.О. Денисюк — набор материала, статистический анализ, написание текста.

Поступила: 02.12.2019
 Переработана: 13.01.2020
 Принята к печати: 21.01.2020

Originally received: 02.12.2019
 Final revision: 13.01.2020
 Accepted: 21.01.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Галина Петровна Захарова — канд. мед. наук, заведующая клиникой, врач-патологоанатом отдела патологической анатомии и гистологии

Ирина Анатольевна Филатова — д-р мед. наук, руководитель отдела пластической хирургии и глазного протезирования

Виктория Олеговна Денисюк — аспирант отдела пластической хирургии и глазного протезирования

Для контактов: Ирина Анатольевна Филатова, filatova13@yandex.ru; Виктория Олеговна Денисюк, viktoriya.denisjuk.2012@mail.ru

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

Galina P. Zakharova — Cand. of Med. Sci., pathologist of the department of pathological anatomy and histology.

Irina A. Filatova — Dr. of Med. Sci., head of plastic surgery and ocular prosthetics department

Viktoriya O. Denisjuk — PhD student of plastic surgery and ocular prosthetics department

Contact information: Irina A. Filatova, filatova13@yandex.ru; Viktoriya O. Denisjuk, viktoriya.denisjuk.2012@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-23-28>

Оценка точности и информативности измерения внутриглазного давления с помощью транспальпебральной тонометрии у пациентов в контактных линзах

Н.Ю. Кушнаревич¹, Е.Н. Иомдина¹, А.М. Бессмертный¹, М.Н. Кузин²

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

² Научно-технический центр АО «Елатомский приборный завод», ул. Высоковольтная, д. 48, корпус Б, Рязань, 390029, Россия

Цель работы — оценка точности и информативности измерения внутриглазного давления (ВГД) методом транспальпебральной склеральной тонометрии с помощью тонометра EASYTON у пациентов в контактных линзах (КЛ). **Материал и методы.** ВГД измерено у 30 (60 глаз) пациентов с различной рефракцией, в том числе у 25 пациентов (50 глаз) в возрасте 12–57 лет (в ср. $26,4 \pm 13,5$ года) с миопией от $-0,5$ до $-11,25$ дптр (в ср. $-4,4 \pm 2,4$ дптр) и у 5 пациентов (10 глаз) в возрасте 11–63 лет (в ср. $45,0 \pm 21,0$ года) с гиперметропией от $+1,75$ до $+9,0$ дптр (в ср. $+4,4 \pm 2,6$ дптр). В большинстве случаев пациенты использовали мягкие однодневные КЛ (сферические или мультифокальные). ВГД определяли на обоих глазах каждого пациента с помощью 1) транспальпебральной склеральной тонометрии (EASYTON) и 2) корнеальной пневмотонометрии. ВГД измеряли сначала без КЛ последовательно двумя методами. Через 20 мин после того, как пациент надевал КЛ, ВГД определяли еще раз. Данные обрабатывали с помощью параметрической статистики, рассчитывали среднюю величину и стандартное отклонение ($M \pm SD$). **Результаты.** Транспальпебральное ВГД (ВГДтр) без КЛ составляло $16,3 \pm 2,9$ мм рт. ст. на правом глазу (OD) и $16,6 \pm 3,2$ мм рт. ст. — на левом (OS), а пневмотонометрическое (ВГДпн) — $16,0 \pm 3,8$ мм рт. ст. на OD и $15,6 \pm 3,3$ мм рт. ст. на OS. В КЛ ВГДтр практически не изменилось и составило $16,0 \pm 3,9$ мм рт. ст. на OD и $16,7 \pm 3,1$ мм рт. ст. на OS. Уровень ВГДпн в линзах изменился также незначительно, составил $15,7 \pm 2,9$ мм рт. ст. на OD и $15,5 \pm 2,8$ мм рт. ст. на OS. Уровень ВГДтр у пациентов с гиперметропией как в КЛ ($19,5 \pm 3,9$ мм рт. ст. на OD и $19,7 \pm 3,3$ мм рт. ст. на OS), так и без них ($19,3 \pm 2,8$ мм рт. ст. на OD и $19,6 \pm 3,1$ мм рт. ст. на OS) оказался выше, чем ВГДпн как в КЛ ($14,0 \pm 1,8$ мм рт. ст. на OD и $14,2 \pm 1,7$ мм рт. ст. на OS), так и без них ($13,5 \pm 2,7$ мм рт. ст. на OD и $13,2 \pm 1,6$ мм рт. ст. на OS). Значения ВГДтр у пациентов с гиперметропией представляются более точными, чем ВГДпн, поскольку пациенты этой группы значимо старше, чем в среднем по всей группе и чем пациенты с миопией. В отличие от ВГДтр, ВГДпн при гиперметропии оказалось в линзах несколько выше, чем без них, что, очевидно, связано с большей центральной толщиной гиперметропической КЛ, изменяющей влияние воздушного импульса на роговицу. При миопии различия между ВГДтр ($15,2 \pm 3,5$ мм рт. ст. на OD и $16,0 \pm 2,7$ мм рт. ст. на OS) и ВГДпн ($16,1 \pm 2,9$ мм рт. ст. на OD и $15,9 \pm 3,0$ мм рт. ст. на OS) в КЛ и ВГДтр ($15,7 \pm 2,6$ мм рт. ст. на OD и $15,9 \pm 2,9$ мм рт. ст. на OS) и ВГДпн ($16,6 \pm 3,8$ мм рт. ст. на OD и $16,1 \pm 3,4$ мм рт. ст. на OS) без КЛ были незначимыми. **Заключение.** Транспальпебральная склеральная тонометрия с помощью тонометра EASYTON дает возможность адекватной оценки ВГД у пациентов в контактных линзах и может быть методом выбора в ряде клинических случаев, поскольку на ее результаты и их повторяемость не оказывают влияние факторы, связанные с наличием контактной линзы.

Ключевые слова: транспальпебральная склеральная тонометрия; контактные линзы; пневмотонометрия; аномалии рефракции

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Кушнаревич Н.Ю., Иомдина Е.Н., Бессмертный А.М., Кузин М.Н. Оценка точности и информативности измерения внутриглазного давления с помощью транспальпебральной тонометрии у пациентов в контактных линзах. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 23–8.

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-23-28>

Estimation of the accuracy and informativeness of measuring intraocular pressure in patients with their contact lenses on by transpalpebral scleral tonometry

Nina Yu. Kushnarevich¹, Elena N. Iomdina¹, Alexander M. Bessmertny¹, Mikhail N. Kuzin²

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

² Research and Development Center of Yelatma Instrument Making Enterprise, JSC, building B, 48, Vysokovolt'naya St., Ryazan, 390029, Russia
nk112@mail.ru

Purpose: to compare the tonometry results obtained by transpalpebral scleral tonometry and pneumotonometry for patients with their contact lenses on. **Material and methods.** Intraocular pressure (IOP) was measured in 30 (60 eyes) patients with various refraction errors including 5 patients (10 eyes) aged 11–63 (45.0 ± 21.0) years with hyperopia of +1.75 to +9.0 D ($+4.4 \pm 2.6$ D) and 25 patients (50 eyes) aged 12–57 (26.4 ± 13.5) years with myopia of -0.5 to -11.25 D (-4.4 ± 2.4 D). In most of cases patients used soft daily disposable contact lenses (spherical or multifocal). IOP was determined in both eyes of each patient using 1) transpalpebral scleral tonometry (EASYTON tonometer), and 2) corneal pneumotonometry. IOP was first measured when the patient was without their contact lenses, by both methods consecutively. 20 minutes after putting the lenses on, IOP was measured once again. Each measurement was taken three times and the average IOP value was determined. The data were analyzed using parametric statistics: the mean value and the standard deviation ($M \pm SD$) of each parameter were calculated. **Results.** On average, patients without contact lenses showed transpalpebral IOP (IOPtr) of 16.3 ± 2.9 mmHg in the right eye (OD) and 16.6 ± 3.2 mmHg in the left eye (OS) and pneumotonometry IOP (IOPpn) of 16.0 ± 3.8 in OD and 15.6 ± 3.3 mmHg in OS. When the lenses were put on, the values of IOPtr stayed practically the same: 16.0 ± 3.9 mmHg in OD and 16.7 ± 3.1 mmHg in OS. IOPpn also changed insignificantly: 15.7 ± 2.9 mmHg in OD and 15.5 ± 2.8 mmHg in OS, but individual IOPpn data scattered more when the lenses were put on. IOPtr of hyperopic patients both with the lenses (19.5 ± 3.9 mmHg in OD and 19.7 ± 3.3 mmHg in OS) and without them (19.3 ± 2.8 mmHg in OD and 19.6 ± 3.1 mmHg in OS) was higher than IOPpn both with the lenses (14.0 ± 1.8 mmHg in OD and 14.2 ± 1.7 mmHg in OS) and without them (13.5 ± 2.7 mmHg in OD and 13.2 ± 1.6 mmHg in OS). A higher IOPtr in the hyperopic group seems more plausible because most patients in this group were significantly older than in myopic group. In hyperopic patients, IOPpn level in lenses tended to be higher than without them, while IOPtr was the same in either case. It may be due to the fact that contact lenses for high hyperopia are rather thick, which affects the air impact on the cornea during pneumotonometry. In the myopic group the difference between IOPtr (15.2 ± 3.5 mmHg in OD and 16.0 ± 2.7 mmHg in OS) and IOPpn (16.1 ± 2.9 mmHg in OD and 15.9 ± 3.0 mmHg in OS) in lenses and IOPtr (15.7 ± 2.6 mmHg in OD and 15.9 ± 2.9 mmHg in OS) and IOPpn (16.6 ± 3.8 mmHg in OD and 16.1 ± 3.4 mmHg in OS) without them was insignificant. **Conclusion.** Transpalpebral scleral tonometry using EASYTON is an adequate method to measure IOP of patients with contact lenses on and can be the method of choice in a some of clinical cases, since its results and their repeatability are not affected by factors associated with the presence of a contact lens.

Keywords: transpalpebral scleral tonometry; contact lens; pneumotonometry; refraction anomalies

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: Kushnarevich N.Yu., Iomdina E.N., Bessmertny A.M., Kuzin M.N. Estimation of the accuracy and informativeness of measuring intraocular pressure in patients with their contact lenses on by transpalpebral scleral tonometry. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 23–8 (In Russian).

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-23-28>

Как известно, контактная коррекция зрения является одним из наиболее часто используемых видов оптической коррекции [1, 2].

Контактные линзы (КЛ) обладают целым рядом неоспоримых преимуществ по сравнению с очковой коррекцией, а новые технологические возможности изготовления более безопасных, комфортных и оптически разнообразных линз приводят к увеличению ареала их применения как за счет расширения возрастного диапазона пользователей, так и за счет пациентов, нуждающихся в более сложных видах корригирующих линз, таких как склеральные или гибридные КЛ [3–5]. Кроме того, в настоящее время КЛ становятся не только средством коррекции, обеспечивающим высокую остроту зрения, но и оптическим «инструментом», позволя-

ющим влиять на рефрактогенез и тем самым контролировать (тормозить) развитие миопии. Такие КЛ — бифокальные или мультифокальные — все чаще назначают детям и подросткам для постоянного ношения с целью профилактики развития миопии [6–9]. Растет интерес и к контактной коррекции пресбиопии, особенно к мультифокальным КЛ [10, 11].

Пациенты, использующие контактную коррекцию зрения, нуждаются в постоянном наблюдении офтальмолога или оптометриста. В план обследования таких пациентов обязательно входит измерение внутриглазного давления (ВГД). Особенно важна тонометрия у взрослых пациентов с аномалиями рефракции высоких степеней, поскольку такие пациенты входят в группу риска развития первичной глаукомы [12, 13].

Однако многие пациенты не готовы снимать, а затем снова надевать контактные линзы для проведения процедуры измерения в условиях глазного кабинета и поэтому отказываются от нее, откладывая определение ВГД до следующего раза, когда они специально придут без линз. Зачастую повторный визит откладывается на неопределенное время, и уровень ВГД пациента остается вне медицинского контроля.

С учетом вышеизложенного представляется актуальным внедрение в клиническую практику современных методов тонометрии, позволяющих проводить измерения ВГД у пациентов при надетых контактных линзах без потери точности измерений.

Очевидно, в качестве такого метода может быть использована транспальпебральная тонометрия, которая исключает контакт с роговицей. Однако транспальпебральные тонометры, работающие по принципу «отскока», т. е. упругого взаимодействия свободно падающего штока с глазным яблоком через веко [14, 15], несмотря на определенные преимущества [16, 17], не получили широкого распространения в клинике из-за недостаточной точности измерения, особенно при высоком уровне ВГД [15].

В то же время в последние годы был разработан транспальпебральный тонометр нового типа (тонометр внутриглазного давления EASYTON, АО «ЕПЗ», Россия), основанный на другом физическом принципе, а именно на измерении жесткости оболочек глаза, отражающей уровень ВГД путем определения частоты вынужденных механических колебаний глазного яблока как упругой системы, нагруженной некоторой массой (весом штока), под действием вибратора тонометра [18]. При измерении шток ставится на веко в области склеры, соответствующей *corona ciliaris* в меридиане 12 ч, и сжимает его своим весом. Таким образом, образуется единая связанная биомеханическая система «шток — глаз», частота колебаний которой определяется фактическим ВГД.

Возбуждение колебаний осуществляется коротким электромагнитным импульсом, воздействующим на шток вибратора. Перемещение штока передается на глаз через веко в виде кратковременного воздействия, которое возбуждает вынужденные колебания глаза.

Преобразование механических колебаний глаза в электрический сигнал осуществляется электромагнитной системой тонометра, конструктивно связанной со штоком. Период колебаний измеряется тонометром и используется для расчета ВГД, которое отображается на дисплее тонометра.

Целенаправленное экспериментальное исследование, в котором тонометрическое ВГД сравнивали с истинным манометрическим давлением внутри глаза, позволило выбрать оптимальные конструктивные параметры датчика тонометра EASYTON, обеспечивающие необходимую точность транспальпебральной склеральной тонометрии [19].

Противопоказаниями к использованию тонометра EASYTON являются патологические состояния верхнего века (воспалительные заболевания, рубцы, деформация века) и выраженная патология склеры в области измерения. Тонометр имеет два режима измерения ВГД: режим измерения тонометрического ВГД (шкала Маклакова) и режим измерения истинного ВГД (шкала Гольдмана).

Поскольку измерение ВГД проводится через веко, исключается контакт штока тонометра с роговицей, а также использование анестетиков.

ЦЕЛЮ данной работы стала оценка точности и информативности измерения ВГД методом транспальпебральной склеральной тонометрии с помощью тонометра EASYTON у пациентов в контактных линзах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 30 пациентов (60 глаз) в возрасте от 11 до 63 лет с различными аномалиями рефракции, использующих мягкие КЛ (сферические или мультифокальные), в том числе 5 пациентов (10 глаз) в возрасте от 11 до 63 лет (средний возраст $M \pm SD$: $45,0 \pm 21,0$ года) с гиперметропией от +1,75 до +9,0 дптр (в среднем $+4,4 \pm 2,6$ дптр); а также 25 пациентов (50 глаз) в возрасте от 12 до 57 лет (в среднем $26,4 \pm 13,50$ года) с миопией от -0,5 до -11,25 дптр (в среднем $-4,4 \pm 2,4$ дптр).

Для проведения транспальпебральной тонометрии использовался тонометр внутриглазного давления EASYTON производства АО «Елатомский приборный завод».

Полученные при транспальпебральной тонометрии значения ВГД сравнивались со значениями ВГД, определенными бесконтактным методом — корнеальной пневмотонометрией с помощью роговичного пневмотонометра производства США. Как известно, применение корнеальной пневмотонометрии противопоказано при патологических состояниях роговицы: эрозиях, язвах, отеке роговицы, после кератопластики или проникающей травмы глаза. В то же время при данных состояниях ВГД может быть определено с помощью транспальпебральной склеральной тонометрии.

Формат сравнительного исследования предусматривал объединение противопоказаний к использованию обоих методов измерения ВГД, поэтому при формировании выборки пациентов учитывались следующие критерии исключения:

- патологические состояния верхнего века (воспалительные заболевания, рубцы, деформация века);
- выраженная патология склеры в проекции области измерения;
- эрозии, язвы, отек роговицы;
- перенесенная кератопластика;
- перенесенная проникающая травма глаза.

Пациенты, включенные в исследование, давали добровольное информированное согласие на участие в нем.

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование: биомикроскопия, определение остроты зрения, авторефрактометрия, тщательный осмотр глазного дна. Полученные данные заносились в индивидуальную регистрационную карту участника исследования.

Измерение ВГД проводилось в положении пациента сидя, на правом и левом глазах, последовательно транспальпебральным тонометром EASYTON (в режиме измерения «шкала Гольдмана») и роговичным пневмотонометром. При проведении измерения ВГД с помощью EASYTON шток тонометра устанавливался на верхнее веко пациента в области склеры, соответствующей *corona ciliaris* в меридиане 12 ч.

Вначале проводили измерение ВГД без контактных линз, затем пациент надевал линзы, и через 20 мин проводилось повторное измерение с помощью указанных тонометров. Каждое измерение (тонометром EASYTON и пневмотонометром, при надетых линзах и без линз, на правом и на левом глазах) проводили трижды и фиксировали результаты в индивидуальной регистрационной карте участника исследования. Для дальнейшего анализа рассчитывали среднее значение трех измерений ВГД для каждого вида измерений.

Статистическая обработка полученных данных включала определение среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), а также критерия Стьюдента. Значения параметров считались различными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средние значения полученных значений ВГД правого (OD) и левого (OS) глаза в целом по всей группе обследованных пациентов представлены в таблице 1.

Сравнительный анализ полученных данных показал, что значения ВГД, измеренные у одних и тех же участников исследования на одних и тех же глазах, как при надетых КЛ, так и без них, статистически значимо не отличались друг от друга ($p > 0,5$) и при транспальпебральной тонометрии, и при пневмотонометрии. Однако при этом индивидуальные значения ВГД, определенные с помощью тонометра EASYTON при надетых КЛ, в целом были более близки значениям, которые были получены без них, чем аналогичные значения, полученные при пневмотонометрии.

Интересно, что в кратком сообщении, посвященном возможности использования транспальпебрального тонометра, работающего по принципу «отскока», для измерения ВГД у молодых пациентов в КЛ [20], отмечалось статистически значимое отличие получаемых с помощью этого тонометра данных от результатов определения ВГД с помощью корнеального пневмотонометра.

Приведенные данные доказывают возможность и целесообразность определения ВГД у пациентов в КЛ с помощью транспальпебрального тонометра EASYTON и свидетельствуют о точности и информативности проводимых измерений.

Представляет интерес раздельный анализ результатов определения ВГД в группах пациентов с миопической и гиперметропической рефракцией, поскольку КЛ, используемые для коррекции гиперметропии и миопии, отличаются

не только кривизной, но и толщиной в центральной зоне, что может оказывать влияние на результаты пневмотонометрии, проводимой в КЛ.

Как показывают данные таблицы 2, значения ВГД, полученные с помощью EASYTON, как в линзах, так и без них, оказались выше, чем измеренные с помощью пневмотонометрии ($p < 0,05$). Поскольку средний возраст обследованных пациентов с гиперметропией был статистически значимо выше, чем в целом по группе и чем у пациентов с миопией, то можно предположить, что и уровень ВГД у этих пациентов в среднем должен быть выше (рост ВГД с возрастом — известный факт), что и отразили данные транспальпебральной склеральной тонометрии.

Необходимо отметить, что результаты пневмотонометрии в этой группе в линзах были несколько выше (на 0,5–1,0 мм рт. ст.), чем без линз, что, по-видимому, связано с влиянием КЛ, корригирующей гиперметропическую рефракцию (более толстой в центре, чем миопическая), на взаимодействие роговицы и воздушного импульса пневмотонометра. Это свидетельствует о несколько более высокой точности транспальпебральной склеральной тонометрии у пациентов с гиперметропической рефракцией в КЛ по сравнению с пневмотонометрией.

В группе пациентов с миопией различия между результатами транспальпебральной склеральной тонометрии и пневмотонометрии, проведенных как в линзах, так и без них, были статистически незначимыми, что свидетельствует о взаимозаменяемости данных методов измерения у данной категории пациентов (табл. 3).

Таблица 1. Значения ВГД (мм рт. ст.) правого (OD) и левого (OS) глаза, полученные с помощью EASYTON и роговичного пневмотонометра ($M \pm SD$), в целом по всей группе обследованных (60 глаз)

Table 1. IOP (mmHg) measurement results obtained in right (OD) and left (OS) eyes of all examined patients (60 eyes) using EASYTON and pneumotonometer ($M \pm SD$)

Условия измерения ВГД IOP measurement conditions	EASYTON		Пневмотонометр Pneumotonometer	
	OD	OS	OD	OS
Без контактных линз Contact lens off	16,3 ± 2,9	16,6 ± 3,2	16,0 ± 3,8	15,6 ± 3,3
В контактных линзах Contact lens on	16,0 ± 3,9	16,7 ± 3,1	15,7 ± 2,9	15,5 ± 2,8

Таблица 2. Значения ВГД (мм рт. ст.) правого (OD) и левого (OS) глаза, полученные с помощью EASYTON и пневмотонометра ($M \pm SD$), в группе пациентов с гиперметропией (10 глаз)

Table 2. IOP (mmHg) measurement results obtained in right (OD) and left (OS) eyes of examined patients with hyperopia (10 eyes) using EASYTON and pneumotonometer ($M \pm SD$)

Условия измерения ВГД IOP measurement conditions	EASYTON		Пневмотонометр Pneumotonometer	
	OD	OS	OD	OS
Без контактных линз Contact lens off	19,3 ± 2,8	19,6 ± 3,1	13,5 ± 2,7	13,2 ± 1,6
В контактных линзах Contact lens on	19,5 ± 3,9	19,7 ± 3,3	14,0 ± 1,8	14,2 ± 1,7

Таблица 3. Значения ВГД (мм рт. ст.) правого (OD) и левого (OS) глаза, полученные с помощью EASYTON и пневмотонометра ($M \pm SD$) в группе пациентов с миопией (50 глаз)

Table 3. IOP (mmHg) measurement results obtained in right (OD) and left (OS) eyes of examined patients with myopia (50 eyes) using EASYTON and pneumotonometer ($M \pm SD$)

Условия измерения ВГД IOP measurement conditions	EASYTON		Пневмотонометрия Pneumotonometer	
	OD	OS	OD	OS
Без контактных линз Contact lens off	15,7 ± 2,6	15,9 ± 2,9	16,6 ± 3,8	16,1 ± 3,4
В контактных линзах Contact lens on	15,2 ± 3,5	16,0 ± 2,7	16,1 ± 2,9	15,9 ± 2,9

В ходе исследования проводился также контроль возникновения неблагоприятных эффектов, связанных с проведением тонометрии. Какого бы то ни было неблагоприятного воздействия тонометра EASYTON и пневмотонометра за весь период проведения исследования ни у одного из участников не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного сравнительного исследования доказывают реальную возможность точного определения ВГД у пациентов в КЛ с помощью транспальпебрального тонометра EASYTON и свидетельствуют об информативности проводимых измерений. Отсутствие каких-либо неблагоприятных эффектов в ходе проведения исследования служит подтверждением безопасности транспальпебральной тонометрии с применением тонометра EASYTON у пациентов в КЛ. Использование транспальпебральной склеральной тонометрии может быть предпочтительным в ряде клинических случаев, поскольку, в отличие от роговичной пневмотонометрии, на ее результаты и их повторяемость не оказывают влияние факторы, связанные с наличием КЛ (ее толщина, посадка на роговице, наличие слезной жидкости и др.).

Литература/References

1. Nichols J.J., Fisher D. Contact lenses 2018. Contact Lens Spectrum. 2019 Jan; 34: 18–23. <https://www.clspectrum.com/issues/2019/january-2019/contact-lenses-2018>
2. Shahbandeh M. Value of the global contact lens market from 2017 to 2024. 2018 Apr; 4. Available at: <https://www.statista.com/statistics/485820/global-value-of-the-contact-lens-market/>
3. Аляева О.О., Рябенко О.И., Тананакина Е.М., Юшкова И.С. Опыт применения склеральных линз Zenlens для зрительной реабилитации пациентов с иррегулярной роговицей. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (4): 68–74. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-4-68-74> [Alyeva O.O., Ryabenko O.I., Tananakina E.M., Yushkova I.S. Zenlens scleral lenses for visual rehabilitation of patients with irregular cornea: a usage experience. Russian ophthalmological journal. 2018; 11 (4): 68–74 (in Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-4-68-74>]
4. Potter R. The history of hybrid contact lenses. Where these lenses started and where they are today. Contact Lens Spectrum. 2015 November; 30 (30): 32–5. Available at: <https://www.clspectrum.com/issues/2015/november-2015/the-history-of-hybrid-contact-lenses>
5. Нероев В.В., Мягков А.В., Гурьянова О.В., Ханджян А.Т., Якунина А.И. Гибридные контактные линзы для коррекции первичных и индуцированных аметропий. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (1): 102–7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-102-107> [Neroev V.V., Myagkov A.V., Guryanova O.V., Khandzhyan A.T., Yakunina A.I. Hybrid contact lenses for the correction of primary and induced ametropias. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (1): 102–7 (in Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-1-102-107>]
6. Милаш С.В., Епишина М.В., Толорая Р.Р. Современные оптические методы коррекции периферического дефокуса. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (4): 92–8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-92-98> [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). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-92-98>]
7. Aller T.A., Liu M., Wildsoet C.F. Myopia control with bifocal contact lenses: a

randomized clinical trial. Optom Vis Sci. 2016; 93 (4): 344–52. doi: 10.1097/OPX.0000000000000808

8. Walline J., Greiner K., McVey M., Jones-Jordan L. Multifocal contact lens myopia control. Optom Vis Sci. 2013; 90 (11): 1207–1214. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000036>
9. Li S.M., Kang M.T., Wu S.S. 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 (1): 51–9. <https://doi.org/10.1111/opo.12332>
10. Morgan P.B., Efron N., Woods C.A. An international survey of contact lens prescribing for presbyopia. Clin. Exp. Optom. 2011; 94: 87–92. doi: 10.1111/j.1444-0938.2010.00524
11. Щуко А.Г., Селиверстова Н.Н., Рогожникова Е.А., Розанова О.И. Преимущества и недостатки мультифокальной контактной коррекции пресбиопии у лиц с миопической рефракцией. Офтальмология. 2013; 10 (2): 31–4. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2013-2-31-34> [Shchuko A.G., Seliverstova N.N., Rogozhnikova E.A., Rozanova O.I. Advantages and disadvantages of multifocal contact lens correction of presbyopia in patients with myopic refraction. Ophthalmology in Russia. 2013; 10 (2): 31–4 (in Russian). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2013-2-31-34>]
12. Shen L., Melles R.B., Metlapally Ravikanth, et al. The association of refractive error with glaucoma in a multiethnic population. Ophthalmology. 2016 Jan; 123 (1): 92–101. doi:10.1016/j.ophtha.2015.07.002
13. Kaufman P.L., Lu 'jen Drecoll E., Croft M.A. Presbyopia and glaucoma: two diseases, one pathophysiology? The 2017 Friedenwald Lecture. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2019; 60:1801–12. <https://doi.org/10.1167/jovs.19-26899>
14. Илларионова А.Р., Пилецкий Н.Г. Исследование достоверности показаний тонометра для измерения внутриглазного давления через веко (ТГДЦ-01 «ПРА»). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2001; 2: 55–6. [Illarionova A., Piletsky N. Research results of intraocular pressure reliability indication by transpalpebral tonometer (TGD-01 PRA). RMJ. Clinical ophthalmology. 2001; 2: 55–6 (in Russian)].
15. Wisse R., Peters N., Imhof S.M., van der Lelija A. Comparison of Diaton transpalpebral tonometer with applanation tonometry in keratoconus. Int. J. Ophthalmol. 2018 Mar.; 9 (3): 395–8 doi:10.18240/ijo.2016.03.12
16. Филиппова О.М. Транспальпебральная тонометрия: новые возможности регистрации внутриглазного давления. Глаукома. 2004; 1: 54–6. [Filippova O.M. Transpalpebral tonometry: new possibilities of intraocular pressure registration. Glaucoma. 2004; 1: 54–6 (in Russian)].
17. Аветисов С.Э., Еричев В.П., Антонов А.А. Диагностические возможности транспальпебральной тонометрии индикатором ИГД-03. Национальный журнал глаукома. 2016; 15 (3): 17–23. [Avetisov S.E., Erichev V.P., Antonov A.A. Diagnostic capabilities of transpalpebral tonometry with IGD-03. Russian journal of glaucoma. 2016; 15 (3): 17–23 (In Russian)].
18. Дыкин В.И., Иванищев К.В., Корнев Н.П., Мухеев А.А., Соломаха В.Н. Тонومتر внутриглазного давления динамического типа. Медицинская техника. 2013; 4 (280): 33–6. [Dykin V.I., Ivanishchev K.V., Kornev N.P., Mikheev A.A., Solomakha V.N. Intraocular pressure dynamic type tonometer. Meditsinskaya tekhnika. 2013; 4 (280): 33–6 (in Russian)].
19. Иомдина Е.Н., Клевцов Э.А., Иванищев К.В. и др. Экспериментальное моделирование как основа определения оптимальных параметров датчика для транспальпебральной тонометрии. Вестник офтальмологии. 2019; 135 (6): 27–32. <https://doi.org/10.17116/oftalma201913506127> [Iomdina E.N., Klevtsov E.A., Ivanishchev K.V., et al. Experimental simulation for determining optimal design parameters of a transpalpebral tonometry sensor. Vestnik oftalmologii. 2019; 135 (6): 27–32 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/oftalma201913506127>]
20. Rozhdstvenskaya M., Orlob J., Rüttimann D., et al. The advantage of transpalpebral scleral tonometry for individuals wearing contact lenses. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. July 2019; 60: 2428. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2742564>

Вклад авторов в работу: Н.Ю. Кушнаревич — дизайн и проведение клинических исследований; Е.Н. Иомдина — концепция и дизайн исследований, обработка результатов, написание статьи; А.М. Бессмертный — проведение клинических исследований; М.Н. Кузин — дизайн и техническое обеспечение исследования.

Поступила: 01.04.2020

Переработана: 05.04.2020

Принята к печати: 09.04.2020

Originally received: 01.04.2020

Final revision: 05.04.2020

Accepted: 09.04.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Нина Юрьевна Кушнareвич — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Елена Наумовна Иомдина — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Александр Маркович Бессмертный — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы

Научно-технический центр АО «Елатомский приборный завод»,
ул. Высоковольтная, д. 48, корпус Б, Рязань, 390000, Россия

Михаил Николаевич Кузин — инженер по сертификации

Для контактов: Нина Юрьевна Кушнareвич, nk112@mail.ru;

Елена Наумовна Иомдина, iomdina@mail.ru

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

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

Elena N. Iomdina — Dr. of Biol. Sci., principal researcher department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Alexander M. Bessmertny — Dr. of Med. Sci., senior researcher, department of glaucoma

*Research and Development Center of Yelatma Instrument Making Enterprise,
JSC, building B, 48, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390000, Russia*

Mikhail N. Kuzin — certification engineer

Contact information: Nina Yu. Kushnarevich, nk112@mail.ru;

Elena N. Iomdina, iomdina@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-29-35>



Возможность оценки состояния глазного дна у пациентов с помутнениями хрусталика разной интенсивности, в том числе у больных с сахарным диабетом II типа, методом квантитативного анализа изображений, полученных с помощью фундус-камеры (пилотное исследование)

Л.А. Минеева¹, Л.И. Балашевич², А.А. Кожухов^{3,4}, Л.Б. Шубин¹, А.В. Кабанов¹, Кристофер Пассаглия⁵, Дэвид Ричардс⁵, Брайан Мэдоу⁵

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

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

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

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

⁵ Университет Южной Флориды, 4202, Э. Фаулер-авеню, Тампа, Флорида, 33620, США

Цель работы — применить квантитативный метод анализа изображений, полученных с помощью фундус-камеры, для оценки размытости глазного дна у пациентов с катарактой различных стадий, в том числе и при сахарном диабете II типа, и повышения качества обследования глазного дна. **Материал и методы.** Обследовано 16 пациентов (32 глаза), в том числе 9 женщин (18 глаз) и 7 мужчин (14 глаз), средний возраст — 70,19 ± 7,90 года, с помутнениями хрусталика разной степени выраженности и этиологии, включая 12 пациентов с сахарным диабетом II типа. Для градации степени прозрачности хрусталика использовалась система LOCS III (Lens Opacities Classification System III). Визометрия проводилась по системе 20/200 ETDRS с помощью прибора ESV-3000 на расстоянии 4 м. Для снимков глазного дна использовали ретинальную камеру Topcon Mark II TRC NW7SF Type IA. Квантитативный метод анализа изображений, исходно разработанный для изучения качества снимков глазного дна при помутнениях стекловидного тела, включает систему фильтров, анализ энтропии и мощности спектральной интеграции, написанный на платформе Matlab для количественной оценки размытости. **Результаты.** Разработаны оценочные шкалы: шкала прозрачности “clarity score” и шкала непрозрачности “blur score”. Чем выше показатель прозрачности “clarity score”, тем выше острота зрения. Наблюдается отрицательная связь показателей этой шкалы с показателями Nuclear Color (NC) и Cortical Cataract (C). Между показателями Nuclear Opalescence (NO), Posterior Subcapsular Cataract (P) и значениями шкалы прозрачности “clarity score”, а также шкалы непрозрачности “blur score” достоверной корреляционной связи не выявлено. **Заключение.** Компьютерный квантитативный метод обработки изображений можно использовать для оценки и анализа снимков глазного дна, полученных с помощью фундус-камеры у пациентов с различными стадиями катаракты. Предложенный алгоритм может быть использован для дальнейшего развития объективного метода такой оценки.

Ключевые слова: показатели прозрачности хрусталика по системе LOCS III; катаракта; сахарный диабет II типа; квантитативный анализ изображений снимков глазного дна

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Минеева Л.А., Балашевич Л.И., Кожухов А.А., Шубин Л.Б., Кабанов А.В., Пассаглия К., Ричардс Д., Мэдоу Б. Возможность оценки состояния глазного дна у пациентов с помутнениями хрусталика разной интенсивности, в том числе у больных с сахарным диабетом II типа, методом квантитативного анализа изображений, полученных с помощью фундус-камеры (пилотное исследование). Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 29–35. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-29-35>

The ability to assess the state of the fundus in patients with lens opacities of varying intensity, including patients with type 2 diabetes mellitus, using quantitative analysis of images made with a fundus camera. A pilot study

Lydia A. Mineeva¹, Leonid I. Balashevich², Arseny A. Kozhukhov^{3,4}, Leonid B. Shubin¹, Andrey V. Kabanov¹, Christopher Passaglia⁵, David Richards⁵, Brian Madow⁵

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

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

³ A.I. Burnazyan Medical and Biophysical Center, Ophthalmological department of the Institute of improvement of professional skills, 15, Gamalei St., Moscow, 123098, Russia

⁴ Ophthalmological Clinic "Spektr", 12, proezd Berezhovoy roshchi, Moscow, 125252, Russia

⁵ The University of South Florida, Tampa, FL, 4202 E. Fowler Avenue, Tampa, FL 33620, USA

lydm@mail.ru

Purpose. To evaluate a quantitative method for grading the "blurriness" of ocular fundus images in patients with varying degrees of cataract including diabetes mellitus type II in order to improve the quality of fundus examination when it is affected by opacification of the crystalline lens, and to develop an objective method for measuring severity of cataract. **Material and methods.** We studied 16 patients (32 eyes) with a range of lens opacities and etiologies, including diabetes mellitus type II (12 patients). Age range was 70.19 ± 7.9 years. Degree of transparency of the lens was graded on the LOCS III system. Visual acuity was determined with 20/200 ETDRS at a distance of 4 m (ESV-3000). Images of the fundus were taken with a Topcon Mark II TRC retinal camera NW7SF Type IA. Image Resolution was 8 TIFF. An image processing algorithm that combined bandpass filtering, entropy analysis, and power spectral integration was used to quantify image haziness in terms of two inversely-related scales: "Blur Score" and "Clarity Score". Data were analyzed via Spearman's rank correlation coefficient. **Results.** In order to better fix the details of the fundus images with lens opacities using a computer algorithm with a filter system, evaluation scales have been developed – the clarity score scale and the blur score scale. The two scales provide similar information, but in opposite directions. LOCS III lens opacities (NC and C) showed a positive correlation with Blur Score and negative correlation with Clarity Score. This indicates that a lower Blur Score, or higher Clarity Score, correlates with better visual acuity. The values of LOCS III NO and P, on the other hand, showed no reliable correlation with Blur or Clarity scores. **Conclusions.** A computer quantitative image analysis method originally developed to determine the opacities of the vitreous body can be used to analyze fundus images of patients with different stages of cataract when processing original images from a fundus camera. The proposed algorithm can be used to develop an objective method.

Keywords: LOCS III lens opalescence indicators; cataract; diabetes mellitus type II; quantitative analysis of fundus images

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: Mineeva L.A., Balashevich L.I., Kozhukhov A.A., Shubin L.B., Kabanov A.V., Passaglia C., Richards D., Madow B.

The ability to assess the state of the fundus in patients with lens opacities of varying intensity, including patients with type 2 diabetes mellitus, using quantitative analysis of images made with a fundus camera. A pilot study. Russian ophthalmological journal. 2020; 13(2): 29–35 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-29-35>

Более чем у трети людей, страдающих сахарным диабетом II типа, на каком-то этапе жизни развивается диабетическая ретинопатия (ДР), являющаяся одной из основных причин прогрессирующей и безвозвратной потери зрения [1]. Однако на начальных стадиях поражение сетчатки часто протекает бессимптомно, и только регулярное обследование глазного дна дает возможность оценить ее состояние и своевременно принять необходимые меры. В связи с этим адекватный контроль течения сахарного диабета и своевременная офтальмологическая диагностика могут обеспечить профилактику развития ДР [1–3].

Однако при выраженных помутнениях оптических сред глаза, в частности при помутнении хрусталика, которое часто встречается у больных диабетом, получение четкого

изображения глазного дна затруднительно, а в ряде случаев, например при зрелой катаракте, вообще невозможно.

Различными исследователями предпринимались попытки повысить качество диагностики патологий глазного дна при наличии у пациентов катаракты. Так, С. Beckman и соавт. [4] в 1995 г. предложили использовать сканирующий лазерный офтальмоскоп (SLO). Благодаря расположению конфокальных апертур перед детектором интенсивность рассеянного из-за катаракты света уменьшалась, что дополнительно повышало качество изображения. При этом авторы совместно с фирмой Rodenstock предложили несколько размеров конфокальных апертур в сочетании с различными длинами волн лазера. Авторы показали, что качество SLO-изображения глазного дна на глазах с катарактой лучше, чем

фотографии глазного дна, полученные с помощью фундус-камеры. Однако из-за неоднородного характера катаракты оптимальный выбор конфокальной апертуры и длины волны лазера не прост и должен быть индивидуализирован, вследствие чего данная разработка не вошла в широкую клиническую практику [4].

Для повышения информативности фотосъемки сетчатки в фундус-камерах используются бесцветные фильтры, т. е. фильтры, которые отсекают информационно избыточные волны в красной части спектра. В итоге получают бесцветный снимок, на котором гораздо четче и контрастнее видны сосуды и другие ткани. Таким образом, используя разные фильтры, можно отсекают любые участки спектра и за счет разной длины световых волн «проникать» на различную глубину сетчатки. Однако, несмотря на наличие таких фильтров в фундус-камерах, данный метод редко используется, так как получаемое изображение не позволяет оценить детали глазного дна при далеко зашедшей выраженной катаракте.

Таким образом, в любых случаях выраженного помутнения хрусталика, не только при наличии сахарного диабета II типа, фиксация патологии глазного дна затруднена вследствие того, что существующие в настоящее время способы регистрации глазного дна недостаточно информативны.

Для решения этой проблемы мы обратились за помощью к зарубежным коллегам, которые занимаются сходными вопросами, а именно фиксацией патологии глазного дна при помутнениях различных оптических сред, в их случае — при помутнениях стекловидного тела. Для улучшения качества изображения глазного дна при помутнении хрусталика нами был использован метод, разработанный С. L. Passaglia и соавт. [5]. Разработанный количественный имидж-процессорный алгоритм для изучения качества цифровых снимков глазного дна, полученных с помощью фундус-камеры при помутнениях стекловидного тела, включает систему фильтров, анализ энтропии и мощности спектральной интеграции, написанный на платформе Matlab для количественной оценки размытости. В совместной с коллегами из США работе мы попытались применить методику получения снимков глазного дна с помощью фундус-камеры и их последующей компьютерной обработки для повышения различия деталей глазного дна у пациентов с катарактой различной степени.

ЦЕЛЮ работы является применение количественного метода анализа изображений, полученных с помощью фундус-камеры, для оценки размытости глазного дна у пациентов с катарактой различной степени, в том числе и при сахарном диабете II типа, для повышения качества обследования глазного дна и развития объективного метода такой оценки.

ЗАДАЧИ работы: 1) выявить взаимосвязь показателей прозрачности хрусталика по системе LOCS III: прозрачности ядра (Nuclear Opalescence, NO), цвета ядра хрусталика (Nuclear Color, NC), прозрачности кортикальных слоев (Cortical Cataract, C), прозрачности задней субкапсулярной оболочки хрусталика (Posterior Subcapsular Cataract, P) и остроты зрения со степенью выраженности помутнений хрусталика при катаракте; 2) оценить возможность получения четких снимков глазного дна с помощью ретинальной фундус-камеры у пациентов с различными стадиями катаракты на фоне сахарного диабета II типа; 3) применить компьютерный количественный имиджевый процессорный алгоритм для анализа снимков глазного дна у пациентов с различными стадиями катаракты с целью повышения качества получаемых изображений; 4) выявить взаимосвязь

показателей прозрачности хрусталика по системе LOCS III (NO, NC, C, P) и остроты зрения с показателями экспертных шкал “clarity score” (шкала прозрачности) и “blur score” (шкала непрозрачности), созданными с помощью компьютерного количественного имиджевого алгоритма.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 16 пациентов (32 глаза), в том числе 9 женщин (18 глаз) и 7 мужчин (14 глаз), средний возраст — $70,19 \pm 7,90$ года, с помутнениями хрусталика разной степени выраженности (катарактой) и этиологии, включая 12 пациентов с сахарным диабетом II типа. Для градации степени прозрачности хрусталика использовалась международная система LOCS III (Lens Opacities Classification System III) [6]. Преимуществами данного метода диагностики является объективность оценки полученных результатов, их высокое качество и надежность. Для исследования по данной системе необходимо максимальное медикаментозное расширение зрачка (до 6 мм) мидриатиком, наличие негатоскопа с подсветкой и набора стандартов, созданных в виде слайдов с градуированием стандартизированных фотоизображений частей хрусталика различной прозрачности.

Особенность данной системы в том, что хрусталик рассматривается по разным позициям прозрачности его составляющих: NO, NC, C и P.

Набор стандартов представлен 5 или 6 стандартизованными слайдами типов катаракт по вышепредставленным параметрам для сравнения изучаемого хрусталика пациента с тестовым эталоном. NO1–NO6 и NC1–NC6 — стандарты для оценки опалесценции и цвета ядра хрусталика в указанном порядке; C1–C5 — стандарты для выявления кортикальной катаракты; P1–P5 — стандарты для выявления задней субкапсулярной катаракты.

Оценка остроты зрения проводилась как по международной системе 20/200 ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group) с расстояния 4 м с помощью прибора ESV-3000, так и традиционным способом с помощью проверочных таблиц и проектора знаков. ETDRS-тест разработан с целью устранения погрешности в тестах, основанных на таблицах Снеллена (Snellen) и Слоуна (Sloan).

Снимки глазного дна делались с помощью ретинальной фундус-камеры Topcon Mark II TRC NW7SF Type IA (Япония). Съемка велась в обычном режиме, без применения фильтров. Фундус-камера — цифровой прибор, позволяющий получить подробное полноцветное фотоизображение глазного дна для визуальной оценки его состояния. К абсолютным преимуществам данного метода относятся: безопасность для пациента любой возрастной группы, так как данная процедура бесконтактна; максимальная информативность и наглядность; возможность динамического контроля состояния глазного дна в реальном времени и создание архива изображений. Однако данный метод неприменим при наличии помутнений оптических сред, в частности при катаракте различной степени зрелости и особенно на ее поздних стадиях.

В связи с этим для анализа снимков глазного дна у пациентов с различными стадиями катаракты нами применялся количественный имидж-процессорный алгоритм, который исходно был разработан для улучшения различия деталей снимков глазного дна при помутнениях стекловидного тела [5]. Этот алгоритм включает систему высокочастотной фильтрации, анализ энтропии и мощности спектральной интеграции, написанный на платформе Matlab для количественной оценки размытости. Данный алгоритм был усовершенствован с использованием 9 опубликованных фотографий,

8 из которых представляли постепенно увеличивающиеся уровни размытости глазного дна, и был применен без дальнейшего уточнения к 120 случайным снимкам глазного дна с использованием 9 фотографий из библиотеки изображений глазного дна при увеите. Вычисленные значения сравнивались с 10 обработанными снимками при помутнении стекловидного тела и с четкими снимками, с общей оценкой четкости изображений, с использованием Cohen's-k и 11 Gwet's-AC-статистики.

Статистическую обработку результатов исследования провели с помощью программы Statistica (data analysis software system, version 12 StatSoft, Inc. 2014). Выявление зависимостей между исследуемыми переменными проводилось путем вычисления значимых коэффициентов корреляции г-Пирсона (Pearson) в случае линейной связи количественных признаков, либо R-Спирмена (Spearman), когда это условие не соблюдалось. Степень изменения одного признака, сопровождающаяся изменением значения другого признака в определенных интервалах значения каждого из признаков, записывали в виде десятичной дроби. При этом указывалась не только сила связи, но и ее направленность.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Необходимость применения компьютерного алгоритма анализа изображений глазного дна у пациентов с сахарным диабетом и помутнением хрусталика иллюстрируется клиническим примером.

Клинический пример. Пациент П., 1936 г. р. (83 года) с сахарным диабетом II типа. Vis OD = 0,05 (1/20) с sph -4,0 = 0,4 (4/10), Vis OS = 0,55 (4/8) с cyl -1.0 ax75° = 0,6 (4/6,3).

Выявлена взаимосвязь показателей прозрачности хрусталика по системе LOCS III (NO, NC, C, P) и остроты зрения (рис. 1, табл. 1).

Интерпретация снимков глазного дна, полученных посредством фундус-камеры, у данного пациента с сахарным диабетом II типа и катарактой на двух глазах различной степени выраженности без алгоритмов предварительной обработки оказалась проблематичной. При очень низких зрительных функциях и выраженном помутнении хрусталика (зрелая катаракта) на OD четких деталей глазного

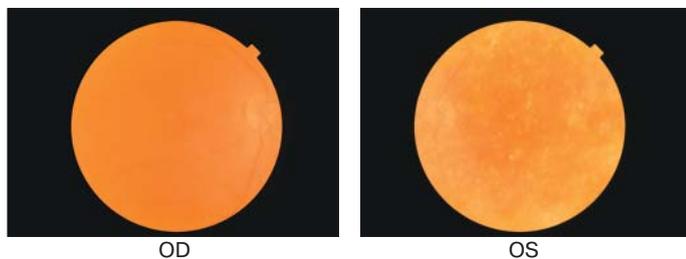


Рис. 1. Снимки глазного дна пациента с сахарным диабетом II типа и катарактой, выполненные с помощью фундус-камеры

Fig. 1. Eye fundus images of the patient with diabetes and cataract made by fundus camera

Таблица 1. Показатели прозрачности хрусталика по системе LOCS III
Table 1. Lens opacities indicators on LOCS III system

	OD	OS
NO	1,8	0,6
NC	2,8	1,4
C	1,2	0,6
P	0,1	0,1

дна получить не удалось. При незрелой катаракте на OS со снижением остроты зрения до 0,5–0,6 снимки глазного дна также получились нечеткими, но диск зрительного нерва и сосуды были различимы.

Для изучения возможности использования нового компьютерного квантитативного метода оценки изображений были проведены исследования снимков глазного дна пациентов с разными стадиями катаракты, выполненных посредством фундус-камеры (рис. 2). Для улучшения различения деталей этих снимков был применен компьютерный алгоритм с системой фильтров и разработаны оценочные шкалы: шкала прозрачности “clarity score” и шкала непрозрачности “blur score”.

Изображения глазного дна (рис. 3) были разделены на красный, зеленый и синий каналы, затем все 3 изображения отдельно обрабатывались через фильтр нижних частот (B), таким образом, удалялись высокочастотные компоненты.

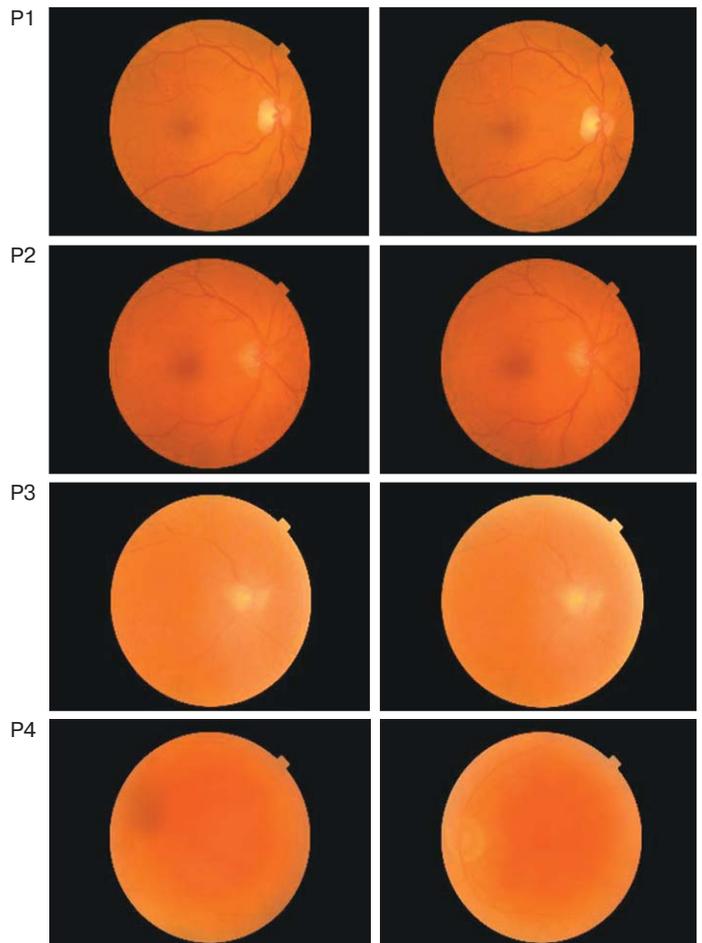


Рис. 2. Снимки глазного дна у пациентов с разными стадиями катаракты (прогрессивным увеличением плотности хрусталика): P1 — снимки при начальной катаракте, детали глазного дна рассмотреть возможно; P2 — снимки при незрелой катаракте, детали глазного дна видны, однако начинает теряться четкость получаемых изображений; P3 и P4 — снимки при почти зрелой и зрелой катаракте соответственно, из-за выраженных помутнений изучение деталей глазного дна затруднено

Fig. 2. Fundus images from patients with various stages of cataract (progressively increasing lens density): P1 — initial cataract images, fundus details can be considered; P2 — images for immature cataract, images of the fundus are visible, but the clarity of the resulting images begins to lose; P3 and P4 — images with an almost mature and mature cataract, respectively — due to severe opacities, fundus examination is difficult

Затем низкочастотное изображение вычиталось из оригинала, в результате чего получалось разностное изображение (С). Разностное изображение преобразовывалось в окончательное «энтропийное изображение» (D), где энтропия возрастала с повышением частоты и коррелировала с повышенной резкостью оригинального снимка. Наконец энтропийное изображение обрабатывалось с использованием быстрого преобразования Фурье для расчета его мощности. Окончательный показатель непрозрачности (“blur score”) затем рассчитывался с использованием следующей формулы:

$$score = \frac{A}{\sum_{k=1}^N P_x(k\theta)},$$

где A — фактор конверсии (conversion factor), P — мощность спектральной интеграции изображения (power spectrum of entropy image), X — интересующая полоса частот (frequency

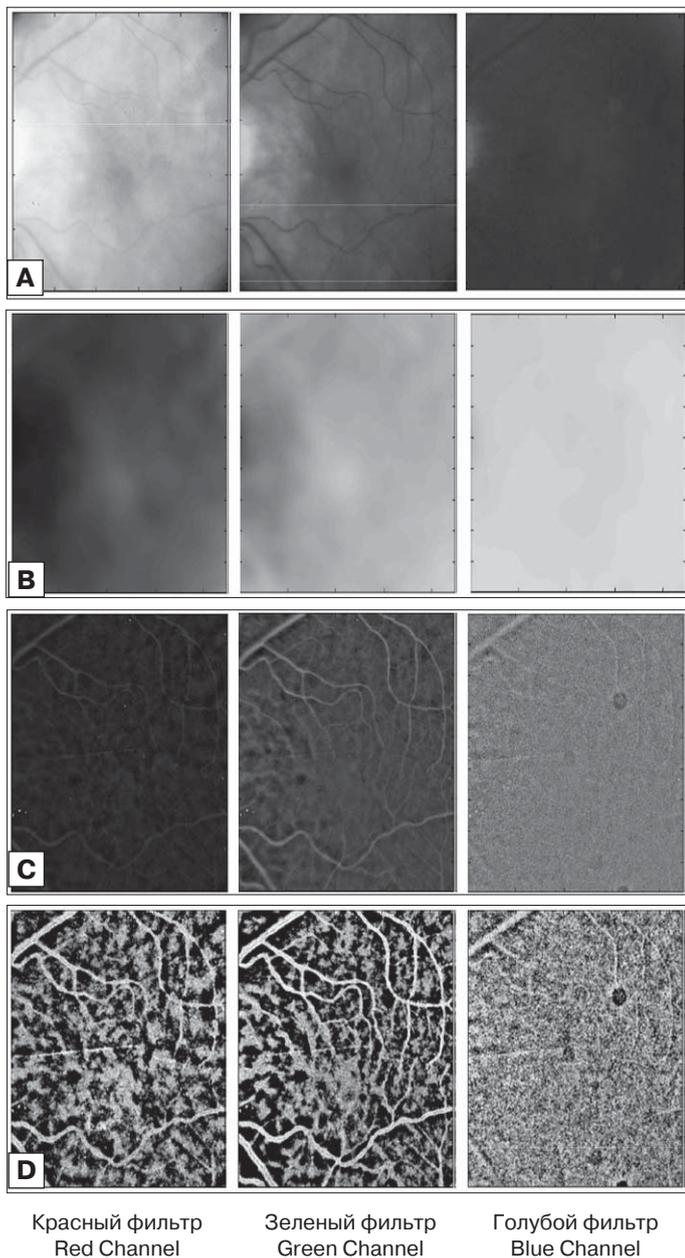


Рис. 3. Снимки глазного дна, разделенные на красный, зеленый и синий каналы

Fig. 3. Fundus images divided into red, green and blue channels

band of interest), k — переменная суммации (summation variable), θ — ориентация (orientation).

На рисунке 4 (E, F, G, H) слева показаны 4 из 12 изображений из клинического набора испытаний, а справа рядом их изображения, полученные в результате применения предложенного алгоритма. Сгенерированные компьютером результаты приведены в скобках.

При анализе полученных данных установлена положительная корреляционная связь между значениями шкалы прозрачности “clarity score” и остротой зрения в градациях по группам зрения: very bad = очень плохое; bad = плохое; not good = не очень хорошее; good = хорошее, как до коррекции, так и после нее, с тенденцией ослабления силы связи после коррекции. Чем выше показатель шкалы прозрачности “clarity score”, тем выше острота зрения. При этом наблюдается отрицательная связь этой шкалы со значениями показателей прозрачности хрусталика NC и C, что подтверждает предыдущее утверждение. Вместе с тем между значениями показателей NO, P и значениями шкалы прозрачности “clarity score” достоверной корреляционной связи не выявлено (табл. 2).

При анализе полученных данных установлена отрицательная корреляционная связь между значениями шкалы

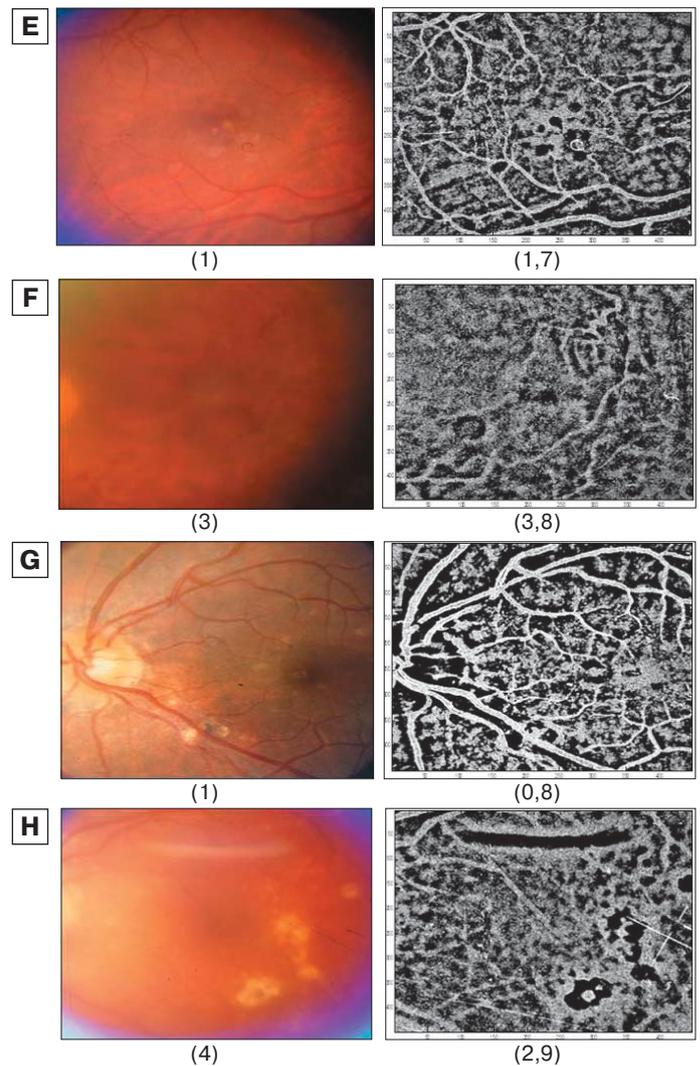


Рис. 4. Оригинальные снимки глазного дна (слева) и энтропийные имиджи (справа)

Fig. 4. Original fundus pictures (left) and entropy images (right)

Таблица 2. Взаимосвязь показателей прозрачности хрусталика по системе LOCS III (NO, NC, C, P) и остроты зрения (ОЗ) с показателем экспертной шкалы “clarity score” (шкала прозрачности)

Table 2. Relationship between lens opalescence accordingly LOCS III (NO, NC, C, P) system, visual acuity (VA) and expert “clarity score”

Показатели Parameters	N	Spearman R	T (N-2)	p
“clarity score” и ОЗ до оптической коррекции “clarity score” and VA before optical correction	21	0,649*	3,726*	0,001*
“clarity score” и ОЗ с оптической коррекцией “clarity score” and VA with optical correction	21	0,424*	2,044*	0,055*
“clarity score” и показатель прозрачности хрусталика NO “clarity score” and lens nuclear opalescence NO	21	-0,189	-0,842	0,409
“clarity score” и показатель прозрачности хрусталика NC “clarity score” and lens nuclear color NC	21	-0,443*	-2,154*	0,044*
“clarity score” и показатель прозрачности хрусталика C “clarity score” and lens cortical cataract C	21	-0,477*	-2,366*	0,028*
“clarity score” и показатель прозрачности хрусталика P “clarity score” and lens posterior subcapsular cataract P	21	-0,182	-0,807	0,429

Примечание. * — достоверно различаемые величины; N — количество изученных снимков глазного дна; T (N-2) — дельта значений двух критериев оценки.

Note. * — the difference is statistically significant; N — number of studied fundus images; T (N-2) — delta values of two evaluation criteria.

непрозрачности “blur score” и остротой зрения в градациях по группам зрения: very bad = очень плохое; bad = плохое; not good = не очень хорошее; good = хорошее, как до коррекции, так и после нее, с тенденцией ослабления силы связи после коррекции.

Выявлено, что чем выше показатель шкалы непрозрачности “blur score”, тем ниже острота зрения. При этом наблюдается положительная связь этой шкалы со значениями показателей прозрачности хрусталика NC и C, что подтверждает предыдущее утверждение. Вместе с тем между значениями показателей NO, P и значениями шкалы прозрачности “blur score” достоверной корреляционной связи не выявлено (табл. 3).

Таким образом, установлено, что две шкалы “blur score” (шкала непрозрачности) и “clarity score” (шкала прозрачности) предоставляют идентичную информацию, но с противоположным знаком, относящимся к коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. Чем выше показатель прозрачности “clarity score”, тем выше острота зрения. При этом наблюдается отрицательная связь этой шкалы со значениями NC [NC: R 0,44; T (N-2) 2,15; p = 0,04] и C [C: R 0,48; T (N-2) 2,36; p = 0,02]. Вместе с тем между значениями показателей NO, P и значениями шкалы прозрачности “clarity score” досто-

верной корреляционной связи не выявлено. Соответственно, чем выше показатель непрозрачности “blur score”, тем ниже острота зрения. При этом наблюдается положительная связь этой шкалы со значениями NC и C. Вместе с тем достоверной корреляционной связи значений показателей прозрачности хрусталика NO, P со значениями шкалы непрозрачности “blur score” не выявлено.

ВЫВОДЫ

1. Выявлена достоверная взаимосвязь всех показателей прозрачности хрусталика по системе LOCS III (NC, C, P), кроме NO, и остроты зрения со степенью выраженности помутнений хрусталика при катаракте.

2. У пациентов с сахарным диабетом II типа и катарактой различной степени выраженности интерпретация снимков, полученных посредством фундус-камеры, без алгоритмов предварительной обработки представляется проблематичной.

3. Изучена взаимосвязь показателей прозрачности хрусталика по системе LOCS III (NO, NC, C, P) и остроты зрения с экспертной шкалой прозрачности “clarity score” и шкалой непрозрачности “blur score”. Компьютерный алгоритм позволяет по изображениям, полученным с помощью фундус-камеры, устанавливать зависимость между остротой зрения и

Таблица 3. Взаимосвязь показателей прозрачности хрусталика по системе LOCS III (NO, NC, C, P) и остроты зрения (ОЗ) с экспертной шкалой “blur score” (шкала размытости)

Table 3. Relationship between lens opalescence accordingly LOCS III (NO, NC, C, P) system, visual acuity (VA) and expert “blur score”

Показатели Parameters	N	Spearman R	T (N-2)	p
“blur score” и ОЗ до оптической коррекции “blur score” and VA before optical correction	21	-0,649*	-3,726*	0,001*
“blur score” и ОЗ с оптической коррекцией “blur score” and VA with optical correction	21	-0,424*	-2,044*	0,055*
“blur score” и показатель прозрачности хрусталика NO “blur score” and lens nuclear opalescence NO	21	0,189	0,842	0,409
“blur score” и показатель прозрачности хрусталика NC “blur score” and lens nuclear color NC	21	0,443*	2,154*	0,044*
“blur score” и показатель прозрачности хрусталика C “blur score” and lens cortical cataract C	21	0,477*	2,366*	0,028*
“blur score” и показатель прозрачности хрусталика P “blur score” and lens posterior subcapsular cataract P	21	0,182	0,807	0,429

Примечание. * — достоверно различаемые величины; N — количество изученных снимков глазного дна; T (N-2) — дельта значений двух критериев оценки.

Note. * — the difference is statistically significant; N — number of studied fundus images; T (N-2) — delta values of two evaluation criteria.

степенью зрелости катаракты. Изменение оптической среды хрусталика (показателей NC и C) демонстрирует обратную зависимость от данных шкалы прозрачности “clarity score”. Показатели прозрачности хрусталика по системе LOCS III (NC и C) соотносятся с объективными показателями размытия (непрозрачности) и четкости.

4. Компьютерный квантитативный имиджевый процессорный алгоритм обработки снимков фундус-камеры, исходно разработанный для определения помутнения стекловидного тела, можно использовать для анализа состояния глазного дна у пациентов с различными стадиями катаракты.

5. Первые полученные результаты показали, что для внедрения данного метода оценки глазного дна в широкую клиническую практику необходимо его дальнейшее усовершенствование. Наши исследования в этом направлении продолжаются.

Вклад авторов в работу: Л.А. Минева — значимый вклад в дизайн исследования, получение, анализ и интерпретацию данных, анализ литературы, подготовку рукописи и финального варианта статьи; Л.И. Балашевич — участие в анализе дизайна исследования, редактировании рукописи и финального варианта статьи; А.А. Кожухов — участие в подготовке финального варианта статьи; Л.Б. Шубин — анализ и интерпретация данных; А.В. Кабанов — сбор данных, участие в подготовке рукописи; Кристофер Пассаглия — разработка компьютерного алгоритма, количественный анализ изображений с помощью платформы Matlab; Дэвид Ричардс — идея исследования, участие в применении компьютерного квантитативного метода обработки изображений; Брайан Мэдоу — участие в квантитативной обработке и анализе изображений глазного дна.

Поступила: 29.07.2019

Переработана: 08.08.2019

Принята к печати: 17.08.2019

Литература/References

1. Pascolini D., Mariotti S.P. Global estimates of visual impairment. Br. J. Ophthalmol. 2012; 96: 614–8. doi:10.1136/bjophthalmol-2011-300539
2. Michael Hirst. Diabetes eye health. Guidelines for Diabetic Eye Care. 2014: 1–38. Available at: http://www.icoph.org/dynamic/attachments/resources/diabetes_eye_health.pdf
3. Wong Tien Y., Sun J., Kawasaki R., et al. Guidelines for Diabetes Eye Care. The international council of Ophthalmology recommendations for screening, follow-up, referral and treatment based on resource settings. American Academy of Ophthalmology. 2018 Oct; 125 (10): 1608–22. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.04.007
4. Beckman C., Bond-Taylor L., Lindblom B., Sjostrand J. Confocal fundus imaging with a scanning laser ophthalmoscope in eyes with cataract. Brit. J. of Ophthalmol. 1995 Oct; 79 (10): 900–4. doi:10.1136/bjo.79.10.900
5. Passaglia C.L., Arvaneh T., Greenberg E., Richards D., Madow B. Automated method of grading vitreous haze in patients with uveitis for clinical trials. Translational vision science & technology. 2018; 7 (2): 10. doi:10.1167/tvst.7.2.10
6. Chylack L.T.Jr., Wolfe J.K., Singer D.M., et al. The Lens Opacities Classification System III. The longitudinal study of Cataract Study Group. Arch. Ophthalmol. 1993; 111: 831–6.

Originally received: 29.07.2019

Final revision: 08.08.2019

Accepted: 17.08.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Лидия Алексеевна Минева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, ассистент кафедры поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики и медицинской биохимии

Леонид Борисович Шубин — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической анатомии

Андрей Викторович Кабанов — канд. мед. наук, ассистент кафедры клинической фармакологии

Петербургский филиал ФГАУ «МНТК “Микрохирургия глаза” им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Ярослава Гашека, д. 21, Санкт-Петербург, 192283, Россия

Леонид Иосифович Балашевич — д-р мед. наук, профессор, главный консультант

ФГБОУ ДПО ИПК России, ул. Гамалеи, д. 15, корпус 4, Москва, 123098, Россия

ООО «Офтальмологическая клиника “СПЕКТР”», проезд Березовой рощи, д. 12, Москва, 125252, Россия

Арсений Александрович Кожухов — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии, ведущий офтальмолог-хирург, директор The University of South Florida, Tampa, FL, 4202 E. Fowler Avenue, Tampa, FL 33620, USA

Кристофер Пассаглия — инженер-программист, отдел химической и биомедицинской инженерии

Дэвид Ричардс — врач-офтальмолог, PhD, отделение офтальмологии

Брайан Мэдоу — врач-офтальмолог, PhD, отделение офтальмологии

Для контактов: Лидия Алексеевна Минева, lydm@mail.ru

Yaroslavl State Medical University, 5, Revolutsionnaya st., Yaroslavl, 150000, Russia

Lydia A. Mineeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, assistant, chair of outpatient therapy, clinical laboratory diagnostics and medical biochemistry

Leonid B. Shubin — Cand. of Med. Sci., assistant professor, chair of pathological anatomy

Andrey V. Kabanov — Cand. of Med. Sci., assistant professor, chair of clinical pharmacology

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

Leonid I. Balashevich — Dr. of Med. Sci., Professor, principal consultant A.I. Burnazyan Medical and Biophysical Center, Ophthalmological department of the Institute of improvement of professional skills, 15, Gamalei St., Moscow, 123098, Russia

Ophthalmological Clinic “Spektr”, 12, proezd Berезovoj roshchi, Moscow, 125252, Russia

Arseny A. Kozhukhov — Dr. of Med. Sci., Professor of chair of ophthalmology, leading ophthalmological surgeon, director The University of South Florida, 4202 E. Fowler Avenue, Tampa, FL 33620, USA

Christopher L. Passaglia — PC Engineer, Department of Chemical and Biomedical Engineering

David Richards — MD, PhD, ophthalmologist, Department of Ophthalmology

Brian Madow — MD, PhD, ophthalmologist, Department of Ophthalmology

Contact information: Mineeva Lydia, lydm@mail.ru

Оценка эффективности препарата группы натрия кромогликат при лечении аллергических конъюнктивитов

С.Ш. Миррахимова¹, К.И. Нарзикулова², Ж.О. Сафаров³

¹ Самаркандская областная глазная больница, 1-й пр. Шаар, д. 78а, Самарканд, 140100, Узбекистан

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

³ Бухарский государственный медицинский институт, пр-т Навои, д. 1, Бухара, 200118, Узбекистан

Цель работы — изучение эффективности и переносимости препарата группы натрия кромогликат (Узбекистан) при лечении аллергических конъюнктивитов. **Материал и методы.** 60 пациентов (120 глаз), в том числе 28 мужчин и 32 женщины, в возрасте от 18 до 60 лет с аллергическими конъюнктивитами разделены на две однородные по клиническим проявлениям группы в зависимости от проводимой терапии: 30 пациентов основной группы на фоне базисного лечения закапывали препарат группы натрия кромогликат по 2 капли 4 раза в день в течение 4 нед; 30 пациентов контрольной группы закапывали зарубежный препарат группы натрия кромогликат по той же схеме. **Результаты.** У пациентов обеих групп отмечался сопоставимый терапевтический эффект. К концу лечения отмечалась значительная положительная динамика и купирование симптомов аллергического воспаления, эффективность лечения составила 95,9 и 97,6 %, соответственно в основной и контрольной группах. **Заключение.** Применение отечественного препарата группы натрия кромогликат позволяет снизить субъективные жалобы пациентов и достичь максимального терапевтического результата за приемлемую цену для пациента и лечебно-профилактического учреждения. Случаи побочных эффектов и непереносимости отечественного препарата группы натрия кромогликат в наших исследованиях не выявлены.

Ключевые слова: аллергический конъюнктивит; стабилизаторы мембран тучных клеток; натрия кромогликат; аллергический отек; фолликулы

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Миррахимова С.Ш., Нарзикулова К.И., Сафаров Ж.О. Оценка эффективности препарата группы натрия кромогликат при лечении аллергических конъюнктивитов. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 36–40. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-36-40>

Evaluating the effectiveness of a sodium cromoglycate group drug in the treatment of allergic conjunctivitis

Saida Sh. Mirrakhimova¹, Kumri I. Narzikulova², Jahongir O. Safarov³

¹ Samarkand Regional Ophthalmological Clinic, 78A, 1st Shaar proezd, Samarkand, 140100, Uzbekistan

² Tashkent Medical Academy, 2, Farobi St., Tashkent, 100109, Uzbekistan

³ Bukhara State Medical Institute, 1, prospekt Navoi, Bukhara, 200118, Uzbekistan
kumri78@mail.ru

Purpose. To study the effectiveness and tolerability of sodium cromoglycate (Uzbekistan) in the treatment of allergic conjunctivitis. **Material and methods.** 60 patients (120 eyes) with allergic conjunctivitis aged 18 to 60 years (28 men and 32 women), were divided into two homogeneous groups with similar clinical manifestations. The main group (30 patients), in addition to basic treatment, received instillations of sodium cromoglycate, 2 drops 4 times a day for 4 weeks. The control group (30 patients) received a foreign medication of the same group,

instilled in the same way. **Results.** The patients of both groups revealed a comparable therapeutic effect. By the end of the treatment course, substantial positive changes were observed and the symptoms of allergic inflammation disappeared. The treatment effectiveness was 95.9 and 97.6 % in the main and the control groups, respectively. **Conclusion.** The use of domestic medication of the sodium cromoglycate group reduces the patients' subjective complaints and helps achieve a maximum therapeutic effect at a price affordable by the patient and the clinic. No side effects or cases of intolerance to the drug of sodium cromoglycate group used have been revealed.

Keywords: allergic conjunctivitis; mast cell membrane stabilizers; sodium cromoglycate; allergic edema; follicles

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: Mirrakhimova S.Sh., Narzikulova K.I., Safarov J.O. Evaluating the effectiveness of a sodium cromoglycate group drug in the treatment of allergic conjunctivitis. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 36–40 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-36-40>

Аллергические заболевания охватывают в среднем около 10 % населения земного шара, составляя от 1 до 50 % в разных странах, районах и среди отдельных групп населения. В регионах с высокой аллергической заболеваемостью высокая сенсибилизация к аллергенам является одной из основных причин, ограничивающих социальную активность людей трудоспособного возраста [1–5].

Традиционно лекарственные средства подбирают на основании контролируемых клинических исследований. Главными целями терапии являются определение причины аллергизации, предотвращение обострений заболевания, поддержание нормальной активности пациента, предотвращение развития тяжелых форм заболевания, лечение сопутствующих заболеваний и повышение качества жизни [1–7].

К препаратам, применяющимся при лечении аллергических конъюнктивитов, относятся: 1) стабилизаторы мембран тучных клеток; 2) блокаторы H1-гистаминовых рецепторов; 3) фиксированные комбинации блокаторов гистаминовых рецепторов и стабилизаторы тучных клеток, которые обеспечивают быстрый эффект, но противопоказаны пациентам с закрытоугольной глаукомой; 4) кортикостероиды, снимающие общие симптомы воспаления и аллергии, но повышающие риск образования задних субкапсулярных катаракт, присоединения вторичной инфекции, повышения внутриглазного давления (ВГД), замедляющие заживление ран; 5) нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ограничивающие экссудативные проявления воспаления [1–8].

Важным аспектом противоаллергического влияния стабилизаторов мембран тучных клеток является повышение чувствительности адренорецепторов к катехоламинам. Кроме этого, препараты обладают способностью блокировать хлорные каналы и предупреждать деполяризацию парасимпатических окончаний. Тем самым возникает сопротивление процессов клеточной инфильтрации слизистой и развитие замедленной реакции гиперчувствительности. Эффективность блокаторов тучных клеток хотя и замедленная, но продолжительная [9–13].

Из-за необходимости длительного курсового применения, наряду с эффективностью и безопасностью, большое значение приобретает доступность противоаллергических препаратов для пациентов. Поэтому одной из тенденций современной фармакотерапии аллергопатологии является все более широкое использование отечественных лекарственных средств, что обусловлено главным образом их более низкой стоимостью.

В связи с обновлением и развитием фармакотерапевтических подходов к лечению аллергических заболеваний глаз и отсутствием на фармацевтическом рынке отечественных местных противоаллергических препаратов возникает

необходимость разработки и выбора лекарственных средств с оптимальным соотношением «эффективность/безопасность/стоимость» [14].

Исследуемый нами отечественный препарат группы натрия кромогликат (Узбекистан) — стабилизатор тучных клеток, в состав которого входит динатриевая соль кромоглициевой кислоты. Терапевтический эффект заключается в мембраностабилизирующем действии кромоглициевой кислоты, препятствующей дегрануляции тучных клеток и выделению из них гистамина, брадикинина, лейкотриенов (в том числе медленно реагирующей субстанции анафилаксии), простагландинов и других биологически активных веществ. Клинические испытания препарата проводились по заданию Фармкомитета и Комитета по биоэтике Республики Узбекистан. По результатам наших исследований препарат разрешен для использования в республике как противоаллергическое средство для лечения аллергических конъюнктивитов (№ 112/102ОС/108Уз2018/1145).

В связи с этим **ЦЕЛЬ** настоящей работы — изучение эффективности и переносимости отечественного препарата группы натрия кромогликат при лечении аллергических конъюнктивитов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами изучено состояние органа зрения 60 пациентов (120 глаз), в том числе 28 мужчин и 32 женщин, в возрасте от 18 до 60 лет с аллергическими конъюнктивитами, проведен тщательный сбор жалоб и анамнестических данных.

Согласно классификационной схеме, разработанной Ю.Ф. Майчуком [1], в зависимости от клинической формы аллергического поражения пациенты были разделены на следующие группы: гиперемия конъюнктивы — 16 пациентов, острый аллергический отек век — 10, фолликулярный конъюнктивит — 10, сосочковый конъюнктивит — 3, блефароконъюнктивит — 21, дерматит кожи век — 3 пациента.

В зависимости от проводимой терапии пациенты были разделены на две однородные по клиническим проявлениям группы. В основной группе (30 пациентов) назначали инстилляции препарата группы натрия кромогликат (Узбекистан) по 2 капли 4 раза в день в течение 4 нед. В контрольной группе (30 пациентов) закапывали зарубежный препарат группы натрия кромогликат по той же схеме. Пациентам обеих групп также проводилась базовая терапия с включением общих антигистаминных препаратов.

Наряду с офтальмологическими методами исследования (визометрия, осмотр при фокальном освещении, биомикроскопия), для уточнения этиологии процесса проводились аллергологические тесты на специфические аллергены в период ремиссии заболевания.

Таблица 1. Динамика клинических проявлений при аллергическом отеке на фоне лечения
Table 1. Dynamics of clinical manifestations in eyes with allergic edema during the treatment

Симптом Symptoms	Контрольная группа Control group n = 10		Основная группа Main group n = 10	
	2 нед 2 weeks	4 нед 4 weeks	2 нед 2 weeks	4 нед 4 weeks
Аллергический отек век Allergic edema	1 (10 %)	—	2 (20 %)	—

Примечание. n — количество глаз.

Note. n — number of eyes.

Таблица 2. Динамика клинических проявлений при гиперемии конъюнктивы на фоне лечения
Table 2. Dynamics of clinical manifestations in eyes with hyperemia of conjunctiva during the treatment

Симптом Symptoms	Контрольная группа Control group n = 16		Основная группа Main group n = 16	
	2 нед 2 weeks	4 нед 4 weeks	2 нед 2 weeks	4 нед 4 weeks
Гиперемия конъюнктивы Hyperemia of conjunctiva	10 (63,3 %)	2 (10 %)	11 (66,6 %)	4 (25 %)

Примечание. n — количество глаз.

Note. n — number of eyes.

Таблица 3. Динамика клинических проявлений при фолликулярном конъюнктивите в процессе лечения
Table 3. Dynamics of clinical manifestations in eyes with follicular conjunctivitis during the treatment

Симптом Symptoms	Контрольная группа Control group n = 10		Основная группа Main group n = 10	
	2 нед 2 weeks	4 нед 4 weeks	2 нед 2 weeks	4 нед 4 weeks
Единичные фолликулы Single follicles	2 (20 %)	—	3 (30 %)	—
Множественные фолликулы Multiple follicles	4 (40 %)	2 (20 %)	4 (40 %)	2 (20 %)

Примечание. n — количество глаз.

Note. n — number of eyes.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Аллергологические пробы, проведенные в период ремиссии в Республиканском аллергологическом центре, показали, что основными причинами аллергического поражения глаз являются сорные травы (33 %), пыль (26 %) и эпидермальные аллергены (19 %), в 22 % случаев выявлена полиаллергия.

Пациенты с аллергическим отеком, дерматитом кожи век и блефароконъюнктивитом жаловались на зуд, покраснение, чувство инородного тела в глазах (68 глаз). Пациенты с фолликулярной (8,6 %) и сосочковой (11,8 %) формами заболевания в основном жаловались на светобоязнь, слезотечение, зуд, чувство инородного тела, нитевидное слизистое отделяемое, после удаления которого отмечалось снижение симптомов.

Через 2 нед лечения у пациентов основной группы с аллергическим отеком конъюнктивы век клинические проявления снизились и сохранялись лишь в 20 % случаев, которые к концу лечения были купированы (табл. 1).

Аллергический отек век, наблюдавшийся у 5 пациентов контрольной группы, к концу второй недели сохранялся в 10 % случаев, к концу лечения признаки аллергического воспаления были купированы.

Как видно из таблицы 2, гиперемия конъюнктивы век в основной группе пациентов к концу второй недели лечения диагностировалась в 66,6 % (11 глаз) случаев, к концу лечения сохранялась в 25 % случаев.

У пациентов контрольной группы гиперемия конъюнктивы век к концу второй недели сохранялась в 63,3 % (10 глаз) случаев, к концу лечения отмечалась лишь в 10 % случаев.

В основной группе пациентов с фолликулярным конъюнктивитом ко 2-й неделе лечения единичные фолликулы наблюдались в 30 % случаев, и к концу проводимого курса лечения они рассосались (табл. 3). Множественные фолликулы, наблюдаемые у 3 пациентов, к концу второй недели лечения сохранялись в 40 % случаев, к концу 4-й недели — в 20 % случаев.

В контрольной группе пациентов единичные фолликулы, выявленные у 2 пациентов, к концу 2-й недели лечения отмечались в 20 % случаев, после 4-недельной терапии наблюдалось полное рассасывание фолликулов. Множественные фолликулы ко 2-й неделе лечения наблюдались в 40 % случаев, к концу лечения фолликулы отсутствовали.

До начала исследования ведущей жалобой пациентов в основной и контрольной группах было чувство песка в гла-

Таблица 4. Балльная оценка степени субъективных жалоб в процессе лечения
Table 4. The degree of subjective complaints in the treatment process in points

Баллы Points	Основная группа, % Main group, % n = 30		Контрольная группа, % Control group, % n = 30	
	до лечения before therapy	после лечения after therapy	до лечения before therapy	после лечения after therapy
Зуд Itching				
0	0	97	0	98,4
1	16,6	3	16,7	0
2	26,7	0	43,3	0
3	56,7	0	0	0
Чувство песка в глазах The sense of sand in the eyes				
0	0	98,6	0	97,3
1	0	1,4	0	2,7
2	22,3	0	21,6	0
3	77,7	0	78,4	0
Гиперемия конъюнктивы Hyperemia of conjunctiva				
0	0	94,6	0	97
1	3	0	6,7	0
2	60	6,6	36,6	0
3	36,7	0	56,7	0
Слезотечение Tearing				
0	43,3	96,3	40	97,6
1	3,3	3	10	0
2	36,7	3	40	0
3	16,7	0	10	0

Примечание. n — количество пациентов.
Note. n — number of patients.

Таблица 5. Оценка эффективности и переносимости препаратов у пациентов обеих групп
Table 5. Estimation of effectiveness and tolerance of the eye drops in patients of both groups

Показатели Indicators	Основная группа, % Main group, %				Контрольная группа, % Control group, %			
	баллы points							
	0	1	2	3	0	1	2	3
Эффективность Effectiveness	0	0	6,6	95,9	0	0	0	97,6
Переносимость Tolerance	0	0	0	100	0	0	0	100

зах (77,7 и 78,4 % соответственно), выраженная гиперемия конъюнктивы (36,7 и 56,7 % соответственно), слезотечение (36,7 и 40 % соответственно) и зуд в глазах (56,7 и 40 % соответственно). Как видно из таблицы 4, у пациентов обеих групп отмечался сопоставимый терапевтический эффект. К концу лечения у наблюдаемых пациентов отмечалась значительная положительная динамика и купирование симптомов аллергического воспаления. Эффективность

лечения в основной и контрольной группах составила 95,9 и 97,6 % соответственно.

В ходе лечения было выявлено, что отечественный препарат группы натрия кромогликат не оказывает токсического эффекта. Побочных действий при его длительном применении не обнаружено. Переносимость проводимого лечения в обеих группах была оценена как высокая и составила 100 % (табл. 5).

Анализ стоимости и эффективности лечения препаратами рассчитывали по формуле W. Stewart и соавт. [15] как отношение стоимости (сум) к уменьшению симптомов заболевания в период лечения (14 дней) в % от исходного уровня. В основной группе, где применяли отечественный препарат группы натрия кромогликат (стоимость 17 000 сум), этот показатель составил 17 000 сум / 90 % = 188,8 сум/%. В контрольной группе, где применяли зарубежный препарат с тем же действующим веществом (натрия кромогликат, стоимость 28 729 сум), данный показатель составил 28 729 сум / 93,3 % = 307,9 сум/%.

Таким образом, исследуемый отечественный препарат группы натрия кромогликат не уступает по эффективности зарубежному препарату той же группы и при этом в 1,6 раза дешевле последнего.

ВЫВОДЫ

1. Использование отечественного препарата группы натрия кромогликат на фоне базисного лечения аллергических конъюнктивитов способствует купированию субъективных жалоб пациентов и значительному клиническому эффекту в 95,9 % случаев.

2. Применение отечественного препарата группы натрия кромогликат позволяет достичь максимального терапевтического результата за приемлемую цену для пациента и лечебно-профилактического учреждения.

3. Случаи побочных эффектов и непереносимости отечественного препарата группы натрия кромогликат в наших исследованиях не выявлены.

Литература/References

1. Майчук Ю.Ф. Сезонный поллинозный конъюнктивит — самая распространенная форма глазных аллергозов. Часть I. Эпидемиология, этиология, патофизиология, клиника, диагностика. Российский офтальмологический журнал. 2010; 3 (1): 37–41. [Maychuk Yu.F. Seasonal pollinosis conjunctivitis is the most common form of eye allergosis. Part I. Epidemiology, etiology, pathophysiology, clinic, diagnostics. Russian Ophthalmological Journal. 2010; 3 (1): 37–41 (in Russian)].
2. Бахритдинова Ф.А. Этиопатогенез, клинко-эпидемиологические особенности и лечение аллергических конъюнктивитов при поллинозах в условиях Узбекистана. Москва: Мысль; 2000. [Bakhriddinova F.A. Etiopathogenesis, clinical and epidemiological features and treatment of allergic conjunctivitis with pollinosis in Uzbekistan. Moscow: Misl; 2000 (in Russian)].
3. Нероев В.В., Вахова Е.С. Аллергические конъюнктивиты. Офтальмология: Национальное руководство. В кн.: Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К. и др., ред. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 442–56. [Neroev V.V., Vakhova E.S. Allergic conjunctivitis. Ophthalmology: National Guide. In the book: Avetisov S.E., Egorov E.A.,

Moshetova L.K., et al., eds. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2018: 442–56 (in Russian)].

4. Бржецкий В.В. Некоторые сведения о распространенности и современных возможностях лечения весеннего кератоконъюнктивита. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (4): 74–81. [Brzhesky V.V. Some information about the prevalence and current treatment options for spring keratoconjunctivitis. Russian Ophthalmological Journal. 2017; 10 (4): 74–81 (in Russian)].
5. Майчук Д.Ю., Чилингарян Л.Б. Слезозаменительная терапия при аллергических состояниях глаз. Офтальмология. 2012; 2 (9): 72–6. [Maychuk D. Yu., Chilingaryan L. B. Tear replacement therapy for allergic eye conditions. Ophthalmology. 2012; 2 (9): 72–6 (in Russian)].
6. Бржецкий В.В. Аллергический конъюнктивит: путеводитель для офтальмолога амбулаторного звена. Медицинское обозрение. 2018; 1 (2): 74–9. [Brzhesky V.V. Allergic conjunctivitis: a guide for an outpatient ophthalmologist. Medical Review. 2018; 1 (2): 74–9 (in Russian)].
7. Крюков А.И., Ивойлов А.Ю., Пакина В.Р. и др. Лекарственная терапия при аллергическом рините у детей. Медицинский совет. 2014; 3: 55–60. [Kryukov A.I., Ivoylov A. Yu., Pakina V.R., et al. Drug therapy for allergic rhinitis in children. Medical advice. 2014; 3: 55–60 (in Russian)].
8. O'Brien T.P. Allergic conjunctivitis: an update on diagnosis and management. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2013; 13 (5): 543–9. doi: 10.1097/ACI.0b013e328364ec3a
9. Белоусова Т.А., Горячкина М.В., Пятилова П.М. Антигистаминные препараты в клинической практике: оптимизация выбора с позиций фармакоэкономики. Медицинское обозрение. 2015; 4: 230. [Belousova T.A., Goryachkina M.V., Pyatilova P.M. Antihistamines in clinical practice: optimization of choice from the standpoint of pharmacoeconomics. Medical Review. 2015; 4: 230 (in Russian)].
10. Akdis C.A., Jutel M., Akdis M. Regulatory effects of histamine and histamine receptor expression in human allergic immune responses. Chem. Immunol. Allergy. 2008; 94: 67–82. doi: 10.1159/000154858
11. La Rosa M., Lionetti E., Reibaldi M., et al. Allergic conjunctivitis: a comprehensive review of the literature. Ital. J. Pediatr. 2013; 39: 18. doi: 10.1186/1824-7288-39-18
12. Егоров А.Е., Захарова М.А. Лечение пациента с аллергическим конъюнктивитом: рекомендации офтальмологу амбулаторного звена. Офтальмология. 2017; 2: 111–4. [Egorov A.E., Zakharova M.A. Treatment of a patient with allergic conjunctivitis: recommendations for an outpatient ophthalmologist. Ophthalmology. 2017; 2: 111–4 (in Russian)].
13. Нурпеисов Т.Т., Талгатбекова Д.Ж., Тарабаева А.С. Клиническая эффективность левоцетиризина в терапии аллергического ринита с явлениями конъюнктивита. Вестник казахского национального медицинского университета. 2017; 4: 471–3. [Nurpeisov T.T., Talgatbekova D.Zh., Tarabaeva A.S. The clinical effectiveness of levocetirizine in the treatment of allergic rhinitis with conjunctivitis. Bulletin of the Kazakh National Medical University. 2017; 4: 471–3 (in Russian)].
14. Ackerman S., Smith L., Gomes P. J. Ocular itch associated with allergic conjunctivitis: latest evidence and clinical management. Ther. Adv. Chronic Dis. 2016; 7 (1): 52–67. doi: 10.1177/2040622315612745
15. Stewart W.C., Stewart J.A., Mychaskiw M.A. Cost effectiveness of latanoprost and timolol maleate for the treatment of glaucoma in Scandinavia and the United Kingdom using a decision analytic health economic. Eye. 2009; 23 (1): 132–40.

Вклад авторов в работу: С.Ш. Миррахимова — идея и дизайн исследования, окончательная редакция статьи; К.И. Нарзикулова — проведение клинических исследований, анализ полученных данных, написание статьи; Ж.О. Сафаров — сбор и обработка клинических данных, участие в написании статьи.

Поступила: 26.02.2019

Переработана: 26.09.2019

Принята к печати: 27.09.2019

Originally received: 26.02.2019

Final revision: 26.09.2019

Accepted: 27.09.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Самаркандская областная глазная больница, 1-й пр. Шаар, д. 78а, Самарканд, 140100, Узбекистан

Саида Шухратовна Миррахимова — д-р мед. наук, доцент, главный врач Ташкентская медицинская академия, ул. Фароби, д. 2, Ташкент, 100109, Узбекистан

Кумри Исломовна Нарзикулова — д-р мед. наук, доцент Бухарский государственный медицинский институт, пр-т Навои, д. 1, Бухара, 200118, Узбекистан

Жахонгир Орипович Сафаров — ассистент

Для контактов: Кумри Исломовна Нарзикулова, kumri78@mail.ru

Samarkand Regional Ophthalmological Clinic, 78A, 1st Shaar proezd, Samarkand, 140100, Uzbekistan

Saida Sh. Mirrakhimova — Dr. of Med. Sci., associate professor, chief medical officer

Tashkent Medical Academy, 2, Farobi St., Tashkent, 100109, Uzbekistan
Kumri I. Narzikulova — Dr. of Med. Sci., associate professor
Bukhara State Medical Institute, 1, prospekt Navoi, Bukhara, 200118, Uzbekistan

Jahongir O. Safarov — assistant

Contact information: Kumri I. Narzikulova, kumri78@mail.ru

Оценка состояния электрогенеза сетчатки при ультрафиолетовом спектрофлуориметрическом исследовании глаза

В.В. Нероев¹, В.В. Гарькавенко², Л.А. Шапиро³, В.В. Салмин³

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

² КГБУЗ «Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница им. профессора П.Г. Макарова», ул. Никитина, д. 1в, Красноярск, 660011, Россия

³ ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, 660022, Россия

Цель работы — изучить влияние ультрафиолетового (УФ, 365 нм) облучения переднего отдела глаза в малых дозах ($1200 \text{ Дж}\cdot\text{м}^{-2}$), соответствующих режимам спектрофлуориметрического исследования зоны лимба и хрусталика, на биоэлектрическую активность сетчатки. **Материал и методы.** В группу исследования включены 25 добровольцев, в том числе 12 мужчин и 13 женщин, средний возраст составил $21,0 \pm 1,3$ года, без офтальмологической и соматической патологии. Всем участникам исследования проводили спектрофлуориметрическое исследование зоны лимба и хрусталика, а затем в различные сроки наблюдения оценивали состояние электрогенеза сетчатки. **Результаты.** После проведения спектрофлуориметрического исследования хрусталика и зоны лимба на всех этапах наблюдения изменений электрической активности сетчатки не обнаружено. Показатели амплитуды a -волны как до, так и после проведения спектрофлуориметрического исследования глаза варьировали от 75,2 до 86,2 мкВ. Значимых различий b -волны в исследуемых точках не наблюдалось. Индекс b/a на всех сроках наблюдения не имел значимых отличий от исходных показателей. **Заключение.** УФ-облучение (365 нм) переднего отдела глаза в дозах, не превышающих предельно допустимые значения в соответствии с САНПИН 5804-91, при спектрофлуориметрическом исследовании не оказывает влияния на функциональное состояние сетчатки, может считаться безопасным и использоваться в дальнейших исследованиях.

Ключевые слова: флуоресценция; электроретинография; сетчатка

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Гарькавенко В.В., Шапиро Л.А., Салмин В.В. Оценка состояния электрогенеза сетчатки при ультрафиолетовом спектрофлуориметрическом исследовании глаза. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 41–44.

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-41-44>

Assessment of retina electrogenesis in ultraviolet spectrofluorimetry of the eye

Vladimir V. Neroev¹, Victor V. Gar'kavenko², Ludmila A. Shapiro³, Vladimir V. Salmin³

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

² Krasnoyarsk Makarov Regional Ophthalmological Clinical Hospital, 1 b, Nikitina St., Krasnoyarsk, 660011, Russia

³ V.F. Voino-Yasenevsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizana Zhelezniaka St., Krasnoyarsk, 660022, Russia
victor-unique@yandex.ru

Purpose was to study how ultraviolet (UV) light (365 nm) applied in low doses ($1200 \text{ J}\cdot\text{m}^{-2}$), corresponding to the regimens of spectrofluorimetric analysis of the limbus and lens area, to the anterior eye chamber, affects bioelectric activity of the retina. **Material and methods.** A group of 25 volunteers (12 men and 13 women aged 21.0 ± 1.3 years) with no signs of ophthalmological or somatic pathology underwent

spectrofluorimetric assessment of the limbus and lens area, followed by an evaluation of retina electrogenesis state. **Results.** We revealed no changes in the electric activity of the retina during the whole period of observation. The amplitude of A-wave varied from 75.2 mcV to 86.2 mcV both before and after the spectrofluorimetric examination. There were no significant changes in b-wave characteristics at any periods of investigation; b/a index did not demonstrate any difference from the baseline level. **Conclusion.** UV radiation (365 nm) of the anterior eye chamber in doses not exceeding those permitted by the SANPIN 5804-91 standard has no effect on the retinal function, should be considered safe, and can be used in future studies.

Keywords: fluorescence; electroretinography; retina

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: Neroev V.V., Gar'kavenko V.V., Shapiro L.A., Salmin V.V. Assessment of retina electrogenesis in ultraviolet spectrofluorimetry of the eye. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 41–4 (In Russian).

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-41-44>

Спектрофлуориметрия — перспективная методика диагностики заболеваний в офтальмологии [1]. Изученными направлениями применения флуоресцентных методов в офтальмологии являются диагностика катаракты и ишемических состояний роговицы при ношении контактных линз [2, 3]. Нами разработан и апробирован малогабаритный спектрофлуориметр с УФ-светодиодным возбуждением для диагностики состояния переднего отдела глаза [4, 5]. Известно, что большая часть УФ-излучения с длиной волны 320–350 нм интенсивно поглощается хрусталиком, тем не менее на сетчатку проникает часть излучения — не более 2 % [6]. Кроме того, при исследовании возникает люминесценция, которую видит пациент. Таким образом, на сетчатку может оказывать влияние не только видимое излучение люминесценции, но и УФ-излучение. Ультрафиолет не несет зрительной информации, но, как известно, может повреждать сетчатку глаза при интенсивном воздействии [7]. Доказано также, что длительное воздействие ультрафиолета в эксперименте с мышами может вызвать денатурацию сетчатки и в том числе макулярную дегенерацию [8, 9]. По данным других авторов, воздействие ультрафиолета А и В коротковолнового видимого (УФА, УФВ) излучения, даже из естественной среды, может вызвать образование активных форм кислорода и привести к окислительному повреждению клеток пигментного эпителия [10].

В настоящее время имеются противоречивые сведения о влиянии ультрафиолетового излучения с длиной волны 320–350 нм на функционирование сетчатки [11]. Одним из методов оценки функционального состояния сетчатки является регистрация электроретинограммы [12–14]. Клиническая электроретинография позволяет определить степень выраженности, глубину и распространенность патологического процесса в структурах сетчатки и обеспечить его раннее выявление [15, 16]. Нами была поставлена задача оценить общее влияние излучений, применяемых при спектрофлуориметрии глаза, на электрофизиологическое состояние сетчатки при безопасных дозах облучения хрусталика.

ЦЕЛЬ — оценить влияние УФА-излучения при спектрофлуориметрическом исследовании переднего отдела глаза на биоэлектрическую активность сетчатки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Спектрофлуориметрия проводилась по ранее описанной методике [4]. Наиболее важными параметрами воздействия УФА-излучения были: длина волны $\lambda = 365$ нм, интенсивность $I = 4$ мВт/см², мощность излучения $P = 1$ мВт, длительность воздействия $t = 30$ с. Таким образом, однократная доза облучения не превышала $H = I \cdot t = 1200$ Дж·м⁻², в то время как, согласно СанПиН 5804-91 [16], предель-

ная однократная суточная доза при облучении глаз и кожи лазерным излучением в спектральном диапазоне $315 < \lambda \leq 380$ нм составляет $H_{\text{плд}} = 8000$ Дж·м⁻².

Критерии включения добровольцев в исследование: отсутствие офтальмологической и соматической патологии, обязательное согласие на проведение спектрофлуориметрического и электрофизиологического исследования. Обследовано 25 добровольцев (12 мужчин и 13 женщин, средний возраст составил $21,0 \pm 1,3$ года). Функциональное состояние нейрорецепторных элементов сетчатки исследовали путем регистрации данных электроретинографии (ЭРГ). Изучали показатели амплитуд волн а и b, а также индекс b/a. Считается, что индекс b/a более устойчив к индивидуальным особенностям электрогенеза сетчатки и условиям, связанным с различными типами электродов, что позволяет сравнивать данные различных лабораторий [17]. Пациентам за час до проведения спектрофлуориметрического исследования были зарегистрированы данные ЭРГ на обоих глазах. После проведения спектрофлуориметрии глаза через час, через сутки и через 7 дней проводили повторную ЭРГ.

Электроретинограмму регистрировали портативной электрофизиологической установкой «Нейро-ЭРГ» (ООО «Нейрософт», г. Иваново, Россия). В качестве активного электрода использовали ретинографический электрод, закрепляя его на нижнем веке. Референтный электрод располагали на мочке уха пациента. Сопровитвление под электродами не превышало 5 кОм. Световую стимуляцию проводили в условиях темновой адаптации с использованием мини-ганцфельд-сферы, позволяющей получить равномерный засвет сетчатки. Частота стимуляции составила 0,5 Гц, полоса пропускания усилителя — 2–200 Гц.

Методы статистического анализа. Обработка полученных данных проводилась методами непараметрической статистики с использованием программы Statistica (версия 8,0, StatSoft, Австралия — США). Описательная статистика представлена в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q_1 ; Q_3). Для определения значимости различий при множественных сравнениях применяли непараметрический дисперсионный анализ для зависимых выборок (критерий Фридмана), для сравнения данных в двух выборках — критерий Манна — Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого 17.04.2019, выписка из протокола № 89/2019.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные ЭРГ обоих глаз имели классический вид, волны (а и b) хорошо выражены, что свидетельствует о хорошем

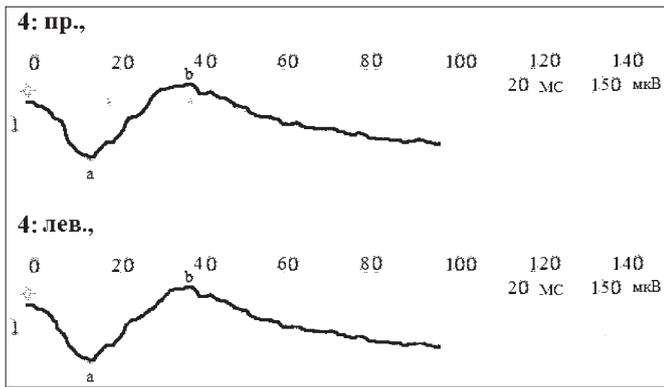


Рисунок. Записи ЭРГ правого и левого глаза до спектрофлуориметрического исследования

Figure. Electroretinograms of right and left eyes registered before spectrofluorimetry

функциональном состоянии ретинальных нейрорецепторных механизмов (рисунок).

До проведения спектрофлуориметрического исследования анализ показателей ЭРГ правого и левого глаза обследованных добровольцев не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$). Показатели ЭРГ до спектрофлуориметрического исследования представлены в таблице 1.

Во всех случаях перед проведением спектрофлуориметрии хрусталика и зоны лимба амплитуда волн b и индекс b/a на правом и левом глазу не имели различий ($p > 0,05$).

Показатели ЭРГ правого глаза после спектрофлуориметрического исследования через час, через сутки и через 7 дней представлены в таблице 2.

Показатели амплитуды a-волны как до, так и после проведения спектрофлуориметрического исследования глаза варьировали от 75,2 до 86,2 мкВ. Значимых различий показателей a-волны с исходным уровнем во всех точках исследования не выявлено ($\chi^2 = 2, p = 0,57$).

Абсолютные величины амплитуды b-волны в исследуемых точках отличались. Отмечался подъем абсолютной

величины через час, а также через 7 дней, однако значимых различий показателей b-волны с результатами, полученными до исследования, не обнаружено ($\chi^2 = 6,1, p = 0,1$).

Индекс b/a во все периоды наблюдения находился в пределах 1,18–1,78, без значимых отличий от исходных показателей ($\chi^2 = 4,8, p = 0,19$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменений показателей ЭРГ (a-волна, b-волна, индекс b/a) при проведении спектрофлуориметрических исследований глаза не выявлено на всех этапах исследования. Поскольку, подобно лазерным источникам, светодиоды характеризуются высокой степенью монохроматичности излучения и обладают высокой яркостью, используемое устройство отвечает «Санитарным нормам и правилам устройства и эксплуатации лазеров» (СанПин 5804-91). Таким образом, спектрофлуориметрические исследования, проводимые с помощью малогабаритного прибора, не оказывают влияния на электрогенез сетчатки и могут использоваться в дальнейших исследованиях.

Литература/References

1. Rovati L., Docchio F. Autofluorescence methods in ophthalmology. J. Biomed. Opt. 2004; 9 (1): 9–21. doi: 10.1117/1.1628241
2. Vladimirova E.S., Salmin V.V., Salmina A.B., et al. Fluorescence diagnosis of the status of the human lens in vivo. Journal of Applied Spectroscopy. 2012; 79 (1): 126–30. doi: 10.20333/25000136-2014-1-39-43
3. Salmin V.V., Lazarenko V.I., Salmina A.B., Hovalyg M.Sh., Vladimirova E.S. Diagnostics of the cornea pathology by the laser-fluorescence spectroscopy method. Journal of Applied Spectroscopy. 2012; 4: 646–50. doi: 10.1007/s10812-012-9649-4
4. Гарькавенко В.В., Салмин В.В., Лазаренко В.И. и др. Определение тактики хирургии катаракты на основании данных спектрофлуориметрического исследования хрусталика. Российский офтальмологический журнал. 2017; 4: 16–9. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-4-16-19 [Gar'kavenko V.V., Salmin V.V., Lazarenko V.V., et al. Choosing the cataract surgery approach on the basis of spectrofluorometric examination of the lens. Russian ophthalmological journal. 2017; 4: 16–9 (in Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-4-16-19]
5. Salmin V., Gar'kavenko V., Levchenko J. et al. UVA-induced autofluorescence spectroscopy in ophthalmology. In: Asia

Таблица 1. Показатели ЭРГ пациентов исследуемой группы до спектрофлуориметрического исследования (Me [Q₁; Q₃])

Table 1. Indexes of electroretinograms obtained in patients before spectrofluorimetry (Me [Q₁; Q₃])

Показатели Parameters	Правый глаз Right eye n = 25	Левый глаз Left eye n = 25
a-волна, мкВ a-wave, μV	75,80 [75,60; 76,20]	75,30 [75,10; 75,60]
b-волна, мкВ b-wave, μV	110,00 [104,00; 110,00]	110,00 [105,00; 112,00]
Индекс b/a Index b/a	1,42 [1,37; 1,46]	1,44 [1,39; 1,47]

Таблица 2. Амплитуда электроретинограммы пациентов исследуемой группы в различные сроки после проведения спектрофлуориметрии (Me [Q₁; Q₃])

Table 2. Changes in electroretinogram amplitude in patients underwent spectrofluorimetry (Me [Q₁; Q₃])

Показатели Parameters	До исследования Before study n = 25	Через час In 1 hour n = 25	Через сутки In 24 hours n = 25	Через 7 дней In 7 days n = 25
a-волна, мкВ a-wave, μV	75,8 [75,6; 76,2]	76,0 [75,6; 76,4]	75,8 [75,4; 76,2]	75,8 [75,6; 76,2]
b-волна, мкВ b-wave, μV	110 [104; 110]	108 [105; 115]	107 [105; 114]	110 [106; 114]
Индекс b/a Index b/a	1,42 [1,37; 1,46]	1,42 [1,39; 1,51]	1,42 [1,38; 1,51]	1,45 [1,39; 1,50]

- Communications and Photonics Conference 2014, OSA Technical Digest (online), paper ATh3A.203. <https://www.osapublishing.org/viewmedia.cfm?uri=ACPC-2014-ATh3A.203&seq=0>
6. *Weale R.A.* Age and the transmittance of the human crystalline lens. *Journal of physiology.* 1988; 395: 577–87.
 7. *Mainster M.A.* The spectra, classification, and rationale of ultraviolet-protective intraocular lenses. *Am. J. Ophthalmol.* 1986; 102: 727–32.
 8. *Glickman R.D.* Ultraviolet phototoxicity to the retina. *Eye Contact Lens.* 2011; 37 (4): 196–205. doi: 10.1097/ICL.0b013e31821e45a9
 9. *Yam J.C., Kwok A.K.* Ultraviolet light and ocular diseases. *Int. Ophthalmol.* 2014; 34: 383–400. doi: 10.1007/s10792-013-9791-x
 10. *Yao J., Bi H.E., Sheng Y., et al.* Ultraviolet (UV) and hydrogen peroxide activate ceramide-ER stress-AMPK signaling axis to promote retinal pigment epithelium (RPE) cell apoptosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2013; 14:10355–68. doi: 10.3390/ijms140510355
 11. *Heilweil G., Komarowska I., Zemel E.* Normal physiological and pathophysiological effects of trypan blue on the retinas of albino rabbits. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (8): 4187–94. doi:10.1167/iovs.09-4675
 12. *Kwok A.K., Lai T.Y., Yeung C.K.* The effects of indocyanine green and endoillumination on rabbit retina: an electroretinographic and histological study. *Br. J. Ophthalmol.* 2005; 89: 897–900. doi: 10.1136/bjo.2004.061093
 13. *Зуева М.В., Цапенко И.В., Рябина М.В., Охоцимская Т.Д., Гринченко М.И.* Изменение функции нейронов сетчатки и глиальных клеток Мюллера у больных сахарным диабетом 2-го типа при лечении диабетической ретинопатии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента. *Вестник офтальмологии.* 2013; 129 (3): 44–7. doi: 10.1016/j.visres.2017.03.013 [Zueva M.V., Tsapenko I.V., Ryabina M.V., Okhotsimskaya T.D., Grinchenko M.I. Changes of retinal neurons and Muller glial cells in patients with type II diabetes in treatment of diabetic retinopathy with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Vestnik oftal'mologii.* 2013; 129 (3): 44–7 (in Russian). doi: 10.1016/j.visres.2017.03.013]
 14. *Veckeneer M., Overdam K., Monzer J.* Ocular toxicity study of trypan blue injected into the vitreous cavity of rabbit eyes. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2001; 239: 698–704. doi: 10.1007/s004170100341
 15. *Зуева М.В., Нероев В.В., Цапенко И.В. и др.* Топографическая диагностика нарушений ретиальной функции при ретмаотгенной отслойке сетчатки методом ритмической ЭРГ широкого спектра частот. *Российский офтальмологический журнал.* 2008; 1 (2): 18–23. [Zueva M.V., Neroev V.V., Tsapenko I.V., et al. The topographic diagnostics of retinal function disorders in rhegmatogenous retinal detachment by wide frequency range flicker electroretinography (ERG). *Russian ophthalmological journal.* 2008; 1 (2): 18–23 (in Russian)].
 16. СанПиН. Санитарные нормы и правила устройства и эксплуатации лазеров, 5804-91. Москва: Информационно-издательский центр Минздрава России, 1991. [SanPiN Sanitary standards and device rules and exploitation for laser, 5804-91. Moscow: Information and Publishing Center of the Ministry of Health of Russia; 1991 (in Russian)].
 17. *Perlman I.* Relationship between the amplitude of the b-wave and the a-wave as a useful index for evaluating the electroretinogram. *Br. J. Ophthalmol.* 1983; 67: 443–8.

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — научный консультант исследования; В.В. Гарькавенко — сбор материала, написание статьи; Л.А. Шапиро — статистическая обработка материала; В.В. Салмин — разработка спектрофлуориметра, разработка методики исследования.

Поступила: 28.06.2019
 Переработана: 24.10.2019
 Принята к печати: 10.11.2019

Originally received: 28.06.2019
 Final revision: 24.10.2019
 Accepted: 10.11.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, проф., д-р мед. наук, директор

КГБУЗ «Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница им. профессора П.Г. Макарова», ул. Никитина, д. 1в, Красноярск, 660011, Россия

Виктор Валерьевич Гарькавенко — канд. мед. наук, врач-офтальмолог ФГБОУВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого», ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, 660022, Россия

Людмила Афанасьевна Шапиро — доцент кафедры медицинской и биологической физики

Владимир Валерьевич Салмин — д-р физ.-мат. наук, доцент, заведующий кафедрой медицинской и биологической физики

Для контактов: Виктор Валерьевич Гарькавенко, victor-unique@yandex.ru

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

Vladimir V. Neroev — Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Dr. of Med. Sci., director

Krasnoyarsk Makarov Regional Ophthalmological Clinical Hospital, 1 b, Nikitina st., Krasnoyarsk, 660011, Russia

Victor V. Gar'kavenko — Cand. of Med. Sci., MD, ophthalmologist Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, 1, partizana Zhelezniaka st., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Ludmila A. Shapiro — Associate Professor, department of medical and biological physics

Vladimir V. Salmin — Dr. of Phys. Math. Sci., associate professor, head of department of medical and biological physics

Contact information: Victor V. Gar'kavenko, victor-unique@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-45-52>



Клинико-функциональное состояние сетчатки после неадекватно проведенной лазеркоагуляции периферических витреохориоретинальных дистрофий. Сообщение 1. Электроретинография

В.В. Нероев, Г.Ю. Захарова, И.В. Цапенко, М.В. Зуева, Т.Д. Охочимская, Б.М. Магамадов

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

Цель работы — оценить влияние неадекватной лазеркоагуляции (ЛК) при периферических витреохориоретинальных дистрофиях (ПВХРД) на клинико-функциональное состояние сетчатки. **Материал и методы.** Ганцфельд-электроретинограмму (ЭРГ) и мультифокальную ЭРГ (мфЭРГ) записали у 18 больных (32 глаза) в возрасте 20–62 года с ПВХРД, у которых при осмотре глазного дна были выявлены и задокументированы признаки неадекватно проведенной ЛК, такие как гиперкоагуляция, избыточное количество коагулятов при минимальных изменениях в сетчатке или массивная ЛК при нормальном глазном дне. **Результаты.** Доказано снижение функциональной активности макулярной области у больных с ПВХРД после массивной ЛК на периферии сетчатки. Описаны характерные признаки угнетения ганцфельд-ЭРГ и мфЭРГ, связанные с большим объемом ЛК у больных без истории хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки. Впервые предложен функциональный метод выявления риска развития и прогрессирования макулярной дисфункции, ассоциированной с массивной ЛК сетчатки, который включает снижение амплитуды волн максимальной ЭРГ и/или осциляторных потенциалов на 30 % и более при параллельном снижении плотности Р1 в 1–3-м кольцах мфЭРГ на 30 % и более по сравнению с нормой. **Заключение.** Предложены электрофизиологические маркеры риска развития макулярной дисфункции, связанные с массивной ЛК сетчатки. Применение этих маркеров в клинике важно для прогноза риска развития патологических изменений макулярной области со снижением зрительных функций, выбора тактики лечения, а также для экспертной оценки избыточности объема проведенной ЛК сетчатки.

Ключевые слова: периферическая витреохориоретинальная дистрофия; макулярная дисфункция; ганцфельд-ЭРГ; мультифокальная ЭРГ; лазеркоагуляция сетчатки

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Захарова Г.Ю., Цапенко И.В., Зуева М.В. Охочимская Т.Д., Магамадов Б.М.

Клинико-функциональное состояние сетчатки после неадекватно проведенной лазеркоагуляции периферических витреохориоретинальных дистрофий. Сообщение 1. Электроретинография. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2) 45–52. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-45-52>

Clinical and functional state of the retina after inadequate laser coagulation of peripheral vitreochorioretinal dystrophies. Part 1. Electroretinography

Vladimir V. Neroev, Galina Yu. Zakharova, Irina V. Tsapenko, Marina V. Zueva, Tatiana D. Okhotsimskaya, Biluhagh M. Magamadov

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

Purpose of our work was to evaluate the effect of inadequate laser coagulation (LC) of peripheral vitreochorioretinal dystrophy (PVCRD) on the clinical and functional state of the retina. **Material and methods.** Ganzfeld ERG and multifocal ERG (mfERG) were recorded in 18 patients (32 eyes) with PVCRD in which, upon examination of the fundus, signs of inadequate retinal LC were detected and documented, such as hypercoagulation, an excessively large number of coagulates with minimal changes in the retina, or massive LC at the normal fundus. **Results.** The functional activity of the macular region after massive LC at the periphery of the retina in patients with PVCRD was shown to be reduced. The characteristic signs of reduction of the ganzfeld ERG and mfERG associated with a large volume of LC of the retina in patients without a history of surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment are described. For the first time, a functional method has been proposed to identify the risk of development and progression of macular dysfunction associated with massive LC of the retina, which includes a decrease in the amplitude of the waves of the maximal ERG and / or oscillatory potentials by 30 % or more with a parallel decrease in the density P1 in 1–3 rings of mfERG by 30 % and more as compared to the norm. **Conclusion.** Electrophysiological markers of macular dysfunction development risk associated with massive LC of the retina are proposed. The use of these markers in the clinic is important for predicting the risk of pathological changes in the macular region involving a decrease in visual functions, the choice of treatment tactics, and expert assessment of the volume of retinal LC redundancy.

Keywords: peripheral vitreochorioretinal dystrophy; macular dysfunction; ganzfeld ERG; multifocal ERG; laser coagulation

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: Neroev V.V., Zakharova G.Yu., Tsapenko I.V., Zueva M.V., Okhotsimskaya T.D., Magamadov B.M.

Clinical and functional state of the retina after inadequate laser coagulation of peripheral vitreochorioretinal dystrophies.

Part 1. Electroretinography. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 45–52 (In Russian).

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-45-52>

Периферические витреохориоретинальные дистрофии (ПВХРД) являются основной причиной развития регматогенной отслойки сетчатки (РОС) [1–3]. Выделяют 3 наиболее опасных вида ПВХРД: решетчатая дистрофия, изолированные разрывы сетчатки и ретиношизис. По данным разных авторов, решетчатая дистрофия приводит к развитию РОС в 13,9–35 % случаев [4, 5], асимптоматические и симптоматические разрывы соответственно в 4,49–4,9 и в 35–47 % случаев [6–8], а ретиношизис — в 2,5–13,1 % случаев [9–11]. Признанным во всем мире методом лечения ПВХРД является лазеркоагуляция (ЛК) сетчатки, терапевтическая эффективность которой доказана в многочисленных исследованиях [7, 11–22] и варьирует от 75 до 100 % в зависимости от вида, локализации, распространенности и сопутствующих отягчающих факторов [23–25].

Отметим, что зона ЛК сетчатки представляет собой область локального ожога с последующим формированием хориоретинального рубца, в связи с чем в результате повреждения пигментного эпителия в отдаленные сроки возможно развитие вторичных дистрофий и отслойки сетчатки, ограничение полей зрения и снижение сумеречного зрения [11, 20]. Поэтому необоснованное, а иногда и массивное проведение профилактической ЛК сетчатки при нормальном глазном дне или при благоприятно протекающих видах ПВХРД снижает

эффективность данного метода и может приводить к развитию осложнений. Актуальной в том числе остается проблема осложнений при проведении панретиальной лазерной фотокоагуляции при диабетической ретинопатии [26], несмотря на ее эффективность для регресса новообразованных сосудов. Отметим, что ЛК, проводимая в периферических отделах сетчатки, также деструктивна по своей сути и связана с побочными эффектами, касающимися периферической зрительной функции, темновой адаптации и ночного видения [27]. Известно, однако, что побочные эффекты включают не только ухудшение скотопического зрения, но и снижение центрального зрения и увеличение центральной толщины макулы, которые при диабете вторичны к макулярному отеку [28, 29]. Осложнения для макулярной области авторы связывали с мощностью и длительностью лазерного воздействия, при этом было отмечено, что после адекватного объема лазерного лечения макулярный отек не вызывался [30, 31]. Другие побочные эффекты панретиальной лазерной фотокоагуляции включали ухудшение цветового зрения [32–34] и контрастной чувствительности [27, 35, 36].

Наш опыт показывает, что у пациентов с ПВХРД, не осложненной разрывами сетчатки и РОС, исходно, до ЛК, по данным мультифокальной электроретинограммы (мфЭРГ), как правило, макулярная функция не нарушена. Более того,

при адекватно проведенной профилактической ЛК сетчатки нередко происходит временное увеличение активности в центральной сетчатке. С другой стороны, даже правильно выполненная массивная ЛК в разные сроки после ее проведения может приводить к угнетению функции, причем как в периферических отделах сетчатки, так и в макулярной области [37]. Поэтому для прогноза зрительных функций и выбора тактики лечения важно объективно оценивать риск макулярных осложнений, связанных с проведением массивной ЛК на периферии сетчатки. Кроме того, учитывая, что объем и режим ЛК при ПВХРД нередко бывают избыточными, неадекватными состоянию глазного дна, крайне важно знать, насколько опасно для функциональной активности сетчатки проведение ЛК в неоправданно массивном режиме.

В связи с этим **ЦЕЛЬЮ** нашей работы была оценка влияния неадекватной ЛК при ПВХРД на клинко-функциональное состояние сетчатки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 18 больных (32 глаза), в том числе 2 мужчин и 16 женщин, в возрасте от 20 до 62 лет (в среднем 35,5 года) с миопической рефракцией слабой (4 человека), средней (7 человек) и высокой степени (7 человек). Всем больным ранее была проведена ЛК сетчатки по месту жительства или в других медицинских учреждениях. При осмотре глазного дна выявлены и задокументированы признаки неадекватно проведенной ЛК, которые включали гиперкоагуляцию, избыточное количество коагулятов при минимальных изменениях в сетчатке или даже массивную ЛК при нормальном глазном дне. По результатам стандартного офтальмологического обследования пациенты были разделены на 3 группы по 6 человек в каждой. Группа I (11 глаз) включала больных с гиперэффектом ЛК сетчатки — с наличием множественных сливных пигментированных лазеркоагулятов большого размера. В группу II вошли пациенты (11 глаз), у которых ЛК была проведена в адекватном режиме, но с очень большим количеством коагулятов. В группу III (10 глаз) вошли пациенты с гиперэффектом ЛК и с очень большим количеством коагулятов. Контрольную группу составили 10 пациентов (11 глаз) с миопией слабой и средней степени без дистрофических изменений на глазном дне.

Электрофизиологические исследования, выполненные с помощью диагностической системы RETPort/scan21 (Roland Consult), включали регистрацию комплекса различных видов ганцфельд-ЭРГ на диффузные вспышки в скотопических и фотопических условиях по стандартам международного общества клинической электрофизиологии зрения ISCEV [38, 39]. Анализировали скотопическую ЭРГ на слабый стимул (палочковую ЭРГ), скотопическую ЭРГ на стандартную вспышку (максимальная или палочко-колбочковая ЭРГ), осцилляторные потенциалы (ОП), фотопические ответы (колбочковую ЭРГ и ритмическую ЭРГ (РЭРГ) на мелькания 30 Гц). Также по стандартам ISCEV [39] регистрировали мфЭРГ с использованием матрицы с 61 гексагональным стимулом для оценки топографии функциональных изменений в макулярной области и на средней периферии сетчатки. Анализировали плотность компонента P1 по 5 кольцам мфЭРГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты электрофизиологических исследований представлены в таблицах 1, 2 и на рисунке 1.

Во всех группах больных стандартные колбочковая ЭРГ и РЭРГ на мелькания 30 Гц изменялись статистически незначимо и незначительно различались между группами.

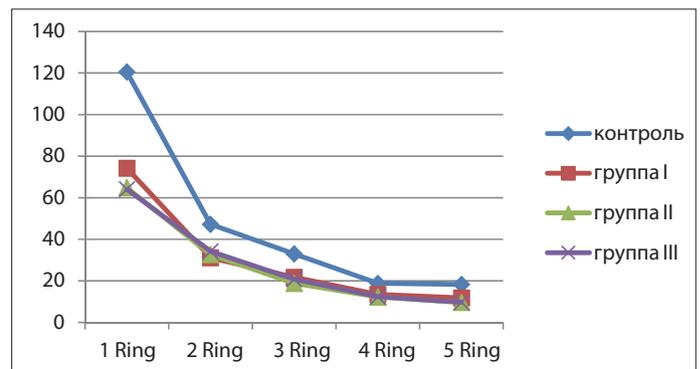


Рис. 1. Сравнение профиля плотности P1-компонента (нВ/град) по кольцам мфЭРГ в группах больных и контроле
Fig. 1. Comparison of the P1-component density profile (nV/deg) for mfERG rings in patients groups and controls

Таблица 1. Амплитуда а- и б-волн максимальной ЭРГ и второй волны осцилляторных потенциалов (ОП2) в исследуемых группах
Table 1. The amplitude of the a- and b-waves of maximal ERG and OP2 in the studied groups

Группы Groups	а-волна, мкВ a-wave, μ V		б-волна, мкВ b-wave, μ V		Индекс b/a, отн. ед. Ratio b/a, relative units	ОП2, мкВ OP2, μ V	
	M	SD	M	SD		M	SD
I	120,5	\pm 14,1	192,1	\pm 21,3	1,56	35,6	\pm 7,1
II	110,3	\pm 9,4	176,3	\pm 10,9	1,6	32,2	\pm 3,6
III	99,5	\pm 16,1	165,0	\pm 29,2	1,66	33,9	\pm 9,1
Контроль Controls	148,96	\pm 12,4	269,3	\pm 11,4	1,81	53,6	\pm 6,7

Таблица 2. Средние значения плотности P1-компонента (нВ/град) по кольцам (1–5 rings) мфЭРГ (M \pm m)
Table 2. Average values of the P1 density (nV/deg) for the mfERG rings 1–5 (M \pm m)

Группы Groups	1 ring	2 ring	3 ring	4 ring	5 ring
I	72,20 \pm 9,30	31,1 \pm 4,2	21,7 \pm 3,3	13,5 \pm 2,6	11,8 \pm 1,4
II	64,8 \pm 9,1	32,7 \pm 6,9	18,8 \pm 2,5	12,2 \pm 2,5	9,6 \pm 0,8
III	64,1 \pm 9,9	34,2 \pm 5,0	20,8 \pm 5,0	12,4 \pm 1,7	9,7 \pm 0,9
Контроль Controls	120,5 \pm 8,9	47,2 \pm 5,1	33,0 \pm 3,9	18,8 \pm 1,4	18,3 \pm 0,9

Изменения палочковой ЭРГ наблюдались у всех больных, но не были специфичны для избыточно массивной ЛК. Наиболее интересные результаты получены при сравнении параметров максимальной (смешанной, палочко-колбочковой) ЭРГ и мфЭРГ.

Из таблицы 1 следует, что проведение неадекватной ЛК во всех группах больных приводило к существенному угнетению амплитуды b-волны максимальной ЭРГ и ОП, а также снижению отношения амплитуды b-волны к амплитуде a-волны максимальной ЭРГ (индекс b/a), что может отражать изменения в сетчатке, связанные с ишемией.

Характер нарушений топографии функциональной активности сетчатки в макулярной области во всех группах представлен на рисунке 1 и в таблице 2.

Сравнение профиля плотности P1 по кольцам мфЭРГ в 3 группах больных и его профиля в контрольной группе свидетельствует о достоверном (на 30 % и более) угнетении P1-компонента в 1–3-м кольцах мфЭРГ, т. е. в зонах фовеа, пара- и перифовеа.

На рисунках 2 и 3 приводятся фото глазного дна субъекта контрольной группы с отсутствием патологических изменений на периферии сетчатки и его данные мфЭРГ для сравнения со специфическими изменениями сетчатки в I, II и III группах больных (рис. 4–11) после проведения неадекватной ЛК.

В I группе больных на одном глазу (рис. 4) при наличии маленькой зоны дистрофии «след улитки» большие

пигментированные лазеркоагуляты в несколько рядов занимали весь нижненаружный квадрант глазного дна.

На 6 глазах выявлены последствия проведенной массивной: от 4 до 6 рядов, практи-

чески циркулярной ЛК с гиперэффектом при нормальном глазном дне. В 2 глазах вокруг дырчатых разрывов сетчатки выявлены сливные пигментированные лазеркоагуляты большого размера. У одного больного на 2 глазах была проведена массивная гиперкоагуляция вокруг атрофических очагов с пигментом, при этом в одном глазу через год из-за развития хориоидальной неоваскуляризации резко снизилось зрение с 1,0 до 0,3.

Несмотря на отдаленные сроки проведения электро-ретинографии, после ЛК сетчатки с гиперэффектом амплитуды a- и b-волн максимальной ЭРГ и ОП у этих пациентов были снижены в среднем до 80, 70 и 66 % значений группы контроля соответственно.

Изменения ОП, наиболее значительные для амплитуды второй волны осцилляторных потенциалов (ОП2), могут отражать ишемические изменения во внутренней сетчатке, вероятно, связанные с ухудшением ретинального кровотока после проведения гиперлазеркоагуляции. Редукция плотности P1 компонента до 62 % в центральном гексагоне и во 2-м и 3-м кольцах мфЭРГ — до 65–66 % показателей контрольной группы свидетельствует о снижении функциональной активности сетчатки не только на ее периферии, но и в зонах фовеа, пара- и перифовеа.

На рисунке 5 приводится пример мфЭРГ (соответствует главному дну на рисунке 4), демонстрирующий редукцию P1-компонента, прежде всего в 1–3-м кольцах мфЭРГ. В среднем у больных I группы нами выявлено умеренное снижение функциональной активности в макулярной области сетчатки. Снижение амплитуды b-волны ганцфельд максимальной ЭРГ и ОП говорит о нарушении функции периферических отделов сетчатки, что параллельно с угнетением мфЭРГ повышает также риск прогрессирования изменений в макулярной области, ассоциированных с массивной ЛК на периферии сетчатки.

Во II группе в 10 глазах с множественными зонами решетчатой дистрофии ЛК сетчатки была проведена в адекватном режиме, но с излишним количеством коагулятов (рис. 6). В одном глазу при нормальном глазном дне был проведен лазерный циркляж в 6 рядов, после чего через месяц у больной появились жалобы на «пятно в глазу».

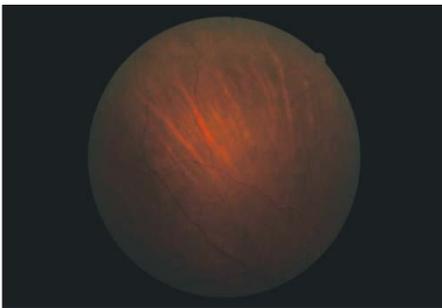


Рис. 2. Глазное дно пациента с миопией без патологических изменений на периферии сетчатки

Fig. 2. The fundus of the myopic patient without pathological changes in the retinal periphery

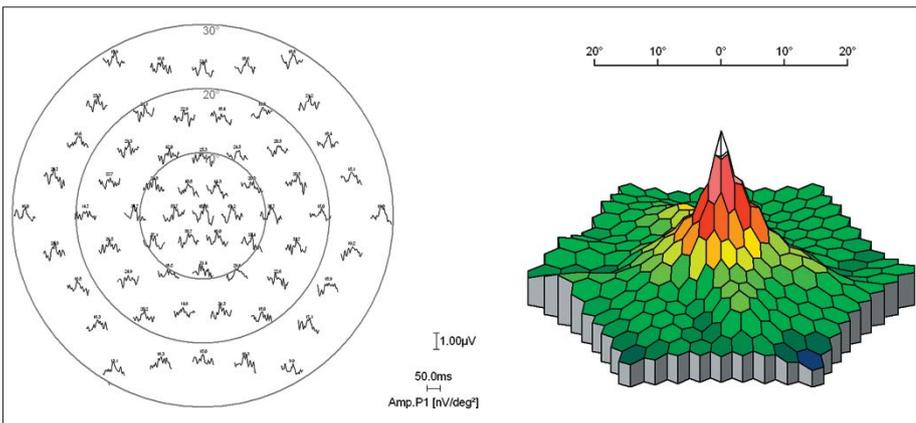


Рис. 3. МфЭРГ пациента с миопией без патологических изменений на периферии сетчатки (контрольная группа)

Fig. 3. The mfERG of a myopic patient without pathological changes in the periphery of the retina (control group)



Рис. 4. Маленькая зона дистрофии «след улитки» соответственно 7 ч блокирована большими множественными пигментированными лазеркоагулятами, занимающими весь нижненаружный квадрант глазного дна

Fig. 4. A small zone of dystrophy “snail track” corresponding to “7 hours” has been blocked by large multiple pigmented laser coagulants occupying the entire lower-outer quadrant of the fundus

У пациентов этой группы выявлено угнетение по сравнению с контролем амплитуды а- и b-волн максимальной ганцфельд-ЭРГ в среднем до 78 и 60 % и ОП2 до 60 %. Плотность P1-компонента мфЭРГ в центральном гексагоне, 2-м и 3-м кольцах снижена соответственно до 40, 48 и 70 % от нормальных значений (рис. 7). Таким образом, выявлена выраженная макулярная дисфункция на фоне существенной потери функции периферической сетчатки. Резкое угнетение ОП говорит об ишемизации сетчатки, что в комплексе с данными ЭРГ и мфЭРГ указывает на высокий риск дальнейшего прогрессирования изменений в макулярной области, ассоциированных с массивной ЛК на ретинальной периферии, и риск снижения зрительных функций.

В III группе больных на 4 глазах был проведен лазерный циркуляр от 4 до 6 рядов с гиперэффектом при нормальном

глазном дне, при этом в одном глазу проведено 7 сеансов ЛК (рис. 8, А, Б). На одном глазу при одной маленькой зоне решетчатой дистрофии был проведен лазерный циркуляр в 3–4 ряда с гиперэффектом.

У другого пациента с периферической локальной плоской отслойкой сетчатки проведена массивная ЛК с гиперэффектом со снижением зрения через месяц после нее. В 4 глазах после проведения операции по поводу РОС сетчатка прилегла на всем протяжении, однако дополнительно был сделан массивный лазерный циркуляр центральнее вала вдавления с гиперэффектом (рис. 9).

При электроретинографии по стандартам ISCEV в максимальной ЭРГ у некоторых больных амплитуда а- и b-волн была снижена до 26 и 35 % от нормы, а в среднем по группе амплитуда составляла 62–63 % значений контрольной

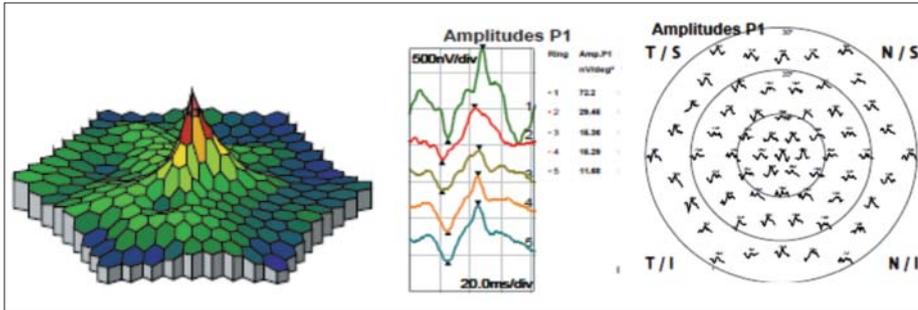


Рис. 5. МфЭРГ: плотность P1 снижена в центральном гексагоне, во 2-м и 3-м кольцах мфЭРГ
Fig. 5. mfERG: the density of the P1 is reduced in the central hexagon, and in the 2nd and 3rd mfERG rings

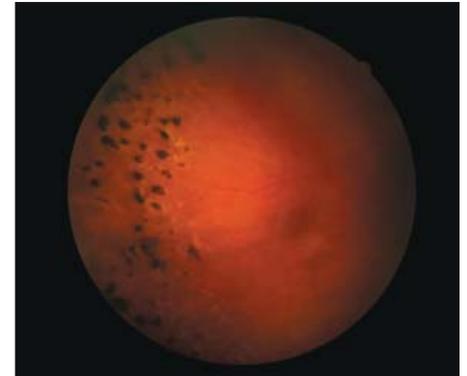


Рис. 6. Глазное дно: на периферии сетчатки без видимых клинически зон дистрофии циркулярно расположены множественные пигментированные лазеркоагуляты большого размера
Fig. 6. Fundus photography: at the retinal periphery, in the region without clinically visible dystrophy zones, multiple pigmented laser-coagulates of large size are circularly located

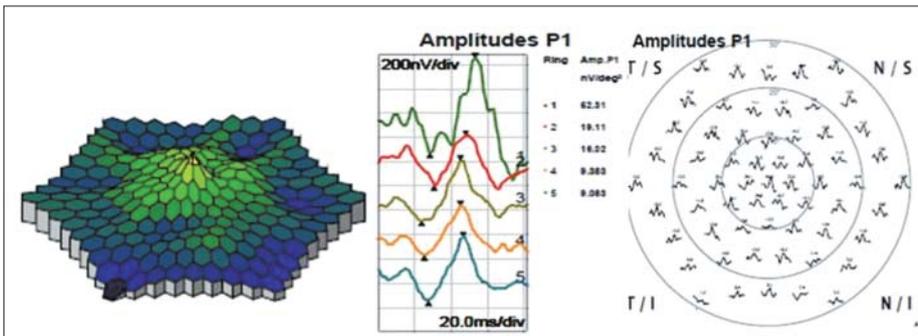


Рис. 7. Плотность P1 мфЭРГ от центрального гексагона и второго кольца снижена в 2 раза относительно нормы

Fig. 7. The P1 density of the mfERG from the central hexagon and the second ring is reduced by 2 times relative to the norm



Рис. 9. На глазном дне множественные пигментированные гиперлазеркоагуляты центральнее вала вдавления после операции по поводу отслойки сетчатки

Fig. 9. On the fundus, there are multiple pigmented hyper laser coagulates central to a scleral buckle after retinal detachment surgery

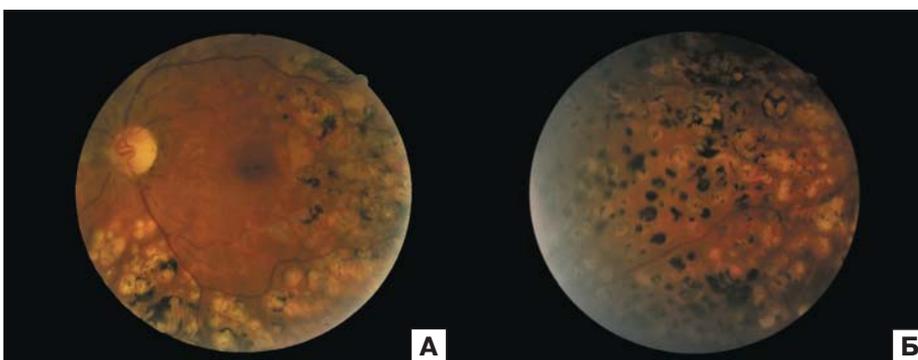


Рис. 8. Состояние глазного дна пациента после 7 сеансов ЛК сетчатки, проведенной при нормальном глазном дне (А, Б)

Fig. 8. The condition of the fundus of the patient after 7 sessions of laser coagulation of the retina that has been carried out in the eye with a normal fundus (A, B)

группы. Амплитуда ОП2 составляла 67–80 % нормальных значений. Плотность P1-компонента мфЭРГ в центральном гексагоне, 2-м и 3-м кольцах достигала в среднем 54, 69 и 57 % от нормы соответственно. Таким образом, изменения мфЭРГ говорят о резко выраженной макулярной дисфункции (рис. 10).

Кроме того, учитывая параллельное существенное угнетение функциональной активности периферических отделов сетчатки, судя по амплитуде а- и b-волн ганцфельд максимальной ЭРГ, такое сочетание признаков нарушения функции сетчатки говорит о высоком риске дальнейшего прогрессирования изменений макулярной области, ассоциированных с массивной ЛК на ретинальной периферии, и риске потери зрительных функций (рис. 11).

В среднем по группе III ЛК сетчатки с гиперэффектом и с очень большим количеством лазеркоагулятов приводила к существенному угнетению амплитуды прежде всего скотопической палочко-колбочковой ЭРГ на стандартную вспышку. В меньшей степени изменялись фотопические ответы сетчатки при ганцфельд-стимуляции. Изменения мфЭРГ в данной группе были наиболее значительны для зоны фовеа (рис. 10, 11).

Таким образом, неадекватно проведенная ЛК сетчатки у больных с ПВХРД может приводить к существенному изменению функциональной активности фоторецепторов и нейронов внутреннего ядерного слоя сетчатки не только в зонах ее проведения на периферии, но и в центральной сетчатке с развитием патологических изменений в макулярной области в отдаленные сроки. Выявленные нарушения можно рассматривать как осложнения гиперлазеркоагуляции.

По нашим данным, наиболее выраженные изменения функциональной активности сетчатки в макулярной области характерны для проведения ЛК сетчатки с гиперэффектом и с очень большим количеством коагулятов.

В более ранней работе при изучении функциональных признаков прогрессирования ПВХРД у пациентов с перенесенной операцией по поводу РОС на одном глазу нами было обнаружено, что ЛК ПВХРД на парном глазу ухудшает функцию макулярной области этого глаза [37]. Существенно, что на парных глазах у больных с РОС еще до ЛК ПВХРД выявлялось статистически значимое снижение плотности P1 в центральном гексагоне мфЭРГ при сохранности P1 в остальных кольцах мультифокального ответа, а через 1–3 мес после ЛК происходило резкое угнетение P1 (более чем в 2 раза) во всех кольцах мультифокального ответа [37]. Эти наблюдения указывали на снижение функции макулярной области после ЛК, специфически связанное с осложненным течением прогрессирующей ПВХРД (на парных глазах с оперированной РОС), однако не оценивалось влияние массивности самой ЛК. С другой стороны, наши наблюдения показывают, что ЛК, проведенная на глазах с оперированной РОС, вызывает более значительное угнетение функциональной активности периферических отделов сетчатки, чем на глазах без отслойки и хирургического вмешательства. Таким образом, анализируя результаты предыдущих исследований, можно отметить, что сам факт проведения ЛК с угнетением функции периферической сетчатки может служить маркером риска поражения макулярной области, поскольку нередко с ней ассоциируется.

В данном исследовании на 18 глазах нами обнаружено, что сочетание значительного угнетения функции сетчатки по данным ганцфельд-ЭРГ и мфЭРГ характерно для массивной ЛК при ПВХРД с риском негативного эффекта для макулы. Результаты исследования показывают, что по тяжести этих изменений можно прогнозировать развитие и прогрессирование макулярной дисфункции с риском снижения зрения при избыточно массивной ЛК на периферии сетчатки. Основываясь на анализе степени выявленных изменений мфЭРГ и усугублении этих изменений при наблюдениях пациентов в динамике, мы полагаем, что критерием риска макулярной дисфункции, ассоциированной с массивной ЛК, можно считать сочетанное угнетение а- и b-волн ганцфельд максимальной ЭРГ и/или ОП (прежде всего осцилляции ОП2) и плотности P1 мфЭРГ в 1–3-м кольцах ответа на 30 % и более по сравнению с нормальными значениями.

Отметим, что после ЛК в периферических областях сетчатки жалобы на снижение зрения обычно отсутствуют и изменения в макулярной области не визуализируются, поэтому до настоящего времени отсутствовали рекомендации по регистрации мфЭРГ для мониторинга побочных эффектов массивной ЛК, проводимой вне зоны макулы. Более

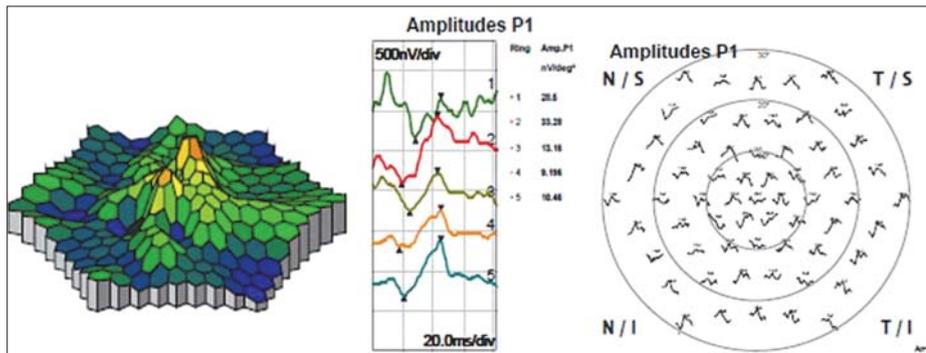


Рис. 10. Пример мфЭРГ в III группе: значительная редукция плотности P1 в центральном гексагоне и 2–3-м кольцах мфЭРГ

Fig. 10. The example of mfERG in the group III: the significant reduction in the P1 density in the central hexagon and in the 2nd and 3rd rings of the mfERG

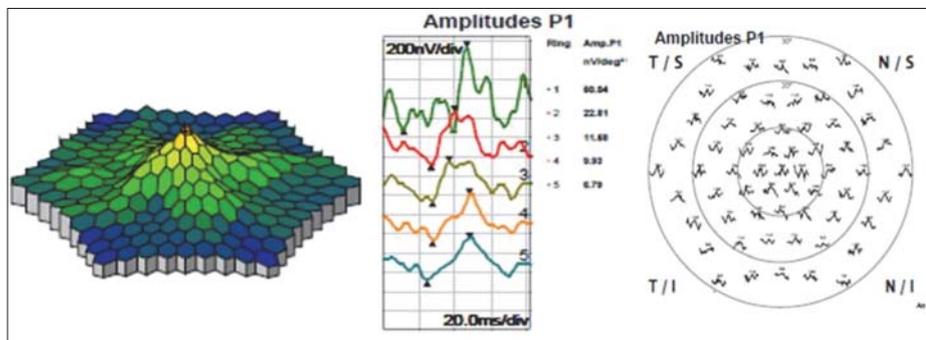


Рис. 11. Пример мфЭРГ в группе III: выраженная макулярная дисфункция — плотность P1 в центральном гексагоне снижена до 50 % от нормы

Fig. 11. The example of mfERG in the group III: severe macular dysfunction – the P1 density in the central hexagon is reduced up to 50% of the norm

того, если после ЛК резкое снижение мфЭРГ будет выявляться на фоне небольшого угнетения общей ЭРГ, такое сочетание признаков функциональных изменений, скорее, следует рассматривать как прямое показание к дополнительному обследованию с целью уточнения причины потери функции центральной сетчатки, которая может объясняться иными факторами, не связанными с ЛК на периферии сетчатки. Таким образом, в данной работе нами впервые предложены специфические функциональные маркеры для объективной оценки риска развития изменений в макулярной области после массивной ЛК в периферических отделах сетчатки. Применение этих ЭФИ-маркеров в клинике может иметь практическое значение для прогноза снижения зрительных функций и выбора лечения больных, перенесших неадекватную массивную ЛК, а также для экспертной оценки избыточности объема проведенной ЛК сетчатки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказано ухудшение функциональной активности макулярной области при отсутствии офтальмоскопически видимых изменений после массивной ЛК ПВХРД. Описаны характерные признаки угнетения ганцфельд-ЭРГ и мфЭРГ, ассоциированные с большим объемом ЛК ПВХРД. Предложен функциональный маркер для выявления риска развития и прогрессирования макулярной дисфункции. Для этого предлагается пациентам с ПВХРД после перенесенной массивной ЛК в любой отрезок времени, прошедший после нее, проводить регистрацию мфЭРГ и ганцфельд-ЭРГ и сопоставлять степень выявленных изменений. Сочетанное угнетение а- и в-волн ганцфельд максимальной ЭРГ и/или ОП и снижение плотности Р1 мфЭРГ в 1–3-м кольцах ответа на 30 % и более по сравнению с нормой позволяют определить риск макулярной дисфункции с возможной последующей манифестацией осложнений в этой зоне, связанных с массивной ЛК сетчатки.

Литература/References

1. Robertson D. M., Norton E. W. Long-term follow-up of treated retinal breaks. *Am J. Ophthalmol.* 1973; 75 (3): 395–404. doi: 10.1016/0002-9394(73)91148-3
2. Algyere P.V., Jahnberg P., Textorius O. The Swedish Retinal Detachment Register, I: a database for epidemiological and clinical studies. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1999; 237: 37–44. doi: 10.1007/s004170050208
3. Mitry D., Charteris D.G., Yorston D., et al. The epidemiology and socioeconomic associations of retinal detachment in Scotland: a two-year prospective population-based study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (10): 4963–8. doi: 10.1167/iovs.10-5400
4. Lewis H. Peripheral retinal degenerations and the risk of retinal detachment. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 136 (1): 155–60. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00144-2
5. Бойко Э.В., Суетов А.А., Мальцев Д.С. Решетчатая дегенерация сетчатки. *Вестник офтальмологии.* 2014; (2): 77–82. [Boiko E.V., Suetov A.A., Maltsev D.S. Lattice degeneration of the retina. *Vestnik oftal'mologii.* 2014; (2): 77–82 (in Russian)].
6. Davis M.D. Natural history of retinal breaks without detachment. *Arch. Ophthalmol.* 1974; 92 (3): 183–94. doi: 10.1001/archoph.1974.01010010191001
7. Blindbaek S., Grauslund J. Prophylactic treatment of retinal breaks – a systematic review. *Acta Ophthalmol.* 2014; 93 (1): 3–8. <https://doi.org/10.1111/aos.12447>
8. Conart J.B., Baron D., Berrod J.P. Degenerative lesions of the peripheral retina. *J. Fr. Ophthalmol.* 2014; 37 (1): 73–80. doi: 10.1016/j.jfo.2013.09.001
9. Hagler W.S., Woldoff H.S. Retinal detachment in relation to senile retinoschisis. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1973; 77 (2): 99–113.
10. Byer N.E. Long-term natural history study of senile retinoschisis with implications for management. *Ophthalmology.* 1986; 93 (9): 1127–37. doi: 10.1016/s0161-6420(86)33601-7
11. Луковская Н.Г., Астахов Ю.С. Ретиношизис. Этиопатогенез, диагностика, клиника, лечение. Санкт-Петербург; 2008. [Lukovskaya N.G., Astakhov Yu.S. Retinoschisis. Etiopathogenesis, diagnosis, clinic, treatment. Sankt-Peterburg; 2008 (in Russian)].
12. Kanski J.J., Daniel R. Prophylaxis of retinal detachment. *Am. J. Ophthalmol.* 1975; 79 (2): 197–205. doi: 10.1016/0002-9394(75)90072-0
13. Kazahaya M. Prophylaxis of retinal detachment. *Semin. Ophthalmology.* 1995; 10 (1): 79–86. doi: 10.3109/08820539509059983
14. Meyer-Schwickerath G., Fried M. Prophylaxis of retinal detachment. *Trans Ophthalmol. Soc. UK.* 1980; 100 (Pt 1): 56–65.
15. Саксонова Е.О., Захарова Г.Ю., Платова Л.А. и др. Профилактика отслойки сетчатой оболочки у больных с периферическими витреохориоретинальными дистрофиями. *Офтальмологический журнал.* 1983; (3): 151–4. [Sacsonova E.O., Zakharova G.Yu., Platova L.A., et al. Prevention of retinal detachment in patients with peripheral vitreochorioretinal dystrophies. *Oftal'mologicheskij zhurnal (Ukraine).* 1983; (3): 151–4 (in Russian)].
16. Adrean S.D., Elliott D., Detroit M.D. Prophylaxis for Retinal Detachment. *Review of Ophthalmology.* 2005. Published 2005. 15 (July). Available at <https://www.reviewofophthalmology.com/article/prophylaxis-for-retinal-detachment>
17. Liu C.-C., Liou S.-W., Woung L.-C. Long-Term results of laser photocoagulation for peripheral retinal pathologies in one teaching hospital of Taiwan. *ARVO Annual Meeting Abstract. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49: 5224.
18. Велюева И.А., Ильина Т.С., Прививкова Е.А. и др. Эффективность лазерной коагуляции в лечении регматогенной отслойки сетчатки. *Вестник офтальмологии.* 2010; 5: 40–3. [Velieva I.A., Ilyina T.S., Privivkova E.A., et al. The effectiveness of laser coagulation in the treatment of regmatogenous retinal detachment. *Vestnik oftal'mologii.* 2010; 5: 40–3 (in Russian)].
19. Морхам М.В., Марченко Л.Н., Морхам В.И. Профилактическая лазерная коагуляция при изменениях периферических отделов сетчатки (обзор литературы). *Офтальмология. Восточная Европа.* 2011; 4 (11): 85–92. [Morkhat M.V., Marchenko L.N., Morkhat V.I. Preventive laser coagulation with changes in the peripheral parts of the retina (literature review). *Ophthalmology. Eastern Europe (Minsk).* 2011; 4 (11): 85–92 (in Russian)].
20. Шаимова В.А., ред. Периферические дистрофии сетчатки. Оптическая когерентная томография. Лазерная коагуляция сетчатки: атлас. Санкт-Петербург; 2015. [Shaimova V.A. ed. Peripheral dystrophy of the retina. Optical coherence tomography. Laser retinal coagulation: atlas. Sankt-Petersburg; 2015 (in Russian)].
21. Шаимов Р.Б., Шаимова В.А., Шаимов Т.Б., Галин А.Ю., Семенова Л.Е. Профилактическая лазерная коагуляция сетчатки при периферических ретиальных разрывах (разработка показаний по результатам ОКТ). *Современные технологии лечения витреоретинальной патологии.* 2016; 1 (9): 238–40. [Shaimov R.B., Shaimova V.A., Shaimov T. B., Galin A. Yu., Semenova L. E. Preventive laser coagulation of the retina in peripheral retinal ruptures (development of indications based on OCT results). *Sovremennye tekhnologii lecheniya vitreoretinal'noj patologii.* 2016; 1 (9): 238–40 (in Russian)].
22. Verhoeckx J.S.N., van Eten P.G., Wubbels R.J., van Meurs J.C., van Overdam K.A. Prophylactic laser treatment to decrease the incidence of retinal detachment in fellow eyes of idiopathic giant retinal tears. *Retina.* 2019 Mar 6. doi: 10.1097/IAE.0000000000002494
23. Bloome M.A., Garcia C.A. Manual of retina and choroidal dystrophies. Appleton-Crofts: New York; 1982.
24. Avitabile T., Bonfiglio V., Reibaldi M., Torrisi B., Reibaldi A. Prophylactic treatment of the fellow eye of patients with retinal detachment: a retrospective study. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2004; 242 (3): 191–6. doi: 10.1007/s00417-003-0783-9
25. Большунов А.В., Ильина Т.С., Прививкова Е.А. Лазерная профилактика и лечение отслоек сетчатки. В кн.: А.В. Большунов, ред. Вопросы лазерной офтальмологии. Москва; 2013: 186–95. [Bolshunov A.V., Ilyina T.S., Privivkova E.A. Laser prophylaxis and treatment of retinal detachments. In the book: A. Bolshunov, ed. Questions of laser ophthalmology. Moscow; 2013: 186–95 (in Russian)].
26. Mukhtar A., Khan M.S., Junejo M., Ishaq M., Akbar B. Effect of pan retinal photocoagulation on central macular thickness and visual acuity in proliferative diabetic retinopathy. *Pak. J. Med. Sci.* 2016; 32 (1): 221–4. doi: <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.321.8758>
27. Deschler E.K., Sun J.K., Silva P.S. Side-effects and complications of laser treatment in diabetic retinal disease. *Semin. Ophthalmol.* 2014; 29 (5–6): 290–300. doi: 10.3109/08820538.2014.959198
28. Henricsson M., Hejil A. The effect of panretinal laser photocoagulation on visual acuity, visual fields and on subjective visual impairment in preproliferative and early proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol. (Copenh).* 1994; 72 (5): 570–5. doi: 10.1111/j.1755-3768.1994.tb07181.x
29. Shimura M., Yasuda K., Nakazawa T., et al. Panretinal photocoagulation induces pro-inflammatory cytokines and macular thickening in high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2009; 247 (12): 1617–24. doi: 10.1007/s00417-009-1147-x
30. Muqit M.M., Marcellino G.R., Henson D.B., Fenerty C.H., Stanga P.E. Randomized clinical trial to evaluate the effects of Pascal panretinal photocoagulation on macular nerve fiber layer: Manchester Pascal study report 3. *Retina.* 2011; 31 (8): 1699–707. doi: 10.1097/IAE.0b013e318207d188
31. Muqit M.M., Young L.B., McKenzie R., et al. Pilot randomized clinical trial of Pascal Targeted Retinal versus variable fluence Panretinal 20ms laser in diabetic retinopathy: PETER PAN study. *Br. J. Ophthalmol.* 2013; 97 (2): 220–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302189

32. *Birch J., Hamilton A.M.* Xenon arc and argon laser photocoagulation in the treatment of diabetic disc neovascularization: Part 2. Effect on colour vision. *Trans Ophthalmol. Soc. UK.* 1981; 101 (1): 93–9.
33. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1991; 98 (5): 766–85.
34. *Khosla P.K., Rao V., Tewari H.K., Kumar A.* Contrast sensitivity in diabetic retinopathy after panretinal photocoagulation. *Ophthalmic Surg.* 1994; 25 (8): 516–20.
35. *Higgins K.E., Meyers S.M., Jaffe M.J., et al.* Temporary loss of foveal contrast sensitivity associated with panretinal photocoagulation. *Arch. Ophthalmol.* 1986; 104 (7): 997–1003. doi: 10.1001/archophth.1986.01050190055039
36. *Lövestam-Adrian M., Svendenius N., Agardh E.* Contrast sensitivity and visual recovery time in diabetic patients treated with panretinal photocoagulation. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2000; 78 (6): 672–6. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078006672.x
37. *Нероев В.В., Цапенко И.В., Захарова Г.Ю., Кондратьева Ю.П., Зуева М.В.* Изменение макулярной функции парного глаза у больных с регматогенной отслойкой сетчатки и периферическими витреохориоретинальными дистрофиями после проведения лазерной коагуляции сетчатки. *Бюллетень СО РАМН.* 2014; 34 (3): 76–80. [*Neroev V.V., Tsapenko I.V., Zakharova G.Yu., Kondratyeva Yu.P., Zueva M.V.* Change in the macular function of the paired eye in patients with regmatogenous retinal detachment and peripheral vitreochorioretinal dystrophies after laser retinal coagulation. *Bulletin SB RAMN.* 2014; 34 (3): 76–80 (in Russian)].
38. *McCulloch D.L., Marmor M.F., Brigell M.G., et al.* ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc. Ophthalmol.* 2015; 130: 1–12. doi:10.1007/s10633-014-9473-7
39. *Hood D.C., Bach M., Brigell M., et al.* ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc. Ophthalmol.* 2012; 124: 1–13. doi: 10.1007/s10633-011-9296-8

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — дизайн исследования, научное редактирование; Г.Ю. Захарова — анализ литературы, написание текста; И.В. Цапенко — концепция исследования, сбор материала, анализ данных; М.В. Зуева — концепция исследования, анализ литературы, написание текста; Т.Д. Охочимская — сбор материала, анализ данных; Б.М. Магамадов — сбор материала, анализ данных.

Поступила: 27.12.2019

Переработана: 15.01.2020

Принята к печати: 20.01.2020

Originally received: 27.12.2019

Final revision: 15.01.2020

Accepted: 20.01.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор

Галина Юрьевна Захарова — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Ирина Владимировна Цапенко — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова

Марина Владимировна Зуева — д-р биол. наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова

Татьяна Дмитриевна Охочимская — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Билухаж Мовлидович Магамадов — аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Для контактов: Марина Владимировна Зуева,

visionlab@yandex.ru;

Галина Юрьевна Захарова,

guzakharova@gmail.com

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

Vladimir V. Neroev — Academician of RAS, Dr of Med. Sci., Professor, director

Galina Yu. Zakharova — Cand. of Med. Sci., leading researcher, department of the retina and optic nerve pathology

Irina V. Tsapenko — Cand. of Biol. Sci., senior researcher, department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov

Marina V. Zueva — Dr of Biol. Sci., Professor, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov

Tatiana D. Okhotsimskaya — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of the retina and optic nerve pathology

Biluhagh M. Magamadov — PhD student, department of the retina and optic nerve pathology

Contact information: Marina M. Zueva,

visionlab@yandex.ru;

Galina Yu. Zakharova,

guzakharova@gmail.com



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-53-58>

Оптическая когерентная томография в доклинической диагностике изменений диска зрительного нерва после химиотерапии у детей с ретинобластомой

С.В. Саакян¹, Е.Б. Мякошина¹, В.Г. Поляков², Т.Л. Ушакова², Д.М. Исмаилова¹

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

² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России», Каширское шоссе, д. 24, Москва, 115211, Россия

Цель работы — определить доклинические изменения диска зрительного нерва (ДЗН) после химиотерапии (ХТ) у детей с ретинобластомой (РБ) с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ). **Материал и методы.** Обследовано и пролечено 38 пациентов (76 глаз) в возрасте $21,0 \pm 1,5$ мес, в том числе 15 девочек и 23 мальчика, с РБ. Из них 58 пораженных глаз до лечения относили к группам А (3), В (16), С (33), D (3), Е (3). Все узлы опухоли локализовались на глазном дне вне ДЗН. Обследование 58 больных глаз проводили на СОСТ Sorernicus, 4.2 (Польша) до лечения, после 3–4 курсов системной ХТ, после 6 курсов системной ХТ и 1–3 курсов суперселективной интраартериальной ХТ и 4–9 курсов интравитреальной ХТ. Кроме того, обследовали группу контроля — 15 здоровых детей (30 глаз) соответствующего возраста. **Результаты.** После 3 курсов системной ХТ с помощью ОКТ в 46,6 % выявили оптиконейропатию с отеком, морфометрически — парапапиллярные ретинальные кистовидные полости, элевацию контура краев ДЗН в сторону стекловидного тела, увеличение объема нейроретинального пояса (НРП) до $0,87 \pm 0,12$ мм³ и толщины слоя нервных волокон до $0,39 \pm 0,06$ мм ($p < 0,01$). После комбинированной ХТ отмечено истончение перипапиллярной хориоидеи до $80,0 \pm 3,2$ мкм с отсутствием отека сетчатки в 34,5 %, уменьшение объема НРП до $0,34 \pm 0,2$ мм³ и слоя нервных волокон — до $0,02 \pm 0,01$ мм ($p < 0,01$). Эти изменения свидетельствовали о начале атрофии ДЗН. **Заключение.** ОКТ является информативным методом исследования ДЗН у детей с РБ на разных этапах лечения, позволяющим на 15,6 % чаще выявить признаки отека и на 17,3 % — симптомы атрофии, чем при офтальмоскопии. Доклиническая диагностика патологии ДЗН с помощью ОКТ позволяет на ранних этапах прогнозировать зрительные функции у детей с РБ и разрабатывать дифференцированный подход к выбору метода ее лечения.

Ключевые слова: ретинобластома; химиотерапия; диск зрительного нерва; оптическая когерентная томография

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Поляков В.Г., Ушакова Т.Л., Исмаилова Д.М. Оптическая когерентная томография в доклинической диагностике изменений диска зрительного нерва после химиотерапии у детей с ретинобластомой. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 53–8.

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-53-58>

Optical coherence tomography in preclinical diagnosis of optic nerve disk changes after chemotherapy in children with retinoblastoma

Svetlana V. Saakyan¹, Elena B. Myakoshina¹, Vladimir G. Polyakov², Tatiana L. Ushakova², Dzhavgarat M. Ismailova¹

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

² Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115211, Russia
djannette@mail.ru

Purpose. Using optical coherence tomography (OCT), determine the preclinical changes in optic nerve head (ONH) after chemotherapy in children with retinoblastoma (RB). **Material and methods.** 38 patients (76 eyes) were examined and treated: 15 girls, 23 boys with RB averagely aged 21.0 ± 1.5 months. Of these, 58 affected eyes before treatment belonged to groups A (3), B (16), C (33), D (3), and E (3). All tumor nodes were located on the fundus outside the optic disk. The examination of these eyes was carried out on an optical coherent tomograph SOCT Copernicus 4.2 (Poland). The 58 eyes were first tested before treatment, then after 3 or 4 courses of systemic chemotherapy (CT), once again after 6 courses of systemic CT and 1–3 courses of superselective intraarterial CT and 4–9 courses of intravitreal CT. 15 healthy children (30 eyes) of the corresponding age were examined as a control. **Results.** After 3 courses of systemic CT, OCT determined optic neuropathy with edema in 46.6 %. Morphometric data included parapapillary retinal cystic cavities, elevation of the contour of the optic disc towards the vitreous, increased rim volume (to $0.87 \pm 0.12 \text{ mm}^3$) and average thickness of the nerve fiber layer increased to $0.39 \pm 0.06 \text{ mm}$ ($p < 0.01$). After combined chemotherapy we revealed the thinning of the peripapillary choroid (to $80.0 \pm 3.2 \mu\text{m}$) with no retinal edema in 34.5 %, a reduction of rim volume to $0.34 \pm 0.2 \text{ mm}^3$ and the layer of nerve fibers to $0.02 \pm 0.01 \text{ mm}$ ($p < 0.01$). These changes are evidences of optic nerve disc atrophy. **Conclusion.** OCT is an informative method of examining the optic disc in children with RB at different stages of treatment, which identifies signs of edema and symptoms of atrophy more often (respectively, by 15.6 % and 17.3 %). Preclinical diagnostics of optic disc pathology with the help of OCT allows predicting visual functions in children with RB at its early stages and developing a differentiated approach to the choice of RB treatment.

Keywords: retinoblastoma; chemotherapy; optic nerve head; optical coherence tomography

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: Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Polyakov V.G., Ushakova T.L., Ismailova D.M. Optical coherence tomography in preclinical diagnosis of optic nerve disk changes after chemotherapy in children with retinoblastoma. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 53–8 (In Russian).

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-53-58>

Оптическая когерентная томография (ОКТ) в настоящее время является одним из незаменимых методов диагностики патологии сетчатой и сосудистой оболочек глаза [1, 2]. Высокое разрешение современных томографов и глубокое сканирование внутренних оболочек глаза позволяет на микронном уровне выявить доклинические изменения глазного дна [3–6]. В последние годы, с появлением различных модификаций, ОКТ стала использоваться в диагностике и мониторинге детей с ретинобластомой (РБ) [7–18].

Как и за рубежом [7–15], в отделе офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ ГБ им. Гельмгольца метод ОКТ также нашел свое применение [16–18], что отражено в Федеральных клинических рекомендациях «Диагностика, мониторинг и лечение детей с ретинобластомой» (Национальный протокол), утвержденных на заседании президиума общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов» в 2017 г., и в собственных разработках [19–21]. ОКТ широко используется в нашем отделе для выявления эндофитного и экзофитного роста РБ, оценки эффективности органосохранного лечения и изучения морфометрических параметров макулы [16–18]. Однако для доклинического выявления изменений области диска зрительного нерва (ДЗН) на фоне системной и локальной химиотерапии эту технологию до настоящего времени не применяли.

ЦЕЛЬ работы — определить с помощью ОКТ доклинические изменения ДЗН после химиотерапии у детей с РБ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано и пролечено 38 пациентов (76 глаз) — 15 девочек, 23 мальчика в возрасте $21,0 \pm 1,5$ мес с РБ, в том числе с бинокулярным поражением 20 детей (40 больных глаз), с монокулярным — 18 (18 больных, 18 здоровых глаз). Из них 58 пораженных глаз до лечения относили к группам А (3), В (16), С (33), D (3), Е (3) (по международной ABC-классификации (Амстердам, 2001)). Все узлы опухоли локализовались на глазном дне вне макулы и ДЗН.

После полного обследования внутренних органов и исключения метастатической болезни большим с РБ проводили общепринятые офтальмологические и инструментальные обследования в условиях медикаментозного сна с максимальным медикаментозным мидриазом (Ret Cam III, ультразвуковое исследование, ОКТ).

Для оценки параметров ДЗН выполняли ОКТ-обследование на SOCT Copernicus, 4.2, (Польша) с использованием протокола сканирования ONH и RNFL analysis.

В качестве лечения проводили химиотерапию (ХТ): системную (по схеме винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2$ в/в в 1-й день, этопозид 150 мг/м^2 в/в в 1-й и 2-й дни, карбоплатин 560 мг/м^2

в/в в 1-й день) и локальную (суперселективную интраартериальную (СИАХТ) с мелфаланом 5 мг и интравитреальную (ИВХТ) с мелфаланом 16 мкг и топотеканом 16 мкг).

Первое ОКТ-исследование зоны ДЗН 58 больных глаз выполняли до лечения, второе — после 3–4 курсов системной ХТ, третье — после 6 курсов системной ХТ и 1–3 курсов СИАХТ и 4–9 курсов ИВХТ. Родители пациентов подписывали письменное согласие на обследование и лечение.

Обследовали также 15 здоровых детей (30 глаз) соответствующего возраста (группу контроля).

У всех пациентов после проведенного лечения отмечали полную резорбцию опухоли.

Статистический анализ проводили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel, Statistica, версия 8.0 (StatSoft Inc., США), Statistica for Window Version VI. Разницу между выборками определяли согласно параметрическому распределению, используя критерий Стьюдента, результаты считали статистически значимыми при $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До лечения офтальмоскопически отмечали светлорозовый цвет ДЗН, ровные четкие границы, округлую или овальную форму. Определяли нормальную экскавацию, в центре ДЗН визуализировались сосуды сетчатки (рис. 1, А).

С помощью ОКТ измеряли площадь ДЗН, экскавации, нейроретинального пояса (НРП), которые до лечения составили $2,29 \pm 0,28$, $0,30 \pm 0,14$, $2,00 \pm 0,07$ мм² соответственно. Кроме того, определяли объем экскавации и НРП ($0,02 \pm 0,09$, $0,51 \pm 0,07$ мм³ соответственно). Максимальная глубина экскавации ДЗН оказалась равна $0,13 \pm 0,19$ мм. Соотношение экскавации к радиусу ДЗН составило

$0,10 \pm 0,03$. Средняя толщина слоя нервных волокон достигала $0,13 \pm 0,03$ мм (рис. 1, Б, В). Эти параметры достоверно не отличались от показателей, выявленных у здоровых детей соответствующего возраста ($p > 0,01$).

После 3 курсов системной ХТ клинически определяли нечеткость контура, более розовый цвет ДЗН, с затрудненной визуализацией центральной артерии и вены сетчатки в 18 (31 %) из 58 глаз (рис. 2, А).

Изменения со стороны ДЗН демонстрировали развитие оптиконейропатии, характеризующейся отеком в 27 (46,6 %) из 58 глаз и проявляющейся на ОКТ в виде парапапиллярных ретинальных кистовидных полостей и элевацией контура краев ДЗН в сторону стекловидного тела. Морфометрические исследования показали увеличение площади ДЗН до $3,20 \pm 0,33$ мм² по сравнению с исходным (до лечения) и нормальным значением ($p > 0,01$), а также уменьшение площади, объема и максимальной глубины экскавации ($0,18 \pm 0,11$ мм², $0,01 \pm 0,01$ мм³, $0,08 \pm 0,10$ мм соответственно, $p > 0,01$). Диагностировали увеличение площади и объема НРП ($2,91 \pm 0,16$ мм², $p > 0,01$, $0,87 \pm 0,12$ мм³ соответственно, $p < 0,01$). Помимо этого отмечали незначительное уменьшение соотношения площади экскавации к радиусу диска — $0,070 \pm 0,001$ ($p > 0,01$). При этом средняя толщина слоя нервных волокон увеличилась до $0,39 \pm 0,06$ мм ($p < 0,01$) (рис. 2, Б–Г).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что с помощью ОКТ удается на 15,6 % чаще выявить начальные признаки отека ДЗН, сопровождающие системную ХТ у детей с РБ. Полученные нами измененные параметры ДЗН соответствуют данным литературы, описывающей критерии появления начального отека ДЗН. Так, в патенте А.А. Шпака, С.Н. Огород-

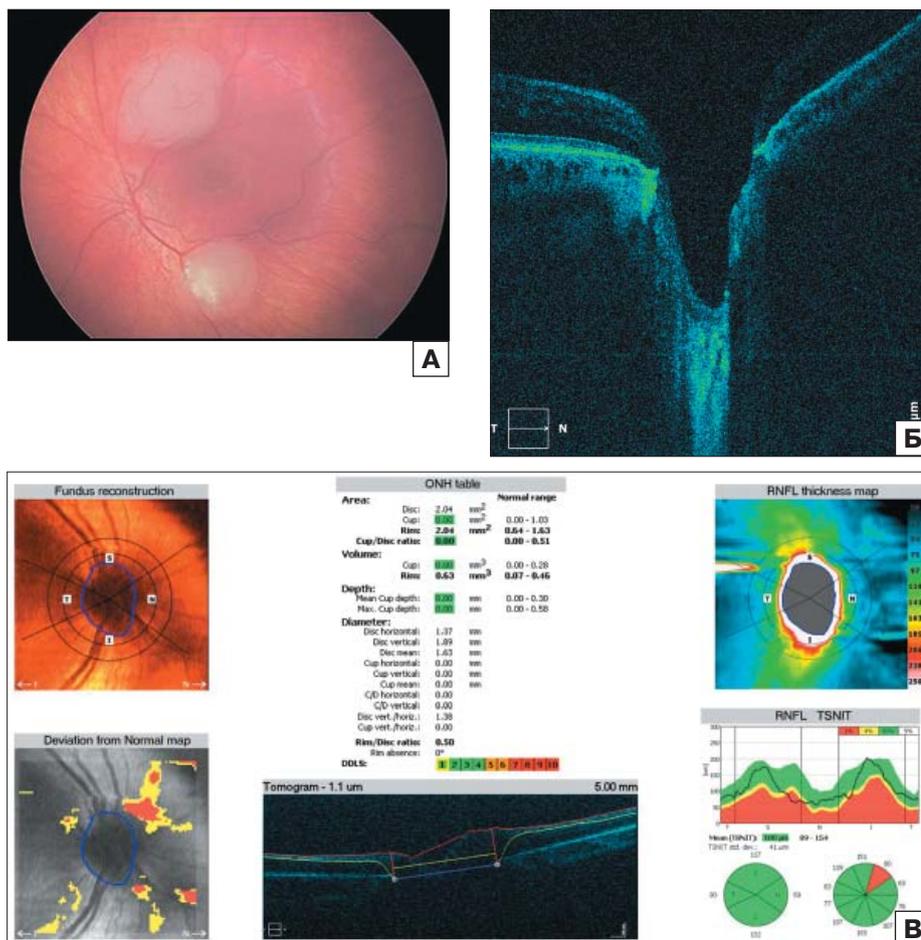
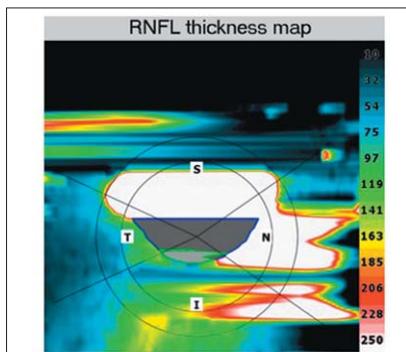
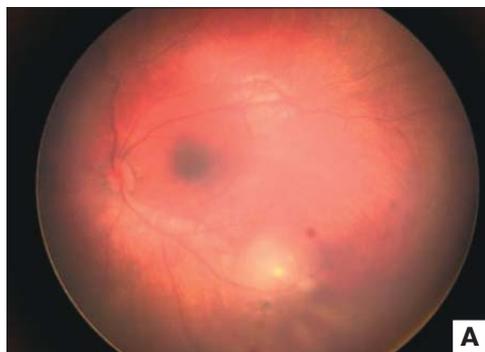


Рис. 1. Офтальмоскопическая картина (А), ОКТ-скан (Б) и протокол сканирования ONH и RNFL-analysis ДЗН (В) при ретинобластоме до лечения
Fig. 1. Ophthalmoscopic picture (A), OCT scan (B) and ONH scanning protocol and RNFL analysis of optic disc (B) in retinoblastoma before treatment

никовой «Способности диагностики отека головки зрительного нерва» утверждается, что если «...одновременно отношение площади экскавации к площади зрительного нерва находится в диапазоне более 0,05, но не более 0,1 и объем нейроретинального пояса находится в диапазоне менее 1,2 мм³, но не менее 0,9 мм³, то устанавливается диагноз отека головки зрительного нерва» [22]. В связи с этим полученные нами данные могут свидетельствовать о доклиническом появлении начального отека ДЗН на фоне системной ХТ у детей с РБ.

Клинически через 6 курсов после системной ХТ, 1–3 курсов СИАХТ и 4–9 курсов ИВХТ контур ДЗН оставался четким, но перипапиллярно отмечали побледнение глазного дна, облитерацию сосудов сетчатки в 10 (17,2 %) из 58 глаз (рис. 3, А).

Согласно данным ОКТ, в исследуемые сроки имеются признаки истончения перипапиллярной хориоидеи до $80,0 \pm 3,2$ мкм ($p < 0,01$) с отсутствием отека сетчатки в 20 (34,5 %) из 58 глаз. Морфометрически у этих же пациентов



ONH table			
Area:	Disc:	mm ²	Normal range
	Cup:	0.00	0.00 - 1.03
	Rim:	2.04	0.64 - 1.63
	Cup/Disc ratio:	0.00	0.00 - 0.51
Volume:	Cup:	0.00	0.00 - 0.28
	Rim:	0.63	0.07 - 0.46
Depth:	Mean Cup depth:	0.00	0.00 - 0.30
	Max. Cup depth:	0.00	0.00 - 0.58
Diameter:	Disc horizontal:	1.37	mm
	Disc vertical:	1.89	mm
	Disc mean:	1.63	mm
	Cup horizontal:	0.00	mm
	Cup vertical:	0.00	mm
	Cup mean:	0.00	mm
	C/D horizontal:	0.00	
	C/D vertical:	0.00	
	Disc vert./horiz.:	1.38	
	Cup vert./horiz.:	0.00	
	Rim/Disc ratio:	0.50	
	Rim absence:	0°	
DDL5:			1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

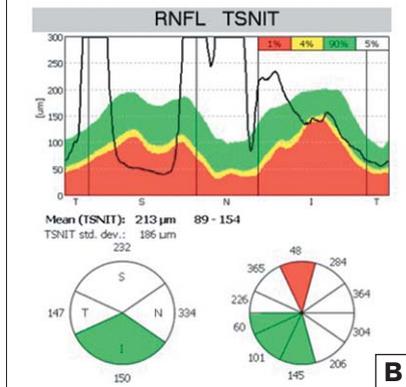
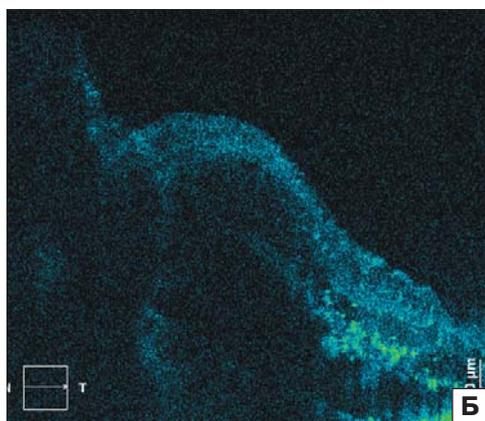
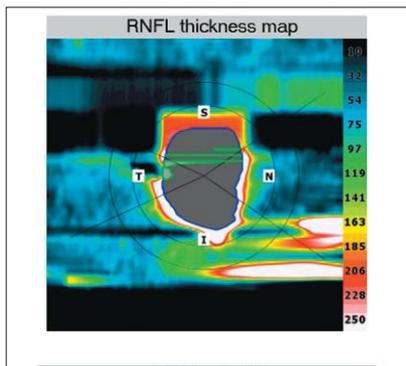
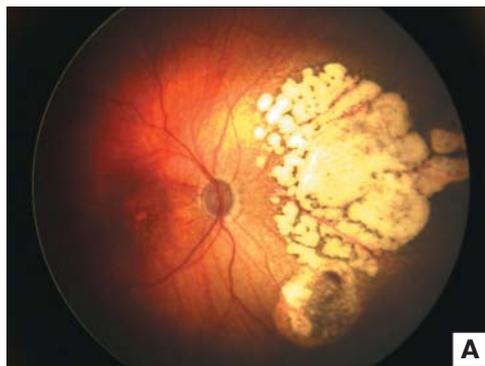


Рис. 2. Офтальмоскопическая картина (А), ОКТ-скан (Б) и протокол сканирования RNFL (В) и ONH-analysis ДЗН (Г) при ретинобластоме после 3 курсов системной ХТ

Fig. 2. Ophthalmoscopic picture (А), OCT scan (Б) and RNFL scanning protocol (В) and ONH analysis of optic disc (Г) in retinoblastoma after 3 courses of systemic CT



ONH table			
Area:	Disc:	mm ²	Normal range
	Cup:	0.53	0.00 - 0.93
	Rim:	0.57	0.97 - 1.96
	Cup/Disc ratio:	0.48	0.00 - 0.44
Volume:	Cup:	0.11	0.00 - 0.24
	Rim:	0.05	0.14 - 0.53
Depth:	Mean Cup depth:	0.21	0.00 - 0.29
	Max. Cup depth:	0.52	0.00 - 0.59
Diameter:	Disc horizontal:	1.09	mm
	Disc vertical:	1.28	mm
	Disc mean:	1.18	mm
	Cup horizontal:	0.09	mm
	Cup vertical:	0.82	mm
	Cup mean:	0.85	mm
	C/D horizontal:	0.81	
	C/D vertical:	0.64	
	Disc vert./horiz.:	1.17	
	Cup vert./horiz.:	0.92	
	Rim/Disc ratio:	0.01	
	Rim absence:	0°	
DDL5:			1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

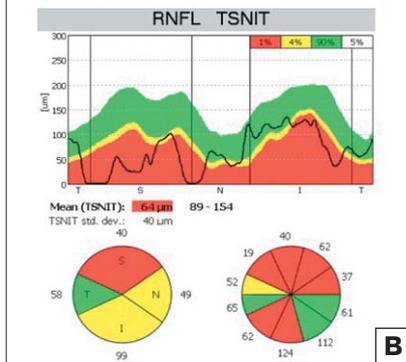
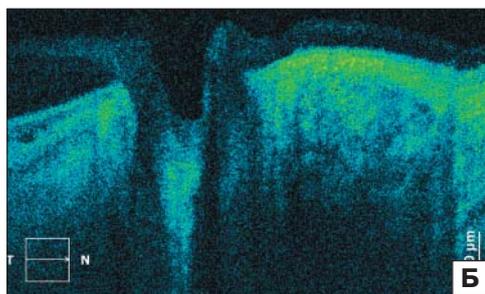


Рис. 3. Офтальмоскопическая картина (А), ОКТ-скан (Б) и протокол сканирования RNFL (В) и ONH-analysis ДЗН (Г) при ретинобластоме после 6 курсов системной ХТ, 3 курсов суперселективной интраартериальной и 5 курсов интравитреальной ХТ

Fig. 3. Ophthalmoscopic picture (А), OCT scan (Б) and RNFL scanning protocol (В) and ONH analysis of optic disc (Г) in retinoblastoma after 6 courses of systemic CT, 3 courses of superselective intraarterial and 5 courses of intravitreal CT

отмечено уменьшение площади ДЗН ($1,71 \pm 0,13 \text{ мм}^2$, $p > 0,01$). При этом площадь, объем и максимальная глубина экскавации ДЗН достигали $0,29 \pm 0,20 \text{ мм}^2$, $0,03 \pm 0,01 \text{ мм}^3$, $0,18 \pm 0,09 \text{ мм}$ соответственно, что превышало данные, выявленные после 3 курсов системной ХТ, но было сравнимо с таковыми до лечения и у здоровых пациентов. Диагностировали динамику показателей НРП: уменьшение площади до $1,24 \pm 0,08 \text{ мм}^2$ ($p > 0,01$) и объема до $0,34 \pm 0,2 \text{ мм}^3$ ($p < 0,01$). Выявляли увеличение соотношения площади экскавации к радиусу диска до $0,21 \pm 0,06$ ($p > 0,01$). Помимо этого средняя толщина слоя нервных волокон достоверно уменьшалась до $0,02 \pm 0,01$ ($p < 0,01$). Эти изменения свидетельствовали о начале атрофии ДЗН (см. рис. 3, Б—Г, таблица).

ОКТ позволила диагностировать доклинические признаки атрофии ДЗН в 34,5 %, что оказалось на 17,3 % выше частоты выявления симптомов, определяемых офтальмоскопически. Полученные нами морфометрические показатели ДЗН после комбинированной многокомпонентной ХТ у детей с РБ соответствуют описанным в клинических рекомендациях «Атрофия зрительного нерва», где указано, что «при частичной атрофии зрительного нерва диапазон глубины головки зрительного нерва составляет менее 0,52 мм, площадь ободка — менее 1,28 мм², площадь экскавации — более 0,16 мм²» [23].

В доступной литературе найдены единичные работы по исследованию морфометрических показателей ДЗН у детей при РБ [15, 24]. Так, для этих целей А.М.А. Said и соавт. [24] исследовали перипапиллярную толщину слоя нервных волокон в парных глазах после монокулярной энуклеации без ХТ и выявили, что этот показатель достоверно выше, чем у здоровых пациентов. Однако другие параметры ДЗН на разных этапах лечения в сравнительном аспекте не анализировались.

Таблица. Морфометрические показатели области ДЗН у детей с РБ после 3 курсов системной ХТ и 6 курсов системной ХТ в сочетании с локальной СИАХТ и ИВХТ

Table. Morphometric parameters of optic nerve in children with RB after 3 courses of systemic chemotherapy (SC) and after 6 courses of SC in combination with local intraarterial (IASC) or intravitreal chemotherapy (IVSC)

Морфометрический показатель Morphometric parameter	Контрольная группа (здоровые дети) Control group (healthy children) n = 30	До лечения Before the treatment n = 76	После 3 курсов системной ХТ After 3 courses of SC n = 76	После 6 курсов системной ХТ в сочетании с локальной СИАХТ и ИВХТ After 6 courses of SC in combination with IASC or IVSC n = 76
Площадь диска, мм ² Disc area, mm ²	2,10 ± 0,27	2,29 ± 0,28	3,20 ± 0,33	1,71 ± 0,13
Площадь экскавации, мм ² Cup area, mm ²	0,27 ± 0,13	0,30 ± 0,14	0,18 ± 0,11	0,29 ± 0,20
Площадь НРП, мм ² Area rim, mm ²	2,10 ± 0,07	2,00 ± 0,07	2,91 ± 0,16	1,24 ± 0,08
Объем экскавации, мм ³ Cup volume, mm ³	0,03 ± 0,09	0,02 ± 0,09	0,01 ± 0,01	0,03 ± 0,01
Объем НРП, мм ³ Rim volume, mm ³	0,52 ± 0,07	0,51 ± 0,07	0,87 ± 0,12*	0,34 ± 0,20*
Максимальная глубина экскавации, мм Maximum cup depth, mm	0,16 ± 0,20	0,13 ± 0,19	0,08 ± 0,10	0,18 ± 0,09
Соотношение площади экскавации и радиуса диска Area cup/disc ratio	0,12 ± 0,03	0,10 ± 0,03	0,070 ± 0,001	0,21 ± 0,06
Средняя толщина слоя нервных волокон, мм Mean RNFL thickness, mm	0,14 ± 0,05	0,13 ± 0,03	0,39 ± 0,06*	0,02 ± 0,01*

Примечание. n — количество обследованных глаз; * — отличия от параметров, выявленных у здоровых детей, достоверны, $p < 0,01$.
Note. n — number of examined eyes; * — difference with the parameters of healthy children is significant, $p < 0,01$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОКТ является информативным методом исследования ДЗН у детей с РБ на разных этапах лечения, позволяющим выявить на 15,6 % чаще, чем офтальмоскопически, признаки его отека и на 17,3 % — симптомы атрофии. Доклиническая диагностика патологии ДЗН с помощью ОКТ позволит на ранних этапах прогнозировать зрительные функции у детей с РБ и разрабатывать дифференцированный подход к выбору метода лечения РБ.

Литература/References

1. *Lumbroso B., Rispoli M.* ОКТ (сетчатка, сосудистая оболочка, глаукома). Москва: Бино; 2014. [*Lumbroso B., Rispoli M.* OCT (retina, choroid, glaucoma). Moscow: Binom; 2014 (in Russian)].
2. *Virgili G., Menchini F., Casazza G., et al.* Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. Cochrane Database Syst. Rev. 2015; 1: CD008081. doi:10.1002/14651858.CD008081.pub3
3. *Саакян С.В., Пантелеева О.Г., Мякошина Е.Б., Сирмайс О.С.* Способ определения стадии оптической нейропатии при эндокринной офтальмопатии с помощью спектральной оптической когерентной томографии. Патент РФ на изобретение № 2535403 от 10.12.2014. [*Saakyan S.V., Panteleeva O.G., Myakoshina E.B., Sirmais O.S.* Method for staging optic neuropathy accompanying endocrine ophthalmopathy by spectral optical coherence tomography. Patent RF #2535403; 2014 (in Russian)].
4. *Катаргина Л.А., Мазанова Е.В., Тарасенков А.О., Рябцев Д.И.* Современные методы диагностики глаукомной оптической нейропатии при врожденной глаукоме у детей. Российская педиатрическая офтальмология. 2012; 1: 18–21. [*Katargina L.A., Mazanova E.V., Tarasencov A.O., Ryabcev D.I.* The modern methods for diagnostics of glaucomatous optic neuropathy in the children presenting with congenital glaucoma. Rossijskaya pediatricheskaya oftal'mologija. 2012; 1: 18–21 (in Russian)].
5. *Бровкина А.Ф., Будзинская М.В., Стояхкина А.С., Мусаткина И.В.* Гемангиома хориоидеи и возможности ее уточненной диагностики. Вестник офтальмологии. 2016; 4: 10–9. doi:10.17116/oftalma2016132410-19 [*Brovkina A.F., Budzinskaya M.V., Stoyukhina A.S., Musatkina I.V.* Precise diagnosis of choroidal hemangioma. Vestnik oftal'mologii. 2016; 4: 10–9. doi:10.17116/oftalma2016132410-19 (in Russian)].

6. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Юровская Н.Н. Дистантная опухолеассоциированная макулопатия при начальной меланоме хориоидеи. Российский офтальмологический журнал. 2011; 4(2): 41–5. [Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Yurovskaya N.N. Tumor-associated distant maculopathy caused by small uveal melanoma. Russian ophthalmological journal. 2011; 2: 41–5 (in Russian)].
7. Rootman D.B., Gonzalez E., Mallipatna A., et al. Hand-held high-resolution spectral domain optical coherence tomography in retinoblastoma: clinical and morphologic considerations. Br. J. Ophthalmol. 2013; 97: 59–65. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302133
8. Cao C., Markovitz M., Ferenczy S., et al. Hand-held spectral-domain optical coherence tomography of small macular retinoblastoma in infants before and after chemotherapy. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. 2014; 51: 230–4. doi:10.3928/01913913-20140603-01
9. Seider M.I., Grewal D.S., Mruthunjaya P. Portable optical coherence tomography detection or confirmation of ophthalmoscopically invisible or indeterminate active retinoblastoma. Ophthalmic surgery. Lasers Imaging Retin. 2016; 47: 965–8. doi: 10.3928/23258160-20161004-12
10. Yousef Y.A., Shroff M., Halliday W., et al. Detection of optic nerve disease in retinoblastoma by use of spectral domain optical coherence tomography. JAAPOS. 2012; 16: 481–3. doi: 10.1016/j.jaapos.2012.05.010
11. Berry J.L., Cobrinik D., Kim J.W. Detection and intraretinal localization of an “invisible” retinoblastoma using optical coherence tomography. Ocul. Oncol. Pathol. 2015; 2: 148–152. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4881267/>
12. Hasanreisoglu M., Dolz-Marco R., Ferenczy S.R., et al. Spectral domain optical coherence tomography reveals hidden fovea beneath extensive vitreous seeding from retinoblastoma. Retina. 2015; 35: 1486–7. doi: 10.1097/IAE.0000000000000477
13. Maidana D.E., Pellegrini M., Shields J.A., et al. Choroidal thickness after intraarterial chemotherapy for retinoblastoma. Retina. 2014; 34: 2103–9. doi: 10.1097/IAE.0000000000000190
14. Samara W.A., Pointdujour-Lim R., Say E.A.T., et al. Foveal microanatomy documented by SD-OCT following treatment of advanced retinoblastoma. J. AAPOS. 2015; 19: 368–72.
15. Do J.L., Do B., Berry J.L. Optical coherence tomography for diagnosis and management of retinoblastoma. Advances in ophthalmology and optometry 2017; 2 (1): 101–18. doi.org/10.1016/j.jaoo.2017.03.006
16. Нероев В.В., Саакян С.В., Мякошина Е.Б. и др. Первый опыт применения оптической когерентной томографии в диагностике первичной и остаточной ретинобластомы. Вестник офтальмологии. 2012; 2: 8–12. [Neroev V.V., Saakyan S.V., Myakoshina E.B., et al. The first experience of using optical coherence tomography in the diagnosis of primary and residual r etinoblastoma. Vestnik oftal'mologii. 2012; 2: 8–12 (in Russian)].
17. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Поляков В.Г., Ушакова Т.Л., Исмаилова Д.М. Макулопатия и хориоретинопатия у детей с ретинобластомой на фоне химиотерапии: клинико-морфометрическое исследование. Российская педиатрическая офтальмология. 2018; 13 (4): 167–75. [Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Polyakov V.G., Ushakova T.L., Ismailova D.M. Maculopathy and chorioretinopathy in children with retinoblastoma receiving chemotherapy: clinical trials and morphometric analysis. Rossijskaya pediatricheskaya oftal'mologija. 2018; 13, 4: 167–75 (in Russian)].
18. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Кричевская Г.И., Слепова О.С. Ретинобластома и «псевдоретинобластома» у детей: клинические, томографические и серологические особенности. Вестник офтальмологии. 2014; 1: 18–24. [Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Krichevskaya G.I., Slepova O.S. Retinoblastoma and “pseudoretinoblastoma” in children: clinical, tomographic and serological features. Vestnik oftal'mologii. 2014; 1: 18–24 (in Russian)].
19. Саакян С.В., Катаргина Л.А., Вальский В.В. и др. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика, мониторинг и лечение детей с ретинобластомой». Российская педиатрическая офтальмология. 2015; 4: 43–8. [Saakyan S.V., Katargina L.A., Valskii V.V., et al. Federal clinical recommendations «Diagnostics, monitoring and treatment retinoblastoma». Rossijskaya Pediatricheskaya Oftal'mologija. 2015; 4: 43–8 (in Russian)].
20. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Зайцева О.В., Рыбина М.В. Способ дифференциальной диагностики различных форм первичной начальной ретинобластомы у детей. Патент РФ на изобретение № 216.012.3586 от 20.04.2013. [Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Zaytseva O.V., Ryabina M.V. The method of differential diagnosis of different forms of primary initial retinoblastoma in children. Patent RF # 216.012.3586; 2013 (in Russian)].
21. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Зайцева О.В., Рыбина М.В., Тацков Р.А. Способ оценки эффективности комбинированного органосохраняющего лечения первичной начальной ретинобластомы у детей. Патент РФ на изобретение № 2486859 от 10.07.2013. [Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Zaytseva O.V., Ryabina M.V., Tatskov R.A. Method of assessing efficiency of combined organ-preserving treatment of primary initial retinoblastoma in children. Patent RF # 2486859; 2013 (in Russian)].
22. Шпак А.А., Огородникова С.Н. Способ диагностики отека головки зрительного нерва. Патент РФ № 2348345 от 09.08.2007. [Shpak A.A., Ogorodnikova S.N. Diagnostic method for papilledema. Patent RF # 2486859; 2007 (in Russian)].
23. Клинические рекомендации «Атрофия зрительного нерва». Республика Казахстан. Астана; 2016. [Clinical guidelines: Atrophy of the optic nerve. Republic of Kazakhstan. Astana; 2016 (in Russian)].
24. Said A.M.A., Elbayomi A.M., Shaat A.A.K. Structural changes of the macula and optic nerve head in the remaining eyes after enucleation for retinoblastoma: an optical coherence tomography study. BMC Ophthalmology. 2017; 17: 251. doi: 10.1186/s12886-017-0650-9

Вклад авторов в работу: С.В. Саакян — автор идеи, организация исследований, трактовка результатов, анализ материала; Е.Б. Мякошина — автор идеи, проведение исследований, обработка и анализ материала, трактовка результатов; Д.М. Исмаилова — обработка и анализ материала; В.Г. Поляков, Т.Л. Ушакова — руководство научными исследованиями, организация исследований, трактовка результатов.

Поступила: 17.06.2019
 Переработана: 05.08.2020
 Принята к печати: 10.08.2019

Originally received: 17.06.2019
 Final revision: 05.08.2020
 Accepted: 10.08.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногызская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия
Светлана Вагowna Саакян — д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела офтальмоонкологии и радиологии
Елена Борисовна Мякошина — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2087-7155>
Джавгарат Магомедрасуловна Исмаилова — аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии
 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России», Каширское шоссе, д. 24, Москва, 115211, Россия
Владимир Георгиевич Поляков — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова
Татьяна Леонидовна Ушакова — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 1; профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова
Для контактов: Елена Борисовна Мякошина, myakoshina@mail.ru, ORCID; Джавгарат Магомедрасуловна Исмаилова, djannette@mail.ru

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogyzskaya St., Moscow, 105062, Russia
Svetlana V. Saakyan — Dr. of Med. Sci., Professor, head of the ophthalmooncology and radiology department
Elena B. Myakoshina — Cand. of Med. Sci., researcher of ophthalmooncology and radiology department, <https://orcid.org/0000-0002-2087-7155>
Dzhavgarat M. Ismailova — PhD student of ophthalmooncology and radiology department
 Blokhin National Medical Research Center of Oncology», Moscow, 115211, Kashirskoe highway, 24, Russian Federation
Vladimir G. Polyakov — Dr. of Med. Sci., professor, academician of the Russian Academy of Sciences, head of the department of pediatric oncology named after acad. L.A. Durnov
Tatiana L. Ushakova — Dr. of Med. Sci., leading researcher, surgical department no. 1; professor of chair of pediatric oncology named after L.A. Durnov
Contact information: Elena B. Myakoshina, myakoshina@mail.ru; Dzhavgarat M. Ismailova, djannette@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-59-64>

Модифицированная методика эвисцерации глазного яблока при субатрофии

И.А. Филатова, И.М. Мохаммад, С.А. Шеметов

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

Цель — разработка новой методики эвисцерации глазного яблока при субатрофии II–III степени и оценка ее эффективности. **Материал и методы.** Обследована клиническая группа — 172 пациента со слепыми и бесперспективными глазами, которые были разделены на 3 группы: основную, группы сравнения I и II в зависимости от применяемого метода хирургического лечения — эвисцерация глаза по разработанной методике с дополнительной имплантацией пластин из политетрафторэтилена, энуклеация глазного яблока и классическая эвисцерация соответственно. **Результаты.** В ранние и отдаленные сроки осложнений не выявлено. У всех пациентов основной группы отмечается положительный результат: подвижность культи в среднем составила $140,1^\circ \pm 3,7^\circ$, подвижность протеза — $111,2^\circ \pm 4,0^\circ$. Западение протеза после эвисцерации встречалось реже, чем после энуклеации глаза (группа сравнения I) на 13,9 %. Средняя величина западения протеза была ниже на 54,5 %. Западение верхнего века также встречалось на 26 % реже, средняя величина западения верхнего века была ниже на 39,3 %, чем в группе сравнения I.

Ключевые слова: эвисцерация; энуклеация; политетрафторэтилен; пластика культи; орбитальный имплантат

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Филатова И.А., Мохаммад И.М., Шеметов С.А. Модифицированная методика эвисцерации глазного яблока при субатрофии. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 59–64.

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-59-64>

A modified method of evisceration of a subatrophic eyeball

Irina A. Filatova, Ekhab M. Mohammad, Sergey A. Shemetov

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

The purpose is to develop a new method of evisceration of the eyeball in II–III degree subatrophies and assess its effectiveness. **Material and methods.** 172 patients with blind or incurable eyes who underwent one of the three operations: eye evisceration according to the newly developed technique involving an implantation of polytetrafluoroethylene grafts (main group), eyeball enucleation (comparison group I) and classical eye evisceration (comparison group II) were observed. **Results.** No complications were revealed either in the early or in the late period. A positive result was noted in all patients of the main group: average stump mobility was $140.1^\circ \pm 3.7^\circ$ and average prosthesis mobility was $111.2^\circ \pm 4.0^\circ$. Prosthesis retraction after evisceration occurred 13.9 % less often than after enucleation (comparison group I), while the prosthesis retraction depth (mm) was 54.5 % lower than after enucleation. The retraction of the upper eyelid was also 26 % less common and its depth (mm) was 39.3 % lower.

Keywords: evisceration; enucleation; polytetrafluoroethylene; stump plastic; orbital implant

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., Mohammad E.M., Shemetov S.A. A modified method of evisceration of a subatrophic eyeball. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 59–64 (In Russian).

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-59-64>

Несмотря на относительное снижение количества случаев удаления глаза за последние несколько лет, в России вследствие различных патологических состояний удаляют около 5000–6000 глаз в год, что составляет порядка 1–4 % от числа всех офтальмологических операций [1].

В настоящее время реконструктивно-пластическая офтальмохирургия достигла больших высот благодаря разработкам новых методик удаления глаза с использованием современных биосовместимых материалов в качестве орбитальных имплантатов, что позволяет получить удовлетворительные косметические результаты глазного протезирования [2, 3].

Известно, что различные методики удаления глаза дают разные функциональные и косметические результаты. Частота осложнений в раннем и отдаленном послеоперационных периодах варьирует также в зависимости от применяемой методики [4, 5].

Эвисцерация глазного яблока с применением орбитального имплантата по сравнению с энуклеацией, по данным большинства исследователей [6–9], показала наилучшие функциональные и косметические результаты и низкую частоту осложнений, таких как смещение, обнажение и отторжение орбитального имплантата.

Однако офтальмохирург не всегда может выбрать эвисцерацию как метод операции. Одной из причин, заставляющих хирурга выбрать энуклеацию, является субатрофия глазного яблока, при которой настолько уменьшается объем склеры, что использование орбитального имплантата нужных при эвисцерации размеров становится невозможным.

Современные потребности пациентов в высоком косметическом и функциональном результате после операции удаления глаза и появление новых технологических возможностей диктуют нам необходимость разработки новых методик хирургического лечения, использующих современные технологии и материалы на практике.

ЦЕЛЬ работы — разработка новой методики эвисцерации глазного яблока при субатрофии II–III степени и оценка ее эффективности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящая работа основана на анализе результатов обследования и лечения 172 пациентов со слепыми и бесперспективными глазами на базе отдела пластической хирургии и глазного протезирования НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца. Все больные были распределены на 3 группы. Основную группу составили 35 пациентов (35 глаз) в возрасте от 15 до 75 лет (средний возраст — $41,0 \pm 4,7$ года), прошедших лечение с 2014 по 2016 г. Больным данной группы глаз был удален по разработанной методике эвисцерации при субатрофии глаза. В 30 (85,7 %) случаях причиной потери зрения и субатрофии глаза явилась травма, в остальных 5 (14,3 %) случаях — последствия воспалительных заболеваний и хирургических вмешательств.

Группа сравнения I включала 41 пациента в возрасте от 19 до 73 лет (средний возраст — $38,0 \pm 3,9$ года), прошедших лечение в тот же период, которым глаз был удален методикой энуклеации. Травма глаза явилась причиной его удаления у 31 (75,6 %) пациента, последствия абсолютной болящей глаукомы — у 4 (9,8 %) пациентов, последствия воспалительных заболеваний — у 6 (14,6 %) пациентов.

Группу сравнения II (ретроспективная группа) составили 96 пациентов в возрасте от 18 до 78 лет (средний возраст — $49,0 \pm 5,1$ года), прошедших лечение в период с 2009 по 2013 г., этим пациентам глаз был удален методикой классической эвисцерации [10]. Причины удаления глаза в

данной группе пациентов были следующие: травма глаза — 77 (80,2 %) пациентов, последствия абсолютной болящей глаукомы — 12 (12,5 %) больных, последствия воспалительных заболеваний — 3 (3,1 %) случая, последствия хирургических вмешательств (ятрогенная травма) — 4 (4,2 %) пациента.

Всем пациентам основной группы и групп сравнения I и II до хирургического лечения проведена комплексная диагностика пострадавшего и парного глаза, которая включала как традиционные (рефрактометрия, визометрия, тонометрия, периметрия, биомикроскопия, офтальмоскопия), так и специальные (рентгенологические, ультразвуковые и лабораторные) обследования.

Критерии невключения пациентов в группы исследования были следующими: 1) опухолевые заболевания глаза и орбиты; 2) переломы стенок орбиты со смещением; 3) грубые рубцовые деформации в орбите, ограничивающие подвижность глазного яблока; 4) отрывы и разрывы экстраокулярных мышц; 5) грубые рубцы и деформации век.

Методы хирургического лечения: методика эвисцерации при субатрофии глазного яблока II и III степени [10]. **Техника операции** (рис. 1). После анестезии и общепринятой обработки операционного поля проводили паралимбальный разрез конъюнктивы и склеры. Крестообразный разрез выполняли на всем протяжении склеры до отверстия в заднем полюсе в межмышечных пространствах в четырех меридианах с образованием лоскутов (рис. 1, А). Удаляли содержимое глазного яблока и обрабатывали внутреннюю поверхность склеры. Выполняли пересечение зрительного нерва и гемостаз. Резецировали задний полюс склеры. Дополнительно проводили очистку внутренней поверхности склеры от оставшихся рубцовых сращений и воспалительных мембран и удаляли слой внутренней поверхности склеры толщиной 1 мм с помощью высокочастотного радиоволнового воздействия частотой 3,8–4,0 МГц, мощностью 19–27 Вт скользящими движениями до появления эмиссариев. При этом использовали электрод в виде петли или игольчатый электрод в режиме «разрез». Затем производили коагуляцию эмиссариев (методом радиоволновой хирургии прибором Surgitron), вводили электрод в виде конической иглы по ходу сосудов и проводили воздействие в режиме «коагуляция». Раздвигали края лоскутов склеры, образуя дефекты склеры заполняли четырьмя пластинами из политетрафторэтилена (ПТФЭ) трапециевидной формы, при этом подшивали их к краям лоскутов склеры узловыми швами (рис. 1, Б), помещали орбитальный имплантат в полость склеры, ушивали рану послойно. Использовали

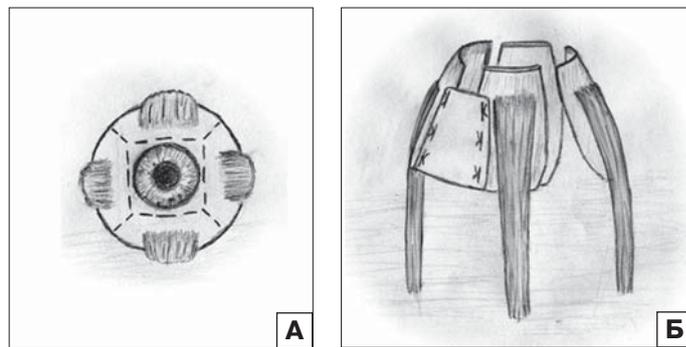


Рис. 1. Схема модифицированных этапов операции эвисцерации при субатрофии. А — места разрезов на склере. Б — схема подшивания пластин из политетрафторэтилена (ПТФЭ) к лоскутам склеры
Fig. 1. Scheme of the modified stages of the evisceration in subatrophy. А — places of sclera incisions. Б — scheme of filling polytetrafluoroethylene (PTFE) grafts to scleral flaps

преимущественно пластины толщиной 0,2–0,3 мм. При этом пластины выкраивали соответственно размерам дефектов склеры, которые определяли в зависимости от объема склеральной капсулы и размера орбитального имплантата. Пластина может иметь трапециевидную форму, а также может иметь перфорации — отверстия диаметром 1–2 мм, расположенные в шахматном порядке.

Данное исследование выполнено с разрешения локального этического комитета ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» МЗ РФ (протокол № 30/4 от 07.12.2015).

Энуклеация глазного яблока. Энуклеацию глаза как метод оперативного лечения у 41 пациента группы сравнения I проводили по традиционной методике. Однако для надежного покрытия передней и боковых поверхностей орбитального имплантата с целью предотвращения его обнажения в отдаленном послеоперационном периоде мы применяли «Полотно полиэфирное офтальмологическое» «ТОФЭКС-С-П» (регистрационное удостоверение № ТУ9393-208-00209556-2012) [6, 8].

Классическая энвисцерация глазного яблока. В качестве классической методики мы применяли технику, используемую в МНИИ ГБ им. Гельмгольца в течение 15 лет [6, 11].

Техника операции. После проведения анестезии и санации конъюнктивальной полости производили паралимбальный разрез конъюнктивы, разделяли ткани в межмышечных пространствах, разрез склеры производили в 1–2 мм от лимба, тупым путем удаляли внутренние оболочки единым конгломератом. Полость склеры промывали растворами перекиси водорода, хлоргексидина. Резецировали задний полюс склеры диаметром 5–7 мм, производили невротомию, гемостаз. Производили коагуляцию эмиссариев (методом радиоволновой хирургии прибором Surgitron). В полость склеры погружали орбитальный имплантат и перед ним ушивали П-образными швами лоскуты склеры попарно. Накладывали послойно непрерывные швы на тенонову капсулу, субконъюнктиву и конъюнктиву (викрил 5/0). Полость протезировали. При необходимости накладывали П-образный шов в нижний свод и сшивали веки. Операцию завершали инъекцией антибиотика и накладывали тугую бинтовую повязку на 4–5 дней.

При всех хирургических вмешательствах каждому пациенту перед операцией подбирали временный лечебный протез в зависимости от размеров глазной щели и сводов, размера (передне-задней оси, ПЗО) здорового и пораженного глаза и цвета радужки парного глаза. Протез помещали в конъюнктивальную полость при завершении операции. Объем индивидуального орбитального имплантата определяли по следующей формуле:

Диаметр орбитального имплантата = диаметр парного глаза – (3 мм) [12].

Сравнительную оценку эффективности методов хирургического лечения пациентов основной группы и групп

сравнения проводили по истечении 6–12 мес после операции для исключения влияния послеоперационных отеков и после изготовления индивидуального глазного протеза. Для оценки результатов хирургического лечения мы использовали следующие критерии: положение и подвижность культи и протеза, а также косметические показатели век и периорбитальной области.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех случаях после энвисцерации и энуклеации заживление происходило в обычные сроки, отеки разрешились через 1–3 нед. Рафический шов и П-шов в нижнем своде (в случае наложения) снимали в течение 2–3–4 нед по мере разрешения отека, швы с конъюнктивы не снимали, так как викрил подвергается биодеградации.

Все пациенты после операции находились в стационаре 5–7 дней. Давящую бинтовую повязку накладывали сразу после операции, первую перевязку производили на 4–5-й день. Пациентам после первой перевязки назначали растворы антисептиков и антибиотиков для промывания и закапывания в конъюнктивальный мешок.

С целью профилактики послеоперационных инфекционных осложнений всем пациентам назначали препараты антибиотиков широкого спектра действия для введения внутримышечно на 5 дней, начиная со дня операции.

После выписки пациентов контрольные осмотры проводили через 1, 2 нед, через 1, 3, 6, 12 мес и через 2–3 года после хирургического лечения.

С целью предупреждения расхождения швов и сокращения конъюнктивальных сводов пациентам не рекомендовали доставать протез из конъюнктивальной полости в раннем послеоперационном периоде.

Первую смену протеза производили через месяц после операции, так как на фоне разрешения отека менялась глубина расположения протеза. После этого пациентов обучали способам ухода за глазным протезом. Снятие и обработку протеза пациенты производили самостоятельно один раз в 10–14 дней. Спустя 6 мес после операции пациентов направляли в Центр глазного протезирования для изготовления индивидуального протеза, после чего проводили оценку результатов.

В исследуемых группах пациентов было выявлено как пониженное или повышенное, так и нормальное внутриглазное давление (ВГД). Гипотонию в основном отмечали у пациентов после травмы любого характера, как на ранних, так и на поздних сроках после травмы (85,7 % случаев). Гипотония напрямую коррелировала с субатрофией глазного яблока (с уменьшением его размеров). Результаты измерения ВГД и связь с изменениями размеров глаза у пациентов основной группы и групп сравнения I и II представлены в таблице 1.

Таблица 1. Показатели ВГД и изменения размеров глаза у пациентов основной группы и групп сравнения I и II
Table 1. IOP and size changes of the eyes of patients of the main group and comparison groups I and II

ВГД IOP	Основная группа Main group n = 35	Группа сравнения I Comparison group I n = 41	Группа сравнения II Comparison group II n = 96	Всего Total
Гипотония Hypotension	30	33	68	131
Норма Norm	4	8	23	35
Гипертония Hypertension	1	0	5	6

Примечание. n — количество пациентов.

Note. n — number of patients.

Определение ПЗО обоих глаз проводили всем пациентам до хирургического лечения с целью определения наличия и степени субатрофии глазного яблока и для расчета объема имплантируемого вкладыша. Мы определяли 4 степени субатрофии глазного яблока: 1) субатрофия I ст. (ПЗО > 20 мм); 2) субатрофия II ст. (ПЗО = 17–20 мм); 3) субатрофия III ст. (ПЗО = 14,0–16,9 мм); 4) атрофия (ПЗО < 14 мм).

На основании длины ПЗО выбирали методику операции и размер орбитального имплантата. У пациентов основной группы имелась субатрофия глаза II–III степени.

Анализ результатов, полученных в отдаленном периоде у пациентов с субатрофией II–III степени, оперированных методом эвисцерации (табл. 2), показал, что подвижность культи в среднем составила $140,1^{\circ} \pm 3,7^{\circ}$, что заметно выше (на 17,9 %), чем у пациентов группы сравнения I, оперированных методом энуклеации: $115,1^{\circ} \pm 8,3^{\circ}$.

Подвижность протеза после эвисцерации (пациенты основной группы) составила в среднем $111,2^{\circ} \pm 4,0^{\circ}$, что на 14,7 % выше, чем у пациентов группы сравнения I, оперированных методом энуклеации: $94,8^{\circ} \pm 8,4^{\circ}$.

Западение протеза после эвисцерации глаза при субатрофии с имплантацией пластин из ПТФЭ встречалось на 13,9 % реже, чем у пациентов после энуклеации (группа сравнения I), а средняя величина западения протеза (мм) была ниже на 54,5 %. Западение верхнего века также встречалось на 26 % реже, а его средняя величина (мм) была ниже на 39,3 % (табл. 2). Различия между показателями пациентов в основной группе, оперированных по данному способу, и группы сравнения I статистически достоверны ($p < 0,05$).

Отмечена тенденция к снижению показателей пациентов основной группы по сравнению с группой сравнения I по критериям «лагофтальм» и «асимметрия глазной щели» ($p > 0,05$).

Результаты, полученные у пациентов, оперированных по разработанной методике, оказались практически идентичны результатам, полученным у пациентов группы сравнения II, оперированных методом классической эвисцерации

(различия статистически недостоверны, $p > 0,05$) (табл. 2). Этот факт также свидетельствует о преимуществах предложенного нами метода, поскольку в группу сравнения II не были включены пациенты с субатрофией глазного яблока II–III степени. Ранее данным пациентам выполняли энуклеацию, а применение нового метода позволило повысить эффективность до показателей, получаемых у пациентов с нормальным размером склеры.

Сравнительная характеристика косметических показателей пациентов, оперированных методом эвисцерации при субатрофии глазного яблока с дополнительной имплантацией пластин из ПТФЭ, и групп сравнения I и II представлена в таблице 2.

Исходя из анамнестических данных и характера патологии, в некоторых случаях, при подозрении на наличие переломов стенок орбиты или инородных тел, пациентам назначали компьютерную томографию (КТ) на догоспитальном этапе. КТ назначали также пациентам основной группы в отдаленном послеоперационном периоде для оценки положения орбитального имплантата в орбите. Однако проследить результаты нам удалось только у 13 пациентов, у которых было выявлено центральное положение имплантата в орбите без смещения (рис. 2).

При наблюдении за пациентами основной группы, оперированными по разработанной методике эвисцерации, в сроки до 3 лет мы не отметили отрицательных результатов или снижения косметических показателей (рис. 3, 4). При этом в группе сравнения I (у пациентов после энуклеации) мы заметили с течением времени опущение культи, западение протеза и верхнего века (рис. 5). У 14 пациентов группы сравнения I в течение 24–36 мес после операции отмечено снижение косметического эффекта проведенной энуклеации (табл. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработанный способ эвисцерации при субатрофии глазного яблока позволяет формировать

Таблица 2. Оценка эффективности разработанного способа эвисцерации при субатрофии II–III степени
Table 2. Evaluation of the effectiveness of the developed evisceration method in subatrophy of II–III degree

Критерии оценки Evaluation criteria	Методика операции Surgery technique		
	группа сравнения I (энуклеация) comparison group I (enucleation) n = 41	группа сравнения II (классическая эвисцерация) comparison group II (classic evisceration) n = 96	разработанная методика эвисцерации глаза при субатрофии II–III степени developed evisceration technique for eyes with II–III degree of subatrophy n = 35
Западение протеза, мм (% от всех пациентов, прооперированных данным методом) Falling of the prosthesis, mm (% of all patients operated by this technique)	$1,12 \pm 0,90^*$ (48,2 %) $p < 0,05$	$0,24 \pm 0,12$ (40 %) $p^{**} > 0,05$	$0,51 \pm 0,60$ (34,3 %) $p^* < 0,05, p^{**} > 0,05$
Западение верхнего века, мм Falling of upper eyelid, mm	$0,56 \pm 0,60$ (51,7 %) $p^* < 0,05$	$0,4 \pm 0,1$ (40 %) $p^{**} > 0,05$	$0,34 \pm 0,50$ (25,7 %) $p^* < 0,05, p^{**} > 0,05$
Асимметрия ширины глазных щелей Palpebral fissure width asymmetry	$0,24 \pm 0,02$ (24,9 %) $p^* > 0,05$	$0,14 \pm 0,03$ (23 %) $p^{**} > 0,05$	$0,10 \pm 0,02$ (16 %) $p^* < 0,05, p^{**} > 0,05$
Лагофтальм Lagophthalmos	$0,3 \pm 0,4$ (12,5 %) $p^* > 0,05$	$0,20 \pm 0,12$ (20 %) $p^{**} > 0,05$	$0,14 \pm 0,03$ (11,4 %) $p^* < 0,05, p^{**} > 0,05$
Средняя суммарная подвижность культи, ° Average total stump mobility, °	$115,1 \pm 8,3$ $p^* < 0,05$	$148,2 \pm 3,2$ $p^{**} > 0,05$	$140,1 \pm 3,7$ $p^* < 0,05, p^{**} > 0,05$
Средняя суммарная подвижность протеза, ° Average total prosthesis mobility, °	$94,8 \pm 8,4$ $p^* < 0,05$	$116,8 \pm 2,1$ $p^{**} > 0,05$	$111,2 \pm 4,0$ $p^* < 0,05, p^{**} > 0,05$

Примечание. n — количество пациентов, p^* — достоверность различий между основной группой и группой сравнения I, p^{**} — достоверность различий между основной группой и группой сравнения II.

Note. n — number of patients, p^* — difference reliability between the main group and the comparison group I, p^{**} — between the main group and the comparison group II.



Рис. 2. Пример центрального положения орбитального имплантата на снимке КТ орбит пациента через 21 мес после эвисцерации глаза по разработанной методике с пластиковой культи имплантатом из ПТФЭ 20 мм



Рис. 4. Фотографии пациента с субатрофией глаза III степени до (А) и через 8 мес после (Б) эвисцерации глаза по новой разработанной методике

Fig. 4. Photos of patient with III-degree eye subatrophy before (A) and 8 months after (B) the eye has been eviscerated according to the newly developed technique



Рис. 3. Фотографии пациента с субатрофией глаза III степени до (А) и через 6 мес после (Б) эвисцерации глаза по новой разработанной методике

Fig. 3. Photos of a patient with III-degree eye subatrophy before (A) and 6 months after (B) the eye has been eviscerated according to the newly developed technique



Рис. 5. Западение (гипофтальм) протеза на 3–4 мм справа у пациентки через 36 мес после энуклеации глаза с пластикой культи орбитальным имплантатом

Fig. 5. Hypophthalmos of the prosthesis by 3–4 mm of the right eye of the patient 36 months after enucleation with stump plastics using orbital implant

Таблица 3. Оценка функциональных и косметических результатов у 14 пациентов группы сравнения I в различные отдаленные сроки после энуклеации с пластиковой культи

Table 3. Evaluation of functional and cosmetic results of 14 patients of comparison group I at long-term periods after enucleation with stump plastics

Пациенты Patients	Критерии оценки / Evaluation Criteria					
	западение протеза, мм prosthesis falling back, mm		западение верхнего века, мм upper eyelid falling back, mm		опущение культи stump falling	
	через 6 мес after 6 months	через 24–36 мес after 24–36 months	через 6 мес after 6 months	через 24–36 мес after 24–36 months	через 6 мес after 6 months	через 24–36 мес after 24–36 months
Пациент С / Patient C	2,5	3,5	2	3,5	Нет / No	Есть / Present
Пациент В / Patient B	2,0	2,5	2	2,5	Нет / No	Есть / Present
Пациентка О / Patient O	3	4	3	4,5	Нет / No	Есть / Present
Пациентка В / Patient B	2,5	3,5	2	3	Нет / No	Есть / Present
Пациентка Р / Patient R	2	3	2	3,5	Нет / No	Есть / Present
Пациент К / Patient K	1,5	2,5	1	2	Нет / No	Есть / Present
Пациент П / Patient P	0	1,5	1	2	Нет / No	Нет / No
Пациент К / Patient K	3	4,5	2,5	4	Нет / No	Есть / Present
Пациент А / Patient A	2,5	3,5	2	3,5	Нет / No	Есть / Present
Пациент М / Patient M	2	3	2,5	3,5	Нет / No	Есть / Present
Пациентка М / Patient M	2,5	3,5	2	3	Нет / No	Есть / Present
Пациент Я / Patient Ya	4	4,5	4	4	Нет / No	Есть / Present
Пациент С / Patient S	1	2	1	2,5	Нет / No	Есть / Present
Пациент Ф / Patient F	0	2	0	2	Нет / No	Нет / No

опорно-двигательную культи с достаточно большим объемом за счет увеличения площади склеральной капсулы дополнительно имплантированными пластинами из ПТФЭ, что в свою очередь позволяет использовать орбитальный имплантат нужного объема и создавать объемную культи со стабильным положением в орбите. Данная методика позволила повысить эффективность хирургического лечения и косметической реабилитации больных после удаления глаза после тяжелых травм с выраженными изменениями

внутренних оболочек и склеры и при небольшом ее размере. Применение предлагаемого способа расширяет показания к эвисцерации и позволяет исключить использование донорской склеры. Проведенные исследования показали, что функциональные и косметические результаты эвисцерации глазного яблока с пластикой культи значительно лучше, чем после энуклеации, по следующим параметрам: западение протеза — на 13,9 %; западение верхнего века — на 26 %; подвижность культи — на 17,9 % и подвижность протеза —

на 14,7%. В целом необходимо отметить, что разработка новых методик эвисцерации, позволяющих охватить больший диапазон клинических ситуаций, является перспективным направлением повышения эффективности хирургического лечения и качества реабилитации пациентов.

Литература/References

1. Гундорова Р.А., Нероев В.В., Кашников В.В. Травмы глаза. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Gundorova R.A., Neroev V.V., Kashnikov V.V. Eye injuries. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (in Russian)].
2. Филатова И.А., Мохаммад И.М. Способ эвисцерации глазного яблока. Патент РФ № 2016114474, опублик. 01.03.2017; бюлл. № 7. [Filatova I.A., Mohammad I.M. The technique of eyeball evisceration. RU patent # 2016114474, publ. 01.03.2017; bull. 7 (in Russian)].
3. Smith R.J., Prazeres S., Fauquier S., Malet T. Complications of two scleral flaps evisceration technique: analysis of 201 procedures. Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg. 2011 Jul-Aug; 27 (4): 227–31. doi: 10.1097/IOP.0b013e3181cfff671
4. Вериго Е.Н., Гундорова Р.А., Садовская Е.П. Сравнительная характеристика подвижности культи и протеза в зависимости от метода удаления глазного яблока. Российский офтальмологический журнал. 2012; 5 (2): 14–9. [Verigo E.N., Gundorova R.A., Sadovskaya E.P. A comparative study of the stump and prosthesis mobility depending on the technique of eye enucleation. Russian ophthalmological journal. 2012; 5 (2): 14–9 (in Russian)].
5. Mahoney R.N., Grant M.P., Iliff N.T., Merbs S.L. Exposure rate of smooth surface tunnel porous polyethylene implants after enucleation. Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg. 2014 Nov-Dec; 30 (6): 492–8. doi: 10.1097/IOP.0000000000000155
6. Филатова И.А., Мохаммад И.М., Шеметов С.А. Способ эвисцерации при субатрофии глазного яблока. Патент РФ № 2016145109; опублик. 28.08.2017, Бюлл. № 25. [Filatova I.A., Mohammad I.M., Shemetov S.A. The technique of evisceration of the eyeball with subatrophy. RU patent #2016145109, publ. 28.08.2017; bull. 25 (in Russian)].
7. Jordan D. R., Stoica B. Evisceration with implant placement posterior to posterior sclera. Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg. 2016 May-Jun; 32 (3): 178–82. doi: 10.1097/IOP.0000000000000452
8. Филатова И.А., Мохаммад И.М., Шеметов С.А. Модификация операции эвисцерации глазного яблока с использованием методики радиоволновой хирургии. Российский офтальмологический журнал. 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)].
9. 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. Голова и шея. 2017; 3: 25–32. [Filatova I.A., Mohammad I.M., Shemetov S.A., Bratov B.M. Radiowave technology in eyelid surgery and eye removal - a modern approach to surgical treatment and rehabilitation. Head and Neck. Moscow; 2017; 3: 25–32 (in Russian)].
10. Филатова И.А., Мохаммад И.М., Шеметов С.А. Способ эвисцерации глазного яблока при субатрофии. Патент РФ на изобретение № 2629245 от 17.11.2016. [Filatova I.A., Mohammad I.M., Shemetov S.A. The technique of evisceration of the eyeball with subatrophy. RU patent #2629245, 17.11.2016 (in Russian)].
11. Филатова И.А., Вериго Е.Н., Пряхина И.А., Садовская Е.П. Роль анатомо-клинических проявлений травмы в выборе метода удаления глаза. Российский офтальмологический журнал. 2014; 7 (4): 52–9. [Filatova I.A., Verigo E.N., Prjakhina I.A., Sadovskaya E.P. The role of anatomic and clinical manifestations of trauma in choosing a method of removal of the eye. Russian ophthalmological Journal. 2017; 7 (4): 52–9 (in Russian)].
12. Чеглаков Ю.А., Лясковик А.П. Формирование опорно-двигательной культи с имплантацией эластичного эксплантовкладыша при энуклеации глаза. Офтальмохирургия. 1997; 1: 62–6. [Cheglakov Yu.A., Lyaskovik A.P. Formation of the musculoskeletal stump with the implantation of an elastic implant liner during enucleation of the eye. Oftal'mokhirurgija. 1997; 1: 62–6 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: И.А. Филатова — проведение хирургических вмешательств, сбор и анализ полученных данных, написание и редактирование статьи; И.М. Мохаммад — проведение хирургических вмешательств, сбор и анализ полученных данных; С.А. Шеметов — проведение хирургических вмешательств, сбор и анализ полученных данных.

Поступила: 25.04.2019

Переработана: 21.08.2019

Принята к печати: 01.11.2019

Originally received: 25.04.2019

Final revision: 21.08.2019

Accepted: 01.11.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Ирина Анатольевна Филатова — д-р мед. наук, начальник отдела пластической хирургии и глазного протезирования

Ихаб Мохаммад Джамиль Мохаммад — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела пластической хирургии и глазного протезирования

Сергей Александрович Шеметов — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела пластической хирургии и глазного протезирования

Для контактов: Мохаммад Ихаб Мохаммад Джамиль, waheedko@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

Mokhammad Ekhab — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of plastic surgery and ocular prosthetics

Sergey A. Shemetov — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of plastic surgery and ocular prosthetics

Contact information: Mokhammad Ekhab M.D., waheedko@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-65-70>



Провоспалительные хемокины при развитии системной органоспецифической сенсibilизации у пациентов с инфекционными язвами роговицы центральной локализации

Н.В. Балацкая, И.Г. Куликова, Л.А. Ковалева, П.В. Макаров

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

Цель работы — определить содержание провоспалительных хемокинов (CXCL1/GRO- α , CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, CXCL12/SDF-1 α , CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL11/Eotaxin) в сыворотке крови при язвах роговицы (ЯР) и их взаимосвязь с клеточным иммунным ответом на антигены роговицы и увеаретинальной ткани. **Материал и методы.** Обследовано 96 пациентов в возрасте от 28 до 77 лет с ЯР и 38 практически здоровых лиц, составивших контрольную группу. Определение хемокинов проводилось методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex, США) в программе xPONENT3.1 с помощью магнитных флуоресцирующих микросфер и набора Procarta Plex (eBioscience, США). Для выявления аутоиммунного компонента использовали микромодификацию реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с экстрактами ткани роговицы и увеаретинальной ткани бычьих глаз. По результатам РТМЛ пациенты были распределены на две группы: 1-я группа — 33 сенсibilизированных пациента (34 %, положительный ответ на тканевые антигены), 2-я группа — 63 не-сенсibilизированных пациента (66 %, отрицательный ответ на тканевые антигены). **Результаты.** В группе больных по сравнению с контрольной группой повышены концентрации (в 2–10 раз) следующих хемокинов: CXCL8/IL-8, CXCL12/SDF-1 α , CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES. Показано, что развитие системного клеточного иммунного ответа на антигены тканей глаза у пациентов с центральной ЯР ассоциировалось с усилением продукции CXCL8/IL-8 ($p < 0,05$). **Заключение.** Выявленные изменения уровней хемокинов СХС- и СС-классов в крови больных характеризуют ЯР как иммунопатологический процесс, дают основание для проведения дальнейших исследований диагностической информативности представленного спектра медиаторов как биологических маркеров для прогноза ЯР и их осложнений в более широких клинических выборках.

Ключевые слова: язва роговицы; хемокины; аутосенсibilизация к антигенам роговицы; реакция торможения миграции лейкоцитов

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Балацкая Н.В., Куликова И.Г., Ковалева Л.А., Макаров П.В. Провоспалительные хемокины при развитии системной органоспецифической сенсibilизации у пациентов с инфекционными язвами роговицы центральной локализации. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 65–70.

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-65-70>

Proinflammatory chemokines in the development of systemic organ-specific sensitization in infectious corneal ulcers

Natalia V. Balatskaya, Irina G. Kulikova, Lyudmila A. Kovaleva, Pavel V. Makarov

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

Purpose. The aim is to estimate the content of proinflammatory chemokines (CXCL1/GRO- α , CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, CXCL12/SDF-1 α , CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL11/Eotaxin) in blood serum in corneal ulcers and their relationship to the cellular immune response to corneal and uveoretinal tissues. **Material and methods.** 96 patients with corneal ulcer and 38 apparently healthy subjects, who made up the control group, were examined. Chemokines were determined by multiplex analysis using xMAP technology (Luminex, USA) in the xPONENT3.1 program using magnetic fluorescent microspheres and a ProcartaPlex kit (eBioscience, USA). To identify the autoimmune component, a micromodification of the leukocyte migration inhibition reaction (MIRL) with extracts of the corneal and the uveoretinal tissue of bovine eyes were used. Based on MIRL results, the patients were divided into two groups: 1 group — sensitized patients (positive response to tissue antigens) — 33 (34 %) patients, 2 group — nonsensitized patients (negative response to tissue antigens) — 63 (66 %) patients. **Results.** The group of patients showed 2–10 times higher concentrations of the following chemokines, with respect to the control group: CXCL8/IL-8, CXCL12/SDF-1 α , CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES. Shifts of CXC-chemokines (CXCL8/IL-8, CXCL12/SDF-1 α , CXCL1/GRO- α , CXCL10/IP-10) in patients with central corneal ulcer were associated with increased systemic cellular immune response to eye tissue antigens; the most expressed dynamics was noted for chemokine CXCL8/IL8. **Conclusions.** The revealed changes in CXC- and CC-classes chemokine levels in patients' blood characterize the corneal ulcers an immunopathologic process and validate the necessity of further research into diagnostic informativeness of the presented mediator spectrum as biological markers for the prognosis of corneal ulcers and their complications in wider clinical samples. Concentration of serum CXC chemokines, and most directly CXCL8/IL-8 can serve as an additional marker for the development of a cellular immune response to eye tissue antigens in patients with a central corneal ulcer.

Keywords: corneal ulcer; chemokines; organ-specific sensitization to corneal antigens; leukocyte migration inhibition reaction

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: Balatskaya N.V., Kulikova I.G., Kovaleva L.A., Makarov P.V. Proinflammatory chemokines in the development of systemic organ-specific sensitization in infectious corneal ulcers. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 65–70 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-65-70>

Среди воспалительных заболеваний глаз наибольшие трудности в диагностике и лечении представляют язвы роговицы (ЯР). Это обстоятельство связано с недостаточностью сведений о патогенезе ЯР, в частности с неполным пониманием роли иммунологических механизмов в развитии и прогрессировании заболевания.

Традиционно считалось, что истинно иммунную природу (нарушения аутоиммунной регуляции) имеют краевые ЯР (например, язва Мурена) [1, 2]. Однако в настоящее время показано, что системный клеточный ответ на антигены тканей глаза (роговицы и/или хрусталика, увеа, сетчатки) развивается более чем у трети пациентов с центральной инфекционной ЯР и коррелирует с ее тяжестью [3–5].

Как известно, роговица является иммунологически привилегированной тканью со слабой экспрессией молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС), наличием факторов, строго регламентирующих миграцию иммунокомпетентных клеток, наличием иммуносупрессивных веществ во влаге передней камеры глаза (ВПК) [6, 7].

Действие повреждающих агентов (в частности, инфекции, травмы, в т. ч. хирургической) может привести к срыву иммунной привилегии — патологической активации сначала локальных, затем и системных иммунологических механизмов: усилению продукции клетками эпителия роговицы целого ряда медиаторов, ответственных за развитие

направленного иммунного ответа, миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, репаративные процессы и т. д. [8, 9].

Важнейшими медиаторами этих процессов являются хемоаттрактантные цитокины (хемокины, или белки-хемоаттрактанты) [10–12]. Хемокины представляют собой подсемейство небольших белковых молекул, размером 8–10 кДа, названных так за их главную функцию — направленную миграцию лейкоцитов. После связывания хемокина с соответствующим рецептором на лейкоците запускается несколько сигнальных путей, в результате которых осуществляется движение клетки по градиенту концентрации, транс-эндотелиальная миграция и далее, через соединительную ткань, в орган-мишень.

На сегодняшний день известно порядка 47 хемоаттрактантных медиаторов, которые подразделяются на 4 класса в зависимости от расположения консервативных цистеинов в белковой молекуле (СХС, СС, СХЗС, С), тем самым различаясь спектром действия на разные клетки иммунной системы (нейтрофилы, моноциты и лимфоциты и т. д.) и функциональной ролью: индуцибельные/провоспалительные и гомеостатические.

Провоспалительные хемокины помимо своей ключевой функции: активации лейкоцитов и привлечения их в очаг воспаления — проявляют ангиогенные свойства, принимают участие в регуляции гемопоэза, гипоксии, реконструкции

поврежденных стенок сосудов, обладают противомикробным действием [13]. Установлено также, что хемокины и их рецепторы играют важную роль в развитии ряда злокачественных новообразований, метастазировании, что открывает новые возможности в создании целенаправленной терапии онкологических заболеваний [14].

Получены убедительные доказательства участия хемотаксических медиаторов в патогенезе инсулиновой резистентности, метаболического синдрома, сахарного диабета II типа и тесно связанных с этой патологией таких тяжелых заболеваний, как атеросклероз, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистая недостаточность, продемонстрирована роль этих медиаторов в развитии аутоиммунных заболеваний [15, 16]. Интенсивно изучаются хемоаттрактантные белки при воспалительных заболеваниях глаз: выявлены тесные корреляционные взаимосвязи между количественным и качественным накоплением хемокинов СС-класса во ВПК и активностью воспалительного процесса при эндогенных увеитах (связанных с HLA-B27, саркоидозом, болезнью Бехчета, Фогта — Коянаги — Харады) [17, 18].

Показано значительное повышение локальной (в слезной жидкости, СЖ) продукции хемотаксических цитокинов у пациентов с аллергической офтальмопатологией. По мнению J. Shoji и соавт. [19], одновременное определение CCL17/TARC, CCL24/Eotaxin-2 и L-16 в СЖ может быть использовано в качестве панели биомаркеров для оценки острого и хронического воспаления при аллергических конъюнктивальных расстройствах.

Следует отметить, что в аспекте язвенных поражений роговицы большинство исследований хемоаттрактантов проводится в эксперименте [20], а в клинической практике затрагивает ограниченное число медиаторов. Роль СХС- и СС-классов хемокинов в развитии системной органоспецифической сенсibilизации при ЯР также остается неясной.

ЦЕЛЬ работы — определить содержание провоспалительных хемокинов (CXCL1/GRO- α , CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, CXCL12/SDF-1 α , CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL11/Eotaxin) в сыворотке крови при ЯР и их взаимосвязь с клеточным иммунным ответом на антигены роговицы и увеаретинальной ткани.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 96 пациентов в возрасте от 28 до 77 лет (44 мужчины и 52 женщины) с инфекционной ЯР центральной локализации, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз и отделе травматологии и реконструктивной хирургии ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца».

Основанием для этиологической диагностики ЯР: бактериальных первичных (БП) и вторичных (БВ), герпетических (Г) исследований — служили данные анамнеза, клинические признаки, выявленные при биомикроскопии [21, 22], результаты лабораторного анализа, включающего иммунофлюоресцентное исследование соскобов с конъюнктивы на вирус простого герпеса, а также микробиологическое обследование (микроскопия мазков с конъюнктивы, посев полученного материала на бульонную среду и среду Сабуро с последующим исследованием культур и определением возбудителя инфекции).

Согласно разработанным в отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз критериям оценки степени тяжести течения ЯР, в исследование были включены 15 больных с ЯР (БВ — 7 %, Г — 93 %) легкой степени тяжести (с инфильтратами до 3 мм в диаметре, площадью изъязвления

до 1/4 площади роговицы и глубиной изъязвления не более 1/3 толщины стромы роговицы), 35 пациентов (БП — 3 %, Г — 63 %, БВ — 34 %) — со средней степенью тяжести заболевания (с инфильтратами от 3 до 5 мм в диаметре, изъязвлением от 1/4 до 1/2 площади роговицы и глубиной не более 2/3 толщины стромы роговицы) и 46 больных с ЯР (БП — 9 %, Г — 26 %, БВ — 65 %) — с тяжелой степенью заболевания (с инфильтратами более 5 мм в диаметре, изъязвлением более 1/2 площади роговицы и глубиной до десцеметовой оболочки).

Материалом иммунологического исследования служили образцы сыворотки крови (СК) и цельная кровь: обработано 268 тест-проб от 96 пациентов и 38 практически здоровых людей (группа контроля), сопоставимых по возрасту и полу с основной группой. Периферическая кровь забиралась из локтевой вены натощак в утренние часы (с 9:00 до 10:00) при помощи вакуумных систем в пробирки Vacuette® без активатора свертывания (для получения СК) и с антикоагулянтом К3EDTA (для постановки реакции торможения миграции лейкоцитов, РТМЛ).

Определение хемоаттрактантных медиаторов проводилось методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex, США) в программе xPONENT 3.1 с помощью магнитных флуоресцирующих микросфер и набора для определения концентрации хемокинов Procarta Plex (eBioscience, Австрия). В каждой тест-пробе СК определяли CXCL8/IL-8, CCL11/Eotaxin, CXCL1/GRO- α , CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CXCL12/SDF-1 α , CCL5/RANTES.

Для выявления аутоиммунного компонента использовали РТМЛ с экстрактами ткани роговицы и увеальной оболочки, полученными из бычьих глаз, нашедшую широкое применение при обследовании больных с различными формами офтальмопатологии. В настоящей работе использовали микромодификацию РТМЛ, подробное описание которой представлено нами ранее [23].

Статистическая обработка данных выполнена в программе Statistica 10.0, SPSS 13.0 ($M \pm m$, критерий Стьюдента). Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$. Оценка диагностической значимости определения CXCL8/IL-8 в СК пациентов с ЯР при развитии органоспецифической сенсibilизации проведена при помощи ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные мультиплексного исследования хемокинов в СК у пациентов с ЯР и здоровых добровольцев представлены в таблице.

Анализ результатов показал наличие практически всего спектра изучаемых хемокинов СК как у пациентов с ЯР, так и у здоровых доноров: в 97–100 % проб выявлены 7 из 9 медиаторов: CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES, CCL11/Eotaxin, CXCL10/IP-10 и CXCL12/SDF-1 α . У 55 % больных в СК обнаруживался CXCL1/GRO- α , в отличие от доноров, у которых он встречался значительно реже, только в 11 % проб.

Характерной особенностью группы пациентов с ЯР стала обнаруженная более чем в трети (33 %) случаев системная продукция провоспалительного хемокина CXCL8/IL-8, который не определялся в тест-пробах СК здоровых доноров. Это согласуется с данными экспериментальных работ, убедительно свидетельствующих в пользу ключевой роли CXCL8/IL-8 в патогенезе некоторых типов ЯР [24].

В 2003 г. U. Spandau и соавт. [25] было показано, что в норме в интактной роговице экспрессия гена этого цитокина

Таблица. Провоспалительные хемокины в СК пациентов с центральной ЯР и группы контроля: концентрация (пг/мл), частота обнаружения в тест-пробах (%)
Table. Proinflammatory chemokines in the blood serum (BS) of patients with a central corneal ulcer and control group: concentration (pg / ml), detection rate in test samples (%)

Хемокины Chemokines	Группы Groups			
	группа контроля control group n = 38		пациенты patients n = 96	
	концентрация concentration	частота, % frequency, %	концентрация concentration	частота, % frequency, %
CXCL1/GRO- α	16,60 \pm 8,04	11	20,94 \pm 2,6	55
CXCL8/IL-8	< 2,42 (< чувств.)	0	27,30 \pm 4,98*	33
CXCL12/SDF-1 α	313,14 \pm 39,04	97	1398,8 \pm 72,6*	100
CXCL10/IP-10	23,84 \pm 3,80	100	89,996 \pm 8,200*	100
CCL2/MCP-1	135,5 \pm 3,6	100	257,7 \pm 19,4*	100
CCL3/MIP-1 α	19,58 \pm 2,90	97	14,8 \pm 1,3	100
CCL4/MIP-1 β	217,04 \pm 14,70	97	564,10 \pm 25*	100
CCL5/RANTES	120,7 \pm 23,6	100	1282,6 \pm 158,0	100
CCL11/Eotaxin	157,7 \pm 19,7	100	138,55 \pm 10,30	100

Примечание. n — количество обследуемых человек в группах; * — достоверность различий показателей в группе больных по сравнению с контролем (p < 0,05).

Note. n — the number of people examined in groups; * — reliability of differences in indicators in the group of patients compared with control (p < 0.05).

практически отсутствует; к ее инициации и дальнейшему синтезу белка CXCL8/IL-8 ведет воздействие таких стрессогенных стимулов, как воспаление, УФ-излучение [26], накопление субстанции P [27], возбудители инфекций, травма и др. [28].

Гиперпродукция хемокина CXCL8/IL-8 в тканях роговицы запускает патологический деструктивный процесс, завершаясь в дальнейшем образованием язв посредством сильной хемоаттракции нейтрофилов, ответственных непосредственно уже за разрушение ткани [24].

Как видно из таблицы, количественные показатели подавляющего большинства провоспалительных хемокинов, таких как СХС- и СС-классов основной группы, существенно отличались от таковых в контрольной группе. Так, сывороточные концентрации исследуемых медиаторов были статистически значимо выше у больных с центральной ЯР: содержание CCL2/MCP-1 и CCL4/MIP-1 β увеличивалось в 1,5–2 раза по сравнению с нормой, системная гиперпродукция отмечена для CXCL10/IP-10, CXCL12/SDF-1 α и десятикратное повышение уровня сывороточного CCL5/RANTES (p < 0,05).

Известно, что основная функция хемоаттрактантных медиаторов СХС-класса осуществляется в рамках врожденного иммунитета, заключается в привлечении нейтрофилов (лимфоцитов) в начальный период острого воспаления. Источником этих медиаторов служат эндотелиальные и эпителиальные клетки, фибробласты, нейтрофилы и моноциты; а основным стимулом к выработке хемокинов является прямое действие патогенов, распознаваемых в основном Толл-подобными рецепторами (TLRs), а также провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α , IL-18 и т.д.) [13].

В свою очередь, функциональная активность хемокинов СС-класса проявляется в более поздние сроки воспаления, охватывает широкий спектр клеток-мишеней, помимо основной мишени — моноцитов (CCL2/MCP-1), направлена на NK-лимфоциты, Т-клетки памяти и В-лимфоциты; указанный класс хемоаттрактантов называют связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунным ответом [13].

Свойства хемокинов СХС-класса, которые помимо провоспалительной активности иницируют и регулируют

ангиогенез, усиливая воспаление, описаны рядом авторов при аутоиммунных болезнях, например ревматоидном артрите [29, 30].

Наши предыдущие исследования показали, что системная аутоенсибилизация к антигенам тканей глаза развивается более чем у трети пациентов при центральной инфекционной ЯР.

С целью определения степени и характера участия исследуемых хемокинов в формировании реакций органоспецифического иммунитета при ЯР в зависимости от результатов РТМЛ были выделены две подгруппы: 1-ю подгруппу составили 33 пациента (средней — 33 % и тяжелой — 67 % степени, из них БП — 6 %, БВ — 67 %, Г — 27 %) с положительным ответом на антигены роговицы и/или увеальной оболочки (РТМЛ+); 63 больных (легкой — 24 %, средней — 38 %, тяжелой — 38 % степени, из них БП — 5 %, БВ — 33 %, Г — 62 %) с отсутствием ответа на оба антигена вошли во 2-ю подгруппу. В контрольной группе результаты реакции РТМЛ были отрицательными (рис. 1).

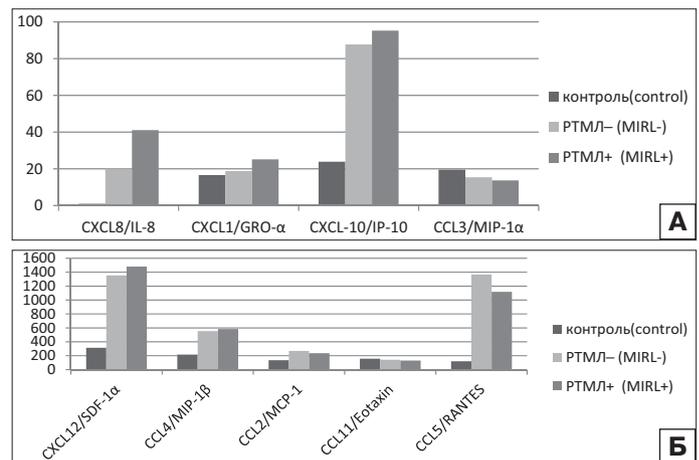


Рис. 1. Динамика концентраций провоспалительных хемокинов в СК (пг/мл) в зависимости от характера иммунного ответа (А, Б)
Fig. 1. Dynamics of concentrations of proinflammatory chemokines in serum (pg/ml) depending on the nature of the immune response (A, B)

Результаты сопоставительного анализа показали, что концентрации всех исследуемых хемокинов СХС-класса в СК больных с ЯР и выявленной органоспецифической сенсibilизацией (РТМЛ+) были выше, чем таковые у пациентов с отсутствием ответа (РТМЛ-); при этом особенностью 1-й подгруппы (РТМЛ+) стал значительный достоверный подъем уровня CXCL8/IL-8 ($p < 0,05$).

При сравнении содержания СС-хемокинов в СК пациентов исследуемых подгрупп существенных различий не обнаружено. Полученные результаты позволяют предположить, что развитие клеточного органоспецифического иммунного ответа при ЯР в большей степени может быть сопряжено с активацией хемокинов СХС-класса и особенно (согласно данным нашего статистического анализа) провоспалительного белка CXCL8/IL-8.

Цитокин CXCL8/IL-8 относится к основным медиаторам, регламентирующим клеточно-опосредованное острофазное воспаление, и является не только сильным аттрактантом для нейтрофильных гранулоцитов, но также способен к подобному действию и в отношении Т-лимфоцитов [31]. Для оценки диагностической значимости определения CXCL8/IL-8 в СК как возможного биомаркера риска возникновения органоспецифической сенсibilизации при ЯР был предпринят операционный ROC-анализ. Значение площади под рабочей характеристической кривой составило 0,680 и не показало высокой чувствительности и специфичности (рис. 2).

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что в СК пациентов с ЯР по сравнению с контрольной группой повышены концентрации практически всех исследованных провоспалительных хемокинов, среди которых наиболее высокие значения отмечены у CXCL8/IL-8, CXCL12/SDF-1 α , CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CCL4/MIP-1 β , CCL5/RANTES.

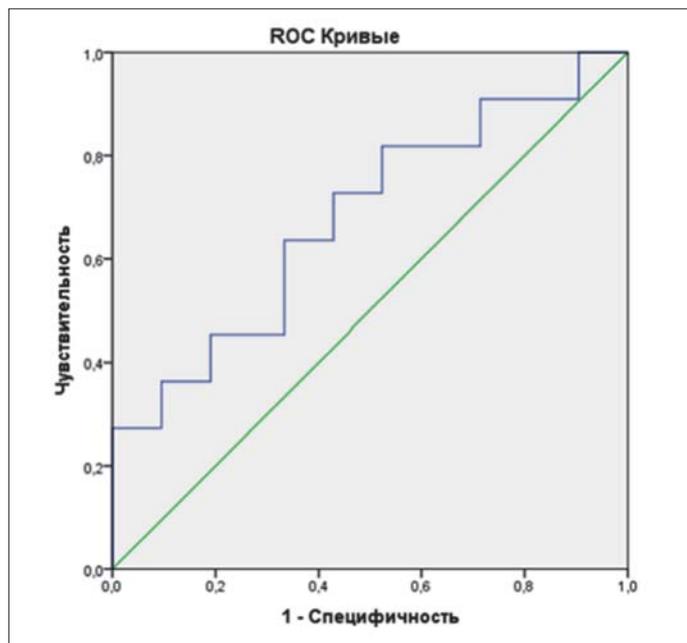


Рис. 2. Операционный анализ / операционное исследование диагностической значимости IL-8 при развитии органоспецифической сенсibilизации (площадь под ROC кривой = 0,680)

Fig. 2. Operational analysis / study of the diagnostic significance of IL-8 in the development of organ-specific sensitization (area under the ROC curve 0.680)

2. Полученные результаты указывают, что развитие клеточного органоспецифического иммунного ответа при ЯР в большей степени может ассоциироваться с системной продукцией хемокинов СХС-класса и особенно провоспалительного белка CXCL8/IL-8.

3. Качественный состав и изменения уровней хемокинов в СК пациентов характеризуют ЯР как иммунопатологический процесс, это дает основание для проведения дальнейших углубленных исследований диагностической информативности представленного ряда хемокинов СХС- и СС-классов как биологических маркеров для прогноза ЯР и ее осложнений при тестировании в более широких клинических выборках.

Литература/References

1. Pleyer U., Bergmann L., Krause A., Hartmann C. Autoimmune diseases of the peripheral cornea. Immunopathology, clinical aspects and therapy. Klin. Monbl. Augenheilkd. 1996; 208 (2): 73–81.
2. Kafkala C., Choi J., Zafirakis P., et al. Mooren ulcer: an immunopathologic study. Cornea. 2006; 25 (6): 667–73. doi: 10.1097/01.ico.0000214216.75496.7e
3. Ковалева Л.А., Слепова О.С., Куликова И.Г., Миронкова Е.А. Роль аутоиммунного компонента при центральных язвах роговицы. Российский офтальмологический журнал. 2013; 6 (2): 29–31. [Kovaleva L.A., Slepova O.S., Kulikova I.G., Mironkova E.A. The role of the autoimmune component in central corneal ulcers. Russian ophthalmological journal. 2013; 6 (2): 29–31 (in Russian)].
4. Куликова И.Г., Слепова О.С., Макаров П.В., Ковалева Л.А., Кугушева А.Э. Роль (суб)популяционного дисбаланса лимфоцитов крови в развитии системной органоспецифической сенсibilизации при воспалительной и посттравматической патологии глаз. Российский офтальмологический журнал. 2013; 6 (4): 71–5. [Kulikova I.G., Slepova O.S., Makarov P.V., Kovaleva L.A., Kugusheva A.E. The role of (sub)populational imbalance of blood lymphocytes in development of systemic organ-specific sensitization in inflammatory and posttraumatic eye diseases. Russian ophthalmological journal. 2013; 6 (4): 71–5 (in Russian)].
5. Куликова И.Г., Балацкая Н.В., Ковалева Л.А., Макаров П.В. Частота сдвигов от нормы в субпопуляционном составе крови у пациентов с центральной язвой роговицы. Медицинская иммунология. 2018; 20 (2): 263–70. https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-263-270 [Kulikova I.G., Balatskaya N.V., Kovaleva L.A., Makarov P.V. Frequency of deviations from normal values in the blood subpopulations profile in the patients with central corneal ulcer. Meditsinskaya immunologiya (Russia). 2018; 20 (2): 263–70 (in Russian). https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-2-263-270]
6. Niederkorn J.Y. Dynamic immunoregulatory processes that sustain immune privilege in the eye. In: Dartt D. A., Dana R., D'Amore P., Niederkorn J., eds. Immunology, inflammation and diseases of the eye. Amsterdam; Boston: Elsevier: Academic Press; 2011: 38–43.
7. Taylor A.W. Immunosuppressive and anti-inflammatory molecules that maintain immune privilege of the eye. In: Dartt D.A., Dana R., D'Amore P., Niederkorn J., eds. Immunology, inflammation and diseases of the eye. Amsterdam; Boston: Elsevier: Academic Press; 2011: 44–9.
8. Szliter-Berger E.A., Hazlett L.D. Corneal epithelium: response to infection. In: Dartt D.A., Dana R., D'Amore P., Niederkorn J., eds. Immunology, inflammation and diseases of the eye. Amsterdam; Boston: Elsevier: Academic Press; 2011: 79–85.
9. Архипова Л.Т., Филатова И.А. О профилактике симпатической офтальмии: энуклеация или эвисцерация? Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (4): 97–103. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-4-97-103 [Arkhipova L.T., Filatova I.A. Prevention of sympathetic ophthalmia: enucleation or evisceration? Russian ophthalmological journal. 2017; 10 (4): 97–103 (in Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-4-97-103]
10. Куликова И.Г., Слепова О.С., Денисова Е.В. и др. Цитокины во влаге передней камеры глаза и их роль в развитии системного иммунного ответа на антигены тканей глаза. Медицинская иммунология. 2015; 17 (2): 179–82. https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-2-179-182 [Kulikova I.G., Slepova O.S., Denisova E.V., et al. Cytokines in anterior eye chamber liquid: their role in development of systemic immune response to ocular tissue antigens. Meditsinskaya immunologiya (Russia). 2015; 17 (2): 179–82 (in Russian). https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-2-179-182]
11. Жебрун Д.А., Маслянский А.Л., Титов А.Г. и др. Содержание некоторых хемокинов в нормальной синовиальной жидкости. Медицинская иммунология. 2014; 16 (2): 189–94. [Zhebrun D.A., Maslyanskiy A.L., Titov A.G., et al. Angiogenic and angiostatic chemokines level in normal synovial fluid. Meditsinskaya immunologiya (Russia). 2014; 16 (2): 189–94 (in Russian)].

12. *Бибкова А.А., Сысоев К.А., Семенов А.В. и др.* Значимость определения некоторых хемокинов и их рецепторов у больных бронхиальной астмой. Медицинская иммунология. 2012; 14 (1–2): 109–18. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-1-2-109-118> [*Bibkova A.A., Sysoev K.A., Semenov A.V., et al.* Evaluation and clinical significance of chemokines and their specific receptors in patients with bronchial asthma. *Meditinskaya immunologiya* (Russia). 2012; 14 (1–2): 109–18 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-1-2-109-118>]
13. *Ярилин А.А.* Иммунология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2010. [*Yarilin A.A.* Immunology. Moscow: GEOTAR-Media; 2010 (in Russian)].
14. *Gallagher K.A., Liu Z.J., Tsuneyama K., et al.* High-level expression of chemokine CXCL166 by tumor cells correlates with a good prognosis and increased tumor infiltrating lymphocytes in colorectal cancer. *Cancer Res.* 2007 May; 67 (10): 4725–31. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-3424
15. *Hojó S., Koizumi K., Xiao M., et al.* Diabetic impairments in NO-mediated endothelial progenitor cell mobilization and homing are reversed by hyperoxia and SDF-1 alpha. *J. Clin. Invest.* 2007; 117 (5): 1249–59. doi: 10.1172/JCI29710
16. *Aukrust P., Yndestad A., Smith C., et al.* Chemokines in cardiovascular risk prediction. *Thromb. Haemost.* 2007 May; 97 (5): 748–54. PMID: 17479185
17. *Abu El-Asrar A.M., Berghmans N., Al-Obeidan S.A., et al.* The CC chemokines CCL8, CCL13 and CCL20 are local inflammatory biomarkers of HLA-B27-associated uveitis. *Acta Ophthalmol.* 2019 Feb; 97 (1): e122-128. doi: 10.1111/aos.13835
18. *Pei M., Liu X., Zhao C., et al.* Chemokine and adhesion molecule profiles in aqueous humor of clinically quiescent uveitic cataracts. *Curr. Eye Res.* 2019 Feb; 44 (2): 194–9. doi: 10.1080/02713683.2018.1532012
19. *Shoji J., Aso H., Inada N.* Clinical usefulness of simultaneous measurement of the tear levels of CCL17, CCL24, and IL-16 for the biomarkers of allergic conjunctival disorders. *Curr. Eye Res.* 2017 May; 42 (5): 677–84. doi: 10.1080/02713683.2016.1242755
20. *Azher T.N., Yin X.T., Stuart P.M.* Understanding the role of chemokines and cytokines in experimental models of herpes simplex keratitis. *J. Immunol. Res.* 2017; ID:7261980. doi: 10.1155/2017/7261980
21. *Ченцова Е.В., Веруго Е.Н., Хазамова А.И., Яни Е.В.* Современные аспекты лечения язвенных поражений роговицы. Евразийский союз ученых. 2016; 2 (23): 99–105. [*Chentsova E.V., Verigo E.N., Khazamova A.I., Yani E.V.* Modern aspects of the treatment of corneal ulcerations. *Modern aspects of treatment of cornea ulcerous lesion.* Eurasian Union of Scientists. 2016; 2 (23): 99–105 (in Russian)].
22. *Майчук Ю.Ф.* Терапевтические алгоритмы при инфекционных язвах роговицы. Вестник офтальмологии. 2000; 3: 35–7. [*Maychuk Yu.F.* Therapeutic algorithms for corneal infectious ulcers. *Vestnik oftal'mologii.* 2000; 3: 35–7 (in Russian)].
23. *Куликова И.Г., Слепова О.С., Илурдзе С.Л.* Модификация тестов, направленных на выявление аутоиммунных реакций при заболеваниях глаз. Российский офтальмологический журнал. 2013; 6 (1): 69–72. [*Kulikova I.G., Slepova O.S., Iluridze S.L.* Modification of tests aimed at identifying the autoimmune reaction in eye diseases. *Russian ophthalmological journal.* 2013; 6 (1): 69–72 (in Russian)].
24. *Oka M., Norose K., Matsushima K., Nishigori C., Herlyn M.* Overexpression of IL-8 in the cornea induces ulcer formation in the SCID mouse. *Br. J. Ophthalmol.* 2006; 90 (5): 612–5. doi: 10.1136/bjo.2005.084525
25. *Spandau U.H.M., Toksoy A., Verhaart S., et al.* High expression of chemokines Gro-α (CXCL-1) IL-8 (CXCL-8), and MCP-1 (CCL-2) in inflamed human corneas in vivo. *Arch. Ophthalmol.* 2003 Jun; 121(6): 825–31. doi: 10.1001/archoph.121.6.825
26. *Kennedy M., Kim K.H., Harten B., et al.* Ultraviolet irradiation induces the production of multiple cytokines by human corneal cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997 Nov; 38 (12): 2483–91. PMID: 9375566
27. *Tran M. T., Lausch R.N., Oakes J.E.* Substance P differentially stimulates IL-8 synthesis in human corneal epithelial cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41: 3871–7. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2162503>
28. *Oka M., Berking C., Nesbit M., et al.* Interleukin-8 overexpression is present in pyoderma gangrenosum ulcers and leads to ulcer formation in human skin xenografts. *Lab. Invest.* 2000; 80 (4): 595–604. doi: 10.1038/labinvest.3780064
29. *Kuan W.P., Tam L.S., Wong C.K., et al.* CXCL 9 and CXCL 10 as sensitive markers of disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2010 Feb; 37 (2): 257–64. doi: 10.3899/jrheum.090769
30. *Szekanecz Z., Vegvari A., Szabo Z., Koch A.* Chemokines and chemokine receptors in arthritis. *Front. Biosci. (Schol Ed).* 2010; 2: 153–67. doi: 10.2741/s53
31. *Larsen C.G., Anderson A.O., Appella E., et al.* The neutrophil-activating protein (NAP-1) is also chemotactic for T lymphocytes. *Science.* 1989 Mar; 243 (4897): 1464–6. doi: 10.1126/science.2648569

Вклад авторов в работу: Н.В. Балацкая — разработка концепции исследования, редактирование текста статьи; И.Г. Куликова — лабораторные исследования, написание статьи; Л.А. Ковалева — сбор и анализ клинического материала; П.В. Макаров — предоставление базы для сбора клинического материала и его анализ.

Поступила: 05.06.2019
 Переработана: 17.09.2019
 Принята к печати: 23.09.2019

Originally received: 05.06.2019
 Final revision: 17.09.2019
 Accepted: 23.09.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Наталья Владимировна Балацкая — канд. биол. наук, начальник отдела иммунологии и вирусологии

Ирина Геннадьевна Куликова — старший научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии

Людмила Анатольевна Ковалева — научный сотрудник отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз

Павел Васильевич Макаров — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела травматологии

Для контактов: Ирина Геннадьевна Куликова, ig-kulikova@yandex.ru

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

Natalia V. Balatskaya — Cand. of Biol. Sci., head of the department of immunology and virology

Irina G. Kulikova — Senior researcher, department of immunology and virology

Lyudmila A. Kovaleva — Researcher, department of infectious and allergic eye diseases

Pavel V. Makarov — Dr. of Med. Sci., leading researcher, department of traumatology

Contact information: Irina G. Kulikova, ig-kulikova@yandex.ru

Оценка схем консервативного лечения бактериальных язв роговицы с применением глюкокортикостероидного препарата в эксперименте

В.В. Нероев, Е.В. Яни, В.А. Голикова, В.В. Позднякова

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

Цель работы — оценить в эксперименте эффективность схем консервативного лечения бактериальных язв роговицы с применением глюкокортикостероидного препарата. **Материал и методы.** Материалом исследования служили 40 кроликов (40 глаз). Использовалась разработанная модель бактериальной язвы роговицы. Кролики разделены на 4 группы по 10 особей (по 10 глаз). В 1-й группе проводилось местное антибактериальное лечение. Во 2-й и 3-й группах к антибактериальному лечению добавлены инъекции 0,1 % раствора дексаметазона 0,2–0,3 мл 1 раз в сутки (парабульбарно и системно, соответственно). В 4-й (контрольной) группе после моделирования язвы роговицы проводили клиническое наблюдение без лечения. Клиническую картину, динамику течения заболевания оценивали с помощью биомикроскопии, флуоресцеиновой пробы, фоторегистрации и оптической когерентной томографии переднего отдела глаза (ОКТ ПОГ, Visante OCT, модель 1000, Carl Zeiss, Германия). Для анализа воспалительных изменений и помутнения роговицы разработана количественная система оценки в баллах. **Результаты.** Исход в виде помутнения роговицы наступил в 1-й группе кроликов на 14-е сутки от начала лечения, во 2-й группе — на 9-е сутки, в 3-й группе — на 9-е сутки, в 4-й группе на 14-е сутки оставался язвенный дефект. Через 7 дней отмечено достоверное уменьшение толщины роговицы в зоне изъязвления в 1-й группе — на $148,2 \pm 32,6$ нм, во 2-й группе — на $363,3 \pm 82,0$ нм, в 3-й группе — на $362,8 \pm 81,2$ нм, в 4-й группе — на $135,9 \pm 40,0$ нм. Во 2-й и 3-й группах в 90 % случаев формировалось помутнение легкой степени без васкуляризации, в остальных случаях наблюдалось грубое или средней степени помутнение с васкуляризацией. **Заключение.** Схемы лечения бактериальных язв роговицы кроликов с использованием глюкокортикостероидного препарата Дексаметазон позволяют сократить сроки выздоровления в сравнении со схемой только антибактериального лечения за счет быстрого уменьшения общей воспалительной реакции и диаметра язвенного дефекта, значительного снижения отека и инфильтрации роговицы, подтвержденного данными ОКТ ПОГ, а также позволяют получить помутнение более легкой степени в исходе, избежать васкуляризации роговицы.

Ключевые слова: бактериальная язва роговицы; кортикостероидные препараты; эксперимент

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Яни Е.В., Голикова В.А., Позднякова В.В. Оценка схем консервативного лечения бактериальных язв роговицы с применением глюкокортикостероидного препарата в эксперименте. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 71–7.

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-71-77>

Experimental evaluation of bacterial corneal ulcer treatment plans using glucocorticosteroid

Vladimir V. Neroev, Elena V. Yani, Viktorija A. Golikova, Viktorija V. Pozdnyakova

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

viktorydeva@gmail.com

Purpose: to experimentally evaluate treatment plans for bacterial corneal ulcers involving corticosteroid. **Material and methods.** We used a previously developed model of bacterial corneal ulcer. 40 rabbits (40 eyes) were divided into 4 groups of 10 rabbits (10 eyes) each. Group 1 received topical antibacterial treatment. Groups 2 and 3 additionally received 0.2–0.3 ml injections of 0.1 % Dexamethasone solution once a day (parabulbar and systemic, respectively). Group 4 (control) was clinically observed after corneal ulcer modeling, with no treatment given. The clinical picture and the dynamics of the course of the disease were assessed by biomicroscopy, a fluorescein test, photoregistration and optical coherence tomography of the anterior eye zone (Visante OCT model 1000, Carl Zeiss, Germany). To analyze inflammatory changes and corneal opacities, a quantitative scoring system has been developed. **Results.** Corneal opacities emerged in the 1st group of rabbits on the 14th day from treatment start: in groups 2 and 3, the 9th day. In group 4, the ulcerous defect remained by day 14. In group 1, a statistically significant thinning of the cornea (by 148.2 ± 32.6 nm) was noted in the ulceration zone after 7 days. The same effect was noted in group 2 (by 363.3 ± 82.0 nm), in the 3rd group 3 (by 362.8 ± 81.2 nm), and in group 4 (by 135.9 ± 40.0 nm). In 90 % of cases in groups 2 and 3, mild corneal opacities without vascularization were formed. In other cases, corneal opacities of high or moderate degree with vascularization were observed. **Conclusion.** Treatment of bacterial ulcers of rabbit corneas with dexamethasone glucocorticosteroid drug reduces the recovery time as compared to the results achieved through antibacterial treatment alone, as it brings about a rapid drop in the overall inflammatory response and diameter of the ulcer, significant reduction of the edema and infiltration of the cornea, confirmed by AS-OCT. Additionally, such treatment ensures milder corneal opacity and helps avoid corneal vascularization.

Keywords: bacterial corneal ulcer; corticosteroid therapy; experiment

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: Neroev V.V., Yani E.V., Golikova V.A., Pozdnyakova V.V. Experimental evaluation of bacterial corneal ulcer treatment plans using glucocorticosteroid. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 71–77 (In Russian).

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-71-77>

Язвенные поражения составляют от 47 до 70 % всех заболеваний роговицы [1]. По данным литературы, язвы роговицы в 23–25 % случаев осложнены токсико-аллергическими реакциями, гипопионом, десцеметоцеле, угрозой перфорации роговицы, в 17 % заканчиваются энуклеацией.

Проблема эффективного лечения бактериальных язв роговицы и регенерации роговичной ткани остается актуальной, несмотря на большой арсенал лекарственных препаратов, как в России, так и за рубежом [2]. С учетом этиологии в консервативном лечении бактериальных язв роговицы основное место занимает антибактериальная терапия. Однако, согласно современным позициям патогенеза, течение воспалительного процесса любой локализации усугубляется нарушением функций иммунной системы, снижая эффективность этиотропной терапии. В литературе также давно обсуждается применение кортикостероидов в лечении бактериального кератита [3–5]. Сторонники использования кортикостероидов утверждают, что они улучшают результаты лечения за счет уменьшения воспаления, рубцевания, неоваскуляризации и стромального расплавления [6–8]. По мнению других авторов, кортикостероиды замедляют эпителиальное заживление и могут даже ухудшить течение инфекционного процесса [9–12].

Анализ литературы по применению стероидов для лечения бактериального кератита выявил 4 рандомизированных контролируемых исследования, оценивающих местное применение стероидов [13]. Из них 3 небольших исследования не обнаружили четких различий в результатах лечения с применением схем антибактериальной терапии и терапии с использованием кортикостероида, однако следует отметить, что эти исследования имели малый размер выборки (от 30 до 42 пациентов) [14–16]. В четвертом и крупнейшем на сегодняшний день клиническом исследовании роли кортикостероидов в лечении бактериальных язв — SCUT проводилось сравнение с плацебо и было выявлено, что кортикостероиды давали лучший результат при центральных локализациях язв роговицы и глубоких язвах роговицы [17].

Учитывая вышесказанное, можно утверждать, что на данный момент мы имеем недостаточное количество убе-

дительных данных для использования стероидов в лечении бактериальных язв роговицы. Отсутствуют четкие схемы лечения язв роговицы, включающие кортикостероидную терапию, что дает основание для поиска и разработки новых алгоритмов их лечения.

ЦЕЛЬ работы — оценить в эксперименте схемы консервативного лечения бактериальных язв роговицы с применением глюкокортикостероидного препарата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом исследования служили 40 кроликов (40 глаз) породы шиншилла весом до 3 кг. Каждому кролику была смоделирована бактериальная язва роговицы на одном глазу, второй глаз оставался интактным. Мы применяли разработанную в отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз НМИЦ ГБ им. Гельмгольца модель бактериальной язвы роговицы, прототипом которой являлась предложенная ранее модель бактериального кератита [18].

В эксперименте использовался штамм *Staphylococcus aureus*. Экспериментальным животным под предварительной эпibuльбарной анестезией (инстилляцией в конъюнктивальную полость проксиметакаина 0,5 %) на одном глазу в оптической зоне выполняли послойную трепанацию роговицы трепаном диаметром 5 мм до 1/4 толщины стромы, с 9 до 3 ч и с 3 до 9 ч роговицу отсепааровывали. В образовавшиеся карманы вносили по 2 стандартные петли чистой стафилококковой культуры. Через 24 ч развивалась классическая клиническая картина бактериальной язвы роговицы. Лечение начинали через 24 ч.

Кролики были разделены на 4 группы по 10 особей (по 10 глаз). В связи с отсутствием достоверных данных по применению глюкокортикостероидов в лечении бактериальных язв роговицы для эксперимента были выбраны общепризнанные и наиболее безопасные при повреждении роговицы, по нашему мнению, методы их введения. В 3 группах проводилось одинаковое местное антибактериальное лечение — 4 раза в сутки антибиотик из группы аминогликозидов в каплях Тобрамицин 0,3 % и 4 раза в сутки антибиотик из группы фторхинолонов в виде мази

Таблица 1. Шкала оценки воспалительных изменений переднего отдела
Table 1. Scale assessment of inflammatory eye changes

Симптом Symptom	Оценка Evaluation
Раздражение глаза: отек век, инъекция, отделяемое Eye irritation: eyelids edema, injection, discharge	0 — нет, нет отделяемого 1 — легкой степени, нет отделяемого 2 — средней степени, скудное отделяемое 3 — ярко выражено, есть отделяемое 0 — no discharge 1 — low degree, no discharge 2 — mild degree, scanty discharge 3 — pronounced, significant discharge
Увеальные явления Uveal signs	0 — нет 1 — опалесценция (клетки во влаге ПК) 2 — фибрин в ПК и/или отек радужки 3 — гипопион в ПК, выраженная отечность радужки 0 — absent 1 — opalescence (cells in the anterior chamber humor) 2 — fibrin in anterior chamber and/or iris edema 3 — hypopyon in anterior chamber, pronounced iris edema
Диаметр язвенного дефекта, мм Diameter of ulcer defect, mm	0 — нет 0 — absent 1 — 1 2 — 2 3 — 3 4 — 4 5 — 5
Максимальный суммарный балл = 11 Maximal total score = 11	

Таблица 2. Шкала оценки интенсивности помутнения роговицы в исходе
Table 2. Scale for assessing the intensity of corneal opacity in the outcome

Симптом Symptom	Оценка Evaluation
Интенсивность помутнения роговицы в исходе, степень васкуляризации в исходе The intensity of outcome opacity and vascularization	0 — незначительное, отсутствие сосудов 1 — легкой степени, отсутствие сосудов 2 — средней степени выраженности, сосуды до 3 мм от лимба 3 — грубое помутнение, сосуды до 5 мм от лимба 0 — not significant, no vessels 1 — low degree, no vessels 2 — mild degree, vessels from limbus, 3 mm 3 — pronounced opacity, vessels from limbus, 5 mm

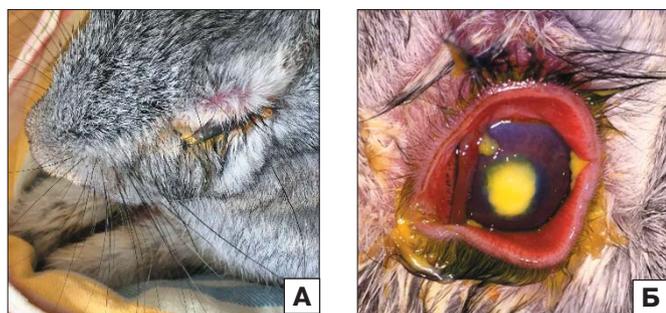


Рис. 1. Бактериальная язва роговицы через 24 ч после моделирования (А, Б)
Fig. 1. Bacterial corneal ulcer 24 hours after modeling (A, B)

Офлоксацин 3 мг/г. В 1-й группе проводилось только местное антибактериальное лечение. Во 2-й группе к местному антибактериальному лечению были добавлены парабульбарные инъекции раствора дексаметазона 0,1 % — 0,2 мл 1 раз в сутки. В 3-й группе к местному антибактериальному лечению до-

бавлены инъекции раствора дексаметазона 0,1 % — 0,3 мл в холку 1 раз в сутки. В 4-й (контрольной) группе после моделирования язвы роговицы проводили клиническое наблюдение без лечения и каких-либо вмешательств.

Клиническую картину и динамику течения заболевания оценивали с помощью биомикроскопии, флуоресцеиновой пробы, фоторегистрации переднего отдела глаза, оптической когерентной томографии переднего отдела глаза (ОКТ ПОГ, Visante OCT модель 1000, Carl Zeiss, Германия). Для оценки воспалительных изменений нами была разработана количественная система в баллах. Суммирование баллов использовалось для общей оценки воспалительного процесса в переднем отделе (табл. 1). В ходе наблюдения отдельно оценивали язвенный дефект. Интенсивность помутнения роговицы, а также степень ее васкуляризации в исходе оценивали по шкале в баллах (табл. 2). Осмотр проводили ежедневно, балльную оценку состояния глаза проводили на 1, 2, 3, 5, 7, 9, 11 и 14-е сутки лечения.

Морфоструктурную оценку и оценку безопасности применения лекарственных препаратов проводили путем патогистологического изучения структур глазного яблока.

Таблица 3. Динамика изменений диаметра язвенного дефекта в эксперименте, $M \pm m$

Table 3. The dynamics of changes in the diameter of the ulcer in the experiment, $M \pm m$

Сутки лечения Days	Балл оценки диаметра язвенного дефекта Corneal ulcer score			
	группа group			
	1-я n = 10	2-я n = 10	3-я n = 10	4-я n = 10
1-е	4,8 ± 0,4	4,8 ± 0,4	4,6 ± 0,5	4,8 ± 0,4
2-е	4,7 ± 0,4	4,0 ± 0,0	4,0 ± 0,0	4,7 ± 0,4
3-и	4,3 ± 0,6	3,5 ± 0,5	3,2 ± 0,6	4,4 ± 0,6
5-е	3,8 ± 0,4	1,8 ± 0,4	1,8 ± 0,4	3,9 ± 0,3
7-е	2,8 ± 0,4	0,5 ± 0,7	0,2 ± 0,4	2,6 ± 0,5
9-е	1,9 ± 0,3	0	0	2,1 ± 0,3
11-е	0,9 ± 0,3	0	0	1,5 ± 0,5
14-е	0	0	0	1,3 ± 0,4

Примечание. n — количество глаз.

Note. n — number of eyes.

Таблица 4. Динамика воспалительного процесса в эксперименте, $M \pm m$

Table 4. The dynamics of the inflammatory process in the experiment, $M \pm m$

Сутки лечения Days	Суммарный балл оценки воспалительного процесса в переднем отделе глаза The total score of inflammatory process in the anterior segment of the eye			
	группа group			
	1-я n = 10	2-я n = 10	3-я n = 10	4-я n = 10
1-е	10,1 ± 0,7	10,1 ± 0,7	9,5 ± 0,5	10,0 ± 1,0
2-е	9,7 ± 0,9	8,0 ± 1,2*	7,9 ± 0,9*	10,1 ± 0,9
3-и	8,9 ± 1,1*	6,5 ± 0,9*	5,8 ± 1,0*	9,2 ± 1,2*
5-е	8,1 ± 0,7*	3,5 ± 0,5*	2,9 ± 1,1*	8,2 ± 0,7*
7-е	6,0 ± 0,4*	1,1 ± 0,8*	0,7 ± 0,8*	6,0 ± 0,8*
9-е	3,7 ± 0,4*	0	0	4,0 ± 0,6*
11-е	1,0 ± 0,6*	0	0	2,2 ± 0,7*
14-е	0	0	0	1,6 ± 0,6*

Примечание. * — $p < 0,05$ (сравнение по U-критерию Mann — Whitney), n — количество глаз.

Note. * — $p < 0,05$ (according Mann — Whitney U-criterion), n — number of eyes.

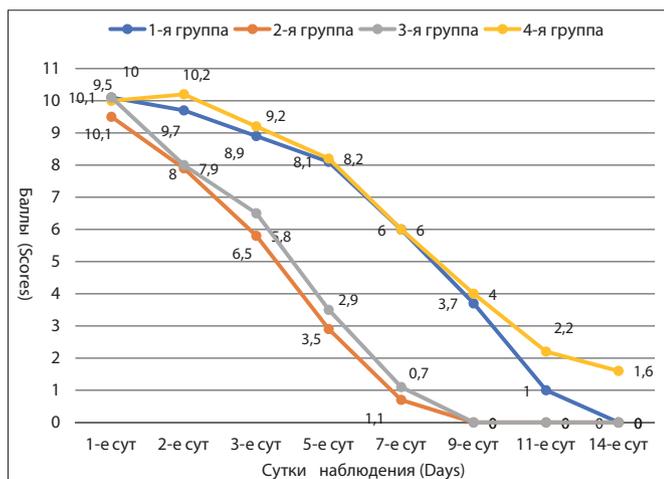


Рис. 2. Динамика воспалительного процесса в эксперименте
Fig. 2. The dynamics of the inflammatory process in experiment

Таблица 5. Оценка язвенного дефекта по ОКТ-ПОГ, $M \pm m$
Table 5. Evaluation of corneal ulcer by AS-OCT, $M \pm m$

Сутки лечения Days	Толщина роговицы в зоне изъязвления The thickness of the cornea in the ulceration zone			
	группа group			
	1-я n = 10*	2-я n = 10*	3-я n = 10*	4-я n = 10*
1-е	920,6 ± 33,1	895,1 ± 11,5	894,6 ± 14,9	913,8 ± 31,9
7-е	772,4 ± 9,7	531,8 ± 93,0	531,8 ± 92,7	777,9 ± 18,3
14-е	562,2 ± 39,1	455,9 ± 30,1	456,6 ± 30,2	615,0 ± 135,9

Примечание. * — $p < 0,05$ (сравнение по U-критерию Mann — Whitney), n — количество глаз.

Note. * — $p < 0,05$ (according Mann — Whitney U-criterion), n — number of eyes.

Результаты гистологического исследования находятся в стадии обработки и будут опубликованы позже.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Через 24 ч после моделирования у всех экспериментальных животных объективно определялись признаки бактериальной язвы роговицы (рис. 1). При клиническом осмотре веки были сомкнуты, наблюдался их выраженный отек, гиперемия, гнойное отделяемое на веках. При открытии глазной щели наблюдалась инъекция конъюнктивы, отек роговицы, в оптической зоне — язвенный дефект с интенсивным прокрашиванием флюоресцеином и максимальным диаметром 5 мм с инфильтрированными краями, рыхлым дном. Передняя камера была средней глубины. В 43 % случаев наблюдался гипопион и выраженная отечность радужки, в 50 % — фибрин в передней камере с умеренным отеком радужки.

В 77 % случаев раздражение глаз было ярко выраженным, наблюдалось значительное гнойное отделяемое, которое оценивалось в 3 балла (см. табл. 1).

Оценка течения воспалительного процесса. Биомикроскопию, флюоресцеиновую пробу, фоторегистрацию переднего отдела глаза производили на 1, 2, 3, 5, 7, 9, 11 и 14-е сутки лечения для более тщательного отслеживания динамики состояния глаз. Оценка изменений проводили согласно шкале оценки воспалительных изменений (см. табл. 1). Суммарный балл использовался для общей оценки воспалительного процесса в переднем отделе глаза, в том числе и оценки диаметра язвенного дефекта, и отражал динамику течения заболевания. Следует отметить, что выздоровлением мы считали полное исчезновение симптомов воспаления — 0 баллов. Данные, отражающие динамику общего воспалительного процесса в переднем отделе глаза и динамику размера язвенного дефекта роговицы кроликов, представлены в таблицах 3, 4 и на рисунке 2.

Приведенные в таблице 3 данные свидетельствуют о достоверном уменьшении диаметра язвенного дефекта, начиная с 3-х суток, во всех группах ($p < 0,05$, сравнение по U-критерию Mann — Whitney). Средний балл оценки диаметра язвенного дефекта на 9-е сутки в 1-й группе — $1,9 \pm 0,3$, во 2-й и 3-й группе — 0, в 4-й группе — $2,1 \pm 0,3$, что свидетельствует о более ранней эпителизации язвенного дефекта во 2-й и 3-й группах экспериментального лечения с применением глюкокортикостероидного препарата.

Приведенные в таблице 4 данные свидетельствуют о достоверном снижении общей воспалительной реакции в переднем отделе глаза в 1-й группе, начиная с 3-х суток, во 2-й и 3-й группах — со 2-х суток, в 4-й группе — с 3-х суток ($p < 0,05$). Суммарный балл оценки воспали-

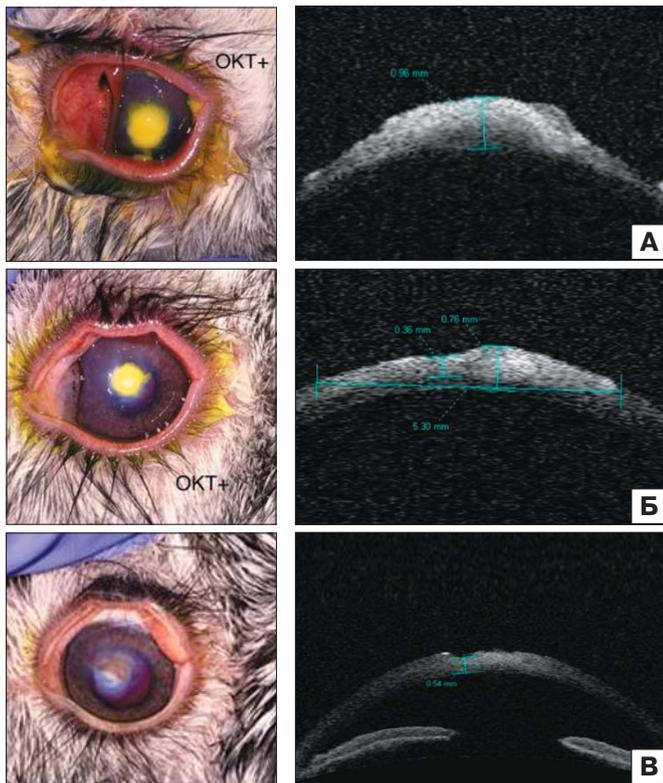


Рис. 3. Сравнение данных клинической картины и ОКТ ПОГ в 1-й группе: 24 ч после моделирования язвы роговицы (А), на 7-е (Б) и 14-е (В) сутки лечения
Fig. 3. Comparison of the clinical picture and AS-OCT in group 1: 24 hours after modeling the corneal ulcer (A), 7 days of treatment (B) and 14 days of treatment (B)

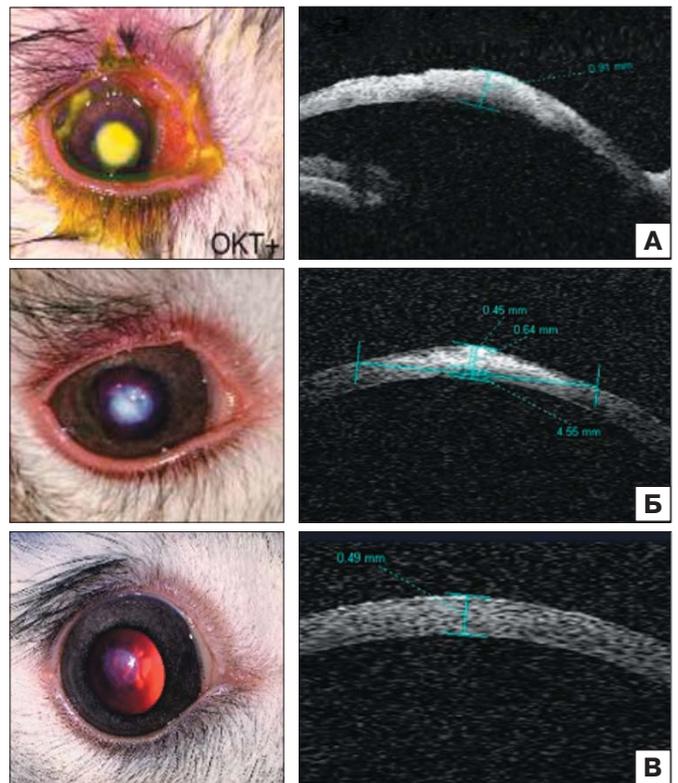


Рис. 4. Сравнение данных клинической картины и ОКТ ПОГ во 2-й группе: 24 ч после моделирования язвы роговицы (А), на 7-е (Б) и 14-е (В) сутки лечения
Fig. 4. Comparison of the clinical picture and AS-OCT in group 2: 24 hours after modeling the corneal ulcer (A), 7 days of treatment (B) and 14 days of treatment (B)

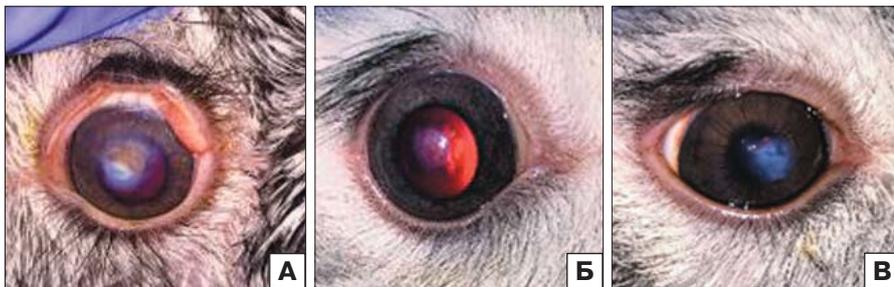


Рис. 5. Помутнения в исходе. А — грубое помутнение на 14-е сутки в 1-й группе; Б — помутнение легкой степени на 9-е сутки во 2-й группе; В — незначительное помутнение на 9-е сутки в 3-й группе
Fig. 5. Opacities in the outcome. А — gross turbidity on the 14th day in group 1; Б — mild opacity on the 9th day in group 2; В — insignificant opacity on the 9th day in group 3

тельных изменений переднего отдела глаза на 9-е сутки в 1-й группе — $3,7 \pm 0,4$ балла, во 2-й и 3-й группах — 0 баллов, в 4-й группе — $4,0 \pm 0,6$ балла, что свидетельствует о большей эффективности лечения с применением глюкокортикостероидного препарата во 2-й и 3-й экспериментальных группах (см. рис. 2).

В 1-й группе выздоровление с исходом в виде помутнения роговицы наступало в 100 % случаев на 14-е сутки от начала лечения, в 20 % — на 11-е сутки. Во 2-й группе выздоровление с исходом в виде помутнения роговицы наступало в 100 % случаев на 9-е сутки от начала лечения, в 30 % — на 7-е сутки. В 3-й группе выздоровление с исходом в виде помутнения роговицы наступало в 100 % случаев на 9-е сутки от начала лечения, в 50 % — на 7-е сутки. В 4-й группе (контрольной) раздражение глаз отсутствовало на 14-е сутки только в 40 % случаев, исчезновения увеальных явлений наступало в 80 % случаев, исчезновения язвенного дефекта не наступало.

Оценка язвенного дефекта по ОКТ ПОГ. Бесконтактным и неинвазивным методом ОКТ ПОГ проводили оценку язвенного процесса роговицы у кроликов, определяли толщину

роговицы в зоне изъязвления через 24 ч после моделирования язвы роговицы, на 7-е сутки лечения и на 14-е сутки лечения (табл. 5, рис. 3, 4).

Отмечалось достоверное уменьшение толщины роговицы в зоне изъязвления за счет снижения отека и инфильтрации в 1-й группе через 7 дней на $148,2 \pm 32,6$ нм, через 14 дней — на $210,2 \pm 37,8$ нм; во 2-й группе через 7 дней на $363,3 \pm 82,0$ нм, через 14 дней — на $75,9 \pm 67,2$ нм; в 3-й группе через 7 дней на $362,8 \pm 81,2$ нм, через 14 дней — на $75,2 \pm 67,0$ нм; в 4-й группе через 7 дней на $135,9 \pm 40,0$ нм, через 14 дней — на $162,9 \pm 39,6$ нм. Это позволяет заключить, что по данным ОКТ ПОГ во 2-й и 3-й группах лечения язвы роговицы с применением глюкокортикостероидного препарата получены лучшие результаты уже через 7 дней.

Оценка интенсивности помутнения роговицы в исходе. Оценку полученных в ходе эксперимента данных о степени помутнения и васкуляризации роговицы в исходе проводили согласно балльной шкале (см. табл. 2) В 1-й группе в 70 % формировалось грубое помутнение с васкуляризацией, в

30 % — помутнение средней степени выраженности с васкуляризацией. Во 2-й и 3-й группах в 10 % формировалось незначительное помутнение, а в 90 % — помутнение легкой степени, васкуляризации ни в одном случае не наблюдалось (рис. 5). В 4-й группе формировалось грубое помутнение в 100 % случаев с васкуляризацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выздоровление с исходом в виде помутнения роговицы наступало в 100 % случаев в 1-й группе на 14-е сутки от начала лечения, во 2-й группе — на 9-е сутки, в 3-й группе — на 9-е сутки. В 4-й группе отмечалось значительное уменьшение общей воспалительной реакции, но выздоровление не наступало. Средний суммарный балл оценки воспалительных изменений переднего отдела глаза на 9-е сутки в 1-й группе — $3,7 \pm 0,4$ балла, во 2-й и 3-й группах — 0 баллов, в 4-й группе — $4,0 \pm 0,6$ балла; средний балл оценки диаметра язвенного дефекта на 9-е сутки в 1-й группе — $1,9 \pm 0,3$ балла, во 2-й и 3-й группе — 0 баллов, в 4-й группе — $2,1 \pm 0,3$ балла, что свидетельствует об эффективности проводимого лечения во 2-й и 3-й экспериментальных группах, где использовался глюкокортикостероидный препарат. Отмечалось статистически достоверное уменьшение толщины роговицы в зоне изъязвления за счет снижения отека и инфильтрации в среднем в 1-й группе через 7 дней на $148,2 \pm 32,6$ нм, во 2-й группе — на $363,3 \pm 82,0$ нм, в 3-й группе — на $362,8 \pm 81,2$ нм, в 4-й группе — на $135,9 \pm 40,0$ нм; через 14 дней в 1-й группе — на $210,2 \pm 37,8$ нм, во 2-й группе — на $75,9 \pm 67,2$ нм, в 3-й группе — на $75,2 \pm 67,0$ нм, в 4-й группе — на $162,9 \pm 39,6$ нм. Это позволяет заключить, что 2-я и 3-я группы экспериментального лечения с применением глюкокортикостероидного препарата дают лучшие результаты в лечении экспериментальной язвы роговицы через 7 дней лечения. Только во 2-й и 3-й группах в 90 % формировалось помутнение легкой степени без васкуляризации, в остальных случаях наблюдалось грубое или средней степени помутнение с васкуляризацией. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о том, что лучшие результаты в лечении экспериментальной язвы роговицы были получены во 2-й группе с применением парабульбарных инъекций раствора дексаметазона 0,1 % — 0,2 мл 1 раз в сутки и в 3-й группе с применением инъекций раствора дексаметазона 0,1 % — 0,3 мл в холку 1 раз в сутки. Схемы лечения с использованием глюкокортикостероидного препарата Дексаметазон позволяют сократить сроки выздоровления в сравнении со схемами только антибактериального лечения язвы роговицы у кроликов за счет более быстрого уменьшения общей воспалительной реакции и диаметра язвенного дефекта, значительного снижения отека и инфильтрации роговицы, подтвержденного данными ОКТ ПОГ, а также позволяют получить помутнение более легкой степени в исходе, избежать васкуляризации роговицы, что важно в отношении прогноза по зрению. В данном эксперименте течение язвенного бактериального процесса роговицы у кроликов было оценено клинически и инструментально. Результаты гистологического исследования находятся в обработке и будут представлены в следующей статье.

Литература/References

1. Каспарова Е.А. Гнойные язвы роговицы: этиология, патогенез, классификация Вестник офтальмологии. 2015; 131 (5): 87–97.

- [Kasparova E.A. Purulent corneal ulcers: etiology, pathogenesis, classification. Vestnik Oftal'mologii. 2015 Sep-Oct; 131 (5): 87–97 (in Russian)].
2. Leibovitch I., Lai T.F., Senarath L., Hsuan J., Selva D. Infectious keratitis in South Australia: emerging resistance to cephazolin. Eur. J. Ophthalmol. 2005; Jan-Feb; 15 (1): 23–6.
 3. Acharya N.R., Srinivasan M., Mascarenhas J., et al. The steroid controversy in bacterial keratitis. Arch. Ophthalmol. 2009 Sep; 127 (9): 10.1001/archophthalmol.2009.221. doi:10.1001/archophthalmol.2009.221
 4. Cohen E.J. The case against the use of steroids in the treatment of bacterial keratitis. Arch. Ophthalmol. 2009 Jan; 127 (1): 103–4. doi: 10.1001/archophthalmol.2008.503
 5. Hindman H.B., Patel S.B., Jun A.S. Rationale for adjunctive topical corticosteroids in bacterial keratitis. Arch. Ophthalmol. 2009; 127: 97–102. doi: 10.1001/archophthalmol.2008.504
 6. Den S., Sotozono C., Kinoshita S., Ikeda T. Efficacy of early systemic betamethasone or cyclosporin A after corneal alkali injury via inflammatory cytokine reduction. Acta Ophthalmol. Scand. 2004; 82: 195–9.
 7. Yi K., Chung T.Y., Hyon J.Y., et al. Combined treatment with antioxidants and immunosuppressants on cytokine release by human peripheral blood mononuclear cells — chemically injured keratocyte reaction. Mol. Vis. 2011; 17: 2665–71. PMID:22065919
 8. Williams R.N., Paterson C.A. The influence of topical corticosteroid therapy upon polymorphonuclear leukocyte distribution, vascular integrity and ascorbate levels in endotoxin-induced inflammation of the rabbit eye. Exp. Eye Res. 1987 Feb; 44 (2): 191–8. doi:10.1016/s0014-4835(87)80003-9
 9. Chung J.H., Kang Y.G., Kim H.J. Effect of 0.1% dexamethasone on epithelial healing in experimental corneal alkali wounds: morphological changes during the repair process. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1998; 236: 537–45. doi:10.1007/s004170050118
 10. Tomas-Barberan S., Fagerholm P. Influence of topical treatment on epithelial wound healing and pain in the early postoperative period following photorefractive keratectomy. Acta Ophthalmol. Scand. 1999; 77: 135–8. doi:10.1034/j.1600-0420.1999.770203.x
 11. Gritz D.C., Kwitko S., Trousdale M.D., Gonzalez V.H., McDonnell P.J. Recurrence of microbial keratitis concomitant with anti-inflammatory treatment in an animal model. Cornea. 1992; 11: 404–8. doi: 10.1097/00003226-199209000-00008
 12. Gritz D.C., Lee T.Y., Kwitko S., McDonnell P.J. Topical anti-inflammatory agents in an animal model of microbial keratitis. Arch. Ophthalmol. 1990; 108: 1001–5. doi:10.1001/archophth.1990.01070090103049
 13. Herretes S., Wang X., Reyes J.M. Topical corticosteroids as adjunctive therapy for bacterial keratitis. Cochrane Database Syst. Rev. 2014 Oct. doi: 10.1002/14651858.CD005430.pub3
 14. Blair J., Hodge W., Al-Ghamdi S., et al. Comparison of antibiotic-only and antibiotic-steroid combination treatment in corneal ulcer patients: double-blinded randomized clinical trial. Can. J. Ophthalmol. 2011; 46: 40–5. doi: 10.3129/i10-054
 15. Carmichael T.R., Gelfand Y., Welsh N.H. Topical steroids in the treatment of central and paracentral corneal ulcers. Br. J. Ophthalmol. 1990; 74: 528–31. doi:10.1136/bjo.74.9.528
 16. Srinivasan M., Lalitha P., Mahalakshmi R., et al. Corticosteroids for bacterial corneal ulcers. Br. J. Ophthalmol. 2009; 93: 198–202. doi:10.1136/bjo.2008.147298
 17. Srinivasan M., Mascarenhas J., Rajaraman R., et al. Corticosteroids for bacterial keratitis: the Steroids for Corneal Ulcers Trial (SCUT). Arch. Ophthalmol. 2012; 130: 143–50. doi:10.1001/archophthalmol.2011.315
 18. Бикбов М.М., Никитин Н.А., Суркова В.К., Зайнуллина Н.Б. Способ моделирования бактериального кератита. Патент РФ на изобретение № 248084. [Bikbov M.M., Nikitin N.A., Surkova V.K., Zaynullina N.B. Method of modeling bacterial keratitis. Patent RF, N 248084 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — идея и разработка дизайна исследования, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; Е.В. Яни — существенный вклад в замысел и дизайн исследования, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания; В.В. Голикова — сбор данных, их анализ и интерпретация, подготовка статьи; В.В. Позднякова — сбор и анализ данных.

Поступила: 22.06.2019
Переработана: 13.09.2019
Принята к печати: 22.10.2019

Originally received: 22.06.2019
Final revision: 13.09.2019
Accepted: 22.10.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор

Елена Владимировна Яни — канд. мед. наук, руководитель отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз

Виктория Алексеевна Голикова — аспирант отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз

Виктория Викторовна Позднякова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз

Для контактов: Виктория Алексеевна Голикова,
viktorydeva@gmail.com

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

Vladimir V. Neroev — Academician of RAS, Dr. of Med. Sci., Professor, director

Elena V. Yani — Cand. of Med. Sci., department of infectious and allergic eye diseases, head

Viktorija A. Golikova — PhD student, department of infectious and allergic eye diseases

Viktorija V. Pozdnyakova — Cand. of Med. Sci., senior researcher department of infectious and allergic eye diseases

Contact information: Viktorija A. Golikova,
viktorydeva@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-78-82>



Гипотензивная терапия глаукомы и нейропротекция

А.Н. Журавлева, М.В. Зуева

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

Большинство современных гипотензивных препаратов, применяемых в лечении первичной открытоугольной глаукомы, оказывают непрямой нейропротекторный эффект не только за счет снижения внутриглазного давления (ВГД), но и из-за стимулирующего воздействия на естественные метаболические процессы в глазу. Исследователи и клиницисты сегодня следуют стратегии компенсации ВГД с самых ранних стадий глаукомной оптической нейропатии (ГОН), независимо от того, какое лекарственное средство (генерическое или оригинальное) и в каком сочетании основных действующих веществ снижает ВГД. Вопрос о необходимости нейропротекторной терапии в клинической практике в основном встает либо в далеко зашедших стадиях ГОН, либо при прогрессирующей потере зрительных функций. Однако, учитывая многофакторный характер заболевания, чрезвычайно важно вовремя, начиная с самых ранних стадий, подключить нейропротекторное лечение. Электрофизиологические и морфометрические исследования могут обеспечить объективный мониторинг нейропротекторной терапии. В целях повышения эффективности лечения в дополнение к гипотензивной терапии необходимо раннее использование прямых нейропротекторов, направленных на защиту от окислительного стресса, эксайтотоксичности и воздействующих на другие молекулярные механизмы глаукомы, для блокирования первичных событий нейродегенерации.

Ключевые слова: глаукома; компенсация ВГД; прямая и непрямая нейропротекция; генерические препараты; электрофизиологические исследования

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Журавлева А.Н., Зуева М.В. Гипотензивная терапия глаукомы и нейропротекция. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 78–82.

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-78-82>

Hypotensive glaucoma therapy and neuroprotection

Anastasia N. Zhuravleva, Marina V. Zueva

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

Most modern antihypertensive drugs used in the treatment of primary open-angle glaucoma have an indirect neuroprotective effect not only because they reduce intraocular pressure (IOP), but also because of a stimulating effect on the natural metabolic processes in the eye. Researchers and clinicians today follow the strategy of compensating IOP, starting from the earliest stages of glaucomatous optic neuropathy (GON), regardless of which drug (generic or original) reduces IOP and which combination of the main active substances this drug has. The need for neuroprotective therapy in clinical practice mainly appears either in the far advanced stages or in cases of progressive loss of visual functions. However, given the multifactorial nature of GON, it is extremely important to add neuroprotective treatment in time, starting from the early stages. Electrophysiological and morphometric studies can provide objective monitoring of neuroprotective therapy. In order to increase the effectiveness of treatment, hypotensive therapy should be supplemented by early use of direct neuroprotectors targeted at oxidative stress, and excitotoxicity and affecting other molecular mechanisms of glaucoma so as the primary events of neurodegeneration could be blocked.

Keywords: glaucoma; IOP compensation; direct and indirect neuroprotection; generic drugs; electrophysiological studies.

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: Zhuravleva A.N., Zueva M.V. Hypotensive glaucoma therapy and neuroprotection. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 78–82 (In Russian).

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-78-82>

Лечение глаукомной оптической нейропатии (ГОН) носит патогенетическую направленность. Проводимые лечебные мероприятия предполагают широкий спектр воздействий: снижение внутриглазного давления (ВГД) до толерантного уровня, уменьшение или устранение гипоксии зрительного нерва, коррекцию нарушенного метаболизма, нейропротекцию, лечение сопутствующих заболеваний.

Стратегическими задачами современной медицины являются повышение эффективности лечения и обеспечение лекарственной безопасности, для их решения разрабатываются новые лекарственные средства и углубленно изучаются биологические эффекты уже существующих препаратов [1]. Сегодня актуальными являются вопросы не только выбора метода лечения (по соотношению его эффективности, безопасности и стоимости), учета факторов риска (наследственная предрасположенность, возраст, системная патология и другие), но и воздействия на другие возможные звенья патогенеза, участвующие в развитии заболевания до появления необратимых клинических изменений.

В настоящее время эффективность лечения больных первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) оценивается по следующим критериям: нормализация офтальмотонуса (достижение индивидуального толерантного ВГД); стабилизация зрительных функций по данным периметрии; отсутствие прогрессирования ГОН по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) диска зрительного нерва (ДЗН) и сетчатки. Все перечисленные критерии являются важными в постановке диагноза и мониторинговании, однако в случаях ранних изменений или при переходе от доклинических стадий к клиническим не могут являться объективными, и в таких ситуациях решающее значение имеют электрофизиологические исследования. Функциональные критерии, основанные на регистрации электроретинограммы и зрительных вызванных потенциалов, играют первостепенную роль в ранней диагностике изменений в нейронных сетях сетчатки, а также в оценке эффективности лечения [2].

Снижению ВГД до толерантного уровня при лечении ГОН отводится ведущая роль. Некомпенсированное ВГД повышает риск развития ПОУГ у лиц с офтальмогипертензией (ОГТ) [3, 4], а у пациентов с глаукомой даже незначительные его колебания будут провоцировать дальнейшее прогрессирование ГОН [5, 6]. Поэтому лечение глаукомы и ОГТ прежде всего направлено на снижение ВГД [7, 8].

Постоянно расширяются варианты медикаментозной терапии, и сегодня доступно большое количество препаратов, снижающих ВГД. Нередко выбор подходящего продукта зависит не только от его способности снижать ВГД, но также от его переносимости пациентом, удобства использования [9] и, что немаловажно, его экономической доступности. В качестве начального подхода к лечению глаукомы обычно рекомендуется монотерапия [10–12], но часто необходимыми становятся комбинации препаратов [13–15]. При необходимости применения нескольких препаратов предпочтительными считаются фиксированные комбинации. Хорошо изученные сегодня преимуществами гипотензивной терапии с фиксированными комбинациями состоят в уменьшении побочных эффектов, связанных с консервантами, меньшей частоте гиперемии [16, 17], лучшей приверженности пациента к лечению и снижению стоимости терапии [9, 14, 18].

Предполагается, что в лечении глаукомы фиксированные комбинации могут чаще использоваться и в качестве начальной терапии, особенно при высоком риске прогрессирования. Так, проведенные клинические исследования комбинации биматопрост/тимолол показали не только устойчивую компенсацию ВГД во всех временных точках,

но также и низкий процент осложнений в виде конъюнктивальной гиперемии [19].

У пациентов с ПОУГ однократный прием биматопроста и тимолола снижал ВГД так же, как и фиксированная комбинация дорзоламида/бримонидина/тимолола при кратности 2 раза в день [20]. Это предполагает более высокую эффективность снижения ВГД фиксированной комбинацией биматопроста/тимолола и его аналогами (тизоптан), которая, кроме того, хорошо переносилась пациентами [21] и оказывала минимальное (если таковое имелось) вредное воздействие на поверхность глаза [20].

Хорошо документировано, что снижение ВГД способствует замедлению или предотвращению прогрессирования ГОН [7, 22–24] и существенному снижению скорости потери светочувствительности сетчатки в поле зрения [6]. У больных с прогрессирующей глаукомой снижение ВГД на 20 % ассоциируется с замедлением ухудшения поля зрения на 69 %. Однако глаукома может продолжать прогрессировать даже после снижения ВГД до нормального уровня, что подтверждает наличие других ключевых факторов ПОУГ [25]. Поэтому, несмотря на огромный рынок всевозможных лекарственных средств, стабилизация ВГД является непременным, но не гарантирующим стабилизацию глаукомного процесса условием.

С другой стороны, известно, что глаукома имеет признаки нейродегенеративного заболевания, проявляющиеся не только в сетчатке, но и в головном мозге [26–28]. Это определяет актуальность терапевтических подходов, направленных на предотвращение или замедление потери нейронов в сетчатке и мозге при глаукоме для сохранения зрительных функций [29]. Самые ранние события в развитии ГОН включают потерю синапсов [30] и нарушение синаптической передачи между нейронами второго и третьего порядка [31–33]. Происходит упрощение дендритного ветвления ганглиозных клеток (ГК) на уровне внутреннего плексиформного слоя сетчатки [34] и другие ранние события, которые развиваются еще до потери аксонов [33, 35–38].

На доклинических и ранних клинических стадиях ПОУГ эти изменения в сетчатке носят характер адаптивной нейропластичности, которые направлены на предотвращение повреждения нервной ткани [39]. Поэтому применение нейропротекторной терапии в глазах с начальной глаукомой должно иметь наибольший эффект для сохранения нейронных сетей и функции ГК сетчатки. Активируя нейропластичность, нейропротекторная терапия сможет эффективно противостоять первичным событиям нейродегенерации и способствовать предотвращению или замедлению прогрессирования ГОН. В отличие от ранних стадий, на стадии развитых и далеко зашедших изменений нейропластические процессы при любых нейродегенеративных заболеваниях (в головном мозге и сетчатке) носят характер неадаптивной пластичности [39], лечение которых сопряжено со значительными проблемами.

Документировано, что потеря аксонов ГК коррелирует с длительностью повышения ВГД [27, 40, 41] и возрастает с прогрессированием ПОУГ. С другой стороны, снижение ВГД уменьшает дисфункцию ГК сетчатки [42]. Можно поэтому ожидать, что применение гипотензивных средств потенциально оказывает определенный нейропротекторный эффект за счет того, что при снижении ВГД устраняется некий механический фактор прогиба решетчатой пластинки склеры. Действительно, следует отметить, что все гипотензивные препараты, контролируя уровень ВГД, обладают непрямыми нейропротекторными свойствами, причем как оригинальные препараты, так и дженерики. У дженериков можно

ожидать те же достоинства и те же нейропротекторные эффекты, как и у оригинальных препаратов, при правильном и своевременном назначении. Отметим, например, высокую эффективность в стабилизации глаукомного процесса фиксированной комбинации битамопроста/тимолола, изученную у 5556 пациентов с ПОУГ в многоцентровых исследованиях стран Евросоюза [43]. На российском рынке эта комбинация представлена несколькими препаратами, в том числе глазными каплями Тизоптан®.

С другой стороны, достижение успеха в лечении ГОН напрямую связано с улучшением кровообращения в ДЗН, увеличением уровня метаболизма в опорных структурах решетчатой мембраны и, таким образом, с повышением ее прочности и самое главное — с воздействием на еще не погибшие, но уже испытывающие влияние многих неблагоприятных факторов аксоны ГК сетчатки. В этом плане наибольшая роль отводится все тем же гипотензивным препаратам, обладающим непрямыми нейропротекторными свойствами.

Прямая нейропротекция, направленная на прерывание самых ранних процессов ишемического каскада при ГОН, к сожалению, в повседневной клинической практике сегодня практически не используется, и развитие этого направления является перспективной и актуальной задачей современной офтальмологии.

Однако многие гипотензивные препараты, используемые в терапии глаукомы, обладают опосредованной нейропротекцией не только за счет эффективности гипотензивного действия, но также за счет стимулирующего влияния на естественные метаболические процессы в глазу [44]. Хронически протекающий окислительный стресс является одним из основных патогенетических механизмов глаукомного поражения, влияющих на ремоделирование соединительной ткани склеры, активацию каспаз, запускающих апоптоз нейронов, глутамат-кальциевый каскад и вызывающих другие эффекты. Показано, что к окислительному стрессу чувствительна не только нейрональная сетчатка, но и трабекулярный аппарат [45, 46].

Различные нейропротекторные эффекты доказаны для многих гипотензивных препаратов: бета-блокаторов, аналогов простагландинов, ингибиторов карбоангидразы, А2-адреномиметиков. В работах, посвященных нейропротекторным свойствам гипотензивных препаратов, показано, что некоторые из них обладают прямым антиоксидантным воздействием на передний сегмент глаза. Например, бета-блокаторы и ингибиторы карбоангидразы обладают антиоксидантной активностью, защищая от окислительного стресса трабекулярный эндотелий [47–49]. Отмечена способность селективного бета-блокатора бетаксолола улучшать кровоснабжение в ДЗН, блокируя кальциевые каналы [49]. При этом высокая антиоксидантная активность отмечена среди фиксированных комбинаций [50].

Прямые нейропротекторные свойства в отношении ГК сетчатки, описанные для альфа-адреномиметиков, аналогов простагландинов, бета-блокаторов, ингибиторов карбоангидразы, объясняют их выраженным антиоксидантным, антиагрегантным и вазодилатирующим действием [51]. Так, препараты группы бримонидина обладают выраженными нейропротекторными свойствами, препятствующими дегенерации аксонов и сомы ГК [52].

Латанопрост в терапевтической концентрации увеличивает жизнеспособность ГК сетчатки в эксперименте [53–56]. Латанопрост также снижал степень реактивного глиоза в эксперименте не только по сравнению с контрольной группой, но и с бримонидином и тимололом [57], а также существенно снижал концентрацию ксантиноксидазы в эксперименте.

Поскольку ксантиноксидаза способствует образованию активных форм кислорода, ее подавление является одним из ключевых моментов нейропротекции [58].

К сожалению, в настоящее время прямые нейропротекторы, направленные на окислительный стресс, эксайтотоксичность и другие молекулярные механизмы глаукомы, большинство офтальмологов используют крайне редко и только в далеко зашедших стадиях ПОУГ, в запущенных случаях и на фоне уже имеющейся максимальной гипотензивной терапии. Между тем крайне важно принимать во внимание данные литературы, которые объективно свидетельствуют о том, что на ранних стадиях заболевания одинаково необходимы и компенсация ВГД, и нейропротекция. Не обосновано ожидание перехода ГОН в развитые и далеко зашедшие стадии и только затем подключение нейропротекторной терапии. Эффект будет тем выше, чем в более раннюю стадию назначена нейропротекция. Учитывая возможность электрофизиологических тестов выявлять тонкие изменения функциональной активности ГК и их аксонов и диагностировать дисфункцию нейронов, связанную с ишемическими процессами во внутренней сетчатке, регистрацию ЭРГ следует рекомендовать для мониторинга нейропротекторных эффектов терапии и их объективной характеристики.

В свете данных современных фундаментальных и клинических исследований представляется более важным вовремя подключить нейропротекторное лечение, чем то, каким именно препаратом (генерическим или оригинальным лекарственным средством) будет снижено ВГД. Более того, учитывая невысокие финансовые возможности населения пенсионного возраста, представляющего большинство больных ПОУГ, солидным преимуществом дженериков является значительно меньшая стоимость лечения.

Добавим также, что в подавляющем большинстве клинических исследований в России и за рубежом эффективность новых препаратов и новых комбинаций определяется исключительно по стандартным оценкам, включающим степень снижения ВГД и скорость достижения давления цели, стабильность гипотензивного эффекта, переносимость препарата пациентом, побочные эффекты. При этом не учитывается влияние лечения на течение нейродегенеративного процесса в глазах с ГОН, т. е. не учитывается достижение главной задачи любого гипотензивного лечения — остановить или замедлить потерю аксонов и сомы ГК сетчатки и потерю зрительных функций. К сожалению, в современных клинических триалах редко применяются даже классические исследования светочувствительности в поле зрения и тем более тонкие морфологические и электрофизиологические тесты. Мы полагаем, что для успешности современной стратегии отечественного здравоохранения, направленной на повышение эффективности лечения, необходимо активно развивать направление нейропротекторной терапии нейродегенеративных заболеваний сетчатки, включая ГОН. Кроме того, представляется важным использовать в отечественных клинических триалах методы морфофункциональных исследований для получения новых данных о влиянии лекарственных средств на структуру и функцию нейронной сети и нейропластичность сетчатки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многие современные гипотензивные препараты, используемые в лечении глаукомы, обладают опосредованным нейропротекторным эффектом не только за счет снижения ВГД, но и за счет стимулирующего влияния на естественные метаболические процессы в глазу. На сегодняшний день еще не разработаны четкие показания и схемы проведения

нейропротекторной терапии. В практической деятельности офтальмологи придерживаются собственных стереотипов. На ранних стадиях ПОУГ одинаково необходимы и компенсация ВГД, и нейропротекция. Независимо от того, каким препаратом (дженерик или оригинальный) снижено ВГД, крайне важно вовремя подключить нейропротекторное лечение, объективный контроль эффективности которого могут обеспечить электрофизиологические и морфометрические исследования. Для повышения эффективности лечения (первоочередной стратегии современного здравоохранения) в дополнение к гипотензивной терапии и не прямой нейропротекции необходимо также раннее применение прямых нейропротекторов, направленных на защиту от окислительного стресса, эксайтотоксичности, а также воздействующих на другие молекулярные механизмы глаукомы для блокады первичных событий ГОН.

Литература/References

1. *Путилина М.В.* Комбинированное применение нейропротекторов в терапии цереброваскулярных заболеваний. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116 (11): 58–63. doi: 10.17116/jnevro201611611158-63 [*Putilina M.V.* The combined use of neuroprotectors in the treatment of cerebrovascular diseases. Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2016; 116 (11): 58–63 (in Russian). doi: 10.17116/jnevro201611611158-63]
2. *Нероев В.В., Зуева М.В., Журавлева А.Н., Цепенко И.В.* Структурно-функциональные нарушения при глаукоме: перспективы доклинической диагностики. Часть 2. Электрофизиологические маркеры ранних нейропластических событий. Офтальмология. 2020; в печати [*Neroev V.V., Zueva M.V., Zhuravleva A.N., Tsapenko I.V.* Structural and functional disorders in glaucoma: the prospects for preclinical diagnosis. Part 2. Electrophysiological markers of early neuroplastic events. Ophthalmology in Russia. 2020, in press (in Russian)].
3. *Gordon M.O., Beiser J.A., Brandt J.D., et al.* The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. Arch. Ophthalmol. 2002; 120 (6): 714–20. doi:10.1001/archophth.120.6.714
4. *Jiang X., Varma R., Wu S., et al.* Los Angeles Latino Eye Study Group. Baseline risk factors that predict the development of open-angle glaucoma in a population: the Los Angeles Latino Eye Study. Ophthalmology. 2012; 119 (11): 2245–53. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.05.030
5. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Am. J. Ophthalmol. 1998; 126 (4): 487–97.
6. *Chauhan B.C., Mikelberg F.S., Artes P.H., et al.* Canadian Glaucoma Study: 3. Impact of risk factors and intraocular pressure reduction on the rates of visual field change. Arch. Ophthalmol. 2010; 128 (10): 1249–55. doi: 10.1001/archophth.2010.196
7. *Heijl A., Leske M.C., Bengtsson B., Hyman L., Hussein M.* Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch. Ophthalmol. 2002; 120 (10): 1268–79. doi:10.1001/archophth.120.10.1268
8. *Leske M.C., Heijl A., Hyman L., Bengtsson B., Komaroff E.* Factors for progression and glaucoma treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. Curr. Opin. Ophthalmol. 2004; 15 (2): 102–6. doi: 10.1097/00055735-200404000-00008
9. *Webers C.A., Beckers H.J., Nuijts R.M., Schouten J.S.* Pharmacological management of primary open-angle glaucoma: second-line options and beyond. Drugs Aging. 2008; 25 (9): 729–59. doi: 10.2165/00002512-200825090-00002
10. *Noecker R.S., Dirks M.S., Choplin N.T., et al.* The Bimatoprost/Latanoprost Study Group. A six-month randomized clinical trial comparing the intraocular pressure-lowering efficacy of bimatoprost and latanoprost in patients with ocular hypertension or glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 2003; 135 (1): 55–63. https://doi.org/10.1016/S0002-9394(02)01827-5
11. *Parrish R.K., Palmberg P., Sheu W.P., XLT Study Group.* A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure: a 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study. Am. J. Ophthalmol. 2003; 135 (5): 688–703. doi:10.1016/s0002-9394(03)00098-9
12. *Marquis R.E., Whitson J.T.* Management of glaucoma: focus on pharmacological therapy. Drugs Aging. 2005; 22 (1): 1–21. doi: 10.2165/00002512-200522010-00001
13. *Sherwood M.B., Craven E.R., Chou C., et al.* Twice-daily 0.2% brimonidine – 0.5% timolol fixed combination therapy vs monotherapy with timolol or brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension: a 12-month randomized trial. Arch. Ophthalmol. 2006; 124 (9): 1230–8. doi: 10.1001/archophth.124.9.1230
14. *Woodward D.F., Chen J.* Fixed-combination and emerging glaucoma therapies. Exp. Opin. Emerg. Drugs. 2007; 12 (2): 313–27. doi: 10.1517/14728214.12.2.313
15. *McKinnon S.J., Goldberg L.D., Peoples P., Walt J.G., Bramley T.J.* Current management of glaucoma and the need for complete therapy. Am. J. Manag. Care. 2008; 14 (1 Suppl): 20–7.
16. *Quaranta L., Biagioli E., Riva I., et al.* Prostaglandin analogs and timolol-fixed versus unfixed combinations or monotherapy for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. J. Ocular Pharmacol. Therap. 2013; 29 (4): 382–9. doi: 10.1089/jop.2012.0186
17. *Goldberg I., Gil Pina R., Lanzagorta-Aresti A., et al.* Bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% preservative-free ophthalmic solution versus bimatoprost 0.03%/timolol 0.5% ophthalmic solution (Ganfort) for glaucoma or ocular hypertension: a 12-week randomised controlled trial. Br. J. Ophthalmol. 2014; 98 (7): 926–31. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304064
18. *Khoury A.S., Realini T., Fechtner R.D.* Use of fixed-dose combination drugs for the treatment of glaucoma. Drugs Aging. 2007; 24 (12): 1007–16. doi: 10.2165/00002512-200724120-00004
19. *Konstas A.G.P., Hollo G., Mikropoulos D.G., et al.* 24-hour efficacy of the bimatoprost–timolol fixed combination versus latanoprost as first choice therapy in subjects with high-pressure exfoliation syndrome and glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 2013; 97 (7): 857–61. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302843
20. *García-López A., Paczka J.A., Jiménez-Román J., Hartleben C.* Efficacy and tolerability of fixed-combination bimatoprost/timolol versus fixed-combination dorzolamide/brimonidine/timolol in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension: a multicenter, prospective, crossover study. BMC Ophthalmology. 2014; 14: 161. doi:10.1186/1471-2415-14-161
21. *Brief G., Lammich T., Nagel E., et al.* Fixed combination of bimatoprost and timolol in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension with inadequate IOP adjustment. Clinical ophthalmology (Auckland, NZ). 2010; 14: 1125–9. doi: 10.2147/OPHT.S13074
22. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. The AGIS Investigators. Am. J. Ophthalmol. 2000; 130 (4): 429–40. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00538-9
23. *Kass M.A., Heuer D.K., Higginbotham E.J., et al.* The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. Arch. Ophthalmol. 2002; 120 (6): 701–13. doi:10.1001/archophth.120.6.701
24. *Lichter P.R.* Expectations from clinical trials: results of the Early Manifest Glaucoma Trial. Arch. Ophthalmol. 2002; 120 (10): 1371–2. doi: 10.1001/archophth.120.10.1371
25. *Susanna R.Jr., De Moraes C.G., Cioffi G.A., Ritch R.* Why do people (still) go blind from glaucoma? Transl. Vis. Sci. Technol. 2015; 4 (2): 1. doi:10.1167/tvst.4.2.1
26. *Gupta N., Yücel Y.* Glaucoma as a neurodegenerative disease. Curr. Opin. Ophthalmol. 2007; 18: 110–4. doi: 10.1097/ICU.0b013e3280895aea
27. *Calkins D.J., Horner P.J.* The cell and molecular biology of glaucoma: axonopathy and the brain. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012; 53 (5): 2482–4. doi: 10.1167/iovs.12-9483i
28. *Lawlor M., Danesh-Meyer H., Levin L.A., et al.* Glaucoma and the brain: Trans-synaptic degeneration, structural change, and implications for neuroprotection. Surv. Ophthalmol. 2018; 63 (3): 296–306. https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.09.010
29. *Lebrun-Julien F., Di Polo A.* Molecular and cell-based approaches for neuroprotection in glaucoma. Optom. Vis. Sci. 2008; 85 (6): 417–24. doi: 10.1097/OPX.0b013e31817841f7
30. *Sievens B., Allen N.J., Vazquez L.E., et al.* The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. Cell 2007; 131 (6): 1164–78. doi: 10.1016/j.cell.2007.10.036
31. *Lopez J.C.* Quantifying synaptic efficacy 2002; 3 (5): 332. doi:10.1038/nrn814
32. *Frishman L.J., Freeman A.W., Troy J.B., Schweitzer-Tong D.E., Enroth-Cugell C.* Spatiotemporal frequency responses of cat retinal ganglion cells. J. Gen. Physiol. 1987; 89 (4): 599–628. doi: 10.1085/jgp.89.4.599
33. *Porciatti V., Ventura L.M.* Physiological significance of steady-state PERG losses in glaucoma: clues from simulation of abnormalities in normal subjects. J. Glaucoma. 2009; 18 (7): 535–42. doi: 10.1097/jgg.0b013e318193c2e1
34. *Morgan J.E.* Retina ganglion cell degeneration in glaucoma: an opportunity missed? A review. Clin. Exp. Ophthalmol. 2012; 40: 364–8. doi: 10.1111/j.1442-9071.2012.02789.x
35. *Shou T., Liu J., Wang W., Zhou Y., Zhao K.* Differential dendritic shrinkage of alpha and beta retinal ganglion cells in cats with chronic glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003; 44: 3005–10. https://doi.org/10.1167/iovs.02-0620
36. *Porciatti V., Ventura L.M.* Retinal ganglion cell functional plasticity and optic neuropathy: a comprehensive model. J. Neuroophthalmol. 2012; 32 (4): 354–8. doi: 10.1097/WNO.0b013e3182745600
37. *Liu M., Duggan J., Salt T.E., Cordeiro M.F.* Dendritic changes in visual pathways in glaucoma and other neurodegenerative conditions. Exp. Eye Res. 2011; 92: 244–50. https://doi.org/10.1016/j.exer.2011.01.014

38. Зуева М.В. Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры. Национальный журнал глаукома 2014; 2016; 15 (1): 70–85. [Zueva M.V. Dynamics of retinal ganglion cell death in glaucoma and its functional markers. Natsional'nyi zhurnal glaukoma. 2016; 15 (1): 70–85 (in Russian)].
39. Francardo V., Schmitz Y., Sulzer D., Cenci M.A. Neuroprotection and neurorestoration as experimental therapeutics for Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 2017; 298: 137–47. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.10.001>
40. Calkins D.J. Critical pathogenic events underlying progression of neurodegeneration in glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res.* 2012; 31: 702–19. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.07.001
41. Abbott C.J., Choe T.E., Burgoyne C.F., et al. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness in vivo and axonal transport after chronic intraocular pressure elevation in young versus older rats. *PLoS One.* 2014; 9 (12): e114546. doi: 10.1371/journal.pone.0114546
42. Porciatti V., Nagaraju M. Head-up tilt lowers IOP and improves RGC dysfunction in glaucomatous DBA/2J mice. *Exp. Eye Res.* 2010; 90: 452–60. doi: 10.1016/j.exer.2009.12.005
43. Pfennigsdorf S., de Jong L., Makk S., et al. A combined analysis of five observational studies evaluating the efficacy and tolerability of bimatoprost/timolol fixed combination in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ).* 2013; 7: 1219–25. doi: 10.2147/OPHT.S41885
44. Harris A., Jonersu C., Kagemann L. Effect of dorzolamide-timolol combination versus timolol 0,5% on ocular blood flow in patients with primary open-angle glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2001; 132: 490–5. doi: 10.1016/S0002-9394(01)01158-8
45. Izzotti A., Saccà S.C. Sensitivity of ocular anterior chamber tissues to oxidative damage and its relevance to the pathogenesis of glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; 50 (11): 5251–8. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-3871>
46. Saccà S.C., Pascotto A., Camicione P., Capris P., Izzotti A. Oxidative DNA damage in the human trabecular meshwork: clinical correlation in patients with primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2005; 123 (4): 458–63. doi: 10.1001/archophth.123.4.458
47. Izzotti A., Saccà S.C., Di Marco B., Penco S., Bassi A.M. I. Antioxidant activity of timolol on endothelial cells and its relevance for glaucoma course. *Eye (Lond).* 2008; 22 (3): 445–53. doi: 10.1038/sj.eye.6702737
48. Miyamoto N., Izumi H., Miyamoto R., et al. Nipradilol and timolol induce Foxo3a and peroxiredoxin 2 expression and protect trabecular meshwork cells from oxidative stress. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; 50:2777–84. doi: 10.1167/iovs.08-3061
49. Gross R., Hensley S., Gao F., Wu S.M. Retinal ganglion cell dysfunction induced by hypoxia and glutamate: potential neuroprotective effects of beta-blockers. *Surv. Ophthalmol.* 1999; 43(suppl): 162–70. doi: 10.1016/s0039-6257(99)00054-5
50. Курьшова Н.И., Азизова О.А., Пирязев А.П. Антиоксидантная активность фиксированной комбинации дорзоламида с тимололом в аспекте нейропротекции при глаукоме. *Офтальмология.* 2012; 9 (4): 47–51. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2012-4-47-51> [Kuryshova N.I., Azizova O.A., Piryazev A.P. Antioxidant activity of dorzolamide/timolol fixed combination in neuroprotective therapy in glaucoma. *Ophthalmology in Russia.* 2012; 9 (4): 47–51. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2012-4-47-51> (in Russian)].
51. Stjernschantz J., Selen G., Astin M., Resul B. Microvascular effects of selective prostaglandin analogues in the eye with special reference to latanoprost and glaucoma treatment. *Prog. Retin. Eye Res.* 2000; 19: 459–96. doi: 10.1016/s1350-9462(00)00003-3
52. Lambert W.S., Ruiz L., Crish S.D., Wheeler L.A., Calkins D.J. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Mol. Neurodegener.* 2011; 6:4. doi: 10.1186/1750-1326-6-4
53. Kudo H., Nakazawa T., Shimura M., et al. Neuroprotective effect of latanoprost on rat retinal ganglion cells. *Graefes' Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2006; 244: 1003–9. <https://doi.org/10.1007/s00417-005-0215-0>
54. Nakanishi Y., Nakamura M., Mukuno H., et al. Latanoprost rescues retinal neuro-glial cells from apoptosis by inhibiting caspase-3, which is mediated by p44/p42 mitogen-activated protein kinase. *Exp. Eye Res.* 2006; 83: 1108–17. doi: 10.1006/exer.2000.0975
55. Yamagishi R., Aihara M., Araie M. Neuroprotective effects of prostaglandin analogues on retinal ganglion cell death independent of intraocular pressure reduction. *Exp. Eye Res.* 2011; 93 (3): 265–70. doi: 10.1016/j.exer.2011.06.022
56. Kanamori A., Naka M., Fukuda M., Nakamura M., Negi A. Latanoprost protects rat retinal ganglion cells from apoptosis in vitro and in vivo. *Exp. Eye Res.* 2009; 88: 535–41. doi: 10.1016/j.exer.2008.11.012
57. Vidal L., Diaz F., Villena A., et al. Reaction of Muller cells in an experimental rat model of increased intraocular pressure following timolol, latanoprost and brimonidine. *Brain Res. Bulletin.* 2010; 82: 18–24. doi: 10.1016/j.brainresbull.2010.02.011
58. Emre S., Gul M., Ates B., et al. Comparison of the protective effects of prostaglandin analogues in the ischemia and reperfusion model of rabbit eyes. *Exp. Anim.* 2009 Oct; 58: 505–13. doi:10.1538/expanim.58.505

Вклад авторов в работу: А.Н. Журавлева — концепция обзора, сбор и анализ материала, написание статьи; М.В. Зуева — концепция обзора, анализ литературы, написание статьи.

Поступила: 25.03.2020

Переработана: 27.03.2020

Принята к печати: 29.03.2020

Originally received: 25.03.2020

Final revision: 27.03.2020

Accepted: 29.03.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Анастасия Николаевна Журавлева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы

Марина Владимировна Зуева — д-р биол. наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова

Для контактов: Анастасия Николаевна Журавлева, zh.eye@mail.ru; Марина Владимировна Зуева, visionlab@yandex.ru

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

Anastasia N. Zhuravleva — Cand. of Med. Sci., researcher of the glaucoma department

Marina V. Zueva — Dr of Biol. Sci., Professor, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov

Contact information: Anastasia N. Zhuravleva, zh.eye@mail.ru; Marina V. Zueva, visionlab@yandex.ru

Амиодарон-ассоциированная оптическая нейропатия при лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Е.Э. Иойлева¹, Н.А. Гаврилова², А.В. Зиновьева², М.В. Кац³

¹ ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Бескудниковский бульвар, д. 59а, Москва, 127486, Россия

² ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127486, Россия

³ ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Россия

В последние годы наблюдается прогрессирующее увеличение роста сердечно-сосудистых заболеваний у населения. Нарушения сердечного ритма, в частности фибрилляция предсердий, при отсутствии восстановления ритма и профилактики развития пароксизмов становятся фактором риска возникновения тромбозомболических осложнений в различных сосудистых бассейнах. Медикаментозная терапия при нарушениях сердечного ритма представлена лекарственными препаратами, которые пациенты обычно принимают в терапевтических дозах в течение длительного периода, что несет риск развития токсических осложнений со стороны органа зрения, зачастую имеющих скрытое и медленно прогрессирующее течение. Наиболее часто возникают осложнения, ассоциированные с приемом амиодарона. Поражения органа зрения при приеме амиодарона представлены изменениями как переднего (фоточувствительность, эпителиальные депозиты роговицы, конъюнктивы, передняя субкапсулярная катаракта), так и заднего отрезка глаза (оптическая нейропатия). Наиболее восприимчивыми к токсическому повреждению структурами зрительного нерва оказываются волокна папилломакулярного пучка из-за отсутствия миелинизации и, следовательно, сальтаторной проводимости, а также их малого калибра и высокой потребности в энергетическом обеспечении. Трудности своевременной диагностики оптических нейропатий при приеме амиодарона возникают ввиду их постепенного длительного развития, незаметного для пациента, а также схожести клинической картины с развитием ишемической оптической нейропатии, что требует проведения дифференциальной диагностики между данными состояниями.

Ключевые слова: передняя ишемическая оптическая нейропатия; амиодарон-ассоциированная оптическая нейропатия; сердечно-сосудистые заболевания; оптическая когерентная томография; диагностика

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Иойлева Е.Э., Гаврилова Н.А., Зиновьева А.В., Кац М.В. Амиодарон-ассоциированная оптическая нейропатия при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 83–7.

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-83-87>

Amiodarone-associated optic neuropathy in the treatment of cardiovascular diseases

Elena E. Ioyleva¹, Natalia A. GavriloVA², Aleksandra V. Zinov'eva², Mikhail V. Kats³

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 59a, Beskudnikovsky blvd, Moscow, 127486, Russia

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

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8, p. 2, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russia
aleksandra.r@live.ru

An increase in the growth of cardiovascular diseases has been observed in the last few years. Cardiac rhythm disturbances, especially atrial fibrillation, in absence of cardioversion and proper prophylaxis lead to thromboembolic complications. Drug therapy in rhythm disorders consists of the many antiarrhythmic drugs, prescribed for a long period of time. This fact can result to the ocular toxicity, which have insidious and slow progression. First and foremost, there is a risk of amiodarone-associated toxicity. Amiodarone affects as anterior segment structures (photosensitivity, corneal and conjunctiva deposits, anterior subcapsular cataract) as posterior segment structures (optic neuropathy). Fibers of the papillomacular bundle are the most vulnerable structures in optic nerve to the toxic effect of amiodarone due to the absence of myelination and salutatory conduction, their small size and high-energy requirements. The difficulties in diagnosis of amiodarone-associated optic neuropathy are related to slow progression (patients don't notice symptoms until the late stages) and clinical similarity to ischemic optic neuropathy.

Keywords: anterior ischemic optic neuropathy; amiodarone-associated optic neuropathy; cardiovascular diseases; optical coherence tomography; diagnostics

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: Ioyleva E.E., GavriloVA N.A., Zinov'eva A.V., Kats M.V. Amiodarone-associated optic neuropathy in the treatment of cardiovascular diseases. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 83–7 (In Russian).

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-83-87>

Отличительной тенденцией последних лет является увеличение роста хронических заболеваний у населения, характеризующихся системным поражением, многофакторным генезом и коморбидностью.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) — ведущая причина смертности в большинстве стран мира, включая Российскую Федерацию, их распространенность принимает в последние годы характер эпидемии [1]. В общей структуре заболеваний ССЗ составляют 18,8 %, занимая первое место [2]. Причинами высокой распространенности ССЗ являются неблагоприятные факторы, связанные с образом жизни людей, такие как курение и злоупотребление алкоголем, избыточная масса тела, низкая физическая активность и несбалансированное питание, а также артериальная гипертензия и сахарный диабет.

Среди ССЗ выделяется аритмия, и одним из наиболее частых нарушений ритма сердца, встречающихся в клинической практике, является фибрилляция предсердий. В общей популяции частота фибрилляции предсердий составляет 1–2 % [3], имеет тенденцию к увеличению с возрастом и при наличии органической патологии сердца, составляя до 15–20 % у лиц в возрасте старше 80 лет [4]. Среди фибрилляций предсердий преобладают персистирующие и пароксизмальные формы [5]. Рецидивы фибрилляций предсердий оказывают отрицательное влияние на качество жизни пациента [6], а также приводят к увеличению числа развития тромбоэмболических осложнений в различных сосудистых бассейнах. Риск развития инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий повышается в 5 раз [7]. Тактика лечения таких пациентов разнообразна и включает проведение электрической и фармакологической кардиоверсий, хирургическую резекцию или окклюзию ушка левого предсердия, абляцию атриовентрикулярного узла с имплантацией водителя ритма, радиочастотную модификацию атриовентрикулярного узла. Медикаментозная терапия при фибрилляции предсердий, используемая для восстановления и удержания синусового ритма, представлена разными лекарственными препаратами: прокаинамидом, пропafenоном, соталолом, амиодароном. Данные препараты пациенты могут получать амбулаторно в поддерживающих дозах в течение длительного времени, что несет в себе риск развития осложнений со стороны органа зрения.

Лекарственные токсические нейропатии характеризуются двусторонним, безболезненным, прогрессирующим

снижением зрения. Часто начальным симптомом является дисхроматопсия и общее снижение цветочувствительности. По данным литературы, в большинстве случаев дисхроматопсия остается непропорциональной уровню снижения зрения [8, 9]. Острота зрения на момент обращения пациентов обычно составляет от 20/30 до 20/200 [9]. В начале заболевания пациенты отмечают появление размытости, «тумана» в точке фиксации (относительная скотома) с последующим постепенным снижением остроты зрения [10]. Подобно наследственным оптическим нейропатиям, токсические оптические нейропатии характеризуются избирательным наличием симметричных центральных или центроцекальных скотом, выявляемых при периметрии [11]. Помимо офтальмологических нарушений могут наблюдаться и неврологические, включающие парестезии или дизестезии в конечностях из-за сопутствующей периферической нейропатии [9].

Механизм развития токсического повреждения зависит от агента, но в большинстве случаев представлен прямым токсическим или опосредованным метаболическим воздействием на ганглиозные клетки сетчатки [9]. Нейротоксичность таких лекарственных средств обусловлена их влиянием на митохондриальное окислительное фосфорилирование и приводит к его дисфункции [8, 12, 13]. Наиболее восприимчивыми к токсическому повреждению оказываются волокна папилломакулярного пучка зрительного нерва из-за длинной протяженности немиелизированной части волокон в сетчатке и отсутствия перехватов Ранвье, что приводит к невозможности сальтаторной проводимости, а также из-за малого калибра волокон и их высокой потребности в энергии в сочетании с ее низкой выработкой [13].

Нетоксичные нарушения необходимо учитывать при диагностике, и они должны быть исключены при проведении соответствующих исследований [10]. В ряде случаев трудно определить начало снижения зрения у пациентов при длительном приеме лекарственных средств из-за наличия у пациента сопутствующих офтальмологических заболеваний, например, катаракты или диабетической ретинопатии. Кроме того, пациенты могут получать несколько лекарственных средств с потенциальным токсическим воздействием на зрительный нерв.

При острых интоксикациях при офтальмоскопии может определяться легкая проминенция и гиперемия диска зрительного нерва (ДЗН), которая постепенно разрешается, и зрительный нерв приобретает бледный оттенок [14, 15]. При

длительных хронических интоксикациях ДЗН при офтальмоскопии выглядит нормальным с последующим медленным побледнением, начиная с височной половины [9].

Информативным методом исследования является оптическая когерентная томография (ОКТ), позволяющая оценить толщину слоя нервных волокон сетчатки и подтвердить его истончение при поражениях папилломакулярного пучка, которое начинается с нижнетемпорального сектора [15]. На поздних стадиях ОКТ демонстрирует истончение слоя нервных волокон сетчатки во всех секторах [16].

Амиодарон — часто назначаемый антиаритмический препарат, значительно снижающий смертность от ССЗ в кардиологической практике [17]. Основным показанием к использованию амиодарона является развитие угрожающих жизни желудочковых аритмий, однако препарат также применяется для купирования и профилактики рецидивов суправентрикулярных тахикардий (фибриляция и трепетание предсердий, атриовентрикулярные узловые тахикардии). При пероральном применении биодоступность препарата составляет от 30 до 80 %. Средняя терапевтическая доза амиодарона достигается в течение одной недели, а период полувыведения препарата составляет от 20 до 100 дней [18].

По данным литературы, поражения органа зрения при приеме амиодарона разнообразны и могут быть представлены эпителиальными депозитами роговицы (vortex keratopathy, > 90 %) [19], конъюнктивы и хрусталика (передняя субкапсулярная катаракта) [19–21], фоточувствительностью (25–75 %), а также оптической нейропатией ($\leq 1–2\%$) [19, 22]. Ежегодная заболеваемость амиодарон-ассоциированной оптической нейропатией (ААОН) находится в диапазоне от 0,36 до 2,0 % при среднесуточной дозе приема амиодарона 200 мг/сут, развитие ААОН среди мужского населения встречается в 3 раза чаще, чем среди женщин [23]. Клинически ААОН характеризуется двусторонним постепенным снижением зрения, хроническим отеком ДЗН, а для стабилизации процесса после отмены амиодарона требуется несколько месяцев [24].

В результате экспериментальных исследований установлено, что токсичность амиодарона обусловлена блокированием Na^+ , K^+ или Ca^{2+} -каналов [25] с последующим увеличением уровней L-допа и допамина, что приводит к изменению соотношения нейроактивных аминокислот и ингибиторных трансмиттеров [26]. Нейротоксичность возникает вследствие ингибирования активности протеинкиназы С и кальмодулин-регулирующих ферментов, модулирующих вне- и внутриклеточные сигналы через мембрану нейронов [27].

Средняя продолжительность приема амиодарона до развития глазных осложнений разнообразна и варьирует в разных исследованиях. Н. Cheng и соавт. [23] отмечают, что именно продолжительность приема амиодарона, а не высокая суточная доза коррелирует с развитием ААОН. В работе R. Passman и соавт. [28] рассмотрены 296 опубликованных сообщений о побочных эффектах со стороны органа зрения при приеме амиодарона в средней суточной дозе 200 мг/сут (от 57 до 1200 мг/сут). Анализ данных показал, что средняя продолжительность приема амиодарона до начала снижения зрения составила около 9 мес (от 1 до 84 мес). В 85 % случаев отмечалось наличие отека ДЗН. После прекращения приема препарата улучшение зрения было зарегистрировано в 58 % случаев, в 21 % наблюдалось прогрессирующее снижение зрения и в 21 % — острота зрения оставалась без изменений.

В работе L. Johnson и соавт. [29] представлено 55 случаев ААОН, которая развивалась до 12 мес от начала приема амиодарона у 88 % пациентов, среднее время раз-

вития оптической нейропатии составило 4 мес, средняя суточная доза приема амиодарона составляла 400 мг/сут (от 100 до 1200 мг/сут). Семь (13 %) пациентов не предъявляли жалоб на снижение зрительных функций, у 22 (40 %) пациентов отмечалось резкое снижение зрения, у 26 (47 %) — постепенное. Острота зрения составляла от 20/20 до светоощущения, у 10 (18 %) пациентов было зарегистрировано выраженное снижение остроты зрения (20/200 и ниже). Дефекты поля зрения наблюдались в 91 % случаев. Нарушения цветового зрения отмечались у 20 (40 %) пациентов. В 85 % случаев ААОН при офтальмоскопии выявлялся отек ДЗН, а в 8 (15 %) случаях — ретробульбарная нейропатия без видимого отека ДЗН. Отек ДЗН сохранялся в среднем в течение 3 мес после отмены препарата.

В работе P. Nagra и соавт. [30] проанализированы 3 случая ААОН с улучшением остроты зрения после отмены амиодарона. Все пациенты принимали амиодарон в дозе 200 мг/сут на протяжении 3–12 мес. При офтальмоскопии во всех случаях определялся двусторонний отек ДЗН. После отмены амиодарона наступило улучшение зрительных функций, несмотря на сохранение отека ДЗН, который разрешился спустя 4 мес после прекращения приема препарата. Вероятнее всего, сохранение отека ДЗН может быть объяснено аккумуляцией амиодарона в нейрональной ткани при его длительном применении и периоде полувыведения до 100 дней [31, 32].

Одновременное применение нескольких антиаритмических препаратов может усугублять течение оптической нейропатии. Амиодарон вызывает дозозависимое увеличение уровня дигоксина за счет ингибирования его секреции из почечных канальцев [32]. Так, при комбинированном применении амиодарона и дигоксина у пациентов отмечалось выраженное прогрессирующее снижение зрения и нарушение цветовощущения [33–35].

В большинстве случаев при ААОН описаны двусторонние поражения. В исследовании L. Johnson и соавт. [29] среди 55 пациентов с ААОН в 36 (65 %) случаях авторы наблюдали билатеральный отек ДЗН, а в 19 (35 %) случаях — односторонний. Среди 19 случаев с односторонним отеком ДЗН в дальнейшем регистрировалось развитие отека ДЗН на парном глазу у 7 пациентов. По мнению авторов, односторонние поражения при ААОН могут наблюдаться в начале интоксикации и при увеличении продолжительности лечения по мере кумуляции амиодарона приобретать двусторонний характер.

Представленные в литературе нарушения поля зрения при ААОН разнообразны, описаны центральные и центроцекальные скотомы, расширение области слепого пятна, аркуатные и альтитудинальные дефекты [29, 36].

В работе A. Martínez-López-Portillo и соавт. [37] оценивалась диагностическая значимость метода ОКТ при односторонней ААОН. На фоне приема амиодарона у пациента отмечалось снижение зрения правого глаза и развитие одностороннего отека ДЗН. Средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки составила 188 мкм для правого глаза и 77 мкм для левого. Через 6 мес после отмены амиодарона толщина слоя нервных волокон сетчатки на правом глазу снизилась со 188 до 40 мкм, на левом глазу оставалась без изменений — 76 мкм. Авторы делают вывод об аксональной потере в ходе ААОН и предлагают проведение ОКТ для динамического наблюдения за структурными изменениями слоя нервных волокон сетчатки.

Стоит отметить, что пациенты, принимающие амиодарон, как правило, имеют сердечно-сосудистые факторы

риска (гипертоническая болезнь, нарушения сердечного ритма, гиперхолестеринемия, обструктивное апноэ сна), которые также могут быть причиной развития острых сосудистых нарушений, в частности передней ишемической оптической нейропатии (ПИОН). В связи с этим возникает необходимость в дифференциальной диагностике между данными состояниями для определения тактики лечения пациента. ААОН, в отличие от ПИОН, имеет медленное прогрессирующее начало, зачастую малозаметное для пациента [28], а также характеризуется билатеральным поражением в большинстве случаев. Ряд авторов отмечает, что отек ДЗН при ААОН имеет тенденцию к длительному сохранению и регистрируется в течение нескольких месяцев [24, 34], а также может сохраняться даже после отмены препарата из-за большого периода полувыведения амиодарона (до 100 дней) [32]. При ПИОН разрешение отека ДЗН происходит в более короткий период — в среднем от 2 до 6 нед [13].

На сегодняшний день патогенетическая терапия ААОН не разработана. Основным методом лечения данной категории пациентов является отмена приема препарата. В случае обнаружения ААОН необходимо проконсультироваться с врачом-кардиологом для обсуждения возможности и безопасности отмены амиодарона и перевода пациента на альтернативные антиаритмические препараты [38, 39]. В большинстве случаев после отмены амиодарона наблюдается тенденция к стабилизации зрительных функций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственная токсическая оптическая нейропатия, как правило, развивается у пациентов, применяющих препараты в терапевтических дозах по поводу хронического заболевания, требующего длительного медикаментозного лечения или профилактики. В большинстве случаев лекарственные токсические нейропатии имеют скрытое и медленно прогрессирующее течение. ААОН является кумулятивным и дозозависимым осложнением приема амиодарона. В исходе заболевания при отмене препарата может наблюдаться как улучшение зрительных функций, так и их прогрессирующее снижение. Необходимо тщательное офтальмологическое обследование и мониторинг пациентов, принимающих амиодарон, для своевременной диагностики офтальмологических нарушений и принятия решения об отмене приема препарата, что позволит улучшить визуальный прогноз.

Литература/References

1. *Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М.* Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 4: 4–9. [Oganov R.G., Koncevaia A.V., Kalinina A.M. Economic damage from cardiovascular diseases in the Russian Federation. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2011; 4: 4–9 (in Russian)].
2. *Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др.* Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Российский кардиологический журнал. 2012; 5 (97): 6–11. [Shal'nova S.A., Konradi A.O., Karpov Ju.A., et al. Analysis of mortality from cardiovascular diseases in 12 regions of the Russian Federation participating in the study "Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia". Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2012; 5 (97): 6–11 (in Russian)].
3. *Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г.* Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. Анналы Аритмологии. 2012; 2: 5–13. [Filatov A.G., Tarashvili E.G. Epidemiology and social significance of atrial fibrillation. Annaly Aritmologii. 2012; 2: 5–13 (in Russian)].
4. *Ушкклова Е.А., Зырянов С.К., Думченко Е.В.* Подходы к антитромботической терапии у пациентов пожилого возраста с фибрилляцией предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (2): 275–83. doi: <http://dx.doi.org/10.20996/18196446-2017-13-2-275-283> [Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Dumchenko E.V. Approaches to antithrombotic therapy in elderly patients with atrial fibrillation. Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2017; 13 (2): 275–83 (in Russian). doi: <http://dx.doi.org/10.20996/18196446-2017-13-2-275-283>]
5. *Епифанов В.Г., Долгих В.Т.* Сравнительное изучение эффективности оказания неотложной помощи при приступах фибрилляции предсердий больным артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца на догоспитальном этапе. Российский кардиологический журнал. 2010; 3 (83): 74–7. [Epifanov V.G., Dolgih V.T. A comparative study of the effectiveness of emergency care in attacks of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease in the prehospital phase. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2010; 3 (83): 74–7 (in Russian)].
6. *Зотова И.В., Исаева М.Ю., Алехин М.Н.* Оценка риска тромбоемболий при мерцательной аритмии: современное состояние проблемы. Атеротромбоз. 2013; 1: 21–31. [Zotova I.V., Isaeva M.Ju., Alekhin M.N. Thromboembolic risk assessment for atrial fibrillation: current state of the problem. Aterotromboz. 2013; 1: 21–31 (in Russian)].
7. *Сулимов В.А.* Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК и ВНОА. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; 4: 1–82. [Sulimov V.A. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Recommendations VNOK and VNOA. Racional'naja farmakoterapija v kardiologii. 2011; 4: 1–82 (in Russian)].
8. *Sharma P., Sharma R.* Toxic optic neuropathy. Indian J. Ophthalmol. 2011; 59 (2): 137–41. doi: <https://doi.org/10.4103/0301-4738.77035>
9. *Kerrison J.B.* Optic neuropathies caused by toxins and adverse drug reactions. Ophthalmol. Clin. North Am. 2004; 17 (3): 481–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ohc.2004.05.005>
10. *Phillips P.H.,* Toxic and deficiency optic neuropathies. In: Miller N.R., Newman N.J., Biousse V., Kerrison J.B., eds. Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology. 2005; 6: 455–6.
11. *Behbehani R.* Clinical approach to optic neuropathies. Clin. Ophthalmol. 2007; 1 (3 Sep.): 233–46. PMID: 19668477.
12. *Carelli V., Ross-Cisneros F.N., Sadun A.A.* Optic nerve degeneration and mitochondrial dysfunction: genetic and acquired optic neuropathies. Neurochem. Int. 2002; 40: 573–84. doi: [https://doi.org/10.1016/s0197-0186\(01\)00129-2](https://doi.org/10.1016/s0197-0186(01)00129-2)
13. *Wang M.Y., Sadun A.A.* Drug-related mitochondrial optic neuropathies. J. Neuroophthalmol. 2013; 33: 172–8. doi: <https://doi.org/10.1097/wno.0b013e3182901969>
14. *Sharma M., Volpe N.J., Dreyer E.B.* Methanol-induced optic nerve cupping. Arch. Ophthalmol. 1999; 117 (2): 286. doi: <https://doi.org/10.1001/archophth.117.2.286>
15. *Barboni P., Carbonelli M., Savini G., et al.* OPA1 mutations associated with dominant optic atrophy influence optic nerve head size. Ophthalmology. 2010; 117: 1547–53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.12.042>
16. *Barboni P., Savini G., Valentino M.L., et al.* Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in Leber's hereditary optic neuropathy. Ophthalmology. 2005; 112: 120–6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.06.034>
17. *Macaluso D.C., Shults W.T., Fraunfelder F.T.* Features of amiodarone-induced optic neuropathy. Am. J. Ophthalmol. 1999; 127 (5): 610–2. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(99\)00016-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(99)00016-1)
18. *Immordino L., Connolly S., Crijns H., et al.* Effects of dronedarone started rapidly after amiodarone discontinuation. Clin. Cardiol. 2013; 36 (2): 88–95. doi: <https://doi.org/10.1002/clc.22090>
19. *Vassallo P., Trohman R.G.* Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. JAMA. 2007; 298: 1312–22. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.298.11.1312>
20. *Raizman M.B., Hamrah P., Holland E.J., et al.* Drug-induced corneal epithelial changes. Survey of Ophthalmology. 2017; 62: 286–301. doi: <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.11.008>

21. Flach A.J., Dolan B.J. Amiodarone-induced lens opacities: an 8-year follow-up study. *Arch Ophthalmol.* 1990; 108: 1668–9.
22. Казарян А.А., Обвинцева Л.В., Лебенкова О.А., Барсегян А.С. Амидарон-индуцированная оптическая нейропатия: клинические случаи. *Российский офтальмологический журнал.* 2015; 8 (4): 43–53. [Kazaryan A.A., Obvintseva L.V., Lebenkova O.A., Barsegyan A.S. Amiodarone-induced optic neuropathy: clinical cases. *Russian ophthalmological journal.* 2015; 8 (4): 43–53 (in Russian)].
23. Cheng H.C., Yeh H.J., Huang N., et al. Amiodarone-associated optic neuropathy: a nationwide study. *Ophthalmology.* 2015; 122 (12 Dec.): 2553–9.
24. Macaluso D.C., Shults W.T., Fraunfelder F.T. Features of amiodarone-induced optic neuropathy. *Am. J. Ophthalmol.* 1999; 18 (5): 610–2.
25. Nicolas J., Hendriksen P.J., de Haan L.H., et al. In vitro detection of cardiotoxins or neurotoxins affecting ion channels or pumps using beating cardiomyocytes as alternative for animal testing. *Toxicol. in Vitro.* 2015; 29: 281–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2014.11.010>
26. Turovaya A.Y. Effects of verapamil and amiodarone on sympathoadrenal system and balance of excitatory and inhibitory aminoacids in rat medulla oblongata. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2005; 139: 665–7. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-005-0372-5>
27. Silver P.J., Connell M.J., Dillon K.M., et al. Inhibition of calmodulin and protein kinase C by amiodarone and other class III antiarrhythmic agents. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1989; 3: 675–82. doi: <https://doi.org/10.1007/bf01857619>
28. Passman R.S., Bennett C.L., Purpura J.M., et al. Amiodarone-associated optic neuropathy: a critical review. *Am. J. Med.* 2012; 125 (5): 447–53. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.09.020>
29. Johnson L.N., Krohel G.B., Thomas E.R. The clinical spectrum of amiodarone-associated optic neuropathy. *J. Natl. Med. Assoc.* 2004; 96: 1477–91. PMC2568612
30. Nagra P.K., Foroozan R., Savino P.J., Castillo I., Sergott R.C. Amiodarone induced optic neuropathy. *Br. J. Ophthalmol.* 2003; 87: 420–2. doi: [10.1136/bjo.87.4.420](https://doi.org/10.1136/bjo.87.4.420)
31. Mansoor A.M., Puklin J.E., O'Grady R. Optic nerve ultrastructure following amiodarone therapy. *J. Clin. Neuro-ophthalmol.* 1988; 8: 231–7. PMID:2977138
32. Latini R., Tognoni G., Kates R.E. Clinical pharmacokinetics of amiodarone. *Clin. Pharmacokinet.* 1984; 9: 136–56. doi: <https://doi.org/10.2165/00003088-198409020-00002>
33. Yamreudeewong W., DeBisschop M., Martin L.G., Lower D.L. Potentially significant drug interactions of class III antiarrhythmic drugs. *Drug Saf.* 2003; 26 (6): 421–38. doi: <https://doi.org/10.2165/00002018-200326060-00004>
34. Venkatesh N., Singh B.N., Al-Sarraf L., Kannan R. Digoxin-desethylamiodarone interaction in the rat: comparison with the effects of amiodarone. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986; 8 (2): 309–13. doi: [10.1097/00005344-198603000-00013](https://doi.org/10.1097/00005344-198603000-00013)
35. Rennie I.G. Clinically important ocular reactions to systemic drug therapy. *Drug Saf.* 1993; 9 (3): 196–211. doi: <https://doi.org/10.2165/00002018-199309030-00005>
36. Purvin V., Kawasaki A., Borruat F.X. Optic neuropathy in patients using amiodarone. *Arch. Ophthalmol.* 2006; 124 (5): 696–701. doi: [10.1001/archophth.124.5.696](https://doi.org/10.1001/archophth.124.5.696)
37. Martínez-López-Portillo A., Martínez-Gamero B., Mohamed-Noriega J., Cavazos-Adame H., Mohamed-Hamsho J. Behavior of disc oedema during and after amiodarone optic neuropathy: Case Report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2014; 8 (4): VD04-VD05. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4064863/>
38. Di Biase L., Mohanty P., Mohanty S., et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation.* 2016; 134 (10): e189-e190. doi: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.024003>
39. Sapp J.L., Wells G.A., Parkash R., et al. Ventricular tachycardia ablation versus escalation of antiarrhythmic drugs. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 111–21. doi: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1513614>

Вклад авторов в работу: Е.Э. Иойлева — идея и концепция публикации, научное редактирование; Н.А. Гаврилова — научное редактирование; А.В. Зиновьева — написание текста, сбор материала; М.В. Кац — сбор материала.

Поступила: 01.04.2019

Переработана: 19.08.2019

Принята к печати: 11.09.2019

Originally received: 01.04.2019

Final revision: 19.08.2019

Accepted: 11.09.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Бескудниковский бульвар, д. 59а, Москва, 127486, Россия

Елена Эдуардовна Иойлева — д-р мед. наук, профессор, ученый секретарь

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127486, Россия

Наталья Александровна Гаврилова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой глазных болезней

Александра Витальевна Зиновьева — ординатор кафедры глазных болезней

ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Россия

Михаил Валерьевич Кац — студент 6-го курса лечебного факультета

Для контактов: Александра Витальевна Зиновьева,

aleksandra.r@live.ru

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 59a, Beskudnikovsky blvd, Moscow, 127486, Russia

Elena E. Ioyleva — Dr. of Med. Sci., Professor, scientific secretary
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, p. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Natalia A. Gavrilova — Dr. of Med. Sci., Professor, head of chair of eye diseases

Aleksandra V. Zinov'eva — resident, chair of eye diseases
First Moscow Medical University named after I.M. Sechenov, 8, building 2, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russia

Mikhail V. Kats — student, department of general medicine

Contact information: Aleksandra V. Zinov'eva,
aleksandra.r@live.ru

Начальная меланома хориоидеи и псевдомеланомы: методы дифференциальной диагностики (обзор литературы). Часть 2

Е.Б. Мякошина

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

В первой части обзора литературы [РОЖ, 2019; 12 (4): 99–108] приведено описание офтальмоскопической картины начальной меланомы хориоидеи (МХ) и псевдомеланом. В данной (второй) части обзора описаны признаки, характерные для начальной МХ и псевдомеланом, выявленные с помощью флюоресцентной ангиографии и аутофлюоресценции. Представлены характерные особенности флюоресценции и аутофлюоресценции каждого изучаемого заболевания глазного дна: начальной МХ, невуса хориоидеи, отграниченной гемангиомы хориоидеи, меланоцитомы, метастатической карциномы хориоидеи, врожденной гипертрофии ретинального пигментного эпителия, поздней стадии возрастной макулярной дегенерации, задних очаговых ретинохориоидитов, организованного субретинального кровоизлияния, гемангиомы сетчатки. Обращено внимание на сходство ангиографических и наблюдаемых при аутофлюоресценции симптомов анализируемых заболеваний и необходимость разработки новых дифференциально-диагностических критериев.

Ключевые слова: начальная меланома хориоидеи; псевдомеланомы; флюоресцентная ангиография; аутофлюоресценция

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Мякошина Е.Б. Начальная меланома хориоидеи и псевдомеланомы: методы дифференциальной диагностики (обзор литературы). Часть 2. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 88–98.

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-88-98>

Small choroidal melanoma and pseudomelanomas: methods of differential diagnostics (literature review). Part 2

Elena B. Myakoshina

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

The first part of the literature review described the ophthalmoscopic picture of the small choroidal melanoma and pseudomelanomas [ROJ, 2019; 12 (4): 99–108]. This is the second part of the review, which describes the features characteristic of small uveal melanoma and pseudomelanomas, revealed by fluorescence angiography and autofluorescence. Typical properties of fluorescence and autofluorescence are presented for every disease of the eye fundus studied: small choroidal melanoma, choroidal nevus, circumscribed choroidal hemangioma, melanocytoma, choroidal metastatic carcinoma, congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium, late-stage age-related macular degeneration, focal retinochoroiditis of the posterior pole, organized subretinal hemorrhage, retinal hemangioma. The attention was focused on the similarity of angiographic and autofluorescence symptoms of the diseases under study. The need for new differential diagnostic criteria was emphasized.

Keywords: small choroidal melanoma; pseudomelanomas; fluorescence angiography; autofluorescence

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 (literature review). Part 2. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 88–98 (In Russian).
<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-88-98>

Методы диагностики начальной меланомы хориоидеи (МХ) и «псевдомеланом»: флюоресцентная ангиография (ФАГ). ФАГ сформировалась на рубеже 1960–1970 гг. Н. Novotny и D. Alvis в 1960 г. описали принципиальные основы метода и провели серию успешных ангиографических исследований глазного дна человека [1]. А. Wessing [2] в 1969 г. выпустил первое немецкое руководство на данную тему. “Stereoscopic atlas of macular diseases”, автором которого являлся D. Gass [3], стал общепризнанным руководством для интерпретации результатов ФАГ.

Для понимания изменений глазного дна при различных заболеваниях К. Mizuno и соавт. [4] в 1973 г. описали нормальные ангиограммы, при изучении которых видно, что сосуды сетчатки не проницаемы для красителя, а хориокапилляры — проницаемы из-за фенестрации их эндотелия. Склера и мембрана Бруха флюоресцируют в результате проникновения красителя из сосудистой оболочки и связывания его с коллагеном, ретинальный пигментный эпителий (РПЭ) экранирует окрашивание [4].

В настоящее время ФАГ утвердилась в качестве стандартного метода обследования глазного дна. Метод характеризуется последовательностью развития нескольких фаз: хориоидальной, артериальной, венозной (ранней, средней, поздней), рециркуляции и поздней отсроченной [5–8].

При патологии ангиографически выявляют зоны аномальной гиперфлюоресценции (окончатые дефекты РПЭ, новообразованные сосуды, друзы мембраны Бруха, ангиоидные полосы, микроаневризмы) или гипофлюоресценции (геморрагии, поля оранжевого или коричневого пигмента) [5–8].

Существующие в литературе мнения о значимости ФАГ в диагностике начальной МХ неоднозначны. По мнению одних авторов, основным патогномичным ангиографическим симптомом МХ являются собственные сосуды опухоли, определяемые в ранние фазы исследования. Частота их выявления варьирует и зависит от степени пигментации. При редко встречающихся беспигментных МХ сосуды выявляют в 95 %. В случае пигментированных, наиболее часто встречающихся опухолей частота признака составляет всего 24 % [9–16]. Такой разброс в показателях показывает, что практически половина меланом оказываются ангиографически аваскулярными. В начальных МХ достоверно чаще встречались единичные собственные сосуды (39 %), чем множественные (8 %). Васкуляризация начальных меланом характеризовалась мелким (58 %) и средним калибром сосудов (41 %), причем количественно преобладали мелкие сосуды.

Опухоль-ассоциированная флюоресценция, встречающаяся в 94 % случаев, обусловлена развитием опухоль-ассоциированной эпителиопатии, проявляющейся в развитии дистрофических изменений в РПЭ и мембране Бруха (друзы, кисты, «горячие пятна», отслойка РПЭ, субретинальный экссудат, контрастирование больших сосудов хориоидеи). Опухоль-ассоциированная флюоресценция в 28 % может быть связана и с опухоль-ассоциированной ангиопатией

сетчатки, сопровождающейся просачиванием красителя из расширенных капилляров и мелких сосудов в экстравазальное пространство.

Друзы при ФАГ определяются в среднюю и позднюю венозную фазы и характеризуются длительным сохранением свечения. Это могут быть единичные, рассеянные по поверхности меланомы или немногочисленные, сконцентрированные в виде небольших групп, локализуемых парацентрально или по периферии, опухоли (82 %).

В ангиографической картине меланом выявляются множественные мелкие фокусы флюоресценции, локализующиеся преимущественно по периферии опухоли и называемые в литературе “pin-points” («булавочные головки»). Признак дифференцируется в средние и поздние фазы ангиографии.

«Горячие пятна» обусловлены появлением микроскопических дефектов в РПЭ, через которые флюоресценция просачивается в субретинальное пространство, формируя постепенно увеличивающиеся по площади и интенсивности свечения фокусы флюоресценции в 25 %.

Субретинальный экссудат при начальных меланом, отмеченный почти в каждом втором случае, чаще всего выявляется парацентрально или на периферии локально в небольших зонах опухоли (36 %), реже покрывает всю проминирующую часть новообразования (15 %). Независимо от величины в ранние фазы экссудат проявляется в виде зон слабоконтрастной гипофлюоресценции (экранирующий эффект) с постепенным прогрессирующим накоплением красителя в течение последующих фаз ангиографического исследования. В поздние фазы зона экссудата, характеризующаяся выраженной флюоресценцией, отчетливо контурируется на фоне умеренного или слабоконтрастного свечения опухоли вне границ экссудата.

Контрастирование крупных сосудов хориоидеи отмечено у трети пациентов с начальной меланомой. Атрофические изменения в РПЭ, а также нарастающая атрофия и дезорганизация в слое хориокапилляров обуславливают возможность выявления флюоресцирующих больших сосудов хориоидеи в хориоидальную и артериальную фазы. В последующие фазы визуализация этого ангиографического признака практически невозможна вследствие заполнения красителем сохранившихся хориокапилляров, создающих эффект экранирования; с другой стороны, нарастающая собственная опухолевая флюоресценция обуславливает фон, на котором большие сосуды хориоидеи постепенно «затухают».

Опухоль-ассоциированная ангиопатия сетчатки проявляется расширением капиллярной сети, наличием микроаневризм, нарушением перфузии капилляров с формированием аваскулярных зон, которые хорошо идентифицируются в начальную венозную и артериовенозную фазы диффузией флюоресцеина в экстравазальное пространство в течение последующих фаз ангиограммы.

Гипофлюоресцирующий ободок. Вопрос состоит в происхождении этого ангиографического признака: является ли он плоским краем меланомы, покрытой неповрежденным

РПЭ в соответствующей зоне, или остаточными структурами невуса, подвергшегося малигнизации, — и до настоящего времени дискутируется. Гипофлюоресценция в виде ободка, окружающего опухоль полностью (17 %) или частично (30 %), становится видимой в средние и поздние фазы ангиографии практически у каждого второго пациента с начальной меланомой.

Гипофлюоресценция при начальных меланомах может быть связана с дисконкомплексацией пигмента в РПЭ (в виде очажков, глыбок) либо с гнездовой пигментацией опухоли (59 %). Геморрагии, оранжевый пигмент также проявляются блокадой опухолевой и хориоидальной флюоресценции в соответствующих зонах. Наличие, наряду с проявлениями опухолевой и опухоль-ассоциированной флюоресценции, фокусов гипофлюоресценции придает ангиографической картине меланомы пестрый, пятнистый вид.

В формировании мелкопятнистой флюоресценции значительный удельный вес приходится на опухоль-ассоциированную флюоресценцию (друзы, "pin-points", «горячие пятна», локальные очаги экссудации, ангиопатия сетчатки с диффузией флюоресцеина в экстравазальное пространство). Начинаясь в артериальную или раннюю венозную фазу, она усиливается к концу венозной фазы, постепенно приобретая диффузный, длительно сохраняющийся, сливной характер, и встречается в 94 % случаев.

Поздняя (через 40 мин) флюоресценция начальных меланом также характеризуется слабой степенью проявления и даже отсутствием флюоресценции [15–23] (рис. 1).

Проблемы в диагностике возникают также в случае интактного РПЭ при густо пигментированных меланомах, полностью экранирующих флюоресценцию опухоли на протяжении всех фаз исследования, поэтому в литературе описывают нефлюоресцирующие опухоли [23]. В ряде случаев ангиографическая диагностика МХ может осложниться развитием над опухолью хориоретинальной неоваскулярной мембраны, проявляющейся в виде гиперфлюоресцирующего очага с четкими неровными контурами [21].

Некоторые ученые считают, что МХ малых размеров бедны ангиографическими признаками [12, 23], а окрашивание проминирующих внутриглазных патологических очагов, как опухолевой, так и неопухолевой природы, имеет сходную картину [21].

Таким образом, ангиографические симптомы МХ выявляются в разных сочетаниях и степени выраженности, поэтому диагностика изучаемой опухоли с использованием только ФАГ, по мнению многих авторов, проблематична [12, 13, 15, 16, 18, 19].

Анализ доступной литературы указывает на неоднозначность ангиографической картины изучаемых псевдомеланом. Так, *стационарные невусы хориоидеи*, по мнению многих авторов, характеризуются стойкой гипофлюоресценцией, однако в случае сохранности хориокапилляров они заполняются красителем и частично маскируют зону гипофлюоресценции — при этом возникает временная гиперфлюоресценция и к средней венозной фазе происходит вымывание флюоресцеина [24–30], (рис. 2). Плоские, слабопигментированные невусы хориоидеи ангиографически могут не выявляться [9].

Мнения разных авторов относительно ангиографической картины *прогрессирующего невуса хориоидеи* разнятся. Существует предположение, что при невусе, так же как и при меланоме, выявляется пятнистое окрашивание, обусловленное свечением сливающихся друз и "pin-points", дисконкомплексация пигмента в РПЭ, ангиопатия сетчатки (микроаневризмы) по периферии

фокуса (рис. 3). Различия проявления признаков заключаются лишь в степени выраженности и сочетании симптомов, которые оцениваются субъективно.

Флюоресцирующий ореол, окружающий невус, связан с застойными явлениями, развивающимися в сосудах вследствие их сдавления. Степень флюоресценции зависит от степени пигментации очага. При гигантском прогрессирующем невусе хориоидеи встречается сливная диффузная гиперфлюоресценция, обусловленная ангиопатией сетчатки, ведущей к постепенному просачиванию флюоресцеина, что также характерно и для меланомы [24–30].

Проблемы диагностической интерпретации ангиограмм невусов связаны с возможным отсутствием контрастирования собственных сосудов при МХ более чем в половине случаев и выявлением мелкопятнистой флюоресценции, которая может отмечаться как при начальной меланоме, так и при прогрессирующих невусах [27–30].

Практика показывает, что кроме классических случаев начальной МХ и прогрессирующего невуса, когда диагностика на основе клинко-ангиографической картины не представляет больших трудностей, у большинства пациентов имеет место пограничная симптоматика, которая сложна для интерпретации. В подобных ситуациях решающим оказывается непродолжительное наблюдение в динамике в течение 3 мес.

Ангиографическая картина *меланоцитомы* представляет собой зону гипофлюоресценции, возникающей вследствие экранирования пигментированной опухолью подлежащих структур, и ликедж красителя вокруг опухоли, связанный с ангиопатией сосудов сетчатки [31–40] (рис. 4). По мнению J. Shields и соавт. [34], меланоцитомы аваскулярны, но в некоторых случаях С. Lee и соавт. [38] отметили васкуляризацию поверхности опухоли и сопредельных зон, что указывало на ее рост.

Z. Mohmad и соавт. [39] диагностировали ангиопатию сосудов сетчатки в виде формирования новообразованных сосудистых петель с прерывистым ходом в зоне очага и отсутствием хориоидального кровотока. Помимо этого, отмечали гиперфлюоресценцию свободной части диска зрительного нерва (ДЗН) с усилением ее размеров и интенсивности к поздним фазам [39].

По мнению J. Reidy и соавт. [37], ультразвуковые исследования и ФАГ недостаточно информативны в диагностике меланоцитомы. Самой важной они считают тактику непродолжительного наблюдения с проведением фоторегистрации глазного дна.

Трудности ангиографической диагностики меланомы и меланоцитомы заключаются в том, что последняя может характеризоваться наличием собственной васкуляризации, отеком сетчатки сопредельной зоны, формированием пятнистого окрашивания и накоплением флюоресцеина в поздние фазы исследования [31–40]. Поэтому поиск новых дифференциальных диагностических методов анализа меланомы и меланоцитомы имеет большое значение для своевременной и правильной диагностики.

Ангиографически при *гемангиоме хориоидеи* в ранние фазы отмечают появление гиперфлюоресцирующих множественных яркоокрашенных сосудистых структур крупного и среднего калибра, что отличает их от сосудов, встречающихся при меланоме (чаще единичные мелкого калибра). В венозные фазы отмечали прогрессивное накопление флюоресцеина с ослаблением окрашивания к поздним фазам (рис. 5). В позднюю отсроченную фазу отмечают интратетинальное скопление флюоресцеина, вызванное просачиванием флюоресцеина в субретинальное пространство из порочно сформированных стенок сосудов опухоли и сосудов сетчатки.

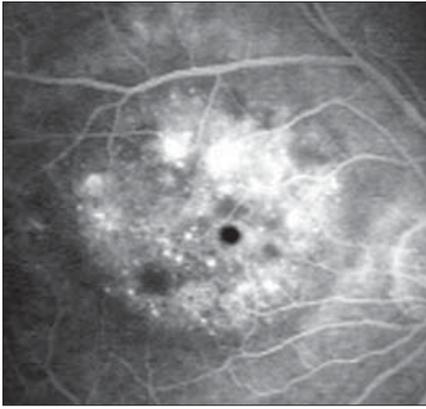


Рис. 1. Флюоресцентная ангиография начальной меланомы хориоидеи. Венозная фаза. Пятнистая гиперфлюоресценция (из [10])

Fig. 1. Fluorescent angiography of small choroidal melanoma (from [10])

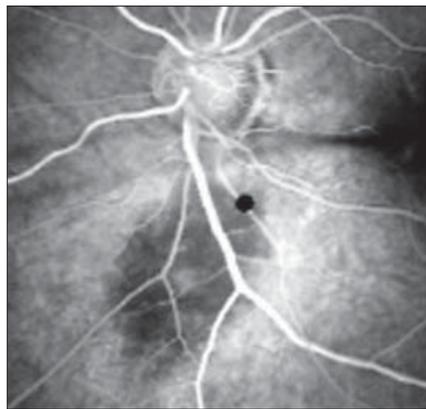


Рис. 2. Флюоресцентная ангиография стационарного невуза хориоидеи. Венозная фаза. Зона гипофлюоресценции (из [10])

Fig. 2. Fluorescent angiography of stationary nevus of the choroid. Venous stage. Area of hypofluorescence (from [10])

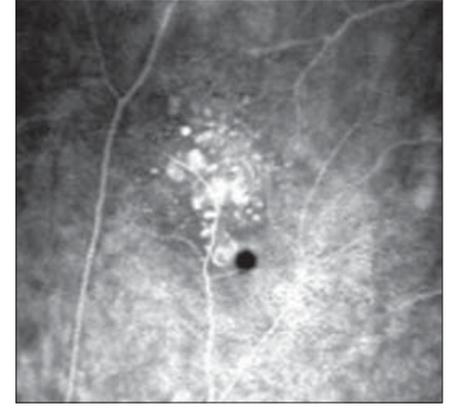


Рис. 3. Флюоресцентная ангиография прогрессирующего невуза хориоидеи. Венозная фаза. Мелкопятнистая гиперфлюоресценция (из [10])

Fig. 3. Fluorescent angiography of the suspicious nevus of the choroid. Venous stage. Finely spotted hyperfluorescence (from [10])

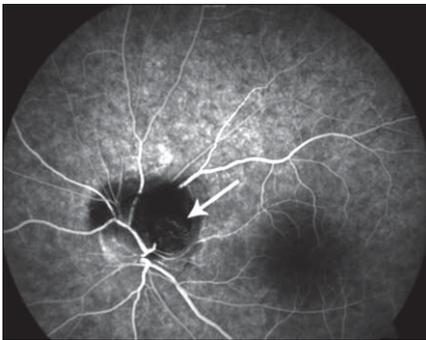


Рис. 4. Флюоресцентная ангиография меланоцитомы. Венозная фаза. Зона гипофлюоресценции (указана белой стрелкой) (из [38])

Fig. 4. Fluorescent angiography of melanocytoma. Venous stage. Area of hypofluorescence (showed by white arrow) (from [38])

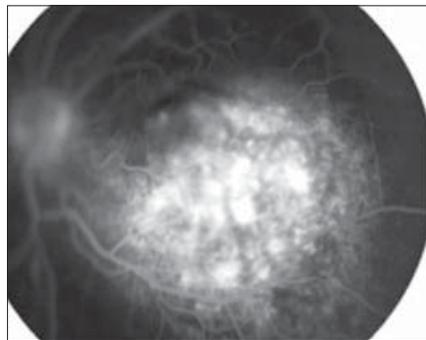


Рис. 5. Флюоресцентная ангиография отграниченной гемангиомы хориоидеи. Венозная фаза. Пятнистая гиперфлюоресценция (из [45])

Fig. 5. Fluorescein angiography of circumscribe choroidal hemangioma. Venous stage. Spotted hyperfluorescence (from [45])

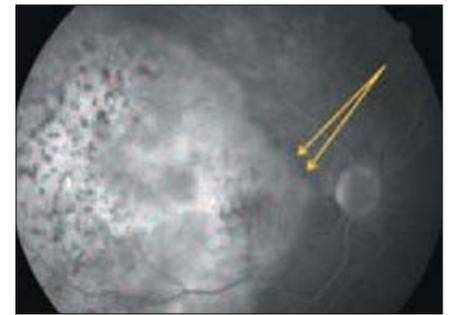


Рис. 6. Флюоресцентная ангиография метастатической карциномы хориоидеи. Фаза рециркуляции. Сливная гиперфлюоресценция с зонами гипофлюоресценции по периферии (указаны желтыми стрелками) (из [48])

Fig. 6. Fluorescent angiography of choroidal metastatic carcinoma. Recirculation phase. Confluent hyperfluorescence with areas of hypofluorescence in the periphery (from [48])

Кроме того, в позднюю фазу исследования диагностировали «феномен вымывания» в виде темных извитых структур в зоне сосудов опухоли. Но не во всех случаях возможно проявление классических ангиографических симптомов гемангиомы. При гемангиомах наряду с дегенеративными изменениями РПЭ имеет место диффузия флюоресцеина в субретинальное пространство с длительной его задержкой и появление одинаковой по интенсивности поздней флюоресценции при меланоме и гемангиоме. Кроме того, при меланоме в 10 % случаев, так же как и при гемангиоме, возможно выявление «феномена вымывания». Присутствующий при гемангиомах субретинальный экссудат может блокировать свечение имеющихся сосудов, что также затрудняет дифференциальную диагностику изучаемых заболеваний [41–45]. В редких случаях течение гемангиом может осложниться неоваскуляризацией с формированием гиперфлюоресцирующих мембран и кровоизлияний, блокирующих сосуды опухоли [45].

При ФАГ *метастатической карциномы хориоидеи* отмечают раннюю гипофлюоресценцию без визуализации собственных сосудов опухоли, диффузную гиперфлюорес-

ценцию опухоли в поздних стадиях исследования, выраженные признаки ангиопатии сетчатки, проявляющиеся расширением капиллярной сети и извитостью ретинальных сосудов. В области периферического пояса метастаза определяют множественные дистрофические изменения (с формированием глыбок пигмента) и кисты РПЭ, проявляющиеся мелкоочечной гиперфлюоресценцией ("pin-points" или «россыпи крупы»), чередующейся с очагами гипофлюоресценции [46–48] (рис. 6).

Трудности дифференциальной диагностики метастаза и беспигментной начальной меланомы заключаются в том, что в ранние фазы не во всех случаях при меланоме возможно выявление собственных сосудов опухоли. Ангиопатия сетчатки встречается и при меланоме, и при метастазах. По периферии меланомы возможно формирование "pin-points", проявляющихся мелкоочечными гиперфлюоресцирующими точками, что может быть сходно с симптомом «россыпи крупы» при метастазе. Все это вызывает трудности в установлении верного диагноза с помощью ФАГ.

При *врожденной гипертрофии РПЭ* (ВГРПЭ) на ангиограммах выявляют гипофлюоресценцию в

зоне пигментированного очага и гиперфлюоресценцию в зоне лакун и периферического кольца [49–51] (рис. 7). Кроме того, некоторые авторы диагностировали изменения прилежащей сетчатки, характеризующиеся потерей и микроаневризмами капилляров, в редких случаях — ретинохориоидальными анастомозами [50]. Зачастую ангиографические особенности прогрессирующего невуса, густопигментированной периферично расположенной меланомы и ВГРПЭ сходны, поэтому важен поиск других методов их ранней дифференциальной диагностики.

Организованные субретинальные кровоизлияния ангиографически, как правило, проявляются зоной стойкой гипофлюоресценции [52, 53]. Однако при пигментированной МХ также отмечают блокирование окрашивания очага, что в ряде случаев затрудняет ее дифференциальную диагностику со «старыми» кровоизлияниями (рис. 8).

На ангиограммах при активных *очаговых ретинохориоидитах* могут наблюдаться изменения в сосудах сетчатки: микро- и макроаневризмы, сосудистые шунты с просачиванием красителя, гиперфлюоресценция очага, неоваскуляризация и гипофлюоресценция в зоне кровоизлияний, что может быть сходно с эпителиопатией сетчатки при МХ. При регрессии воспалительных фокусов (очагов) просачивание красителя уменьшается, и при неактивном хориоретинальном рубце с пигментацией отмечают зону стойкой гипофлюоресценции, сходную с таковой при пигментированных МХ [54–57] (рис. 9).

При поздней стадии возрастной макулярной дегенерации (ВМД) (неоваскулярная макулопатия) вариабельность клинической картины обуславливает ангиографическое разнообразие.

Серозная отслойка нейроэпителия (НЭ), активная неоваскуляризация проявляются зонами гиперфлюоресценции, геморрагическая отслойка НЭ — гипофлюоресценции.

Классическая субретинальная неоваскулярная мембрана ангиографически выглядит как гиперфлюоресцирующий очаг с четкими неровными контурами. В ранних фазах исследования отмечают мелкие новообразованные сосуды мембраны в виде кружева, из которых флюоресцин выходит в экстравазальное пространство и вызывает длительную гиперфлюоресценцию. «Скрытые» мембраны ангиографически проявляются в виде так называемого позднего просачивания или в виде фиброваскулярных отслоек РПЭ. Фиброваскулярная отслойка РПЭ характеризуется неравномерным проминированием поверхности РПЭ. В ранние фазы ФАГ фиброваскулярная отслойка РПЭ проявляет себя как участок снижения его плотности (умеренная гиперфлюоресценция), в позднюю венозную фазу отмечается умеренное накопление красителя с участками фиброваскулярной отслойки РПЭ и отека сетчатки. Местами над фиброваскулярной отслойкой РПЭ может формироваться его серозная отслойка. Фиброваскулярная отслойка РПЭ при ВМД имеет нечеткие и неровные контуры, ее края хорошо видны при ФАГ. Фиброваскулярная отслойка РПЭ не всегда приводит к декомпенсации РПЭ и отеку сетчатки (неэкссудативный тип изменений). Липидные экссудаты гиперфлюоресцентны [58–63].

Отслойку НЭ, ретинальный отек (диффузный и кистовидный) выявляют как при поздней стадии ВМД, так и меланоме, что обуславливает дополнительные трудности их дифференциальной диагностики. Кроме того, развитие субретинальных мембран при меланоме в некоторых случаях приводит к сложностям в выявлении опухолевых и сопутствующих изменений глазного дна. Не до конца остаются

изученными ангиографические признаки, характерные для классической формы поздней ВМД и меланомы макулярной локализации, в сравнительном аспекте (рис. 10). Существование внемакулярно расположенных дегенеративных очагов с мембранами и экссудативным компонентом дополнительно осложняет дифференциальную диагностику меланомы и ВМД [62, 63].

Ангиография *капиллярной гемангиомы сетчатки* характеризуется в ранние фазы окрашиванием ее собственных сосудов, сохраняющимся до поздних фаз исследования с формированием крупнопятнистой гиперфлюоресценции в отсроченную фазу [64–68] (рис. 11). Наличие собственных сосудов, окрашивание очага нередко вызывают трудности в дифференциальной диагностике гемангиомы и беспигментной меланомы.

Таким образом, анализируя ангиографические симптомы начальной МХ и «псевдомеланом», следует отметить, что данные ФАГ неоднозначны и могут быть сходны при изучаемых заболеваниях, а патогномичный признак меланомы — сосуды опухоли — в максимальном количестве случаев удается выявить только при беспигментных формах (табл. 1).

Методы диагностики начальной меланомы хориоидеи и псевдомеланом: аутофлюоресценция. Аутофлюоресценция (АФ) — метод исследования, представляющий информацию об аутофлюоресцирующих флюорофорах РПЭ (липофусцине и меланине) [69]. Липофусцин входит в состав цитоплазмы клеток РПЭ и при их разрушении может накапливаться на уровне фоторецепторов [70]. Липофусцин аутофлюоресцирует под воздействием возбуждающего излучения аргонного лазера с длиной волны 488 нм, меланин, макулярный пигмент аутофлюоресцирует при длине волны 787 нм [71].

В зависимости от интенсивности АФ очаг может быть изоаутофлюоресцентным (сохранение слоя фоторецепторов), гипоаутофлюоресцентным и гипераутофлюоресцентным (скопление липофусцина) [69–71].

Работы по АФ начальных МХ показывают, что этот метод информативен в выявлении лишь некоторых признаков опухоли-ассоциированной эпителиопатии (друг, оранжевого пигмента, дезорганизации пигмента в РПЭ). При этом в зависимости от характера изменений выявляют как гипераутофлюоресценцию (55–75 %), так и гипоаутофлюоресценцию (39 %) меланомы [72–75] (рис. 12).

Феномен гипераутофлюоресценции МХ вызван наличием оранжевого пигмента, маркером липофусцина, и друзьями [70, 71]. Областям гипераутофлюоресценции также соответствуют зоны плоской отслойки НЭ, что связано с наличием субретинальных эндогенных флюорофоров, образующихся при деструкции фоторецепторов.

Гипоаутофлюоресценцию отмечают в случае кистозной дегенерации сетчатки, что связано с блокировкой сигнала АФ за счет скопления интратретинального экссудата. Кроме того, отсутствие свечения меланомы диагностируют на участках дефектов РПЭ [69].

При *невусах хориоидеи* метод АФ позволяет диагностировать их границы, проявляющиеся равномерной гипераутофлюоресценцией, точно соответствующей размерам очага. Кроме того, хроническая дегенерация и атрофия РПЭ при невусах характеризуется зонами гипоаутофлюоресценции. При прогрессии невуса и формировании отслоек НЭ в этих зонах отмечается гипераутофлюоресценция фокуса [72, 73, 75, 76] (рис. 13).

Единичные работы по АФ *меланоцитомы* указывают на ее гипоаутофлюоресценцию [77] (рис. 14), для ВГРПЭ характерна гипоаутофлюоресценция очага и изофлюорес-

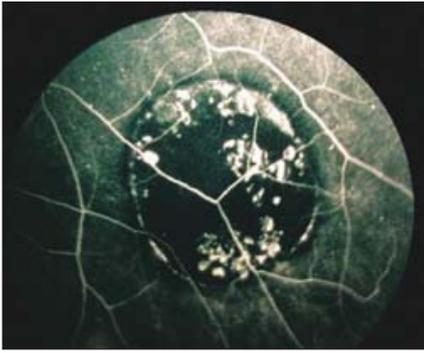


Рис. 7. Флюоресцентная ангиография ВГРПЭ. Венозная фаза. Гипофлюоресценция, зоны гиперфлюоресценции в области лакун (из [51])

Fig. 7. Fluorescent angiography of congenital hypertrophy of RPE. Venous stage. Hypofluorescence areas in lacunas (from [51])

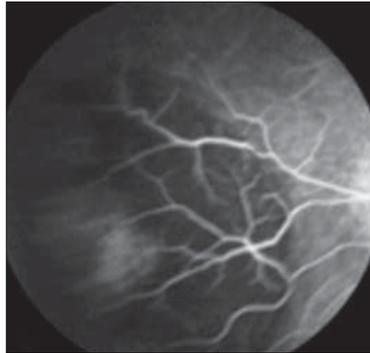


Рис. 8. Флюоресцентная ангиография организованного субретинального кровоизлияния. Венозная фаза. Гипофлюоресценция, на периферии — зона локальной гиперфлюоресценции (из [53])

Fig. 8. Fluorescent angiography of organized subretinal hemorrhage. Venous stage. Hypofluorescence, area of the local hyperfluorescence in the periphery (from [53])



Рис. 9. Флюоресцентная ангиография очагового ретинохориоидита. Венозная фаза. Пятнистая и сливная гиперфлюоресценция (из [57])

Fig. 9. Fluorescein angiography of granulomatous retinochoroiditis. Venous stage. Spotted and confluent hyperfluorescence (from [57])

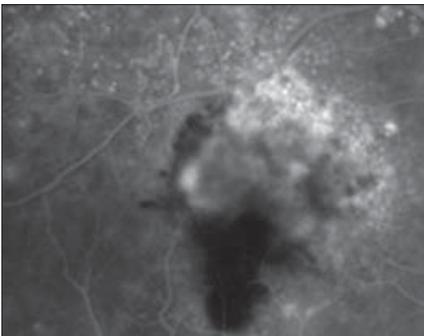


Рис. 10. Флюоресцентная ангиография поздней стадии ВМД. Венозная фаза. Пятнистая гиперфлюоресценция, чередующаяся с зонами гипофлюоресценции (из [63])

Fig. 10. Fluorescent angiography of late stage of age-related macular degeneration. Venous stage. Spotted hyperfluorescence alternating with zones of hypofluorescence (from [63])

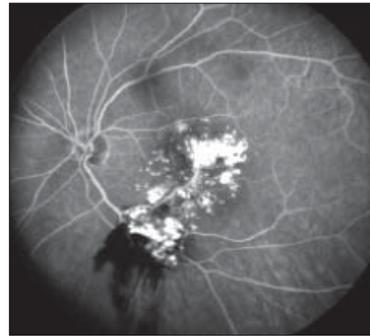


Рис. 11. Флюоресцентная ангиография гемангиомы сетчатки. Венозная фаза. Пятнистая гиперфлюоресценция, чередующаяся с зонами гипофлюоресценции на периферии (из [68])

Fig. 11. Fluorescein angiography of retinal hemangioma. Venous stage. Spotted hyperfluorescence alternating with zones of hypofluorescence in the periphery (from [68])

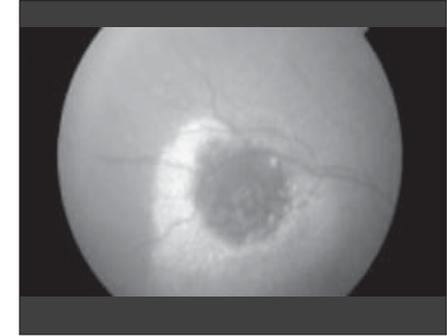


Рис. 12. Аутофлюоресценция начальной меланомы хориоидеи. Гипоаутофлюоресценция, по периферии — гипераутофлюоресценция (из [80])

Fig. 12. Autofluorescence of small choroidal melanoma. Hypoautofluorescence, hyperautofluorescence in the periphery (from [80])

ценция в зоне лакун вследствие обширного дефекта РПЭ и АФ подлежащей склеры [72, 78] (рис. 15).

Отграниченные гемангиомы хориоидеи, в том числе при наличии оранжевого пигмента, невидимого при офтальмоскопии, гипераутофлюоресцентны, при фиброзной метаплазии и атрофии РПЭ — гипоаутофлюоресцентны, при наличии отслойки НЭ — гипераутофлюоресцентны [79, 80] (рис. 16).

Признаки АФ при *метастатической карциноме хориоидеи* также неспецифичны и характеризуются гипераутофлюоресценцией в зонах липофусцина и субретинального экссудата, проявляющегося отслойкой НЭ [72] (рис. 17).

Единичные авторы, описывающие АФ *очаговых ретинохориоидитов*, отмечают, что при активном воспалении они гипераутофлюоресцентны, при хориоретинальных рубцах — изо- или гипоаутофлюоресцентны, что также неспецифично и не может являться дифференциально-диагностическим

признаком по отношению к другим проминирующим заболеваниям глазного дна [81] (рис. 18).

АФ *поздней стадии ВМД* полиморфна и неспецифична. Неоваскулярная ВМД сопровождается присутствием хориоидальной неоваскуляризации, локализованной над РПЭ (тип II) или под РПЭ (тип I). Неоваскуляризация III типа формируется из глубокого капиллярного ретинального сплетения и расположена интратетинально [82].

Ранняя хориоидальная неоваскуляризация гипоаутофлюоресцентна из-за неповрежденных слоев РПЭ и фоторецепторов [83]. Классическая хориоидальная неоваскуляризация гипоаутофлюоресцентна из-за блокировки эндогенной флюоресценции РПЭ фиброваскулярным комплексом в субретинальном пространстве [84]. Скрытая неоваскуляризация также гипоаутофлюоресцентна из-за атрофии подлежащего РПЭ. Хориоидальная неоваскуляризация может быть ограничена гипераутофлюоресценцией вследствие пролиферации РПЭ [85].

Таблица 1. Ангиографические признаки начальной меланомы хориоидеи (НМХ) и псевдомеланом
Table 1. Angiographic features of small choroidal melanoma (SCM) and pseudomelanomas

Нозология Nosology	НМХ SCM	НХ CHN	Меланоцитома Melanocytoma	ОГХ CCH	МКХ CMC	ВГРПЭ CHRPE	ОСК OSH	ОР LR	Поздняя стадия ВМД Late stage of AMD	ГС RH
Ранняя фаза Early phase	Сосуды опухоли при беспигментных формах — 95 %, при пигментированных — 24 % Tumor vessels in amelanotic types — 95 %, in pigmented — 24 %	Гипофлюоресценция Hypofluorescence	Гипофлюоресценция Hypofluorescence	Сосуды опухоли в 100 % Tumor vessels in 100 %	Гипофлюоресценция Hypofluorescence	Гипофлюоресценция в зоне лакун Hypofluorescence in lacuna zones	Гипофлюоресценция Hypofluorescence	Гипофлюоресценция Hypofluorescence	Мелкие новообразованные сосуды в виде кружева Small newly formed lace-shaped vessels	Сосуды опухоли в 100 % Tumor vessels in 100 %
Средняя фаза Middle phase	Пятнистая гиперфлюоресценция Spotted hyperfluorescence	Мелкопятнистая гиперфлюоресценция Small spotted hyperfluorescence	Гипофлюоресценция Hypofluorescence	Яркая гиперфлюоресценция Bright hyperfluorescence	Пятнистая гиперфлюоресценция Spotted hyperfluorescence	Гипофлюоресценция, гиперфлюоресценция в зоне лакун Hypofluorescence, hyperfluorescence in lacuna zones	Гипофлюоресценция Hypofluorescence	Гипофлюоресценция Hypofluorescence	Гиперфлюоресценция Hyperfluorescence	Сосуды опухоли Tumor vessels
Фаза рециркуляции Recirculation phase	Диффузная гиперфлюоресценция Diffuse hyperfluorescence	Мелкопятнистая гиперфлюоресценция Small spotted hyperfluorescence	Гипофлюоресценция Hypofluorescence	Ослабление гиперфлюоресценции Hyperfluorescence weakening	Диффузная гиперфлюоресценция Diffuse hyperfluorescence	Гипофлюоресценция, гиперфлюоресценция в зоне лакун Hypofluorescence, hyperfluorescence in lacuna zones	Гипофлюоресценция Hypofluorescence	Гиперфлюоресценция Hyperfluorescence	Гиперфлюоресценция Hyperfluorescence	Сосуды опухоли Tumor vessels
Поздняя отсроченная фаза Late phase	Диффузная гиперфлюоресценция Diffuse hyperfluorescence	Мелкопятнистая гиперфлюоресценция Small spotted hyperfluorescence	Гипофлюоресценция Hypofluorescence	Феномен вымывания Leaching phenomenon	Диффузная гиперфлюоресценция Diffuse hyperfluorescence	Гипофлюоресценция, гиперфлюоресценция в зоне лакун Hypofluorescence, hyperfluorescence in lacuna zones	Гипофлюоресценция Hypofluorescence	Гиперфлюоресценция Hyperfluorescence	Гиперфлюоресценция Hyperfluorescence	Сосуды опухоли Tumor vessels

Примечание. ОГХ — отграниченная гемангиома хориоидеи; НХ — невис хориоидеи (прогрессирующей); МКХ — метастатическая карцинома хориоидеи; ВГРПЭ — врожденная гипертрофия ретинального пигментного эпителия; ВМД — возрастная макулярная дегенерация; ОР — очаговый ретинохориоидит с экссудативным компонентом; ОСК — организованное субретинальное кровоизлияние; ГС — гемангиома сетчатки.

Note. CCH — circumscribe choroidal hemangioma; CHN — choroidal nevus (progressive); CMC — choroidal metastatic carcinoma; CHRPE — congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium; AMD — age related macular degeneration; LR — local granulomatous retinochoroiditis with exudation; OSH — organized subretinal hemorrhage; RH — retinal hemangioma.

Кровоизлияния и интратетинальные экссудаты гипеоутофлюоресцентны. В случае отслоек НЭ, друз, оранжевого пигмента отмечают зоны гиперутофлюоресценции [86] (рис. 19).

Организованное субретинальное кровоизлияние характеризуется наличием зоны гипеоутофлюоресценции [86] (рис. 20).

При *капиллярной гемангиоме сетчатки* с наличием экссудативной отслойки НЭ выявляют гиперутофлюоресценцию, без экссудата — гипеоутофлюоресценцию, что также является неспецифическими признаками [87] (табл. 2, рис. 21).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным литературы, ФАГ позволяет выявить патогномичный признак начальной МХ (ее сосуды) в большинстве случаев только при беспигментных формах опухоли. Однако остается нерешенным вопрос о диагностике этого признака при наиболее часто встречающихся пигментированных новообразованиях и наличии опухоль-ассоциированных экссудативных и неоваскулярных изменений сетчатки, маскирующих его. По мнению исследователей, меланомы могут быть как гипер-, гипо-, так и изофлюоресцентны, что связано с опухоль-ассоциированными изменениями

сетчатки, и могут быть сходны с различными заболеваниями, симулирующими опухоль. Несмотря на достаточное количество работ, анализирующих ангиографические и аутофлюоресцентные признаки начальной МХ и псевдомеланом, остаются неизученными вопросы значимости и частоты выявления каждого ангиографического признака при начальной МХ и псевдомеланом в сравнительном аспекте. В целом существующие работы по АФ при начальной МХ и псевдомеланом не в полной мере описывают дифференциально-диагностические особенности скопления липофусцина, экссудата или друз при изучаемых заболеваниях. Несмотря на обнаружение зон гипо- и гиперутофлюоресценции, не удается выявить их специфичность для каждого патологического процесса.

Литература/References

1. *Novotny H.R., Alvis D.L.* A method of photographing fluorescein in circulating blood in the human retina. *Circulation.* 1961; 24: 82. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.24.1.82>
2. *Wessing A.* Fluorescein angiography of the retina: Textbook and Atlas. St. Louis: CV Mosby Co; 1969.
3. *Gass J.D.M.* Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment, 4th ed. St. Louis, MO: CV Mosby; 1997.
4. *Mizuno K., Ohtsuki K., Sasaki K.* Histochemical interpretation of fluorescein angiogram. *Jpn. J. Ophthalmol.* 1973; 17: 202–9. doi: 10.1007/BF00410863



Рис. 13. Аутофлюоресценция невусов хориоидеи. Гипеоутофлюоресценция с зонами точечной гиперутофлюоресценции (из [80])

Fig. 13. Autofluorescence of the choroidal nevi. Hypoautofluorescence with zones of dotted hyperfluorescence (from [80])

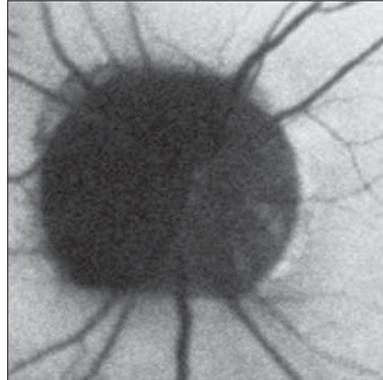


Рис. 14. Аутофлюоресценция меланоцитомы. Гипеоутофлюоресценция (из [77])

Fig. 14. Autofluorescence of melanocytoma. Hypoautofluorescence (from [77])

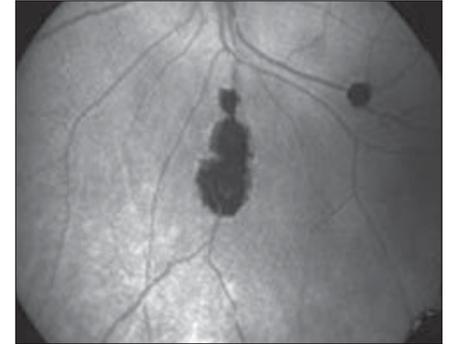


Рис. 15. Аутофлюоресценция ВГРПЭ. Гипеоутофлюоресценция (из [78])

Fig. 15. Autofluorescence HRPE. Hypoautofluorescence (from [78])

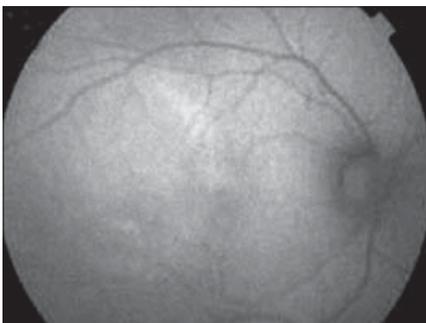


Рис. 16. Аутофлюоресценция отграниченной гемангиомы хориоидеи. Изоутофлюоресценция (из [80])

Fig. 16. Autofluorescence of circumscribed choroidal hemangiomas. Isoautofluorescence (from [80])

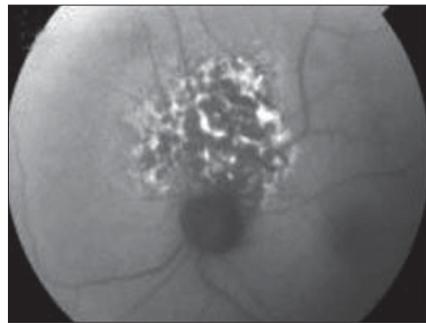


Рис. 17. Аутофлюоресценция метастатической карциномы хориоидеи. Зоны гиперутофлюоресценции на фоне гипеоутофлюоресценции (из [80])

Fig. 17. Autofluorescence of choroidal metastatic carcinoma. Hyperautofluorescence zones against the background of hypoautofluorescence (from [80])

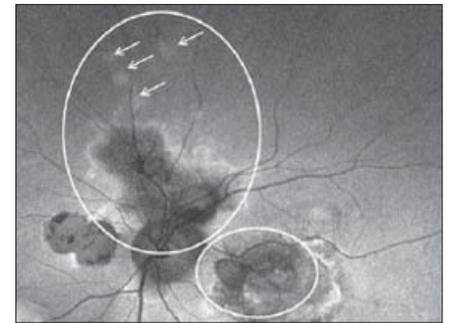


Рис. 18. Аутофлюоресценция очаговых ретинохориоидитов. Гипеоутофлюоресценция (обведена белым кругом), зоны гиперутофлюоресценции (указаны белыми стрелками) (из [81])

Fig. 18. Autofluorescence of focal retinochoroiditis. Hypoautofluorescence (circled by white line, hyperautofluorescence zones (showed by white arrows) (from [81])

5. *Кацнельсон Л.А.* Флюоресцентная ангиография глаза. Новые методы функциональной диагностики в офтальмологии. Москва: Медицина; 1974. [*Katsnel'son L.A.* Fluorescence angiography of the eye. New methods of functional diagnostics in ophthalmology. Moscow: Meditsina; 1974 (in Russian)].
6. *Нероев В.В., Рябина М.В.*, ред. Флюоресцентная ангиография в диагностике патологии глазного дна. Москва: Рейтар; 2005. [*Neroev V.V., Ryabina M.V.*, eds. Fluorescence angiography in the diagnosis of diseases of the fundus. Moscow: Reiter; 2005 (in Russian)].
7. *Краснов М.М., Батраченко И.П.* Флюоресцентная ангиография глазного дна. Москва: Медицина; 1974. [*Krasnov M.M., Batrachenko I.P.* Fluorescein angiography of the fundus. Moscow: Meditsina; 1974 (in Russian)].
8. *Chao P., Flocks H.* The retinal circulation time. *Am. J. Ophthalmology.* 1958; 46: 8–10. doi:10.1016/0002-9394(58)90027-8
9. *Бровкина А.Ф.* Офтальмоонкология. Москва: Медицина; 2002. [*Brovkina A.F.* Ophthalmooncology. Moscow: Meditsina; 2002 (in Russian)].
10. *Саакян С.В., Юровская Н.Н., Рябина М.В., Мякошина Е.Б.* Возможности современных методов исследования в диагностике опухоли-ассоциированной эпителиопатии сетчатки при начальной меланоме и невусах хориоидеи парамакулярной локализации. Офтальмохирургия. 2007; 1: 48–53. [*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 in the small choroidal melanoma and nevi paramacular localization. *Ophthalmosurgery.* 2007; 1: 48–53 (in Russian)].
11. *Бровкина А.Ф., Склярва Н.В., Юровская Н.Н.* Флюоресцентная ангиография в диагностике беспигментных меланом хориоидеи. Вестник офтальмологии. 2004; 120 (6): 8–11. [*Brovkina A.F., Sklyarova N.V., Yurovskaya N.N.* Fluorescence angiography in the diagnosis of amelanotic choroidal melanomas. *Vestnik ophthalmologii* 2004; 120 (6): 8–11 (in Russian)].
12. *Edwards W.C., Layden W.E., Macdonald R.Jr.* Fluorescein angiography of malignant melanoma of the choroid. *Am. J. Ophthalmol.* 1969; 66 (5): 797–808. doi: http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394(69)94571-1
13. *Theodossiadis G.* Retinal and choroidal vascular involvement of malignant melanoma of the choroid. A study based on fluorescein angiography. *Ophthalmologica (Basel).* 1971; 163 (6): 383–92. doi:10.1159/000306668
14. *Zacks D.N., Pinnolis M.K.* Melanoma-associated retinopathy and recurrent exudative detachments in patient with choroidal melanoma. *Am J. Ophthalmology.* 2001; 132 (4): 578–81. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394(01)01086-8
15. *Sollomon A.W.* Fluorescence in malignant melanoma of the choroid. *Ophthalmology (Basel).* 1968; 152 (2): 117–23.
16. *Snyder W.B., Frazier O.* Fluorescence angiography of ocular tumors. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* 1967; 71 (1): 820.
17. *Borkowski L.M., Grover S., Fishman G.A., Jampol L.M.* Retinal findings

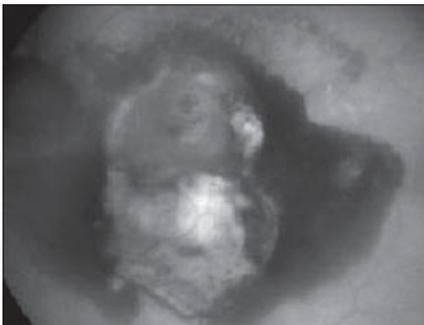


Рис. 19. Аутофлюоресценция поздней стадии ВМД. Гипераутофлюоресценция центральной области и гипоаутофлюоресценция периферии (из [86])
Fig. 19. Late-stage autofluorescence of AMD. Hyperautofluorescence of central zone and hypoautofluorescence in the periphery (from [86])

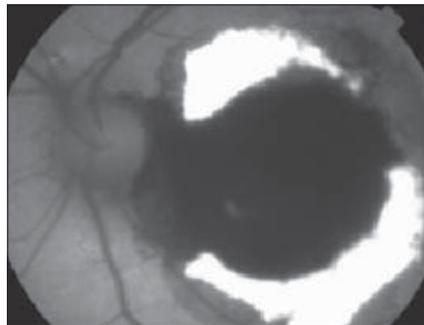


Рис. 20. Аутофлюоресценция организованного субретинального кровоизлияния. Гипоаутофлюоресценция центральной области и гипераутофлюоресценция периферии (из [86])
Fig. 20. Autofluorescence of organized subretinal hemorrhage. Hypoautofluorescence of central zone and hyperautofluorescence in the periphery (from [86])

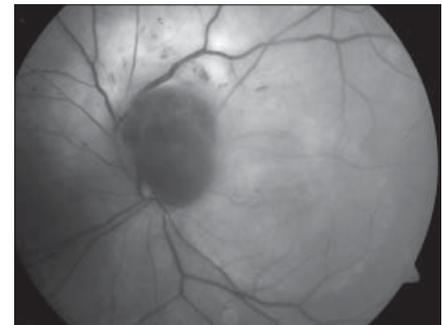


Рис. 21. Аутофлюоресценция гемангиомы сетчатки. Гипоаутофлюоресценция (из [87])
Fig. 21. Autofluorescence of retinal hemangioma. Hypoautofluorescence (from [87])

Таблица 2. Признаки аутофлюоресценции начальной меланомы хориоидеи (НМХ) и псевдомеланом
Table 2. Autofluorescence features of small choroidal melanoma (SCM) and pseudomelanomas

Нозология Nosology	НМХ SCM	НХ CHN	Меланоци- тома Melanocytoma	ОГХ CCH	МКХ CMC	ВГРПЭ CHRPE	ОСК OSH	ОР LR	Поздняя стадия ВМД Late stage of AMD	ГС RH
Гипераутофлюоресценция Hyperautofluorescence	+ 55–75 %	+	-	+	+	+	-	+	+	+
Гипоаутофлюоресценция Hypoautofluorescence	+ 39 %	+	+	+	-	+	+	+	+	+
Изоаутофлюоресценция Isoautofluorescence	+ 6 %	-	-	+	-	-	-	+	-	-

Примечание. НХ — невус хориоидеи (прогрессирующий); ОГХ — ограниченная гемангиома хориоидеи; МКХ — метастатическая карцинома хориоидеи; ВГРПЭ — врожденная гипертрофия ретинального пигментного эпителия; ОСК — организованное субретинальное кровоизлияние; ОР — очаговый ретинохориоидит с экссудативным компонентом; ВМД — возрастная макулярная дегенерация; ГС — гемангиома сетчатки; «+» — наличие признака; «-» — отсутствие признака.

Note. CHN — choroidal nevus (progressive); CCH — circumscribe choroidal hemangioma; CMC — choroidal metastatic carcinoma; CHRPE — congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium; OSH — organized subretinal hemorrhage; LR — local granulomatous retinochoroiditis with exudation; AMD — age related macular degeneration; RH — retinal hemangioma; «+» — sign presence; «-» — sign absence.

- in melanoma-associated retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 2001; 132 (2): 273–5. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394\(01\)00915-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9394(01)00915-1)
18. *Leff S.R., Augsburger J.J., Shields J.A.* Focal fluorescence of choroidal melanoma. *Br. J. Ophthalmology.* 1986; 70: 104–6. doi:10.1136/bjo.70.2.104
 19. *Gass J.D.M.* Fluorescein angiography: An aid in the differential diagnosis of intraocular tumors. *Int. Ophthalmol. Clin.* 1972; 12: 85.
 20. *Pettit T.H., Barton A., Foos R.Y., Christensen R.E.* Fluorescein angiography of choroidal melanoma. *Arch. Ophthalmol.* 1970; 83 (1): 27–38.
 21. *Gass J.D.M.* Differential diagnosis of intraocular tumors. Stereoscopic presentation. Louis: CV Mosby; 1974.
 22. *Myakoshina E.B.* Complex diagnostics of early choroidal melanoma. Russian electronic journal of radiology. 2016; 6 (4): 19–28. doi:10.21569/2222-7415-2016-6-4-19-28
 23. *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
 24. *Hale P.N., Allen M., Straatsma B.R.* Benign melanomas (nevi) of the choroids and ciliary body. *Arch. Ophthalmol.* 1965; 74: 532–8. doi:10.1001/archophth.1965.00970040534018
 25. *Зиангирова Г.Г., Лухванцева В.Г.* Опухоли сосудистого тракта глаза. Москва: ООО «Последнее слово»; 2003. [*Ziangirova G.G., Likhvantseva V.G.* Tumor of vascular tract of eyes. Moscow: ООО “Poslednee slovo”; 2003 (in Russian)].
 26. *Waltman D.D., Gitter K.A., Yannuzzi L., Schatz H.* Choroidal neovascularization associated with choroidal nevi. *Am. J. Ophthalmology.* 1978; 85: 704–10.
 27. *Rummelt V., Folberg R., Rummelt C., et al.* Microvasculature architecture of melanocytic nevi and malignant melanomas of ciliary body and choroids. A comparative histopathologic and ultrastructural study. *Ophthalmology.* 1994; 101 (4): 718–27.
 28. *Augsburger J.J.* Differential diagnosis of choroidal neoplasm. *Oncology.* Huntingt. 1991; 5 (2): 87–96.
 29. *Ganley J.P., Comstock G.W.* Benign nevi and malignant melanomas of the choroid. *Am. J. Ophthalmol.* 1973; 76: 19–25. doi:10.1016/0002-9394(73)90003-2
 30. *Gass J.D.M.* Problems in the differential diagnosis of choroidal nevi and malignant melanomas. *Am. J. Ophthalmology.* 1977; 83: 299–323. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394\(77\)90726-7](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394(77)90726-7)
 31. *Archdale T.W., Magnus D.E.* Melanocytoma of the optic disc. *J. Am. Opt. Assoc.* 1993; 64: 98–103. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.survophthal.2005.12.011>
 32. *Arevalo J.F.* Retinal angiography and optical coherence tomography. New York: Springer; 2009. doi:10.1007/978-0-387-68987-6
 33. *Mansour A.M., Zimmerman L., La Piana F.G., Beauchamp G.R.* Clinicopathological findings in a growing optic nerve melanocytoma. *Br. J. Ophthalmol.* 1989; 73: 410–5. doi:10.1136/bjo.73.6.410
 34. *Shields J.A., Demirci H., Mashayekhi A., Shields C.L.* Melanocytoma of optic disc in 115 cases: the 2004 Samuel Johnson Memorial Lecture, part 1. *Ophthalmology.* 2004; 111 (9): 1739–46. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.02.016>
 35. *Garcia-Arumi J., Salvador F., Corcostegui B., Mateo C.* Neuroretinitis associated with melanocytoma of the optic disc. *Retina.* 1994; 14: 173–6.
 36. *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
 37. *Reidy J.J., Apple D.J., Steinmetz R.L., et al.* Melanocytoma: nomenclature, pathogenesis, natural history and treatment. *Surv. Ophthalmol.* 1985; 29 (5): 319–27.
 38. *Lee C.S., Bae J.H., Jeon I.H., et al.* Melanocytoma of the optic disk in the Korean population. *Retina.* 2010; 30: 1714–20.
 39. *Mohmad Z., Kah T.A., Yong K.C., et al.* Melanocytoma of the optic nerve head - a diagnostic dilemma. *Clin. Pract.* 2011; 1: 60.
 40. *Kah T.A., Yong K.C., Wan Abdul Halim W.H., Yong T.K.* Melanocytoma of the optic nerve head – a diagnostic dilemma. *Intern. Journal of Medical Cases Reports. Clinics and Practice.* 2011; 1 (3): 123–5. doi: 10.4081/cp.2011.e60
 41. *Anand R., Augsburger J.J., Shields J.A.* Circumscribed choroidal hemangiomas. *Arch. Ophthalmol.* 1989; 107: 1338–42. doi:10.1001/archophth.1989.01070020408045
 42. *Brancato R., Trabucchi G.* Fluorescein and indocyanine green angiography in vascular chorioretinal diseases. *Semin. Ophthalmol.* 1998; 13: 189–98. doi.org/10.3109/08820539809056052
 43. *Heimann H., Jmor F., Damato B.* Imaging of retinal and choroidal vascular tumours. *Eye.* 2013; 27: 208–16. doi:10.1038/eye.2012.251
 44. *Mashayekhi A., Shields C.L.* Circumscribed choroidal hemangioma. *Current Opinion in Ophthalmol.* 2003; 14: 142–9.
 45. *Yin X.L., Ye J., Yuan R.D., Ji S.X.* A case of circumscribed choroidal hemangioma in Sturge-Weber syndrome in China. *Int. J. Ophthalmol.* 2011; 4 (2): 210–1. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2011.02.22
 46. *Davis D.L., Robertson D.M.* Fluorescein angiography of metastatic choroidal tumours. *Arch. J. Ophthalmology.* 1973; 89 (2): 97–9. doi:10.1001/archophth.1973.01000040099005
 47. *Natesh S., Chin K.J., Finger P.T.* Choroidal metastases fundus autofluorescence imaging: correlation to clinical, OCT and fluorescein angiographic findings. *Ophthalmic Surgery Lasers and Imaging.* 2010; 41 (4): 406–12. doi: 10.3928/15428877-20100426-03
 48. *Пармон Я.В., Саакян С.В., Амирян А.Г., Мякошина Е.Б.* Метастаз меланомы кожи в сосудистую оболочку глаза. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. Спецвыпуск «Меланома». 2016; 39: 36–40. [*Parmon Ya.V., Saakyan S.V., Amiryani A.G., Myakoshina E.B.* Metastasis of melanoma of the skin in the choroid. Effektivnaya farmakoterapiya. Onkologiya, gematologiya i radiologiya. Spetsvyпуск “Melanoma”. 2016; 39: 36–40 (in Russian)].
 49. *Gass J.D.M.* Focal congenital anomalies of the retinal pigment epithelium. *Eye.* 1989; 3: 1–18. doi: 10.1038/eye.1989.2
 50. *Cohen S.Y., Quentel G., Guiberteau B., Coscas G.J.* Retinal vascular changes in congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. *Ophthalmology.* 1993; 100: 471–4. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(93\)31619-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(93)31619-2)
 51. *Черни Э.Ф.* Врожденная гипертрофия пигментного эпителия. Офтальмологические ведомости. 2013; 4 (4): 55–8. [*Cherni E.F.* Congenital hypertrophy of the pigment epithelium. Oftal'mologicheskie vedomosti. 2013; 4 (4): 55–8 (in Russian)].
 52. *Augsburger J.J., Coats T.D., Lauritzen K.* Localized suprachoroidal hematomas. Ophthalmoscopic features, fluorescein angiography and clinical course. *Arch. Ophthalmology.* 1990; 108 (7): 968–72. doi:10.1001/archophth.1990.01070090070042
 53. *Sabherwal N.S., Lin C.J., Shields C.L.* Peripheral exudative hemorrhagic chorioretinopathy simulating choroidal melanoma. *Retina Today.* April 2014; 4: 47–9.
 54. *Chopdar A.* Fundus fluorescein indocyanine green angiography. Anshan Ltd; USA; 2007.
 55. *De Laey J.J.* Fluorescein angiography in posterior uveitis. *Int. Ophthalm. Clin.* 1996; 35: 33–58.
 56. *Rothova A., Ooijman F., Kerkhoff F., Van der Lelij A., Lokhorst H.M.* Uveitis masquerade syndromes. *Ophthalmology.* 2001; 108: 386. doi:10.1155/2012/930704
 57. *Rabb M.F., Lai W.W., Jennings T.* Ocular Angiography in Uveitis. Available at: <https://entokey.com/ocular-angiography-in-uveitis>
 58. *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)].
 59. *Нероев В.В., Рябина М.В., Чиковани К.Р., Нероева Н.В.* Современные представления и подходы к лечению возрастной макулярной дегенерации. Российский офтальмологический журнал. 2008; 1 (1): 6–9. [*Neroev V.V., Ryabina M.V., Chikovani K.R., Nereva N.V.* Modern ideas and approaches to the treatment of age-related macular degeneration. Russian ophthalmological journal. 2008; 1 (1): 6–9 (in Russian)].
 60. *Fine S.L., Berger J.W., Maguire M.G., Ho A.C.* Age-Related Macular Degeneration. *New Engl. J. Med.* 2000; 342: 483–92. doi:10.1056/NEJM200002173420707
 61. *Malamos P., Sacu S., Georgopoulos M., et al.* Correlation of high-definition optical coherence tomography and fluorescein angiography imaging in neovascular macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; 50: 4926–33. doi: 10.1167/iovs.09-3610
 62. *Gass J.D.M.* Choroidal neovascular membranes - their visualization and treatment. *Trans. Am. Acad. Ophthalm. Otolaryng.* 1973; 77: 310–20.
 63. *Domalpally A., Danis R.P.* Fluorescein angiography in neovascular

- AMD. Review of ophthalmology. 2008. Available at: <https://www.reviewofophthalmology.com/article/fluorescein-angiography-in-neovascular-amd>
64. *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
 65. *Gass J.D.M.* Angiomatosis retinae (von Hippel's disease). In: *Differential diagnosis of intraocular tumors: a stereoscopic presentation.* St Louis: Mosby; 1974. doi 10.1007/978-94-009-0589-4_2
 66. *Singh A.D., Damato B.* Clinical ophthalmic oncology. Retinal tumors. Second edition. New York: Springer; 2014. doi 10.1007/978-3-642-39489-8
 67. *Turell M.E., Singh A.D.* Vascular tumors of the retina and choroid: diagnosis and treatment. *Middle East African Journ. of Ophthalmol.* 2010; 17 (3): 191–200. doi: 10.4103/0974-9233.65486
 68. *Shields C. L., Douglass A., Higgins T., Samara W.A., Shields J.A.* Retinal hemangiomas: understanding clinical features, imaging, and therapies. *Retina Today.* 2015; 7–8: 61–7.
 69. *Von Ruckmann A., Fitzke F.W., Bird A.C.* Distribution of fundus autofluorescence with a scanning laser ophthalmoscope. *Br. J. Ophthalmol.* 1995; 79 (5): 407–12. doi: 10.1136/bjo.79.5.407
 70. *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.
 71. *Delori F.C.* In vivo fluorescence of the ocular fundus exhibits retinal pigment epithelium lipofuscin characteristics. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1995; 36 (3): 718–29.
 72. *Almeida A., Kaliki S., Shields C.L.* Autofluorescence of intraocular tumours. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2013; 24 (3): 222–32. doi: 10.1097/ICU.0b013e32835f8ba1
 73. *Saari J.M., Kivela T., Summanen P., Nummelin K., Saari K.M.* Digital imaging in differential diagnosis of small choroidal melanoma. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2006; 244 (12): 1581–90. doi: 10.1007/s00417-005-0202-5
 74. *Singh A.D., Belfort R.N., Sayanagi K., Kaiser P.K.* Fourier domain optical coherence tomographic and auto-fluorescence findings in indeterminate choroidal melanocytic lesions. *Br. J. Ophthalmol.* 2010; 94 (4): 474–8. doi:10.1136/bjo.2009.162636
 75. *Gündüz K., Pulido J.S., Ezzat K., Salomao D., Hann C.* Review of fundus autofluorescence in choroidal melanocytic lesions. *Eye (Lond).* 2009; 23 (3): 497–503. doi: 10.1038/eye.2008.244
 76. *Smith L., Irvine A.R.* Diagnostic significance of orange pigment accumulation over choroidal tumors. *Am. J. Ophthalmology.* 1973; 76 (2): 212–6. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394\(73\)90162-1](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9394(73)90162-1)
 77. *Zhang P., Hui Y.N., Xu W.Q., et al.* Infrared autofluorescence, short-wave autofluorescence and spectral-domain optical coherence tomography of optic disk melanocytomas. *Int. J. Ophthalmol.* 2016; 9 (5): 713–6. doi: 10.18240/ijo.2016.05.13
 78. *Raval V., Dalal S., Doshi S., Das T.* Multimodal imaging of congenital hypertrophy of retinal pigment epithelium (CHRPE) lesions at different presentations. *Ophthalm. Case Rep.* 2019; 3 (1): 1–4.
 79. *Ramasubramanian A., Shields C.L., Harmon S.A., Shields J.A.* Autofluorescence of choroidal hemangioma in 34 consecutive eyes. *Retina.* 2010; 30 (1): 16–22. doi: 10.1155/2011/385058
 80. *Samuelsson D., Sznage M., Engelsberg K., Wittström E.* Clinical, optical coherence tomography, and fundus autofluorescence findings in patients with intraocular tumors. *Clin. Ophthalmol.* 2016; 10: 1953–64. doi: 10.2147/OPHTH.S109222
 81. *Reznicek L., Seidensticker F., Stumpf C., et al.* Systematic analysis of wide-field fundus autofluorescence (FAF) imaging in posterior uveitis. *Cur. Eye Res. Early Online.* 2013; 1–8. doi: 10.3109/02713683.2013.834938
 82. *Nagel A., Freund K.B., Jung J.J., et al.* Origin and behavior of Type 3 neovascularization revealed by spectral-domain optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55 (13): 3938.
 83. *Vaclavik V., Vujosevic S., Dandekar S.S., et al.* Autofluorescence imaging in age-related macular degeneration complicated by choroidal neovascularization: a prospective study. *Ophthalmology.* 2008; 115 (2): 342–6.
 84. *McBain V.A., Townend J., Lois N.* Fundus autofluorescence in exudative age-related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.* 2007; 91 (4): 491–6.
 85. *Camacho N., Barteselli G., Nezgoda J.T., et al.* Significance of the hyperautofluorescent ring associated with choroidal neovascularization in eyes undergoing anti-VEGF therapy for wet age-related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.* 2015; 99 (9): 1277–83.
 86. *Ruiz-Moreno J.M., Montero J.A., Ruiz-Medrano J.* Fundus autofluorescence in age-related macular degeneration. 2017. Available at: <http://amdbook.org/content/fundus-autofluorescence-age-related-macular-degeneration>
 87. *Retinal Angiomas In VHL* Available at: <https://imagebank.asrs.org/file/2911/retinal-angiomas-in-vhl>

Поступила: 26.11.2018
 Переработана: 09.12.2019
 Принята к печати: 12.12.2019

Originally received: 26.11.2018
 Final revision: 09.12.2019
 Accepted: 12.12.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ/INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия
Елена Борисовна Мякошина — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии
 Для контактов: Елена Борисовна Мякошина, 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 ophthalmooncology and radiology department
Contact information: Elena B. Myakoshina, myakoshina@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-99-104>



Прогностические факторы функциональных результатов хирургии идиопатических (первичных) эпимакулярных мембран: продолжительность эпимакулярной пролиферации. Часть 1

С.Г. Торопыгин, С.В. Назарова, Х. Даварах, А.Н. Маслов

ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России, ул. Советская, д. 4, Тверь, 170100, Россия

В первой части обзора рассматриваются типы эпимакулярных мембран (ЭММ), вопросы их эпидемиологии, стандарта лечения, топографии макулярной сетчатки в норме, представленной на оптической когерентной томограмме, а также зависимость функциональных результатов хирургии ЭММ от продолжительности заболевания.

Ключевые слова: эпимакулярная мембрана; внутренняя пограничная мембрана сетчатки; оптическая когерентная томография; витреоретинальная хирургия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Торопыгин С.Г., Назарова С.В., Даварах Х., Маслов А.Н. Прогностические факторы функциональных результатов хирургии идиопатических (первичных) эпимакулярных мембран: продолжительность эпимакулярной пролиферации. Часть 1. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 99–104.

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-99-104>

Prognostic factors of functional results of surgery for idiopathic (primary) epimacular membranes: the duration of epimacular proliferation. Part 1

Sergei G. Toropygin, Stanislava V. Nazarova, Haiyan Dawarah, Alexander N. Maslov

Tver State Medical University, 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

doctorop@mail.ru

Part 1 of the review presents types of epimacular membranes (EMM), their epidemiology and management standard, topography of normal fovea seen on the optical coherence tomography, as well as dependence of functional results of surgery on disease duration.

Keywords: epimacular membrane; internal retinal limiting membrane; optical coherence tomography; vitreoretinal surgery

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: Toropygin S.G., Nazarova S.V., Dawarah H., Maslov A.N. Prognostic factors of functional results of surgery for idiopathic (primary) epimacular membranes: the duration of epimacular proliferation. Part 1. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 99– 104 (In Russian).

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-99-104>

Эпимакулярная мембрана (ЭММ), или центральная эпиретинальная мембрана, — патологическая фибро-целлюлярная мембрана, выстилающая внутреннюю поверхность макулы [1, 2]. Впервые эпиретинальные мембраны были описаны российским офтальмологом проф. А.В. Ивановым в 1865 г. в фундаментальном исследовании, посвященном глазной патоморфологии [3].

Пусковым механизмом к развитию ЭММ является повреждение какой-либо зоны сетчатки или цилиарного тела фактически любой этиологии. Такое повреждение приводит к миграции ряда клеток (глиальных, пигментного эпителия, фибробластов, макрофагов, гиалоцитов и др.) на внутреннюю пограничную мембрану (ВПМ) макулы. При этом ВПМ выступает в качестве матрицы для пролиферации этих клеток на ее поверхности. Последние продуцируют коллаген, ламинин, фибронектин и, таким образом, формируют фибро-целлюлярную мембрану [1, 4, 5].

ЭММ представляют собой полиэтиологическую нозологическую единицу [1]. Принято различать идиопатические (первичные), вторичные и ятрогенные ЭММ [2]. Вторичные ЭММ осложняют течение ряда глазных заболеваний — сосудистой патологии сетчатки, увеитов, ретинитов, внутриглазных опухолей, разрывов и отслойки сетчатки, травм и дистрофий сетчатки. Ятрогенные ЭММ развиваются после лазерной коагуляции сетчатки, криоретинопексии, хирургии катаракты, ИАГ-лазерных дисцизий вторичной катаракты, хирургии отслойки сетчатки и при силиконовой тампонаде витреальной полости.

Этиология же идиопатических ЭММ, как следует из названия, долгое время оставалась неизвестной. В настоящее время считается доказанным, что причиной развития идиопатических ЭММ является задняя отслойка стекловидного тела¹, при которой задний гиалоид в процессе отделения от сетчатки тракционно повреждает подлежащую ВПМ. Это приводит к миграции глиальных клеток сетчатки через дефекты ВПМ на ее поверхность и последующему развитию ЭММ [1, 2, 6–8].

ЭММ относятся к чрезвычайно распространенной офтальмопатологии. По данным популяционных исследований [9, 10], ЭММ различной этиологии страдают от 2,2 до 34,1 % населения старше 40 и 63 лет соответственно. В 2,8–35 % случаев ЭММ поражают оба глаза [11, 12]. При этом заболеваемость ЭММ увеличивается с возрастом [9, 10–12]; мужчины и женщины болеют примерно с одинаковой частотой [9]. Согласно Blue Mountains Eye Study, диабетическая ретинопатия осложняется развитием ЭММ в 11 %, окклюзии ретинальных вен — в 16,1 %, а хирургия катаракты — в 16,8 % случаев [13]. Наиболее же часто встречаются идиопатические мембраны; они составляют до 80 % случаев от всех глаз с ЭММ [14].

На протяжении последних двух десятилетий ЭММ различной этиологии и ассоциированные с ними осложнения являются самым частым показанием к оперативному вмешательству на заднем отрезке глаза [1, 2, 15]. Витрэктомия с удалением ЭММ впервые была предложена R. Machemer в 1978 г. [16].

Стандартом современного патогенетического лечения ЭММ стала соге- (над центральной сетчаткой) витрэктомия с удалением (пилингом) ЭММ и ВПМ сетчатки. Выполнение соге-витрэктомии обеспечивает доступ к макулярной зоне и удаление заднего гиалоида. Пилинг ЭММ способствует устранению тракционной деформации макулы и связанных

с этим патологических процессов. Удаление же ВПМ сетчатки обеспечивает гарантию полного удаления ЭММ [17] и ликвидирует матрицу (ВПМ) для последующего рецидива эпиретинальной пролиферации² [1, 2, 18–21].

Согласно результатам клинических наблюдений, успешная хирургия ЭММ приводит к улучшению остроты зрения на 0,2 и более у 42–83 % больных. У остальных же пациентов, даже несмотря на отсутствие каких-либо осложнений, прибавка остроты зрения не превышает одной строки или не наблюдается вовсе. При этом финальная острота зрения 0,4 и выше после удаления ЭММ отмечается только в 44–55 % случаев [22–30].

Таким образом, несмотря на технически успешное удаление ЭММ, функциональные результаты такой хирургии далеко не всегда являются удовлетворительными [31]. Следовательно, еще на этапе планирования операции целесообразно учитывать прогностические факторы, от которых будет зависеть острота зрения в послеоперационном периоде [32]. В литературе детально изучена зависимость визуальных исходов хирургического лечения ЭММ от продолжительности существования мембран и предоперационной остроты зрения [23, 27, 29, 30, 32–34]. После внедрения в клиническую практику оптической когерентной томографии (optical coherence tomography, OCT) появилась возможность анализировать морфологию макулярной сетчатки — ее профиль, толщину и структуру и на основании этого прогнозировать послеоперационный результат при ЭММ [28, 31, 35, 36].

С академической точки зрения из всего многообразия ЭММ, по нашему мнению, корректнее всего оценивать функциональные результаты хирургии идиопатических мембран, так как они не осложнены другой глазной патологией. С некоторой долей условности к этой группе пациентов можно было бы отнести и ЭММ, возникшие при периферических проблемах сетчатки — ретинальных разрывах и после барьерной лазерной коагуляции, а также после перенесенного тромбоза носовых ветвей центральной вены сетчатки. У таких больных (так же, как и при идиопатических ЭММ) предоперационная острота зрения целиком зависит только от ЭММ и того вреда, который последняя успела нанести макулярной сетчатке.

Однако послеоперационные функциональные результаты при ЭММ, развившихся при периферических ретинальных проблемах, могут быть хуже, чем при идиопатических мембранах. Это связано с более высоким риском развития осложнений (главным образом отслойки сетчатки) у пациентов с патологией периферии сетчатки [29]. Поэтому в настоящем обзоре проанализированы известные факторы, влияющие на остроту зрения после технически успешной (т. е. неосложненной) хирургии только идиопатических ЭММ.

В данной статье не обсуждается целесообразность пилинга ВПМ при эпимакулярной пролиферации. Как было указано выше, удаление ВПМ считается стандартом современного хирургического лечения ЭММ; этот вопрос подробно освещен в литературе [2, 18, 20, 21] и наших предыдущих обзорных работах [1, 37, 38].

Топография макулярной сетчатки на оптической когерентной томограмме в норме и принципы построения макулярных карт. Изображение макулы на OCT в значительной степени повторяет ее гистологические снимки при световой микроскопии. Именно поэтому OCT принято называть оптической *in vivo* (или прижизненной) биопсией сетчатки [39].

¹ Ввиду того, что этиология этих ЭММ считается доказанной, в настоящее время их иногда стали называть «первичными» [8], хотя исторически устоявшийся термин «идиопатические ЭММ» в литературе и сегодня все же преобладает.

² В одном из исследований [19] рецидивы ЭММ после хирургического лечения без удаления ВПМ были выявлены в 58 % случаев в течение 5 лет наблюдений.

Однако полного совпадения картины сетчатки на ОСТ и при гистологическом исследовании нет. Это связано с принципиально разными методологическими основами этих диагностических методик. Гистологические микропрепараты подвергаются предварительной химической фиксации, а затем окраске, необходимой для получения контраста между структурами ткани. Все это приводит к появлению ряда артефактов при последующей световой микроскопии. В то же время методика ОСТ основывается на естественных различиях оптических свойств ткани для создания контраста между ее слоями. При прохождении через сетчатку низкокогерентного света часть его отражается, другая часть рассеивается, третья — поглощается тканью. Так как различные ретинальные структуры сетчатки имеют разные оптические свойства, это и создает на ОСТ многослойную картину сетчатки [40].

На основании данных световой микроскопии в макулярной сетчатке принято выделять несколько зон³ [41]. Гистологически под макулой подразумевают центральную часть сетчатки, лежащую в пределах височных сосудистых аркад и имеющую два и более слоя ганглиозных клеток⁴. Макула отличается высоким содержанием желтых ксантофильных пигментов и имеет диаметр 5–6 мм, в среднем 5,5 мм. В центре макулы выделяют фовеа — углубление внутренней поверхности сетчатки диаметром около 1,5 мм. Дно фовеа диаметром порядка 350 мкм называют фовеолой. Фовеола лишена ганглиозных клеток. Она состоит из колбочковых фоторецепторов, имеющих здесь максимальную плотность, а также клеток Мюллера. Центр фовеолы, в котором макула имеет минимальную толщину, называют *umbo* [6, 41]. Вокруг фовеа выделяют *parafovea* — поясик шириной около 500 мкм, а затем, более периферично, *perifovea* (лат.) шириной порядка 1,5 мм.

ОСТ выявляет все слои сетчатки, которые визуализируются при световой микроскопии. Поэтому деление макулы на вышеперечисленные зоны справедливо и для ОСТ. На томограмме макула имеет характерный профиль; определяется углубление — фовеа, дно фовеа — фовеола и центр фовеолы — *umbo*. Так же, как и при гистологическом исследовании, на ОСТ в центре фовеолы макула имеет минимальную толщину [39, 42]. При ряде патологических состояний, в том числе при макулярных отеках, макулярный профиль деформируется, при этом исчезает центральное углубление — фовеа. В таких ситуациях центр фовеолы — *umbo*, как правило,

без труда выявляется по минимальной толщине внутренних слоев сетчатки [43].

При оценке толщины макулярной сетчатки на ОСТ принято использовать макулярную карту, предложенную ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group, группа по изучению раннего лечения диабетической ретинопатии) в 1991 г. [44]. Карта ETDRS делит макулу на 9 секторов. Она состоит из трех концентрических окружностей, в классическом варианте диаметрами 1,0, 3,0 и 6,0 мм, которые образуют внутренний круг и два пояса вокруг него: внутренний и внешний. Таким образом, внутренний круг занимает большую часть фовеа. Внутренний пояс захватывает оставшуюся часть фовеа, всю *parafovea* и часть *perifovea*. Внешний пояс покрывает оставшуюся периферическую часть *perifovea*. При этом оба пояса разделяются радиально на квадранты: два верхних, два нижних, два наружных и два внутренних (рис. 1).

В большинстве коммерчески доступных аппаратов ОСТ используется вышеописанная макулярная карта с окружностями классических диаметров [45–48]. Однако на рынке программного обеспечения для ОСТ представлены и другие варианты построения макулярных карт. Принципиально эти карты не отличаются от стандартной сетки ETDRS, но имеют несколько другие диаметры окружностей [48, 49]. В том числе и поэтому для оценки толщины макулы в динамике целесообразно использовать один и тот же аппарат ОСТ.

Среди производителей ОСТ имеются разногласия и по методике измерения толщины макулы. Если за внутреннюю границу сетчатки во всех версиях ОСТ всегда принимается витреоретинальный интерфейс — линия раздела между витреальной полостью и сетчаткой [43, 45–50], то единого мнения об определении наружной границы не существует [51].

Ранее при использовании классических *time-domain*-аппаратов ОСТ толщину сетчатки измеряли до *ellipsoid zone* (EZ, зоны эллипсоидов) [46, 48, 50]. Позже появились спектральные ОСТ, которые имеют более высокое разрешение и позволяют четко дифференцировать горизонтальные гиперрефлективные линии наружных слоев сетчатки. При этом в зависимости от бренда аппарата ОСТ толщину сетчатки стали измерять либо вместе с EZ-линией, либо до *interdigitation zone* (IZ, зон чередования, переплетения) и даже вместе с комплексом пигментного эпителия сетчатки и мембраны Бруха [45, 48] (рис. 2). Это является еще

одной причиной использования одного и того же аппарата ОСТ при мониторинге толщины сетчатки в динамике. В противном случае результаты измерений различных аппаратов трудно сопоставимы. Дело в том, что расстояние между внутренней границей EZ-линии и наружной границей пигментного эпителия значительное и в норме составляет порядка 60–80 мкм [52].

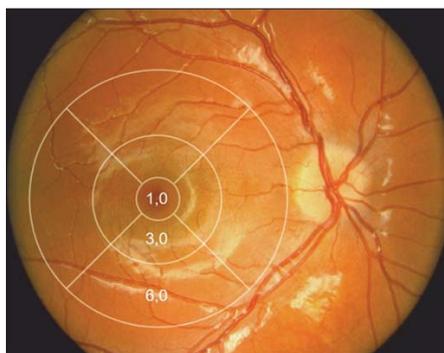


Рис. 1. Макулярная карта ETDRS 1991
Fig. 1. ETDRS 1991 macular map

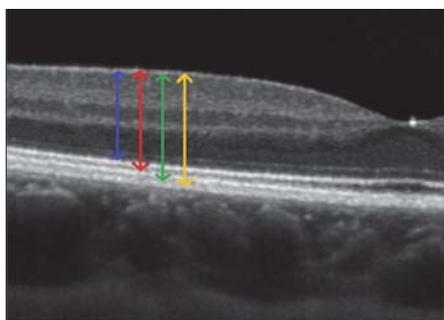


Рис. 2. Варианты измерения толщины центральной сетчатки в различных ОСТ-устройствах (синяя стрелка — до EZ, красная — до IZ, зеленая — до пигментного эпителия, желтая — вместе с комплексом пигментного эпителия)

Fig. 2. Variants of central retinal thickness measuring in different OCT devices (blue arrow — up to EZ, red arrow — up to IZ, green arrow — up to pigment epithelium, yellow arrow — with pigment epithelium)

³ Подразделение макулы на зоны осуществляется именно на основании микроскопической анатомии, а не офтальмоскопии. Дело в том, что устойчивых офтальмоскопических признаков фовеа, фовеолы и *umbo* не существует. Известные фовеальный рефлекс, фовеальная депрессия и характерная желтая пигментация при офтальмоскопии часто не определяются и существенно зависят от возраста, клинической рефракции и макулярной патологии [41].

⁴ В отличие от остальной, периферической сетчатки, имеющей только один слой ганглиозных клеток [6].

Различные варианты определения толщины сетчатки имеют как свои преимущества, так и недостатки. Так, внутренняя граница EZ-линии имеет высокий контраст. Поэтому измерение толщины сетчатки до EZ-линии отличается максимальной точностью. Понятно, что в этом случае при измерении толщины сетчатки не учитываются наружные сегменты фоторецепторов, что порождает ошибки при их поражениях — макулярном отеке, макулярных отверстиях, отслойках нейроэпителия и т. п. В таких случаях преимущество будут иметь аппараты ОСТ, измеряющие толщину сетчатки до внутренней границы пигментного эпителия. В ситуациях же, когда в патологический процесс вовлечен пигментный эпителий (при центральной серозной хориоретинопатии, отслойках пигментного эпителия, хориоидальной неоваскуляризации), целесообразно измерять толщину сетчатки вместе с комплексом пигментного эпителия и мембраны Бруха [48].

В каждом из 9 секторов карты ETRS программное обеспечение ОСТ рассчитывает среднюю толщину сетчатки. Этот параметр во внутреннем круге диаметром 1,0 мм называют foveal thickness (фовеальной толщиной, толщиной фовеа). Кроме того, на ОСТ измеряется central foveal thickness — толщина центра фовеа, т. е. толщина сетчатки в центре *umbo*. При этом считается, что толщина фовеа имеет большее практическое значение, чем толщина центра фовеа. Дело в том, что толщина фовеа складывается из измерения толщины сетчатки в гораздо большем количестве точек. Кроме того, при выраженных хронических макулярных отеках и утрате макулой структуры программное обеспечение ОСТ может совершать ошибки при определении центра фовеа [46].

Итак, в норме толщина центра фовеа является минимальной в макуле и составляет от 182 ± 23 до 253 ± 24 мкм при измерениях до внутренней границы [46] и до наружной границы EZ-линии [45] соответственно. Толщина фовеа несколько больше: от 212 ± 20 [46] до 262 ± 16 мкм [48] при аналогичной технике измерений. Далее, во внутреннем поясе макулы имеет максимальную толщину, которая затем несколько уменьшается во внешнем поясе. При поквадрантном измерении минимальная толщина сетчатки как во внутреннем, так и во внешнем поясах наблюдается в наружных квадрантах, наибольшая — во внутренних (рис. 3). При этом максимальную толщину сетчатки внутренних квадрантов обеспечивает папилло-макулярный пучок, нервные волокна которого идут через назальную часть макулы к темпоральному краю диска зрительного нерва [43, 45–50].

При интерпретации данных макулярных карт необходимо учитывать зависимость толщины сетчатки от этнической принадлежности, пола и возраста [47, 49, 50, 53].

Известно, что у азиатов макула имеет максимальную толщину, у европейцев — несколько меньшую, у африканцев — минимальную [49]. Так, если толщина фовеа у европейцев при измерении до внутренней границы EZ-линии составляет в среднем 217 мкм, то у африканцев — лишь 185 мкм с разницей в 32 мкм [50]. Возможно, это связано с ослаблением светового сигнала от глазного дна за счет высокого содержания пигмента в сетчатке и хориоиде африканцев [51].

Показано также, что толщина макулярной сетчатки у мужчин больше, чем у женщин [47, 50]. Так, если при измерении до IZ-линии толщина фовеа у мужчин составляет 226 ± 19 мкм, то у женщин — 218 ± 18 мкм [47]. При этом наблюдается негативная корреляция толщины сетчатки с возрастом. В частности, при сканировании макулы по ходу папилло-макулярного пучка выявлено уменьшение толщины сетчатки в среднем на 0,53 мкм в год. Причем более 80 % (0,44 мкм) от этой величины приходится на снижение толщины за счет слоя нервных волокон [53].

В связи с вышеизложенным зависимость толщины сетчатки от расы, пола и возраста обязательно учитывается современным программным обеспечением ОСТ при составлении нормативов макулярных карт [50]. Известна также отрицательная корреляция толщины макулы от длины передне-задней оси [54]. Вероятнее всего, это связано с оптическим искажением площади сканируемой области при миопической рефракции [55].

Зависимость функциональных результатов хирургического лечения ЭММ от продолжительности течения заболевания. Согласно общемедицинским представлениям, чем дольше течет какое-либо хроническое заболевание, тем, как правило, хуже прогноз для выздоровления больного [56, 57]. Это утверждение справедливо и для пациентов с идиопатическими ЭММ [27, 32–34]. Так, в трех крупных ретроспективных исследованиях S. Pesin (270 глаз), T. Rice (264 глаза) и Y. Kauffmann (142 глаза) острота зрения после хирургии ЭММ имела обратно пропорциональную зависимость от продолжительности существования мембран. Чем дольше пациенты считали себя больными до операции, тем достоверно ниже была средняя острота зрения после удаления ЭММ [27, 32, 34]. При этом в анализе результатов хирургии ЭММ Y. Kauffmann и соавт. [32] достоверно показано, что если продолжительность симптоматики была в среднем около 10 мес, то после операции пациенты получали наиболее высокие функциональные результаты — остроту зрения 1,0 и выше. Напротив, если заболевание продолжалось в среднем на полгода дольше, то острота зрения после удаления ЭММ никогда не достигала таких высоких значений.

Как известно, умозаключение о длительности существования болезни строится на основании анамнеза

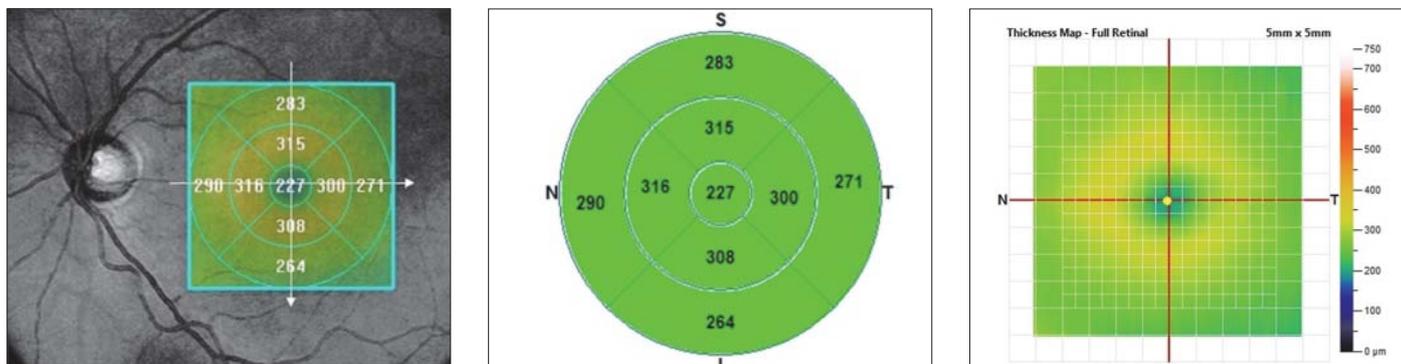


Рис. 3. Клинический пример макулярной карты в норме

Fig. 3. Clinical picture of normal macular map

заболевания. Для сбора анамнеза используют опрос пациента и врачебные записи в доступной медицинской документации. Однако точность сведений, получаемых при опросе, во многом зависит от возраста и интеллекта пациента [57]. Учитывая, что идиопатические ЭММ развиваются исподволь и ими страдают лица пожилого возраста [5, 13], данные опроса при этом заболевании нельзя считать достоверными; они носят сугубо субъективный характер.

Напротив, записи в медицинской документации (амбулаторной карте) объективизируют сбор анамнеза и упрощают суждение о длительности течения ЭММ. Основное значение при этом имеют данные об остроте зрения и изменении картины ОСТ в динамике. В то же время записи могут быть утеряны или пациент мог вовсе не наблюдаться у офтальмолога. Последнее, в частности, связано с тем, что, как было сказано, ЭММ начинаются исподволь и прогрессируют очень медленно. При этом пациенты часто не замечают ухудшения качества зрительных функций, особенно при высокой остроте зрения на здоровом парном глазу [5].

Таким образом, не подлежит сомнению, что продолжительность заболевания коррелирует с функциональными результатами хирургии ЭММ. Тем не менее именно при идиопатических ЭММ строить прогноз хирургического лечения конкретного пациента по данным анамнеза болезни далеко не всегда представляется возможным.

Литература/References

1. *Торопыгин С.Г.* Хирургия тонких интраокулярных структур. Тверь: ИП Орлова З.П.; 2014. [*Toropygin S.G.* Surgery of thin intraocular structures. Tver: IP Orlova Z.P.; 2014 (in Russian)].
2. *Wickham L., Gregor Z.* Epiretinal membranes. 5th ed. Los Angeles; 2013: 1954–61. doi.org/10.1016/B978-1-4557-0737-9.00116-8
3. *Iwanoff A.* Beitrage zur normalen und pathologischen Anatomie des Auges. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1865; 11: 135–70.
4. *Charles S., Calzada J., Wood B.* Vitreous microsurgery. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
5. *Ducourneau D., Ducourneau Y., Kuhn F.* Surgery for idiopathic epiretinal membrane and macular edema. A new concept based on a personal experience of over 16000 cases. Multimedia interactive book. 2011.
6. *Bowling B.* Kanski's clinical ophthalmology: a systematic approach, 8th edition. Sydney, Australia: Elsevier; 2016.
7. *Gass J.D.M.* Stereoscopic Atlas of Macular Diseases. Diagnosis and Treatment, ed. 3. St. Louis: C.V. Mosby; 1987.
8. *Hartmann K.I., Schuster A.K., Bartsch D.-U., et al.* Restoration of retinal layers after epiretinal membrane surgery. Retina. 2014; 34 (4): 647–54. doi: 10.1097/IAE.0000000000000003
9. *Meuer S.M., Myers C.E., Klein B.E., et al.* The epidemiology of vitreoretinal interface abnormalities as detected by spectral-domain optical coherence tomography: the Beaver Dam Eye Study. Ophthalmology. 2015; 122 (12): 787–95. doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.05.009
10. *You Q., Xu L., Jonas J.B.* Prevalence and associations of epiretinal membranes in adult Chinese: the Beijing eye study. Eye. 2008; 22: 874–9. doi.org/10.1038/sj.eye.6702786
11. *Cheung N., Tan S.P., Lee S.Y., et al.* Prevalence and risk factors for epiretinal membrane: the Singapore epidemiology of eye disease study. Br. J. Ophthalmol. 2016; 101 (3): 371–6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308563
12. *Ng C.H., Cheung N., Wang J.J., et al.* Prevalence and risk factors for epiretinal membranes in a multi-ethnic United States population. Ophthalmology. 2011; 118 (4): 694–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.08.009
13. *Mitchell P., Smith W., Chey T., et al.* Prevalence and associations of epiretinal membranes. The Blue Mountains Eye Study, Australia. Ophthalmology. 1997; 104: 1033–40. doi.org/10.1016/S0161-6420(97)30190-0
14. *Dupas B., Tayayoni R., Gaudric A.* Epiretinal membranes. J. Fr. Ophthalmol. 2015; 38 (9): 861–75. doi: 10.1016/j.jfo.2015.08.004
15. *Козн С.И., Квинтель Г.* Флюоресцентная ангиография в диагностике патологии глазного дна. Пер. с английского. Москва: Рейтар; 2005. [*Koen S.I., Kvintel' G.* Fluorescence angiography in the diagnosis of fundus pathology. Translation from English. Moscow: Rejtar; 2005 (in Russian)].
16. *Machemer R.* The surgical removal of epiretinal macular membranes (macular pucker) (author's transl.). Klin. Monatsbl. Augenheilkd. 1978; 173: 36–42.
17. *Yonekawa Y., Abbey A.M., Shah A.R., et al.* Endoilluminator phototoxic maculopathy associated with combined ICG-assisted epiretinal membrane and internal limiting membrane peeling. Clinical Ophthalmology. 2014; 8: 2501–6. doi: 10.2147/OPTH.S75592
18. *Aras C., Arici C., Acar S., et al.* Peeling of internal limiting membrane during vitrectomy for complicated retinal detachment prevents epimacular membrane formation. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2009; 247 (5): 619–23. dx.doi.org/10.1007/s00417-008-1025-y
19. *Fleissig E., Zur D., Moisseiev E., et al.* Five-year follow-up after epiretinal membrane surgery. A single-center experience. Retina. 2019; 38 (7): 1415–9. doi: 10.1097/IAE.0000000000001711
20. *Khokhar A.R., Rab K.F., Akhtar H.U.* Management of macular pucker. J. Coll. Physicians Surg. Pak. 2003; 13: 701–3. doi.org/12.2003/JCPSP.701703
21. *Park D.W., Dugel P.U., Garda J., et al.* Macular pucker removal with and without internal limiting membrane peeling: pilot study. Ophthalmology. 2003; 110 (1): 62–4. doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01440-9
22. *Gaudric A., Cohen D.* Chirurgie des membranes epimaculaires idiopathiques. Facteurs pronostiques. J. Fr. Ophthalmol. 1992; 15: 657–68.
23. *Kim J., Rhee K.M., Woo S.J., et al.* Long-term temporal changes of macular thickness and visual outcome after vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. Am. J. Ophthalmol. 2010; 150 (5): 701–9. doi: 10.1016/j.ajo.2010.05.037
24. *Margherio R.R., Cox M.S., Trese M.T., et al.* Removal of epimacular membranes. Ophthalmology. 1985; 92 (8): 1075–83. doi.org/10.1016/S0161-6420(85)33902-7
25. *Mc Donald H.R., Verre W.P., Aaberg T.M.* Surgical management of idiopathic epiretinal membranes. Ophthalmology. 1986; 93: 978–83.
26. *Michels R.G.* Vitreous surgery for macular pucker. Am. J. Ophthalmol. 1981; 92 (5): 628–39. doi.org/10.1016/S0002-9394(14)74654-9
27. *Rice T.A., De Bustros S., Michels R.G., et al.* Prognostic factors in vitrectomy for epiretinal membranes of the macula. Ophthalmology. 1986; 93 (5): 602–10. doi.org/10.1016/S0161-6420(86)33689-3
28. *Suh M.H., Seo J.M., Park K.H., Yu H.G.* Associations between macular findings by optical coherence tomography and visual outcomes after epiretinal membrane removal. Am. J. Ophthalmol. 2009; 147 (3): 473–80. doi.org/10.1016/j.ajo.2008.09.020
29. *Thompson J.T.* Vitrectomy for epiretinal membranes with good visual acuity. Trans. Am. Ophthalm. Soc. 2004; 102: 97–106.
30. *Wong J.G., Sachdev N., Beaumont P.E., et al.* Visual outcomes following vitrectomy and peeling of epiretinal membrane. Clin. Exp. Ophthalmol. 2005; 33 (4): 373–8. doi.org/10.1111/j.1442-9071.2005.01025.x
31. *Mitamura Y., Hirano K., Baba T., Yamamoto S.* Correlation of visual recovery with presence of photoreceptor inner/outer segment junction in optical coherence images after epiretinal membrane surgery. Br. J. Ophthalmol. 2009; 93 (2): 171–5. doi: 10.1136/bjo.2008.146381
32. *Kauffmann Y., Ramel J.C., Lefebvre A.* Preoperative prognostic factors and predictive score in patients operated on for combined cataract and idiopathic epiretinal membrane. Am. J. Ophthalmol. 2015; 160 (1): 185–192. doi: 10.1016/j.ajo.2015.03.027
33. *Geerts L., Pertile G., van de Sompel W., et al.* Vitrectomy for epiretinal membranes: visual outcome and prognostic criteria. Bull. Soc. Belge. Ophthalmol. 2004; 293: 7–15.
34. *Pesin S.R., Olk R.J., Grand M.G., et al.* Vitrectomy for premacular fibroplasia. Prognostic factors, long-term follow-up, and time course of visual improvement. Ophthalmology. 1991; 98 (7): 1109–14. doi.org/10.1016/S0161-6420(91)32169-9
35. *Mayer W.J., Vogel M., Neubauer A., et al.* Pars plana vitrectomy and internal limiting membrane peeling in epimacular membranes: correlation of function and morphology across the macula. Ophthalmologica. 2013; 230: 9–17. doi.org/10.1159/000350233
36. *Shimozono M., Oishi A., Hata M., et al.* The significance of cone outer segment tips as a prognostic factor in epiretinal membrane surgery. Am. J. Ophthalmol. 2012; 153 (4): 698–704. doi.org/10.1016/j.ajo.2011.09.011
37. *Торопыгин С.Г., Мошетова Л.К.* Хирургия внутренней пограничной мембраны сетчатки (сообщение 1). Вестник офтальмологии. 2009; 125 (6): 46–51. [*Toropygin S.G., Moshetova L.K.* Surgery for retinal internal limiting membrane (communication 1). Vestnik oftalmologii. 2009; 125 (6): 46–51 (in Russian)].
38. *Торопыгин С.Г., Мошетова Л.К.* Хирургия внутренней пограничной мембраны сетчатки (сообщение 2). Вестник офтальмологии. 2009; 125 (6): 51–5. [*Toropygin S.G., Moshetova L.K.* Surgery for retinal internal limiting membrane (communication 2). Vestnik oftalmologii. 2009; 125 (6): 51–5 (in Russian)].
39. *Filho C.A., Yehoshua Z., Gregori G.* Optical coherence tomography in retina. Amsterdam: Elsevier; 2013: 82–110.
40. *Schuman J.S., Pulliafito C.A.* Optical coherence tomography of ocular diseases. Thorofare, NJ.: Slack; 2004.
41. *Agarwal A.* Gass' atlas of macular diseases, fifth edition. Elsevier; 2012. dx.doi.org/10.1007/s00417-012-2211-5
42. *Лумброзо Б., Рисполи М.* ОКТ (сетчатка, сосудистая оболочка, глаукома). Москва: БИНОМ; 2014. [*Lumbroso B., Rispoli M.* OCT (retina, choroid, glaucoma). Translation from English. Moscow: BINOM; 2014 (in Russian)].

43. LoDuca A.L., Zhang C., Zelkha R., Shahidi M. Thickness mapping of retinal layers by spectral domain optical coherence tomography. *Am. J. Ophthalmol.* 2010; 150 (6): 849–55. doi: 10.1016/j.ajo.2010.06.034
44. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. ETDRS report number 7: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. *Ophthalmology.* 1991; 98 (5): 741–56. doi.org/10.1016/S0161-6420(13)38009-9
45. Bentaleb-Machkour Z., Jouffroy E., Rabilloud M., et al. Comparison of central macular thickness measured by three OCT models and study of interoperator variability. *Scientific World Journal.* 2012. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2012/842795/> doi: 10.1100/2012/842795
46. Chan A., Duker J.S., Ko T.H., et al. Normal macular thickness measurements in healthy eyes using Stratus optical coherence tomography. *Arch. Ophthalmol.* 2006; 124: 193–8. dx.doi.org/10.1001%2Farchophth.124.2.193
47. Ooto S., Hangai M., Sakamoto A., et al. Three-dimensional profile of macular retinal thickness in normal Japanese eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (1): 465–73. doi: 10.1167/iops.09-4047
48. Sull A.C., Vuong L.N., Price L.L., et al. Comparison of spectral/Fourier domain optical coherence tomography instruments for assessment of normal macular thickness. *Retina.* 2010; 30: 235–45. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181bd2c3b
49. Grover S., Murthy R.K., Brar V.S., Chalam K.V. Normative data for macular thickness by high definition spectral-domain optical coherence tomography (Spectralis). *Am. J. Ophthalmol.* 2009; 148 (2): 266–71. doi: 10.1016/j.ajo.2009.03.006
50. Kely P.J., Payne J.F., Trivedi R.H., et al. Macular thickness assessment in healthy eyes based on ethnicity using Stratus OCT optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49 (6): 2668–72. doi: 10.1167/iops.07-1000
51. Chauhan D.S., Marshall J. The interpretation of optical coherence tomography images of the retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 40: 2332–42.
52. Srinivasan V.J., Monson B.K., Wojtkowski M., et al. Characterization of outer retinal morphology with high-speed, ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49 (4): 1571–9. doi: 10.1167/iops.07-0838
53. Alamouti B., Funk J. Retinal thickness decreases with age: an OCT study. *Br. J. Ophthalmol.* 2003; 87 (7): 899–901. dx.doi.org/10.1136%2Fbjo.87.7.899
54. Zhao Z., Zhou X., Jiang C., Sun X. Effect of myopia on different areas and layers of the macula: a Fourier-domain optical coherence tomography study of a Chinese cohort. *BMC Ophthalmol.* 2015; 15: 90. doi: 10.1186/s12886-015-0080-5
55. Higashide T., Ohkubo S., Hangai M., et al. Influence of clinical factors and magnification correction on normal thickness profiles of macular retinal layers using optical coherence tomography. *PLoS ONE.* 2016; 11 (1): e0147782. doi: 10.1371/journal.pone.0147782
56. Зайко Н.Н., Бутенко Г.М., Быць Ю.В. Патологическая физиология. Москва: Элиста АОЗТ «Эсен»; 1994. [Zajko N.N., Butenko G.M., Bytc' Yu.V. Pathological physiology. Moscow: Elista AOZT "Esen"; 1994 (in Russian)].
57. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Пропедевтика внутренних болезней. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [Mukhin N.A., Moiseev V.S. Propaedeutic of internal diseases. Moscow: GEOTAR—Media; 2013 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: С.Г. Торопыгин — идея и дизайн обзора, финальное редактирование рукописи; С.В. Назарова — сбор и анализ литературы, написание статьи; Х. Даварах, А.Н. Маслов — сбор и анализ литературы.

Поступила: 05.07.2019
 Переработана: 01.11.2019
 Принята к печати: 08.11.2019

Originally received: 05.07.2019
 Final revision: 01.11.2019
 Accepted: 08.11.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России, ул. Советская, д. 4, Тверь, 170100, Россия

Сергей Григорьевич Торопыгин — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой офтальмологии

Станислава Вячеславна Назарова — аспирант кафедры офтальмологии

Хаиян Даварах — врач-офтальмолог

Александр Николаевич Маслов — ассистент кафедры физики, математики и медицинской информатики

Для контактов: Сергей Григорьевич Торопыгин,

doctorop@mail.ru;

Станислава Вячеславна Назарова,

stanislava.n@list.ru

Tver State Medical University, 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia

Sergei G. Toropygin — Dr. of Med. Sci., assistant professor, head of chair of ophthalmology

Stanislava V. Nazarova — postgraduate student, chair of ophthalmology

Haiyan Dawarah — ophthalmologist, chair of ophthalmology

Alexander N. Maslov — assistant professor, the chair of physics, mathematics and medical informatics

Contact information: Sergei G. Toropygin,

doctorop@mail.ru;

Stanislava V. Nazarova,

stanislava.n@list.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-105-111>



Микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция в лечении глаукомы

Н.С. Ходжаев, А.В. Сидорова, А.В. Старостина, М.А. Елисеева

ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Бескудниковский бульвар, д. 59а, Москва, 127486, Россия

Непредсказуемость гипотензивного эффекта и ряд серьезных осложнений при проведении непрерывно-волновой циклофотокоагуляции (ЦФК) ограничивают применение данной операции в лечении глаукомы, что привело к разработке нового подхода, известного как микроимпульсная транссклеральная ЦФК (мЦФК). При мЦФК в цилиарное тело (ЦТ) доставляется серия повторяющихся коротких импульсов лазерной энергии с длиной волны 810 нм, которая хорошо поглощается меланином. В экспериментальных исследованиях показано, что снижение внутриглазного давления при мЦФК происходит благодаря действию нескольких механизмов. В клинических исследованиях у пациентов с различными формами и стадиями глаукомы при проведении мЦФК использовались схожие параметры лазерной энергии. Сделан вывод, что мЦФК является безопасной и эффективной альтернативой традиционной ЦФК. Однако при увеличении продолжительности лазерного воздействия на ЦТ увеличивается и количество осложнений. Неоднородность исходных форм глаукомы у пациентов, которым проводилась мЦФК, а также относительно небольшие размеры выборки в представленных исследованиях пока не позволяют сделать однозначные выводы, необходимо расширенное изучение данного метода лечения.

Ключевые слова: глаукома; микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция; обзор литературы; безопасность; эффективность

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Старостина А.В., Елисеева М.А. Микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция в лечении глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 105–11.

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-105-111>

Micropulse transscleral cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma

Nazrulla S. Khodzhaev, Alla V. Sidorova, Anna V. Starostina, Maria A. Eliseeva

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery NMRC, 59a, Beskudnikovsky Bulvar, Moscow, 127486, Russia
nshkhodzhaev@mail.ru

Because of the unpredictable hypotensive effect and serious complications during continuous-wave cyclophotocoagulation (CW-CPC), the use of this method in the treatment of glaucoma is limited. Therefore, a new technique was developed, known as micropulse trans-scleral cyclophotocoagulation (MP-CPC). During MP-CPC, a series of short bursts of laser pulses deliver energy to the ciliary body at the near-infrared wavelength of 810 nm, which is strongly absorbed by melanin. As shown by experimental studies, there are several acting mechanisms which reduce IOP decrease during MP-CPC. In clinical studies, patients with different forms and stages of glaucoma received laser energy of similar parameters during MP-CPC. It may be concluded that MP-CPC is a safe and effective alternative to traditional CW-CPC. However if laser irradiation directed to the ciliary body during MP-CPC gets longer, the incidence of complications increases. The variation of glaucoma forms in patients who underwent MP-CPC and a relatively small number of cases involved in the studies prevent us from making an unambiguous recommendation of this technique at the moment. An extensive research of the technique is required.

Keywords: glaucoma; micropulse transscleral cyclophotocoagulation; literature review; safety; efficiency

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: Khodzhaev N.S., Sidorova A.V., Starostina A.V., Eliseeva M.A. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 105–11 (In Russian).

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-105-111>

Глаукома — одно из наиболее распространенных заболеваний органа зрения, ведущих к слепоте и слабовидению во всем мире [1, 2]. Несмотря на успехи, достигнутые в ранней диагностике и лечении данной патологии, в последнее время увеличивается число обращений пациентов с тяжелыми формами глаукомы, трудно поддающимися традиционному лечению [1]. Причем в 45 % случаев глаукома впервые выявляется уже на далеко зашедшей и терминальной стадиях [3, 4]. Хирургическое лечение глаукомы с созданием дополнительных путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) у пациентов на терминальной стадии нецелесообразно в связи с имеющимися органическими изменениями в строении структур переднего отрезка глаза [5, 6]. Когда проникающие методы лечения глаукомы являются бесперспективными, приоритетным направлением в стабилизации офтальмогипертонуса и снятии болевого синдрома является проведение циклодеструктивных операций, в частности циклофотокоагуляции (ЦФК) [7–9].

В последнее десятилетие транссклеральная непрерывно-волновая диодлазерная ЦФК стала наиболее применяемой методикой в лечении терминальной болящей глаукомы благодаря простоте, неинвазивности и низкой стоимости аппаратуры. В многочисленных исследованиях доказана возможность снижения внутриглазного давления (ВГД), сохранения остаточных зрительных функций и глаза как органа [7, 10–12]. Применение ЦФК направлено на снижение продукции ВГЖ вследствие частичной атрофии цилиарного тела (ЦТ) и его отростков. Однако, несмотря на неоспоримые преимущества метода, не всегда удается добиться прогнозируемых результатов, что обусловлено отягощенным анамнезом больных и наличием исходной атрофии ЦТ различной степени у пациентов с терминальной глаукомой [5, 6]. Проведение традиционной ЦФК может сопровождаться развитием различных послеоперационных осложнений, таких как реактивный иридоциклит с частотой выявления до 75,5 %, гифема — 3,3–11,4 %, гемофтальм — 0,5–4 %, увеит — 10–19 %, а также гипотония — 0,8–18 % с переходом в субатрофию глазного яблока — 0,8–3,5 % [6, 8, 10, 13–16]. Отмеченные осложнения могут быть связаны с передозировкой лазерной энергии при проведении непрерывно-волновой ЦФК [5, 6, 13, 16].

Непредсказуемость гипотензивного эффекта и ряд серьезных осложнений ограничивают широкое применение данной операции в лечении терминальной глаукомы, поэтому этот метод лечения часто используется в качестве средства последнего выбора. В связи с этим на протяжении длительного времени оставался актуальным поиск оптимального метода лечения терминальной и далеко зашедшей стадий глаукомы, целью которого было сведение к минимуму риска развития послеоперационных осложнений, в частности атрофии ЦТ с последующей субатрофией глазного яблока, и при этом достижение стабилизации ВГД с устранением болевого синдрома. Ограничение традиционных методов ЦФК привело к разработке нового подхода, известного как микроимпульсная транссклеральная ЦФК (мЦФК).

В настоящее время технология мЦФК становится популярна. Существует несколько приборов для ее проведения. Компания IRIDEX (США) впервые выпустила на рынок инфракрасный диодный лазерный фотокоагулятор IQ 810 Laser System, предназначенный для коагуляции сетчатки, лазерной трабекулопластики, транссклеральной ЦФК, фотокоагуляции сетчатки и иридотомии. Система IQ 810 с длиной волны 810 нм может работать в режимах CW-Pulse, LongPulse, а также MicroPulse, что позволяет использовать

его для мЦФК. Однако данный лазер наиболее часто используется для лечения патологий сетчатки.

Революцию в лазерном транссклеральном лечении глаукомы произвел запатентованный прибор Cyclo G6 Laser System (IRIDEX, США) с длиной волны 810 нм, который стал новым шагом в технологии мЦФК. В данном устройстве используется технология MicroPulse, рабочий цикл лазерного воздействия составляет 31,3 %. Это означает, что 68,7 % времени лазер выключен из работы, благодаря чему снижается фокальное перегревание и риск чрезмерной деструкции тканей ЦТ. Данная система предназначена для проведения ЦФК в микроимпульсном режиме при помощи специального наконечника MicroPulse P3 (MP3). Техника скольжения наконечника MP3 приводит к медленному выборочному и тем самым более устойчивому и безопасному воздействию лазерной энергии на структуры ЦТ. Прибор позволяет устанавливать различные параметры скважности, мощности и времени воздействия, что делает его наиболее удобным в использовании при проведении мЦФК. Официальные показания для использования данного прибора включают первичную открытоугольную глаукому, закрытоугольную глаукому и рефрактерную глаукому.

При проведении ЦФК в микроимпульсном режиме используется специальный настроенный зонд, который доставляет серию повторяющихся коротких импульсов лазерной энергии в ЦТ в два цикла: «включения» и «выключения». Во время цикла «включения» импульсы света, излучаемые при длине волны 810 нм, избирательно поглощаются меланином в пигментном слое ресничного эпителия, накапливая тепловую энергию в пигментированных тканях. При этом беспигментный эпителий ЦТ, ответственный за выработку ВГЖ, не подвергается чрезмерному лазерному воздействию благодаря своему низкому порогу поглощения тепловой энергии. Во время цикла «выключения» смежные структуры также позволяют охлаждаться участкам ЦТ, которые были подвержены тепловому воздействию, тем самым защищая их от чрезмерного термического повреждения [17–21].

Кроме того, тепловое воздействие на ЦТ активирует определенные клеточные биохимические каскады, в частности воспалительную реакцию, индуцированную простагландинами, увеличивая проницаемость клеточных мембран в тканях ЦТ [17, 22, 23]. В 2016 г. проф. J. Maslin и соавт. провели исследование гистологических структур ЦТ после проведения непрерывно-волновой и мЦФК на кадаверных глазах. При мЦФК использовались параметры лазерного воздействия с мощностью 2000 мВт, экспозицией 60–90 с и рабочим циклом 31,3 %. При мЦФК отмечено более щадящее воздействие лазера на клеточную мембрану тканей ЦТ с изменением ее проницаемости. После прекращения воздействия лазера наблюдалось ее быстрое восстановление с менее значительным повреждением структур ЦТ, чем после традиционной непрерывно-волновой ЦФК [24].

Было сделано также предположение о «пилокарпиновом эффекте» как одном из механизмов действия мЦФК. В 2018 г. в рамках экспериментального исследования было изучено влияние лазерного воздействия при мЦФК на цилиарную мышцу. Исследователи выявили, что лазерная энергия, воздействуя на цилиарную мышцу, приводит к ее временному спазму, так называемому «пилокарпиновому эффекту». При сокращении мышечных волокон размеры ЦТ уменьшаются, что приводит к смещению склеральной шпоры в заднем и внутреннем направлении, увеличению увеосклерального оттока и улучшению эвакуации ВГЖ. При

прекращении лазерного воздействия размеры ЦТ постепенно восстанавливаются до исходных значений за счет постепенного расслабления цилиарной мышцы. Наиболее длительный спазм ЦТ наблюдался при уровне лазерного воздействия при мЦФК более 150 Дж. Постепенное уменьшение скорости расслабления ЦТ наблюдалось по мере увеличения уровня мощности лазерного воздействия. Полное расслабление ЦТ (отсутствие пилокарпиноподобного эффекта) наблюдалось при наиболее низком уровне энергии (менее 62 Дж). Исходя из этого, исследователи предположили, что для наиболее полного достижения «пилокарпинового эффекта» при проведении мЦФК уровень энергии должен находиться в пределах 150 Дж [25].

Таким образом, снижение ВГД при мЦФК происходит благодаря действию нескольких механизмов. Технология микроимпульсного воздействия позволяет доставлять лазерную энергию в локализованную область с минимальным коллатеральным повреждением тканей, что снижает риск послеоперационных осложнений без ущерба эффективности снижения ВГД.

Поскольку мЦФК является относительно новым методом лечения, нет четких указаний, какие оптимальные параметры лазерной энергии позволяют обеспечить наилучший баланс между высокой эффективностью операции и минимальными побочными реакциями. В связи с этим F. Sanchez и соавт. в 2018 г. провели анализ работ, посвященных мЦФК, опубликованных с 2015 по 2018 г. В связи со значительным разбросом параметров установок лазера для проведения мЦФК в имеющихся исследованиях при анализе данных и для более удобной оценки технологии общая энергия лазерного воздействия была переведена в более универсальную единицу измерения — Джоуль (Дж) = мощность в ваттах (Вт) — общая продолжительность обработки в секундах (с) — цикл включения (31,3 %). Это исключило другие потенциальные переменные из уравнения, такие как скорость лазерного воздействия и расстояние позиционирования зонда от лимба. Мощность лазерного воздействия была поделена на три уровня: высокий — с мощностью 200–225 Дж, средний — 112–140 Дж и низкий уровень энергии < 100 Дж. При использовании относительно низкого уровня энергии снижение ВГД варьировало в пределах 30 % с наименьшим количеством осложнений, но при этом во многих случаях для поддержания гипотензивного эффекта потребовалось выполнение более одного сеанса мЦФК. При средней мощности лазерного воздействия наблюдалось умеренное снижение офтальмотонуса, в среднем на 30 % от исходного уровня, при уменьшении или отсутствии осложнений. При применении высоких уровней лазерной энергии эффективность снижения ВГД была наиболее высокая и составляла более 45 %. При этом выявлено увеличение количества осложнений, что может свидетельствовать о том, что при увеличении параметров лазерного воздействия при мЦФК прямо пропорционально возрастает уровень повреждения ЦТ [20, 24–26].

Полученные данные указывают на оптимальный баланс эффективности и безопасности операции при цифрах лазерной энергии, варьирующей в диапазоне от 112 до 150 Дж [27]. Выполнение мЦФК при таких показателях суммарной лазерной энергии приводит к умеренному снижению ВГД с минимальным уровнем повреждения ЦТ и, как следствие, снижением количества осложнений или их отсутствием [17, 19, 27–32].

В рандомизированном исследовании M. Aquino и соавт. в 2015 г. сравнивались результаты проведения микроимпульсной и непрерывно-волновой ЦФК у 48 пациентов

(угол передней камеры открыт, средней ширины, пигментация шлеммова канала умеренная). Для проведения мЦФК использовался прибор Cyclo G6 Laser System (IRIDEX, США) с мощностью лазерного воздействия 2000 мВт и экспозицией 100 с. Через 18 мес в обеих группах снижение ВГД в среднем составляло 45 % от исходного уровня. Большой процент осложнений наблюдался после проведения непрерывно-волновой ЦФК — 0 % против 12 % в группе после проведения мЦФК. Длительная гипотония наблюдалась только после проведения непрерывно-волновой ЦФК. Отсутствие таких случаев в группе после мЦФК может быть объяснено относительно минимальным повреждением ЦТ. По результатам данного исследования авторы обнаружили сходную эффективность двух методов лечения с точки зрения снижения ВГД, но с меньшим количеством осложнений после мЦФК [28] (табл. 1).

Среди зарубежных исследований можно выделить те, которые были направлены на изучение мЦФК на приборе Cyclo G6 Laser System с наконечником MP3 (IRIDEX, США). В ряде исследований у пациентов с различными формами и стадиями глаукомы при проведении мЦФК использовались схожие параметры лазерной энергии. Мощность лазерного воздействия варьировала от 2000 до 2500 мВт при экспозиции 100–180 с. В разные периоды наблюдения (от 1 до 21,5 мес) среднее снижение ВГД составило 28,2–45 % от исходного уровня, среднее количество гипотензивных препаратов при этом было уменьшено на 0,2–0,9. Послеоперационной гипотонии не наблюдалось. По результатам исследований был сделан вывод о том, что мЦФК является эффективным и безопасным методом снижения ВГД [20, 22, 27–32] (см. табл. 1).

В 2018 г. A. Williams и соавт. провели ретроспективное исследование, включающее 79 пациентов (79 глаз) с рефрактерной глаукомой, которым была проведена мЦФК со средней продолжительностью лазерного воздействия 300 с при мощности 2000 мВт. Через 6 мес наблюдения ВГД снизилось на 51,1 % по сравнению с исходным уровнем. Авторы отметили послеоперационные осложнения, такие как длительное воспаление в передней камере, макулярный отек, отек роговицы, 7 случаев послеоперационной гипотонии с последующей субатрофией глазного яблока в 2 случаях [21] (см. табл. 1).

Аналогичное ретроспективное исследование проведено M. Emanuel и соавт. [26]. У 84 пациентов (84 глаза) были диагностированы различные формы глаукомы. Наиболее часто используемые настройки мощности лазера при мЦФК были 2000 мВт (58,3 %) и 1900 мВт (22,6 %) со средним временем воздействия 319 с. Во всех случаях среднее значение ВГД было снижено на 59,9 % в сравнении с исходным уровнем через 12 мес наблюдения. Эти авторы описали схожую с исследованием A. Williams [21] частоту осложнений (см. табл. 1). Результаты данных исследований показали, что при увеличении продолжительности лазерного воздействия на ЦТ увеличивается и количество осложнений [26].

Стоит отметить зарубежные исследования по изучению эффективности мЦФК на других приборах, в частности на IQ 810 Laser System (IRIDEX, США), в которых мЦФК была проведена пациентам с различными формами и стадиями глаукомы. Использовали среднюю мощность лазерного воздействия 2000–3000 мВт при экспозиции, равной в среднем 100–240 с. Среднее снижение ВГД от исходного уровня составило 29,7–43,1 %, количество гипотензивных препаратов также снизилось в среднем на 0,7–1,6. Отмечено минимальное количество осложнений, послеоперационной гипотонии не наблюдалось [17, 20, 33–36] (табл. 2).

Таблица 1. Результаты проведения мЦФК на приборе Cyclo G6 Laser System с наконечником MP3 (рабочий цикл 31,3 %) (IRIDEX, США)
Table 1. Outcomes of MP-CPC on the device Cyclo G6 Laser System (IRIDEX, USA) with MP3 (duty cycle 31.3 %)

Авторы Authors	Глаукома, формы и стадии Glaucoma, forms and stages	Число глаз Number of eyes	Время наблюдения, месяцы Follow up period, months	Среднее снижение ВГД, % Mean IOP decrease, %	Среднее количество препаратов Mean number of drops		Параметры прибора Treatment settings	Осложнения Complications
					до мЦФК before MP- CPC	после мЦФК after MP-CPC		
H.С. Ходжаев и соавт. [27] N. Khodzhaev, et al. [27]	Терминальная болящая (76 %), вторичная (24 %) Terminal painful (76 %), secondary (24 %)	26	4	28,2	3,0	1,53	Экспозиция — 160 с (80 с на каждую полусферу), мощность — 1800–2000 мВт Time 160 s (80 s per each hemisphere), power 1800–2000 mW	Не наблюдалось No complications
M. Aquino, et al. [28]	Первичная открытоугольная (21 %), первичная закрытоугольная (21 %), неоваскуляр- ная (29 %), вторичная (29 %) Primary open-angle (21 %), primary angle-closure (21 %), neovascular (29 %), secondary (29 %)	48	18	45,0	2,0	1,0	Экспозиция — 100 с (50 × 2 с на каждый квадрант), мощность — 2000 мВт Time 100 s (50 × 2 s per each quadrant), power 2000 mW	Воспаление в передней камере (4 %) Снижение остроты зрения (4 %) Anterior chamber inflammation (4 %) Visual acuity decline (4 %)
M. Gavris, et al. [29]	Рефрактерная Refractory	7	1	33,4	3,7	3,0	Экспозиция — 160–180 с (80–90 с на каждую полусферу), мощность — 2000 мВт Time 160–180 s (80–90 s per each hemisphere), power 2000 mW	Не наблюдалось No complications
R. Noecker [19]	Развитая и далеко зашедшая Mild to moderate	95	12	30,3	3,0	1,4	Экспозиция — 180 с (90 с на каждую полусферу), мощность — 2000–2500 мВт Time 180 s (90 s per each hemisphere), power 2000–2500 mW	Не наблюдалось No complications
J. Lee, et al. [30]	Первичная открытоугольная (44,4 %), неоваскулярная (14,8 %), врожденная (7,4 %), вторичная (33,4 %) Primary open-angle (44.4 %), neovascular (14.8 %), congenital (7.4 %), secondary (33.4 %)	27	12	33,2	3,0	2,52	Экспозиция — 160 с (80 с на каждую полусферу), мощность — 2000 мВт Time 160 s (80 s per each hemisphere) power 2000 mW	Воспаление в передней камере (65 %) Anterior chamber inflammation (65 %)
F. Sanchez, et al. [31]	Преимущественно врожденная и псевдоэкзофол- иативная Mainly congenital and pseudoexfoliative	22	7,9	36,5	3,0	1,5	Экспозиция — 100–180 с (50–90 с на каждую полусферу), мощность — 2000 мВт Time 100–180 s (50–90 s per each hemisphere), power 2000 mW	Не наблюдалось No complications
M. Emanuel, et al. [26]	Первичная открытоугольная (58 %), первичная закрытоугольная (7 %), псевдоэкзофол- иативная (10 %) Primary open-angle (58 %), primary angle-closure (7 %), pseudoexfoliative (10 %)	84	12	59,9	3,3	2,3	Экспозиция — 319 с (160 с на каждую полусферу), мощность — 1900–2000 мВт Time 319 s (160 s per each hemisphere), power 1900–2000 mW	Воспаление в передней камере (46 %), гипото- ния (18 %), подъем ВГД (11 %), гифема (11 %), хориоидит (4 %) Anterior chamber inflammation (46 %), hypotony (18 %), IOP spike (11 %), hyphema (11 %), choroiditis (4 %)
A. Williams, et al. [21]	Рефрактерная Refractory	79	7,8 ± 4,5	51,1	2,3	1,5	Экспозиция — 300 с (150 с на каждую полусферу), мощность — 2000 мВт Time 300 s (150 s per each hemisphere), power 2000 mW	Воспаление в передней камере (26 %), снижение остроты зрения (17 %), гипотония (8,8 %), макулярный отек (5 %), отек роговицы (2,5 %), субатрофия глазного яблока (2,5 %) Anterior chamber inflammation (26 %), visual acuity decline (17 %), hypotony (8.8 %), macular edema (5 %), corneal edema (2.5 %), phthisis bulbi (2.5 %)
S. Sarrafpour, et al. [32]	Первичная открытоугольная (86 %), неоваскуляр- ная (12 %), псевдоэкзофол- иативная (2 %) Primary open- angle (86 %), neovascular (12 %), pseudoexfoliative (2 %)	73	12	45,9	3,1	2,5	Экспозиция — 100 с (50 с на каждую полусферу), мощность — 2000–2500 мВт Time 100 s (50 s per each hemisphere), power 2000–2500 mW	Не наблюдалось No complications

Таблица 2. Результаты проведения мЦФК на других приборах
Table 2. Outcomes of MP-CPC using other devices

Авторы Authors	Глаукома, формы и стадии Glaucoma, forms and stages	Число глаз Number of eyes	Время наблюдения, месяцы Average period, months	Среднее снижение ВГД, % Decrease of IOP, %	Среднее количество капель Number of drops		Параметры прибора Treatment settings	Осложнения Complications
					до мЦФК before MP-CPC	после мЦФК after MP-CPC		
A.Tan, et al. [20]	Рефрактерная Refractory	40	16,3 ± 4,5	38,6	2,1	1,3	Диодный лазер с длиной волны 810 нм в микроимпульсном режиме (Iris Medical Instruments, США), экспозиция — 100 с (50 с на каждую полусферу), мощность — 1900–2000 мВт, рабочий цикл — 31,1 % Diode laser with wavelength 810 nm mode micro pulse (Iris Medical Instruments, USA), time 100 s (50 s per each hemisphere), power 1900–2000 mW, duty cycle 31.1 %	Гифема (17,5 %) Hyphema (17.5 %)
M. Toyos, R. Toyos [33]	Далеко зашедшая (31 %) и терминальная (69 %) Moderate (31 %) and terminal (69 %)	26	12	29,7	3,3	1,8	IQ 810 Laser System (IRIDEX, США), экспозиция — нет данных, мощность — 2000 мВт, рабочий цикл — 31,1 % IQ 810 Laser System (IRIDEX, USA), time — no data, power 2000 mW, duty cycle 31.1 %	Снижение остроты зрения (5,5 %) Visual acuity decline (5.5 %)
S. Kuchar, et al. [17]	Рефрактерная Refractory	19	3	40,1	2,6	1,9	IQ 810 Laser System (IRIDEX, США), экспозиция — 100–240 с (50–120 на каждую полусферу), мощность — 2000 мВт, рабочий цикл — 31,1 % IQ 810 Laser System (IRIDEX, USA), time 100–240 s (50–120 s per each hemisphere), power 2000 mW, duty cycle 31.1 %	Отек роговицы (5,3 %), гипотония (5,3 %) Corneal edema (5.3 %), hypotony (5.3 %)
K. Zaarour, et al. [34]	Первичная открытоугольная (34,7 %), первичная закрытоугольная (8 %), неоваскулярная (5,3 %), ювенильная (1,3 %), вторичная (13,3 %), другие виды (37,4 %) Primary open-angle (34.7 %), primary angle-closure (8 %), neovascular (5.3 %), juvenile (1.3 %), secondary (13.3 %), other (37.4 %)	75	15	43,1	3,53	3,03	IQ 810 Laser System (IRIDEX, США), экспозиция — нет данных, мощность — нет данных, рабочий цикл — нет данных IQ 810 Laser System (IRIDEX, USA), time no data, power no data, duty cycle no data	Воспаление в передней камере (23 %), снижение остроты зрения (14 %) Anterior chamber inflammation (23 %), visual acuity decline (14 %)
A. Yelenskiy, et al. [35]	Первичная открытоугольная (71,5 %), неоваскулярная (4 %), другие виды (24,5 %) Primary open-angle (71.5 %), neovascular (4 %), other (24.5 %)	197	12	27,3	3,0	2,0	Использовались различные приборы Different devices	Кистозный макулярный отек (2 %) Cystoid macular edema (2 %)
A. Nguyen, et al. [36]	Первичная открытоугольная (53,7 %), первичная закрытоугольная (15,8 %), эксфолиативная (25,2 %), ювенильная (5,3 %) Primary open-angle (53.7 %), primary angle-closure (15.8 %), exfoliative (25.2 %), juvenile (5.3 %)	95	12	30,3	3,0	1,4	IQ 810 Laser System (IRIDEX, США), экспозиция — 180 с (90 с на каждую полусферу), мощность — 2000–3000 мВт, рабочий цикл — 31,1 % IQ 810 Laser System (IRIDEX, USA), time 180 s (90 s per each hemisphere), power 2000–3000 mW, duty cycle 31.1 %	Не наблюдалось No complications

В 2018 г. А. Yelenskiy и соавт. также провели ретроспективное многоцентровое исследование, в котором были собраны и проанализированы данные о предоперационных характеристиках, выполненных хирургических операциях и исходах операции мЦФК на различных приборах у 161 пациента (197 глаз). К 12 мес наблюдения общий показатель успеха составил 71 %. ВГД в среднем снизилось на 27,2 % от исходного уровня, среднее число местных гипотензивных препаратов уменьшилось с 3,0 до 2,0 при последнем наблюдении. Повторное проведение мЦФК понадобилось лишь в 10 % случаев, об осложнениях в исследовании не сообщалось [35] (см. табл. 2).

В 2018 г. в отделе хирургии глаукомы ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России впервые была проведена клиническая апробация прибора Cyclo G6 Laser System (IRIDEX, США). Исследование включало 26 пациентов (26 глаз) с терминальной болящей глаукомой. При проведении мЦФК были установлены средние параметры лазерного воздействия, которые применялись ко всем пациентам. Контрольную группу составили 28 пациентов (28 глаз) с терминальной болящей глаукомой, которым было проведено лечение методом непрерывно-волновой ЦФК. По результатам исследования у всех пациентов было достигнуто купирование болевого

синдрома, снижение ВГД и уменьшение количества применяемых гипотензивных препаратов через 4 мес наблюдения. В рамках исследования методом ультразвуковой биомикроскопии также оценивалось состояние ЦТ после проведения традиционной ЦФК и мЦФК, по результатам которой были выявлены морфологические изменения в ЦТ с уменьшением его толщины в контрольной группе через 4 мес наблюдения. У пациентов основной группы через 4 мес после мЦФК толщина ЦТ статистически соответствовала дооперационной. Таким образом, предварительные исследования показали, что мЦФК является менее травматичным методом лечения терминальной глаукомы, который позволяет устранить болевой синдром и эффективно снизить ВГД [27] (см. табл. 1).

Проведенные во многих странах мира исследования показали, что ЦФК в микроимпульсном режиме со стандартными настройками скважности и долей рабочего цикла 31,1 % при лазерном воздействии является более щадящим методом по сравнению с традиционной непрерывно-волновой ЦФК. Микроимпульсная ЦФК с использованием зонда МРЗ и новой лазерной системы для лечения глаукомы Cusco G6 (IRIDEX, США) имеет отличные показатели безопасности и эффективности, что позволяет использовать данную технологию в лечении глаз на всех стадиях глаукомы, в том числе с сохраненными зрительными функциями [17, 19, 33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существует традиционное мнение, что ЦФК является методом лечения, применимым только на слепых глазах с абсолютной болящей глаукомой. Однако с появлением технологии мЦФК взгляд на проблему трансклерального лазерного лечения глаукомы кардинально меняется. Большинство исследователей сходятся во мнении, что мЦФК является безопасной и эффективной альтернативой непрерывно-волновой ЦФК. Хотя все еще существуют опасения по поводу послеоперационных осложнений, сравнительные исследования показали, что наиболее тяжелые из них, в частности длительная гипотония, реже встречаются после проведения мЦФК, чем после традиционной ЦФК. Неоднородность исходных форм глаукомы у пациентов, которым проводилась мЦФК, а также относительно небольшие выборки в представленных исследованиях не позволяют сделать однозначные выводы. Кроме того, отсутствует стандартизированный протокол лечения и выбора параметров лазерного воздействия при проведении мЦФК, что необходимо для определения оптимальных параметров лечения и воспроизводимости результатов. В связи с этим необходимо расширенное изучение данного метода лечения.

Литература/References

1. *Егоров Е.А.*, ред. Национальное руководство по глаукоме. 3-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 44–62. [*Egorov E.A.* National guidelines for glaucoma. 3d edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2013: 44–62 (in Russian)].
2. *Quigley H.A., Broman A.T.* The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br. J. Ophthalmol.* 2006; 90 (3): 262–7. doi:10.1136/bjo.2005.081224
3. *Нестеров А.П., Егоров Е.А., Егоров А.Е., Кац Д.В.* Влияние трансклеральной лазерной циклокоагуляции на внутриглазное давление и зрительные функции у больных открытоугольной далеко зашедшей глаукомой. *Вестник офтальмологии.* 2001; 1: 3–4. [*Nesterov A.P., Egorov E.A., Egorov A.E., Kats D.V.* Influence of transscleral laser cyclophotocoagulation on interocular pressure and visual function in patients with open-angle advanced glaucoma. *Vestnik oftal'mologii.* 2001; 1: 3–4 (in Russian)].
4. *Чупров А.Д., Гаврилова И.А.* Анализ эффективности различных органосохраняющих операций при терминальной болящей глау-

- коме. *PMЖ.* 2010; 12 (4): 135–6. [*Chuprov A.D., Gavrilova I.A.* Efficiency analysis of different organ-preserving operations with terminal painful glaucoma. *RMZh.* 2010; 12 (4): 135–6 (in Russian)].
5. *Егорова Э.В., Соколовская Т.В., Узунян Д.Г., Дробнища А.А.* Оценка результатов контактной трансклеральной диод-лазерной циклокоагуляции с учетом изменений цилиарного тела при исследовании методом ультразвуковой биомикроскопии у больных с терминальной глаукомой. *Офтальмохирургия.* 2013; 3: 72–7. [*Egorova E.V., Sokolovskaja T.V., Uzunjan D.G., Drobniща A.A.* Parameter calculation of contact transscleral diode-laser cyclophotocoagulation with the changes of ciliary body during exploration by the method of ultrasound biomicroscopy in patients with terminal glaucoma. *Oftal'mokhirurgija.* 2013; 3: 72–7 (in Russian)].
 6. *Дробышева И.С.* Наш опыт лечения рефрактерной терминальной глаукомы. *Вестник ТГУ.* 2016; 21 (4): 1525–8. doi: 10.20310/1810-0198-2016-21-4-1525-1528 [*Drobysheva I.S.* Our experience in the treatment of refractory terminal glaucoma. *Vestnik TGU.* 2016; 21 (4): 1525–8 (in Russian). doi: 10.20310/1810-0198-2016-21-4-1525-1528]
 7. *Гаврилова И.А., Плотникова Ю.А., Чупров А.Д.* Опыт применения трансклеральной диод-лазерной циклофотокоагуляции на глазах с сохраненными зрительными функциями. *Точка зрения: Восток — Запад.* 2014; 2: 31. Доступно на <https://eyepress.ru/article.aspx?15112> [*Gavrilova I.A., Plotnikova Ju.A., Chuprov A.D.* Application experience of transscleral diode laser cyclophotocoagulation on eyes with preserved visual functions. *Tochka zrenija: Vostok — Zapad.* 2014; 2: 31 (in Russian). Available at: <https://eyepress.ru/article.aspx?15112>]
 8. *Kramp K., Vick H., Guthoff R.* Transscleral diode laser contact cyclophotocoagulation in the treatment of different glaucomas, also as primary surgery. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2002; 204: 698–703. doi: 10.1007/s00417-002-0508-5
 9. *Ness P.J., Khaimi M.A., Feldman R.M., et al.* Intermediate term safety and efficacy of transscleral cyclophotocoagulation after tube shunt failure. *J. Glaucoma.* 2012; 21 (2): 83–8. doi: 10.1097/IJG.0b013e31820bd1ce
 10. *Бойко Э.В., Куликов А.Н., Скворцов В.Ю.* Сравнительная оценка диод-лазерной термотерапии и лазеркоагуляции как методов циклодеструкции (экспериментальное исследование). *Практическая медицина. Офтальмология.* 2012; 1: 175–9. [*Bojko E.V., Kulikov A.N., Skvorcov V.Ju.* Comparative evaluation of diode laser thermotherapy and lasercoagulation as a method of cyclodestruction (experimental study). *Prakticheskaja meditsina. Oftal'mologija.* 2012; 1: 175–9 (in Russian)].
 11. *Frezzotti P., Mittica V., Martone G., et al.* Long term follow-up of diode laser transscleral cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. *Acta. Ophthalmol.* 2010; 88 (1): 150–5. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01354.x
 12. *Pastor S.A., Singh K., Lee D.A., et al.* Cyclophotocoagulation: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2001; 108 (11): 2130–8. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00889-2
 13. *Iliev M.E., Gerber S.* Long-term outcome of trans-scleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2007; 91: 1631–5. doi: 10.1136/bjo.2007.116533
 14. *Ishida K.* Update on results and complications of cyclophotocoagulation. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2013; 24 (2): 102–10. doi:10.1097/ICU.0b013e32835d9335
 15. *Ramli N., Htoon H.M., Ho C.L., Aung T., Perera S.* Risk factors for hypotony after trans-scleral diode cyclophotocoagulation. *J. Glaucoma.* 2012; 21 (3): 169–73. doi: 10.1097/IJG.0b013e318207091a
 16. *Pancheva M.B., Kahook M.Y., Schuman J.S., Noecker R.J.* Comparison of acute structural and histopathological changes in human autopsy eyes after endoscopic cyclophotocoagulation and trans-scleral cyclophotocoagulation. *Br. J. Ophthalmol.* 2007; 91 (2): 248–52. doi:10.1136/bjo.2006.103580
 17. *Kuchar S., Moster M.R., Reamer C.B., Waisbourd M.* Treatment outcomes of micropulse trans-scleral cyclophotocoagulation in advanced glaucoma. *Lasers Med. Sci.* 2016; 31 (2): 393–6. doi: 10.1007/s10103-015-1856-9
 18. *Ndulue J.K., Rahmatnejad K., Sanvicente C., Wizov S.S., Moster M.R.* Evolution of cyclophotocoagulation. *J. Ophthalmic. Vis. Res.* 2018 Jan-Mar; 13 (1): 55–61. doi:10.4103/jovr.jovr_190_17

19. *Noecker R.J.* The benefits of micropulse TSCPC for early-stage glaucoma. *Ophthalmol. Times Eur.* 2017; 30–2.
20. *Tan A.M., Chockalingam M., Aquino M.C., et al.* Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2010; 38 (3): 266–72. doi: 10.1111/j.1442-9071.2010.02238.x
21. *Williams A.L., Moster M.R., Rahmatnejad K., et al.* Clinical efficacy and safety profile of micropulse trans-scleral cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *J. Glaucoma.* 2018; 27 (5): 445–9. doi: 10.1097/IJG.0000000000000934
22. *Fea A.M., Bosone A., Rolle T., et al.* Micropulse diode laser trabeculoplasty (MDLT): A phase II clinical study with 12 months follow-up. *Clin. Ophthalmol.* 2008; 2: 247–52. doi: 10.2147/ophth.s2303
23. *Fudenberg S.J., Myers J.S., Katz L.J.* Trabecular meshwork tissue examination with scanning electron microscopy: A comparison of micropulse diode Laser (MLT), selective laser (SLT), and argon laser (ALT) trabeculoplasty in human cadaver tissue. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* May 2008; 49: 1236. Available at: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2376690>
24. *Emerick G.T.* Highlights of the AGS annual meeting. *Glaucoma today.* 2016; 14 (2): 40–2. Available at http://glaucomatoday.com/pdfs/gt0316_rsrch.pdf
25. *Sanchez F.G., Peirano-Bonomi J.C., Grippo T.M.* Micropulse trans-scleral cyclophotocoagulation: a hypothesis for the ideal parameters. *Med. Hypothesis Discov. Innov. Ophthalmol.* 2018; 7 (3 Fall): 94–100. PMID:PMC6205680
26. *Emanuel M.E., Grover D.S., Fellman R.L., et al.* Micropulse cyclophotocoagulation: initial results in refractory glaucoma. *J. Glaucoma.* 2017; 26 (8): 726–9. doi: 10.1097/IJG.0000000000000715
27. *Елисеева М.А., Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Старостина А.В.* Микроимпульсная транссклеральная циклофотокоагуляция в комбинированном хирургическом лечении рефрактерной глаукомы: предварительные результаты. Современные технологии в офтальмологии. 2019; 4: 95–8. doi.org/10.25276/2312-4911-2019-4-95-98]. [*Eliseeva M.A., Khodzhaev N.S., Sidorova A.V., Starostina A.V.* Micropulse transscleral cyclophotocoagulation in combined surgical treatment of refractory glaucoma. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii.* 2019; 4: 95–8. (in Russian) doi.org/10.25276/2312-4911-2019-4-95-98]
28. *Aquino M.C., Barton K., Tan A.M., et al.* Micropulse versus continuous wave trans-scleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015; 43 (1): 40–6. doi: 10.1111/ceo.12360
29. *Gavris M.M., Olteanu I., Kantor E., Mateescu R., Belicioiu R.* IRIDEX MicroPulse P3: innovative cyclophotocoagulation. *Rom. J. Ophthalmol.* 2017; 61 (2): 107–11. doi: 10.22336/rjo.2017.20
30. *Lee J.H., Shi Y., Amoozgar B., et al.* Outcomes of micropulse laser transscleral cyclophotocoagulation on pediatric versus adult glaucoma patients. *J. Glaucoma.* 2017; 26 (10): 936–9. doi: 10.1097/IJG.0000000000000757
31. *Sanchez F.G., Lerner F., Sampaoli J., et al.* Efficacy and safety of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in glaucoma. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 2018; 93 (12): 573–9. doi: 10.1016/j.oftale.2018.08.006
32. *Sarrafpour S., Saleh D., Ayoub S., Radcliffe N.M.* Micropulse transscleral cyclophotocoagulation: A look at long-term effectiveness and outcomes. *Ophthalmology Glaucoma.* 2019; 2 (Issue 3 May-June): 167–71. doi: 10.1016/j.ogla.2019.02.002
33. *Toyos M.M., Toyos R.* Clinical outcomes of micropulsed trans-scleral cyclophotocoagulation in moderate to severe glaucoma. *J. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2016; 7: 620. doi: 10.4172/2155-9570.1000620
34. *Zaarour K., Abdelmassih Y., Arej N., et al.* Outcomes of micropulse trans-scleral cyclophotocoagulation in uncontrolled glaucoma patients. *J. Glaucoma.* 2019; 28 (3): 270–5. doi: 10.1097/IJG.0000000000001174
35. *Yelenskiy A., Gillette T.B., Arosemena A., et al.* Patient outcomes following micropulse trans-scleral cyclophotocoagulation: intermediate-term results. *J. Glaucoma.* 2018; 27 (10): 920–5. doi: 10.1097/IJG.0000000000001023
36. *Nguyen A.T., Maslin J.S., Noecker J.R.* Early results of micropulse trans-scleral cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma. *Eur. J. Ophthalmol.* 2019; 303. doi: 10.1177/1120672119839303

Вклад авторов в работу: Н.С. Ходжаев — идея и дизайн аналитического обзора; финальное редактирование статьи; А.В. Сидорова — анализ литературы; А.В. Старостина — сбор и анализ литературы, написание статьи; М.А. Елисеева — сбор литературы.

Поступила: 15.05.2019
 Переработана: 09.06.2019
 Принята к печати: 12.07.2019

Originally received: 15.05.2019
 Final revision: 09.06.2019
 Accepted: 12.07.2019

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГАУНМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Бескудниковский бульвар, д. 59а, Москва, 127486, Россия

Назрулла Сагдуллаевич Ходжаев — д-р мед. наук, профессор, заместитель генерального директора по организационной работе и инновационному развитию

Алла Валентиновна Сидорова — врач-офтальмолог высшей категории, заведующая отделением хирургического лечения глаукомы

Анна Владимировна Старостина — канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела хирургического лечения глаукомы

Мария Алексеевна Елисеева — ординатор

Для контактов: Назрулла Сагдуллаевич Ходжаев, nskhodjaev@mail.ru

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery NMRC, 59a, Beskudnikovsky Bulvar, Moscow, 127486, Russia

Nazrulla S. Khodzhaev — Dr. of Med. Sci., Professor, deputy general director for organizational work and innovative development

Alla V. Sidorova — ophthalmologist, head of glaucoma department

Anna V. Starostina — Cand. of Med. Sci., junior researcher of glaucoma surgery department

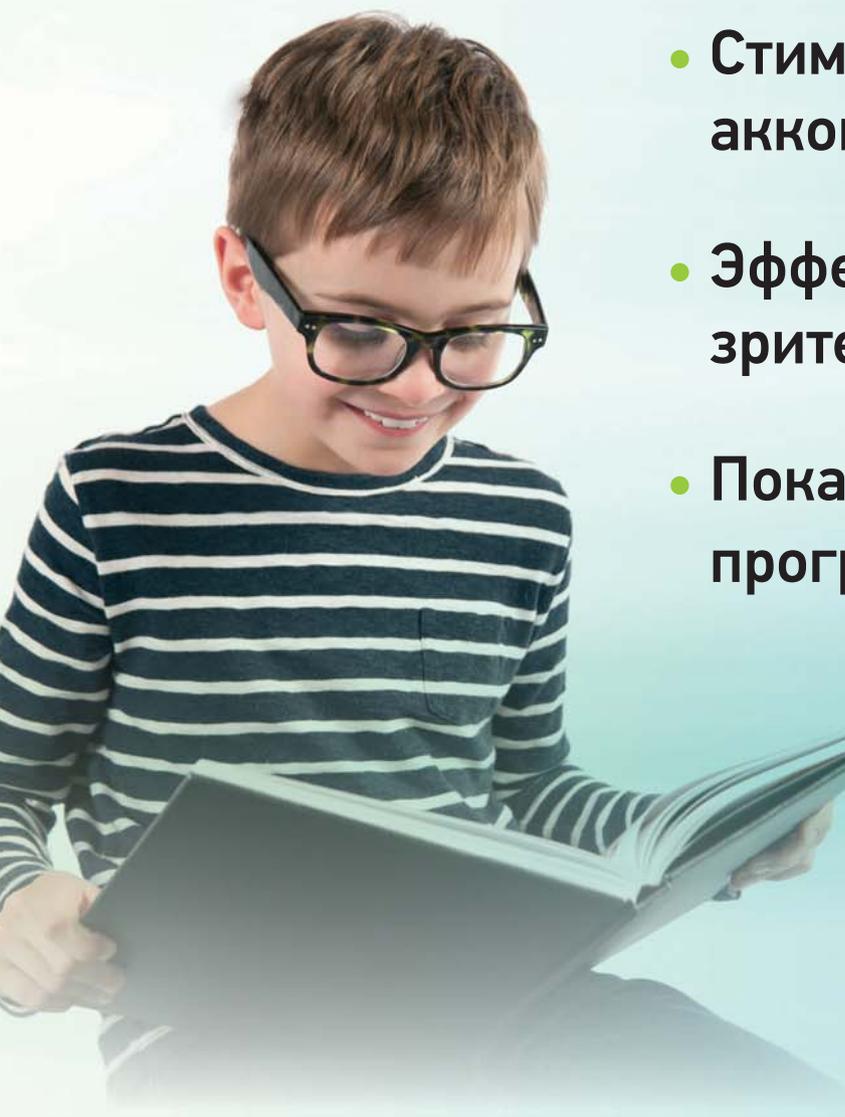
Maria A. Eliseeva — resident

Contact information: Nazrulla S. Khodzhaev, nskhodjaev@mail.ru

ИРИФРИН®

Фенилэфрин 2,5%, глазные капли

ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ АККОМОДАЦИИ И ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ МИОПИИ



- Стимулирует аккомодацию вдаль¹
- Эффективно снимает зрительное напряжение²
- Показан для профилактики прогрессирования миопии³



Реклама

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

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Per. № ПН013268/01

ООО «Сентисс Рус»

115432, Москва, Проектируемый 4062-й проезд,
д. 6, стр. 16, этаж 4, офис 12.

Тел.: +7 (495) 229-76-63. Факс: +7 (495) 229-76-64.

sentiss@sentiss.ru, www.sentiss.ru


SENTISS