

Российский офтальмологический журнал

Rossiiskij oftal'mologičeskij žurnal

Научно-практический журнал

Центральное рецензируемое издание

РОЖ 2022 Том 15 № 1

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года

ROJ 2022 Vol. 15 No. 1

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

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 — руководитель Высшей школы оптометрии факультета наук о жизни и здоровье 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

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

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 — д-р медицины, почетный профессор 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

Российский офтальмологический журнал — ведущее российское периодическое издание для офтальмологов и специалистов по зрению в России и за рубежом. Целью журнала является публикация новых результатов и научно-практических достижений как российского, так и международного офтальмологического сообщества, способствующих решению актуальных проблем офтальмологии. Российский офтальмологический журнал представляет вклад российских специалистов в мировой опыт изучения патогенеза заболеваний глаз, в разработку новых подходов к их диагностике и лечению, а также является открытой трибуной для специалистов других стран, работающих в области офтальмологии. В журнале публикуются оригинальные научные статьи, обзоры по всем разделам клинической и экспериментальной офтальмологии, клинические случаи, полезные для практикующих врачей.

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

Под эгидой Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов»

© Российский офтальмологический журнал, 2022

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)

Журнал включен в международную базу цитирования SCOPUS

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License

Индекс подписки в объединенном каталоге «Пресса России» по России и странам СНГ: 71618.

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

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

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

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

Издательство: ООО «Реал Тайм»; 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

Scientific Practical Journal

Central Reviewed Journal

ПОЖ 2022 Том 15 № 1

A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

ROJ 2022 Vol. 15 No. 1

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

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, Head of the School of Optometry, College of Health and Life 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

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., FÉBO, 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, FEBOPht, 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 Emeritus, 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

Russian Ophthalmological Journal is a major Russian periodical for ophthalmologists and vision professionals in this country and abroad. The journal's objective is to publish new results and scientific and practical achievements of Russian and international ophthalmological community aimed at exchanging ideas, knowledge, and experience, which contribute to the solution of topical ophthalmological issues worldwide. Russian ophthalmological journal focuses on the contribution of Russian researchers and clinicians into the pathogenetic studies of eye diseases and the development of novel approaches to diagnosis and treatment of such diseases. Importantly, the journal is an open forum for ophthalmologist from other countries working in the ophthalmological field. The journal accepts for publication original scientific articles, analytical reviews in all fields of clinical and experimental ophthalmology, description of clinical cases.

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, 2022

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), and into the SCOPUS database

Each article has a DOI index. DOI-prefix: 10.21516

The content is accessible under Creative Commons Attribution 4.0 License

Subscription code in the *Pressa Rossii* Integrated catalogue for Russia and CIS countries: 71618

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

А.Ф. Бровкина, Н.Д. Цыбикова. МикроРНК — биомаркер агрессивности меланомы хориоидеи	7
А.П. Гойдин. Ретроспективный анализ результатов витреоретинальных операций у пациентов с диабетической ретинопатией	13
Л.А. Ковалева, Г.И. Кричевская, П.В. Макаров, А.О. Петрова, С.В. Флора, И.Д. Зюрняева, А.Е. Андриюшин, О.И. Маркелова. Грибковая язва роговицы, осложненная эндофтальмитом: особенности клинико-лабораторной диагностики, тактика лечения	19
М.В. Махова. Анализ лечебного воздействия препарата Мидримакс® на перенапряжение аккомодации у пациентов с ортокератологической коррекцией	25
В.В. Нероев, Е.П. Тарутта, Р.Р. Хубиева, А.В. Анаев. Функциональные и структурные особенности сетчатки, характеристики фиксации и их корреляционные связи с остротой зрения при нистагме и амблиопии различного генеза	32
В.В. Нероев, Т.Н. Киселева, А.В. Баева, Е.К. Елисеева, А.Н. Журавлева, А.И. Ушаков, К.В. Луговкина, Т.В. Судовская, И.В. Мышко. Взаимосвязь акустических и морфометрических характеристик зрительных нервов с антропометрическими параметрами у молодых лиц в норме	39
Ж.Н. Поскребышева, А.В. Мяжков. Проблема детской близорукости с точки зрения родителей	46
Т.В. Судовская, Л.В. Коголева. Морфометрические параметры диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки при врожденной патологии у детей	51
Е.П. Тарутта, А.Т. Ханджян, Н.А. Тарасова, С.Г. Арутюнян, О.В. Гурьянова, А.В. Иванова. Влияние коррекции кератоконуса склеральными контактными линзами на параметры волнового фронта и аккомодации	58
Ю.В. Тахтаев, Т.Н. Киселева, Р.Б. Шлякман. Влияние повышенного заданного интраоперационного офтальмотонуса при факэмульсификации на хориоидальный кровоток	64
И.А. Филатова, Т.Н. Киселева, К.В. Луговкина, С.А. Шеметов, Ю.А. Павленко. Взаимосвязь клинических проявлений и ультразвуковых характеристик посттравматических рубцовых изменений века	72
Ю.Е. Филиппова, Т.Н. Малишевская, С.Н. Коломейчук, Д.Г. Губин, А.С. Власова. Выраженность эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, нарушений липидного обмена, снижения упругоэластических свойств и тонуса периферических сосудов у пациентов с разными	

вариантами течения первичной открытоугольной глаукомы в зависимости от полиморфизма генов биологических часов	78
М.А. Фролов, К.А. Казакова, Н.А. Саховская, В.С. Лучин. Влияние комплексов биологически активных добавок «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с лютеином» и «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с хромом, цинком и селеном» на функциональное состояние органа зрения у пациентов с хронической ишемической нейропатией	89
Н.В. Ходжабебян, А.Т. Ханджян, Е.П. Тарутта, С.Г. Арутюнян, М.Д. Сенгаева. Изменение аберраций высших порядков после фоторефракционной кератэктомии (ФРК) и ФемтоЛАСИК	99

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Л.А. Катаргина, В.В. Кадышев, А.А. Сорокин, А.В. Плескова, Р.А. Зинченко. Генетические варианты врожденной глаукомы. Анализ литературы и описание клинического случая	105
О.А. Короев, А.О. Короев, Н.Т. Хабалова. Некоторые анатомические параметры глаз у больных с различными стадиями глаукомного процесса	109
Э.И. Сайдашева, В.В. Кадышев, В.В. Бржеский, Н.А. Малиновская, К.К. Шефер. Алгоритм принятия решений при наследственных дистрофиях сетчатки, вызванных биаллельными мутациями в гене RPE65 в клинической практике врача-офтальмолога	113
С.В. Труфанов, И.А. Рикс, С.С. Папанян, М. Эзугбая, Р. Бутаба. Кросслинкинг как метод лечения инфекционной кристаллической кератопатии	117
Р.Т. Finger, С.Т. Yin, А.С. Paylick, N. Farhat. Primary choroidal melanoma followed by two metachronous ipsilateral ocular metastases	122

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

М.М. Бикбов, Э.Л. Усубов, Н.Б. Зайнуллина, Е.Н. Матюхина, И.П. Пономарев. Клиническая ценность исследования оптической плотности макулярного пигмента	128
Е.И. Дмитриева, А.Ж. Фурсова, И.Ф. Никулич, Т.Ю. Ким, Ю.А. Гамза. Хирургия катаракты у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией: вопросы и противоречия	133
Е.В. Козина, П.М. Балашова, С.В. Ивлиев. Внутриглазное давление, глазная боль и гемодиализ	140
Л.С. Патеюк, А.К. Дракон, В.М. Шелудченко, Н.Б. Корчажкина. Физические методы лечения в офтальмологии	146
Д.Ф. Покровский, Н.И. Овечкин, В.Е. Юдин, И.Г. Овечкин. Исследование качества жизни применительно к катарактальной хирургии: традиционные и перспективные подходы	153

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

A.F. Brovkina, N.D. Tsybikova.
MicroRNA — biomarker of aggressiveness of choroidal melanoma 7
A.P. Goydin.
Retrospective analysis of vitreoretinal surgery outcomes in diabetic retinopathy 13
L.A. Kovaleva, G.I. Krichevskaya, P.V. Makarov, A.O. Petrova, S.V. Flora, I.D. Zyurnyayeva, A.E. Andryushin, O.I. Markelova.
Fungal corneal ulcer complicated by endophthalmitis: clinical and laboratory diagnostics, treatment tactics..... 19
M.V. Makhova.
Analysis of the therapeutic effect of Midrimax® on accommodation overstrain in patients with orthokeratological correction 25
V.V. Neroev, E.P. Tarutta, R.R. , Khubieva, A.V. Apaev.
Functional and structural features of the retina, fixation characteristics and their correlations with visual acuity in nystagmus and amblyopia of various origins 32
V.V. Neroev, T.N. Kiseleva, A.V. Baeva, E.K. Eliseeva, A.N. Zhuravleva, A.I. Ushakov, K.V. Lugovkina, T.V. Sudovskaya, I.V. Myshko.
The correlation of acoustic and morphometric parameters of the optic nerve and anthropometric data in healthy young people..... 39
Zh.N. Poskrebysheva, A.V. Myagkov.
The issue of juvenile myopia from the parents' point of view .. 46
T.V. Sudovskaya, L.V. Kogoleva.
Morphometric parameters of the optic disc and peripapillary retina in children in cases of congenital pathology..... 51
E.P. Tarutta, A.T. Khandzhyan, N.A. Tarasova, S.G. Harutyunyan, O.V. Guryanova, A.V. Ivanova.
The impact of scleral contact lenses correction of keratoconus on wave-front and accommodation parameters 58
Yu.V. Takhtaev, T.N. Kiseleva, R.B. Shliakman.
The effect of increased preset intraocular pressure level on choroidal blood flow during phacoemulsification 64
I.A. Filatova, T.N. Kiseleva, K.V. Lugovkina, S.A. Shemetov, Y.A. Pavlenko.
The relationship of clinical manifestations and ultrasound characteristics of post-traumatic eyelid scarring 72
Yu.E. Filippova, T.N. Malishevskaya, S.N. Kolomeichuk, D.G. Gubin, A.S. Vlasova.
The severity of endothelial dysfunction, oxidative stress, lipid metabolism disorders, decreased elastic properties and tone of peripheral vessels in patients with different POAG course variants, depending on the polymorphism of the genes of the biological clock 78

M.A. Frolov, K.A. Kazakova, N.A. Sakhovskaya, V.S. Luchin.
The impact of biologically active additive complexes “Doppelherz® active Vitamins for eyes with lutein” and “Doppelherz® active Vitamins for eyes with chromium, zinc and selenium” on the functional state of the eye in patients with chronic ischemic optic neuropathy 89
N.V. Khodzhabekyan, A.T. Khandzhyan, E.P. Tarutta, S.G. Harutyunyan, M.D. Sengaeva.
Changes of high order aberrations after photorefractive keratectomy (PRK) and FemtoLASIK..... 99

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

L.A. Katargina, V.V. Kadyshchev, A.A. Sorokin, A.V. Pleskova, R.A. Zinchenko.
Genetic variants of congenital glaucoma. Analysis of the literature and description of the clinical case..... 105
O.A. Koroev, A.O. Koroev, N.T. Khabalova.
Some anatomical parameters of the eyes of patients with different stages of glaucoma 109
E.I. Saidasheva, V.V. Kadyshchev, V.V. Brzheskiy, N.A. Malinovskaya, K.K. Shefer.
A decision making algorithm for inherited retinal dystrophies, caused by biallelic mutations in the RPE65 gene, in the clinical practice of an ophthalmologist..... 113
S.V. Trufanov, I.A. Riks, S.S. Papanyan, M. Ezugbaya, R. Boutaba.
Crosslinking as a treatment for infectious crystalline keratopathy 117
P.T. Finger, C.T. Yin, A.C. Pavlick, N. Farhat.
Primary choroidal melanoma followed by two metachronous ipsilateral ocular metastases 122

REVIEWS

M.M. Bikbov, E.L. Usubov, N.B. Zaynullina, E.N. Matyukhina, I.P. Ponomarev.
Determination of the optical density of macular pigment: clinical value..... 128
E.I. Dmitrieva, A.Zh. Fursova, I.F. Nikulich, T.J. Kim, Yu.A. Gamza.
Cataract surgery in patients with age-related macular degeneration: questions and controversies..... 133
E.V. Kozina, P.M. Balashova, S.V. Ivliev.
Intraocular pressure, eye pain and hemodialysis..... 140
L.S. Pateyuk, A.K. Drakon, V.M. Sheludchenko, N.B. Korchazhkina.
Physical methods of treatment in ophthalmology 146
D.F. Pokrovsky, N.I. Ovechkin, V.E. Yudin, I.G. Ovechkin.
Quality of life as viewed from cataract surgery: traditional and perspective approaches 153



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-7-12>

МикроРНК — биомаркер агрессивности меланомы хориоидеи

А.Ф. Бровкина^{1, 2}, Н.Д. Цыбикова^{1, 2} ✉

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, 123995, Россия

² Московский городской офтальмологический центр «ГБУЗ "Городская клиническая больница им. С.П. Боткина"» Департамента здравоохранения города Москвы, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, 125284, Россия

Почти 50 % микроРНК (семейство малых некодирующих РНК) связаны с участками генома, отвечающими за развитие опухолей, исполняя роль онкогенов или генов-супрессоров опухоли. В 2008 г. появились сообщения о возможности использования микроРНК в качестве прогностического биомаркера риска метастазирования увеальной меланомы. Первоначально исследовали микроРНК в образцах меланомы, позднее была показана возможность использования для этих целей плазмы крови. **Цель работы** — изучить характер экспрессии микроРНК-146а, микроРНК-155, микроРНК-223, микроРНК-126, микроРНК-27b, циркулирующих в плазме крови больных меланомой хориоидеи (МХ), и определить их значимость в прогнозировании возможных гематогенных метастазов. **Материал и методы.** В исследование включены 84 больных МХ 35–86 лет (в ср. $63,4 \pm 1,2$ года). Толщина МХ варьировала в пределах 0,77–17,19 мм (в ср. $7,21 \pm 0,43$ мм). Контрольную группу составили 28 волонтеров 45–78 лет (в ср. $62,90 \pm 1,42$ года). Уровни экспрессии микроРНК, циркулирующих в плазме крови, определяли методом количественной полимеразной цепной реакции. **Результаты.** Показано увеличение уровня экспрессии микроРНК-155, микроРНК-146а, микроРНК-126, микроРНК-223 и микроРНК-27b, циркулирующих в плазме крови, у всех 84 больных МХ по сравнению с контрольной группой. **Заключение.** Исследование уровня микроРНК (микроРНК-146а, микроРНК-155, микроРНК-223, микроРНК-126 и микроРНК-27b) в плазме крови больных МХ может быть использовано как для подтверждения диагноза МХ в трудных диагностических случаях, так и для определения агрессивности течения опухоли и прогнозирования скрытого метастазирования.

Ключевые слова: меланома хориоидеи; микроРНК-146а; микроРНК-155; микроРНК-223; микроРНК-126; микроРНК-27b; биомаркер

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Бровкина А.Ф., Цыбикова Н.Д. МикроРНК — биомаркер агрессивности меланомы хориоидеи. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 7–12. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-7-12>

MicroRNA — biomarker of aggressiveness of choroidal melanoma

Alevtina F. Brovkina^{1, 2}, Natalia D. Tsybikova^{1, 2} ✉

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 123995, Russia

² Botkin Hospital, 5, 2nd Botkinsky Proezd, Moscow, 125284, Russia
natashatd@bk.ru

Almost 50 % of microRNAs (a family of small noncoding RNAs) are associated with the regions of the genome responsible for the development of tumors. These microRNAs play the role of oncogenes or tumor suppressor genes. In 2008, there were reports of the possibility of using microRNA as a predictive biomarker of the metastatic risk of uveal melanoma. Initially, microRNAs were investigated in melanoma samples; later, the possibility of using blood plasma for these purposes was shown. **Purpose:** to study the character of expression of miRNA-146a, miRNA-155, miRNA-223, miRNA-126, miRNA-27b in the blood plasma of patients with choroidal melanoma (CM) and determine their significance in predicting possible hematogenous metastases. **Material and methods.** The study included 84 patients with CM aged 35–86

(ave 63.4 ± 1.2 yrs). The thickness of the CM varied in the range of 0.77–17.19 mm (ave 7.21 ± 0.43 mm). The control group consisted of 28 volunteers aged 45–78 (62.90 ± 1.42 yrs). MicroRNA expression levels were determined by quantitative PCR. **Results.** An increase in the expression level of miRNA-155, miRNA-146a, miRNA-126, miRNA-223, and miRNA-27b in blood plasma in all 84 patients with CM was revealed. **Conclusion.** The study of miRNA levels (miRNA-146, miRNA-155, miRNA-223, miRNA-126 and miRNA-27b) in the blood plasma of patients with CM can be used both to confirm the diagnosis of CM in difficult diagnostic cases and to determine the aggressiveness of the course tumor and prediction of metastasis.

Keywords: choroidal melanoma; miRNA-146a; miRNA-155; miRNA-223; miRNA-126; miRNA-27b; biomarker

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: Brovkina A.F., Tsybikova N.D. MicroRNA — biomarker of aggressiveness of choroidal melanoma. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 7–12 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-7-12>

Меланома сосудистой оболочки — одна из самых злокачественных опухолей. Показатели частоты регистрируемых случаев увеальной меланомы (УМ) варьируют в пределах 4,5–12,0 на 1 млн популяции. Столь большие расхождения в цифрах обусловлены различием географических регионов, этнической принадлежностью, гендерными различиями и возрастом [1, 2]. В целом в мире ежегодно регистрируют около 7000 новых случаев УМ [3]. Доказано ежегодное увеличение ее частоты в Европе с юга на север: в Испании, Италии, Португалии регистрируют 2 случая на 1 млн в год, в Норвегии, Дании и Швеции — 9 [4]. Это подтверждают и показатели ежегодной заболеваемости УМ в Африке (0,2 случая на 1 млн населения) и Корее (0,6 случая на 1 млн) [5]. В Австралии заболеваемость УМ приближена к северной части Европы и составляет ежегодно 11 на 1 млн популяции [6]. В России УМ ежегодно регистрируют у 10–12 человек на 1 млн популяции. В Москве с ее многомиллионным населением эти ежегодные показатели колеблются в пределах 10–12 человек на 1 млн взрослой популяции [7]. В 92 % случаев первично поражается хориоидея [7, 8]. Гематогенное метастазирование меланомы хориоидеи (МХ) и смертность, несмотря на успехи ее локального разрушения, остаются высокими. Риск развития метастазов у больных МХ намного выше, чем у пациентов с первичной кожной меланомой [9]. Таргетным органом гематогенного метастазирования остается печень [10]. Почти 90 % больных погибают в течение 5 лет с момента постановки диагноза [11]. До 2 % пациентов при первичном обращении с глазными симптомами могут иметь метастазы. Одним из клинических факторов риска развития метастазов, как и прежде, остаются размеры опухоли [12]. К сожалению, МХ все еще выявляют на поздних стадиях роста, когда их толщина превышает 5 мм, а диаметр — 15 мм [7, 8]. Показано, что 5-летняя смертность при МХ диаметром более 15 мм достигает 53 % [9]. Оптимальными методами выявления метастазов считают магнитно-резонансную томографию (МРТ), оптическую когерентную томографию (КТ) и ПЭТ-КТ [12, 13]. В литературе описаны морфологически доказанные случаи метастазирования МХ в печень и через 40 лет после лечения первичной МХ [14]. Это связано скорее всего со способностью меланомы продуцировать субклинические метастазы, которые длительное время остаются «спящими» и нераспознанными.

В начале XXI в. были выделены микроРНК — семейство малых некодирующих РНК, отвечающих за регуляцию широкого спектра биологических процессов, в том числе и за канцерогенез [15]. До последнего времени зарегистрированы и продолжают оцениваться более 2600 полностью аннотированных микроРНК, идентифицированных в геноме человека [16], которые, как полагают, регулируют от 30 до 60 % мРНК

(матричной РНК) человека. Почти 50 % микроРНК связаны с участками генома, отвечающими за развитие опухоли, исполняющими роль онкогенов или их генов-супрессоров. Они распознают и связываются с молекулами-мишенями, индуцируют деградацию мРНК или посттранскрипционную регуляцию трансляции мРНК, дифференцировку клеток, клеточный цикл, пролиферацию и апоптоз. Первое сообщение о возможности использования микроРНК в качестве прогностического биомаркера риска метастазирования УМ появилось в 2008 г. [17]. В течение одного года из метастазов УМ были выделены и идентифицированы 11 микроРНК, циркулирующих в плазме крови больного [18]. К 2020 г. определены микроРНК, потенциально связанные с прогрессированием УМ и риском метастазирования. К ним отнесены активизирующие онкогенез УМ: микроРНК-20a, микроРНК-let-7b, микроРНК-124, микроРНК-142, микроРНК-155, микроРНК-199 и микроРНК-224; подавляющие опухолевый иммунитет: микроРНК-181a, микроРНК-211 [19]. Ранее было показано, что в плазме крови повышаются уровни микроРНК-125b, микроРНК-146a, микроРНК-223 и из перечисленных выше — микроРНК-20a и микроРНК-155, а уровни микроРНК-181a снижаются на фоне метастазирования УМ [20]. Таким образом, участие двух микроРНК (146a и 155), вероятнее всего принимающих участие в метастазировании меланомы, подтверждено дважды. Первоначально изучалась функциональная роль конкретных микроРНК в клеточных линиях *in vitro* и образцах меланомы [21]. Оказалось возможным использовать с диагностической и прогностической целями микроРНК из плазмы крови и циркулирующих экзосом [22]. В плазме крови больных УМ, подвергшихся энуклеации, идентифицировано 8 дифференциально экспрессируемых микроРНК: микроРНК-146a, микроРНК-523 — активизировали онкогенез, микроРНК-19a, микроРНК-30d, микроРНК-127, микроРНК-451, микроРНК-518f и микроРНК-1274В — подавляли противоопухолевый иммунитет [23]. МикроРНК попадают в жидкости организма, в том числе и в плазму крови, пассивным высвобождением или в результате активной секреции. Разрушенные и апоптотические клетки могут выделять микроРНК пассивным путем. Однако в литературе есть сведения, указывающие и на способность клетки самой опухоли секретировать микроРНК в микровезикулах. Из клеток секретируются 2 типа микровезикул: экзосомы и сбрасывающие пузырьки. Публикаций, посвященных роли микроРНК их комбинаций у больных именно МХ, практически нет. Обсуждаются результаты по УМ, однако МХ имеют не только свои клинические особенности, но и отличаются по характеру течения. Кроме того, некоторые микроРНК в исследованиях демонстрируют противоречивые резуль-

таты. Не исключено, что такие расхождения обусловлены различными по качеству образцами опухоли, разными критериями классификации и включения, используемыми в каждом исследовании, вариациями обработки образцов, предшествующими цитотоксическими обработками, неоднородностью опухоли и недооценкой гипоксии и инфекции [24]. Несмотря на проведенные исследования, прогностическое и терапевтическое значение микроРНК, связанное с МХ, остается малоизученным.

ЦЕЛЬ работы — изучить уровень экспрессии микроРНК-146а, микроРНК-155, микроРНК-223, микроРНК-126, микроРНК-27b, циркулирующих в плазме крови больных МХ, и определить их значимость в прогнозировании возможных гематогенных метастазов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 84 больных МХ 35–86 лет (в среднем $63,4 \pm 1,2$ года). Толщина МХ варьировала в пределах 0,77–17,19 мм (в среднем $7,21 \pm 0,43$ мм). До лечения всем пациентам проведено плановое офтальмологическое обследование по общепринятой схеме с обязательным ультразвуковым сканированием, эхобиометрией, ОКТ, цифровым фотографированием глазного дна. С целью исключения метастазов всем проведено обследование органов грудной клетки (КТ) и печени (МРТ). Контрольную группу составили 28 волонтеров 45–78 лет (в среднем $62,90 \pm 1,42$ года), не имеющих опухолевых или хронических аутоиммунных заболеваний. Образцы периферической крови пациентов объемом 4 мл собирались в одноразовые пробирки с антикоагулянтом этилендиаминуксусной кислотой (ЭДТА), затем их центрифугировали в течение 10 мин при 2000 оборотов в минуту. По окончании центрифугирования плазму объемом 2 мл отделяли от клеточного осадка и переносили в стерильные пробирки. Выделение суммарной РНК, включая микроРНК, проводили с использованием реагента Qiazol и набора miRNeasy Mini Kit (Qiagen, Хильден, Германия). Концентрацию и чистоту полученной РНК оценивали на спектрофотометре для микрообъемов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Нью-Йорк, США). Обратную транскрипцию проводили с использованием набора MiScript II RT Kit (Qiagen) в соответствии с рекомендованным протоколом. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени ставилась на приборе CFX96 Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, Геркулес, США). Экспрессия микроРНК была нормализована относительно экзогенного контроля cel-miR-39-3p и выражалась в относительных единицах, равных $2^{-\Delta Ct}$, где ΔCt — рабочие значения изменения цикла получения продукта относительно внутреннего контроля экспрессии микроРНК cel-miR-39-3p.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью стандартных методов, используя программное обеспечение Microsoft Office Excel и пакет прикладных программ Statistica v.13.0, StatSoft Inc (США). Критический уровень значимости принимали равным 5 %, отвергая нулевую гипотезу при $p < 0,05$. Уровень экспрессии каждой микроРНК рассчитывали в процентах по отношению к соответствующему контролю.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Увеличение экспрессии микроРНК-155, микроРНК-146а, микроРНК-126, микроРНК-223 и микроРНК-27b в плазме крови выявлено у всех 84 больных МХ. Однако показатели их оказались неравнозначными (рис. 1).

Меньший уровень экспрессии (62 %) отмечен по микроРНК-155, хотя ее и относят к наиболее активной при всех типах опухолей, как в ткани опухоли, так и в биологических жидкостях [25]. Увеличение экспрессии микроРНК-146а и микроРНК-126 в плазме крови обследованных больных достигало 69 и 115 % соответственно по сравнению с контролем. Более чем в 3 раза оказались увеличенными экспрессии микроРНК-27b (304 %) и микроРНК-223 (372 %). Таким образом, все использованные микроРНК ответили повышенной экспрессией на фоне одиночного узла МХ. По данным литературы, активизацию микроРНК-155 в плазме крови наблюдали у больных как с локальным узлом УМ без метастазов, так и на фоне ее гематогенного метастазирования [17]. Повышение экспрессии микроРНК-146а, микроРНК-155 и микроРНК-223 в плазме крови у пациентов с УМ на момент постановки диагноза по сравнению с контролем обнаруживали и другие авторы [20]. R. Zhang и соавт. [26] оценивают микроРНК-223 как новый важный биомаркер по скринингу рака в периферической крови и тканях, но оставляют невыясненным вопрос: микроРНК-223-3p (из семейства микроРНК-223) в онкогенезе подавляется или активируется? Что касается микроРНК-126 и микроРНК-27b, то о них пока известно немного. Есть сведения о роли микроРНК-126 в онкогенезе сквамозно-клеточного рака языка и гепатоцеллюлярного рака [27]. МикроРНК-27b также принимает участие в развитии и росте сквамозно-клеточного рака языка и рака яичника. Роль этих микроРНК в онкогенезе конкретно УМ не изучена. А между тем именно эти биомаркеры показали наибольшую экспрессию при МХ у больных нашей группы.

На 2-м этапе исследования предстояло выяснить, влияют ли размеры МХ на экспрессию вышеперечисленных микроРНК. По степени проминенции меланомы больных разделили на традиционные 3 группы: начальные МХ (толщина до 3 мм), средние (3,11–4,99 мм) и большие (толщина более 5 мм). Уровень экспрессии микроРНК с учетом проминенции МХ представлен на рисунке 2.

Рис. 1. Уровни экспрессии микроРНК у больных МХ (%) в сравнении с контрольной группой (контроль — 100 %). Представленные различия статистически достоверны ($p < 0,05$)

Fig. 1. Levels of microRNA expression patients CM (%) compared with the control group (control — 100 %). The presented differences are statistically significant ($p < 0,05$)

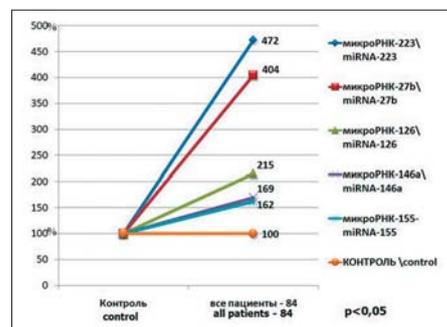


Рис. 2. Повышение экспрессии микроРНК в зависимости от размеров МХ (%) в сравнении с контрольной группой (контроль — 100 %). Различия статистически достоверны, исключения отмечены * ($p > 0,05$) — недостоверные результаты

Fig. 2. Increase in miRNA expression depending on the size of CM (%) in comparison with the control group (control — 100 %). The differences are statistically significant, the exceptions are marked * ($p > 0,05$) — unreliable results

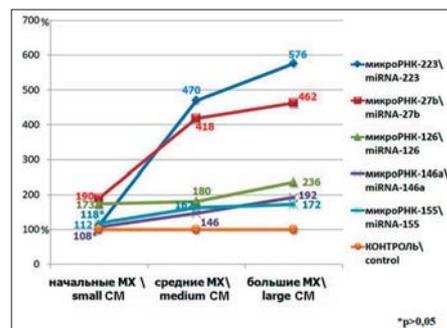


Таблица 1. Рост экспрессии микроРНК в плазме крови с учетом проминенции меланомы
Table 1. Growth of microRNA expression in blood plasma taking into account the prominence of melanoma

Проминенция МХ, мм (в среднем) CM prominence, mm (in average)	n	Увеличение экспрессии микроРНК в % (по сравнению с контролем) Increase in miRNA expression in % (as compared to the control)				
		223	27b	126	146a	155
0,77–2,8 (2,09 ± 0,15)	16	12	90	73	8*	18*
3,11–4,99 (4,35 ± 0,19)	13	370	318	80	46	62
5,03–6,92 (6,02 ± 0,17)	16	386	337	82	62	67
7,07–10 (8,50 ± 0,25)	17	424	351	129	85	72
10,41–17,19 (12,5 ± 0,4)	22	582	390	179	123	77
		> 48,5	> 4,3	> 2,5	> 15,4	> 4,3

Примечание. * — отличия от контроля статистически недостоверны $p = 0,421$, $p = 0,180$ соответственно. В остальных случаях различия статистически достоверны. n — количество глаз.

Note. * — differences as compared to control are statistically unreliable, $p = 0.421$, $p = 0.180$ (respectively). In other cases, the differences are statistically significant. n — number of eyes

Большую зависимость увеличения экспрессии от начальных до больших МХ показали микроРНК-223, микроРНК-27b и микроРНК-126. Но, разделив большие МХ на более мелкие группы (табл. 1), мы получили достоверное подтверждение увеличения активности всех микроРНК по мере роста меланомы.

Несмотря на меньшую степень увеличения экспрессии микроРНК-146a и микроРНК-155 при начальных МХ по сравнению с контрольной группой, в группе больших опухолей имеется четкая закономерность роста экспрессии этих микроРНК по мере увеличения толщины опухоли, и при МХ с проминенцией более 10 мм экспрессия микроРНК-146a увеличивается в 15,4 раза, а микроРНК-155 — в 4,3 раза по сравнению с группой начальных МХ. Показательным оказался значительный рост экспрессии в группе начальных МХ по микроРНК-126 и микроРНК-27b (на 73 и 90 % соответственно) по сравнению с контрольной группой. Однако рост экспрессии несколько замедляется по мере увеличения проминенции опухоли. Но при больших МХ (толщиной от 10 мм и более) рост экспрессии микроРНК-126 и микроРНК-27b нарастал и разница в уровне экспрессии по сравнению с начальными МХ составляла 2,5 и 4,3 раза соответственно. Большой уровень роста экспрессии показала микроРНК-223: увеличение роста экспрессии между группами начальных и средних меланом составило 30,8 раза, а разница уровней экспрессии микроРНК начальных и самых больших меланом (от 10 мм и более по толщине) составила 48,5 раза. В целом по всей группе исследованных микроРНК (146a, 155, 223, 126 и 27b) получено достоверное увеличение уровня их экспрессии, обусловленное не только присутствием МХ, но и ее толщиной.

Клиницистам известно влияние локализации МХ на витальный

прогноз. Более агрессивно ведет себя меланома преэквадориальной локализации и особенно при распространении на цилиарное тело [28]. В связи с этим все 84 больных были разделены на 2 группы с учетом локализации опухоли: преэквадориальная локализация МХ (9 человек) и постэквадориальная (75 человек). Характер изменения экспрессии исследованных микроРНК представлен в таблице 2.

Повышение уровня экспрессии четырех микроРНК (223, 27b, 126, 155) в плазме крови больных МХ преэквадориальной локализации практически в 2 раза подтверждает наиболее злокачественное течение меланомы при распространении на цилиарное тело, что, следовательно, ухудшает витальный прогноз.

Больным с большими МХ (55 человек) выполнена энуклеация. В 39 случаях выявлена веретенноклеточная меланома, в 6 — смешанная с преобладанием веретенообразных клеток. Эти больные составили 1-ю группу для исследования уровня экспрессии микроРНК. Во 2-ю группу вошли 4 больных с эпителиодно-клеточной МХ (рис. 3). Графики четко демонстрируют увеличение экспрессии микроРНК (146a, 155, 126, 27b, 223) в обеих группах и большее увеличение экспрессии у больных с эпителиодно-клеточной МХ. Правда, процент повышения экспрессии колеблется

Рис. 3. Экспрессия микроРНК с учетом морфологической характеристики МХ (%) в сравнении с контрольной группой (контроль — 100 %). Различия статистически достоверны, исключения отмечены * ($p > 0,05$) — недостоверные результаты

Fig. 3. MicroRNA expression taking into account the morphological characteristics of CM (%) in comparison with the control group (control — 100 %). The differences are statistically significant, the exceptions are marked * ($p > 0.05$) — unreliable results

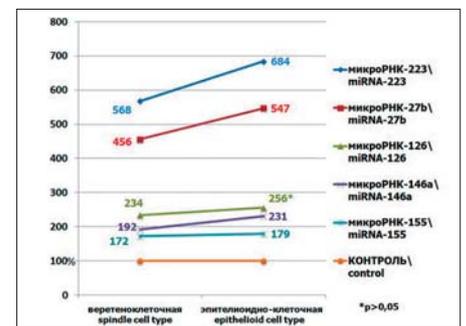


Таблица 2. Уровень микроРНК в плазме крови с учетом локализации МХ

Table 2. Plasma microRNA level taking into account CM localization

Локализация опухоли Tumor localization	n	Увеличение экспрессии микроРНК в % (по сравнению с контролем) Increase in miRNA expression in % (as compared to the control)				
		27b	126	146a	155	223
Преэквадориально Pre-equatorially	9	460	216	146*	84	660
Постэквадориально Post-equatorially	75	284	103	61*	59	336

Примечание. * — представленные различия с контролем статистически достоверны ($p < 0,05$).

Note. * — the presented differences as compared to control are statistically significant ($p < 0.05$).

от 7 до 116, но различия статистически достоверны. Исключением оказалось только повышение экспрессии микроРНК-126, оно не достоверно ($p = 0,094$), но в совокупности с показателями всех микроРНК экспрессию микроРНК-126 можно расценивать как стремящуюся к повышению, т. е. как «тенденцию к достоверности» [22]. Нельзя не согласиться с мнением, что уровень экспрессии микроРНК можно считать признаком опухолевой патологии, позволяющей до проявления клинических симптомов метастаза прогнозировать их развитие [29].

ВЫВОДЫ

1. Подтверждено увеличение уровня экспрессии микроРНК-223, микроРНК-126 и микроРНК-27b в плазме крови больных МХ на ранних стадиях развития одиночного узла опухоли (минимальная проминенция 0,77 мм).

2. Впервые показано участие микроРНК-27b в развитии и росте МХ.

3. Превышение уровня экспрессии микроРНК по сравнению с контролем в 2,5 раза и более свидетельствует об агрессивности МХ и возможном наличии скрытых метастазов.

4. Превалирование увеличения экспрессии микроРНК в плазме крови при локализации МХ в преэкуаториальной области подтверждает ее неблагоприятное влияние на течение опухолевого процесса и витальный прогноз.

Литература/References

1. Carvajal R.D., Schwartz G.K., Tezel T., et al. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br. J. Ophthalmol.* 2017; 101 (1): 38–44. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309034
2. Maheshwari A., Finger P.T. Cancers of the eye. *Cancer Metastasis Rev.* 2018; 37 (4): 677–90. doi: 10.1007/s10555-018-9762-9
3. Helgadottir H., Höiom V. The genetics of uveal melanoma: current insights. *Appl. Clin. Genet.* 2016; 9: 147–55. doi:10.2147/TACG.S69210
4. Virgili G., Gatta G., Ciccolallo L., et al. EURO CARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology.* 2007; 114 (12): 2309–15. doi:10.1016/j.ophtha.2007.01.032
5. Park S.J., Oh C.M., Kim B.W., et al. Nationwide incidence of Ocular Melanoma in South Korea by Using the National Cancer Registry Database (1999–2011). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56 (8): 4719–24. doi:10.1167/iovs.15-16532
6. Singh N., Seregard S., Singh A.D. Uveal melanoma: epidemiologic aspects. In: Damato B., Singh A. (eds). *Clinical Ophthalmic Oncology*. Springer, Cham: 53–69. https://doi.org/10.1007/978-3-030-17879-6_4
7. Бровкина А.Ф. Локальное лечение меланом хориоидеи: возможности и ограничения. *Вестник офтальмологии.* 2018; 134 (4): 52–60. [Brovkina A.F. Local treatment of choroidal melanoma: possibilities and limitations. *Vestnik oftal'mologii.* 2018; 134 (4): 52–60 (in Russian)]. doi: 10.17116/oftalma201813404152
8. Damato E.M., Damato B.E. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients. *Ophthalmology.* 2012; 119 (8): 1582–1589. doi:10.1016/j.ophtha.2012.01.048
9. Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology.* 2011; 118 (9): 1881–5. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040
10. AJCC Ophthalmic Oncology Task Force. International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133 (4): 376–83. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.5395

11. Nezu N., Goto H., Umazume K., et al. Clinical analysis of uveal melanoma. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2017; 121 (5): 413–8.
12. Bellerive C., Ouellet E., Kamaya A., Singh A.D. Liver imaging techniques: recognition of uveal melanoma metastases. *Ocul. Oncol. Pathol.* 2018; 4 (4): 254–60. doi: 10.1159/000485424
13. Грушина Е.Е., Степанова Е.А., Богатырев А.М. Диагностика метастатической увеальной меланомы. Что изменилось за 10 лет? Альманах клинической медицины. 2019; 47 (8): 712–20. [Grishina E.E., Stepanova E.A., Bogatyrev A.M. The diagnosis of metastatic uveal melanoma. What has changed during 10 years? *Almanac of Clinical Medicine.* 2019; 47 (8): 712–20 (in Russian)]. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-050
14. Diener-West M., Reynolds S.M., Agugliaro D.J., et al. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch. Ophthalmol.* 2005; 123 (12): 1639–43. doi: 10.1001/archophth.123.12.1639
15. Peng Y., Croce C.M. The role of MicroRNAs in human cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2016; 1: 15004. doi:10.1038/sigtrans.2015.4
16. Kozomara A., Birgaoanu M., Griffiths-Jones S. miRBase: from microRNA sequences to function. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47 (1): 155–62. doi: 10.1093/nar/gky1141
17. Worley L.A., Long M.D., Onken M.D., Harbour J.W. Micro-RNAs associated with metastasis in uveal melanoma identified by multiplexed microarray profiling. *Melanoma Research.* 2008; 18 (3): 184–90. doi: 10.1097/CMR.0b013e3282feec66
18. Radhakrishnan A., Badhrinarayanan N., Biswas J., Krishnakumar S. Analysis of chromosomal aberration (1, 3, and 8) and association of microRNAs in uveal melanoma. *Mol. Vis.* 2009; 15: 2146–54. PMID: 19898689
19. Aughton K., Kalirai H., Coupland S.E. MicroRNAs and uveal melanoma: understanding the diverse role of these small molecular regulators. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (16): 5648. doi:10.3390/ijms21165648
20. Achberger S., Aldrich W., Tubbs R., et al. Circulating immune cell and microRNA in patients with uveal melanoma developing metastatic disease. *Mol. Immunol.* 2014; 58 (2): 182–86. doi:10.1016/j.molimm.2013.11.018
21. Li Z., Yu X., Shen J., Jiang Y. MicroRNA dysregulation in uveal melanoma: a new player enters the game. *Oncotarget.* 2015; 6 (7): 4562–8. doi:10.8632/oncotarget.2923
22. Triozzi P.L., Achberger S., Aldrich W., et al. Association of tumor and plasma microRNA expression with tumor monosomy-3 in patients with uveal melanoma. *Clin. Epigenetics.* 2016; 8: 80. doi: 10.1186/s13148-016-0243-0
23. Russo A., Caltabiano R., Longo A., et al. Increased Levels of miRNA-146a in serum and histologic samples of patients with uveal melanoma. *Front Pharmacol.* 2016; 7: 424. doi: 10.3389/fphar.2016.00424
24. Rodriguez M.F.B., Fernandez M.B., Baameiro L.N., et al. Blood biomarkers of uveal melanoma: current perspectives. *Clin. Ophthalmol.* 2020; 14: 157–69. doi: 10.2147/OPHT.S199064
25. Iorio M.V., Croce C.M. MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review. *EMBO Mol. Med.* 2017; 9 (6): 852–8. doi: 10.15252/emmm.201707779
26. Zhang R., Zhang L.J., Yang M.L., et al. Potential role of microRNA-223-3p in the tumor genesis of hepatocellular carcinoma: A comprehensive study based on data mining and bioinformatics. *Mol. Med. Rep.* 2018; 17 (2): 2211–28. doi: 10.3892/mmr.2017.8167
27. Bao J., Yu Y., Chen J., et al. MiR-126 negatively regulates PLK-4 to impact the development of hepatocellular carcinoma via ATR/CHEK1 pathway. *Cell Death Dis.* 2018; 9 (10): 1045. doi: 10.1038/s41419-018-1020-0
28. Miguel D., de Frutos-Baraja J.M., López-Lara F., et al. Radiobiological doses, tumor, and treatment features influence on local control, enucleation rates, and survival after episcleral brachytherapy. A 20-year retrospective analysis from a single-institution: part I. *J. Contemp. Brachytherapy.* 2018; 10 (4): 337–46. doi: 10.5114/jcb.2018.77849
29. Wu T., Lin Y., Xie Z. MicroRNA-1247 inhibits cell proliferation by directly targeting ZNF346 in childhood neuroblastoma. *Biol. Res.* 2018; 51 (1): 13. doi:10.1186/s40659-018-0162y

Вклад авторов в работу: А.Ф. Бровкина — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка статьи к публикации; Н.Д. Цыбикова — сбор, статистическая обработка данных и их интерпретация, написание текста статьи.

Author's contribution: A.F. Brovkina — concept and design of research, final preparation of the article for publication; N.D. Tsybikova — data collection, processing and interpretation, writing of the article.

Поступила: 15.04.2021. Переработана: 30.05.2021. Принята к печати: 03.06.2021

Originally received: 15.04.2021. Final revision: 30.05.2021. Accepted: 03.06.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, 123995, Россия

² Московский городской офтальмологический центр «ГБУЗ "Городская клиническая больница им. С.П. Боткина"» Департамента здравоохранения города Москвы, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, 125284, Россия
Алевтина Федоровна Бровкина — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии¹; врач-офтальмолог онкологического отделения², ORCID iD 0000-0001-6870-1952

Наталья Дашазэгбэевна Цыбикова — аспирант кафедры офтальмологии¹, врач-офтальмолог поликлинического отделения № 2², ORCID iD 0000-0003-2525-3082

Для контактов: Наталья Дашазэгбэевна Цыбикова,
natashatd@bk.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. 2/1, BARRIKADNAYA st., Moscow, 123995, Russia

² Botkin Hospital, Moscow, 5, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia

Alevtina F. Brovkina — Academician of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, professor at the department of ophthalmology¹, ophthalmologist at the oncology department², ORCID iD 0000-0001-6870-1952

Natalia D. Tsybikova — PhD student, department of ophthalmology¹, ophthalmologist at the polyclinic department no. 2², ORCID iD 0000-0003-2525-3082

Contact information: Natalia D. Tsybikova,
natashatd@bk.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-13-18>



Ретроспективный анализ результатов витреоретинальных операций у пациентов с диабетической ретинопатией

А.П. Гойдин

ФГАУ НИИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Тамбовский филиал, Рассказовское шоссе, д. 1, Тамбов, 392000, Россия

Цель работы — анализ клинико-функциональных результатов витреоретинальных операций у больных с сахарным диабетом (СД) II типа и диабетической ретинопатией (ДР). **Материал и методы.** Ретроспективный анализ результатов витреоретинальной хирургии проведен у 421 пациента (421 глаз) с СД II типа и ДР без лазеркоагуляции сетчатки в анамнезе, срок послеоперационного наблюдения — не менее 4 лет. Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от послеоперационной динамики заболевания. В 1-ю группу вошли 338 пациентов (338 глаз) с однократным витреоретинальным вмешательством и дальнейшей стабилизацией патологических изменений на протяжении всего периода наблюдения. Во 2-ю группу объединены 83 пациента (83 глаза, 20 %), которым потребовались повторные витреоретинальные операции в связи с прогрессированием ДР. Анализ проведен также в подгруппах в зависимости от исходного показателя максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ). **Результаты.** В 1-й группе с однократной операцией исходная МКОЗ менее 0,1 отмечена в 69 % случаев, а во 2-й группе — в 80,7 %. Анализ средней МКОЗ показал ее повышение в 1-й группе к 6-му месяцу в среднем от 0,05 до 0,20, во 2-й — от 0,05 до 0,08. В 1-й группе средняя МКОЗ к концу наблюдения оставалась стабильной с незначительным снижением и более высокой, чем до операции, а во 2-й снижалась и оставалась значимо ниже, чем в 1-й группе. К концу периода наблюдения у пациентов с однократным хирургическим вмешательством в подгруппе с исходной МКОЗ ниже 0,1 выявлено ее повышение, в подгруппе с исходной МКОЗ 0,4–0,6 — ее стабилизация. У пациентов с повторными операциями в подгруппе с исходной МКОЗ ниже 0,1 она в среднем не изменилась, в подгруппе с МКОЗ 0,1–0,6 отмечено ее снижение. **Заключение.** Современные технологии витреоретинальной хирургии осложненных форм ДР позволяют добиться стабильного анатомического результата после одного хирургического вмешательства в 80 % случаев, стабильного функционального результата — в 59 % случаев. Прогрессирование патологических изменений и необходимость повторных операций в 20 % случаев связаны с исходно более выраженными диабетическими изменениями сетчатки, вероятно, вследствие поздней обращаемости пациентов. Необходимо своевременное выявление ДР и направление таких пациентов в специализированный офтальмологический центр.

Ключевые слова: сахарный диабет II типа; диабетическая ретинопатия; витреоретинальная хирургия; максимально корригированная острота зрения

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Гойдин А.П. Ретроспективный анализ результатов витреоретинальных операций у пациентов с диабетической ретинопатией. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1):13-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-13-18>

Retrospective analysis of vitreoretinal surgery outcomes in diabetic retinopathy

Andrey P. Goydin

S. Fyodorov Eye Microsurgery Clinic, Tambov Branch, 1, Rasskazovskoe Hgwy, Tambov, 392000, Russia
naukatmb@mail.ru

Purpose. To analyze the clinical and functional results of vitreoretinal operations in patients with type II diabetes mellitus and diabetic retinopathy (DR). **Materials and methods.** A retrospective analysis of vitreoretinal surgery outcomes in DR was performed in 421 patients (421 eyes), with type II diabetes mellitus and DR, with no previous history of retinal laser coagulation. The follow-up period was at least 4 years. Patients were divided into two groups depending on the postoperative course of the disease. Group I included 338 patients (338 eyes) with a single vitreoretinal intervention followed by stabilization of the pathological changes over the whole follow-up period. Group II consisted of 83 patients (83 eyes), ca. 20 % of the cohort, with repeated vitreoretinal operations required by DR progression. In addition, the groups were analyzed according to the best corrected visual acuity (BCVA). **Results.** The initial BCVA of less than 0.1 was noted in 69 % of cases in Group I with a single surgery while that in Group II claimed 80.7 % of cases. By the 6th month, BCVA values revealed an average increase from 0.05 to 0.20 in Group I and an average increase from 0.05 to 0.08 in group II. In Group I, at the end of the follow-up the mean BCVA remained stable and was higher than before the operation, while in Group II it dropped and remained significantly lower than in Group I. Also, by the end of the follow-up the patients given a single vitreoretinal intervention whose BCVA was below 0.1 showed an increase in the mean BCVA value, whilst those with initial BCVA of 0.4–0.6 showed BCVA stabilization. Patients with repeated operations and initial BCVA below 0.1 showed no noticeable BCVA changes but those with BCVA 0.1–0.6 revealed a drop. **Conclusions.** Modern technologies of vitreoretinal surgery of severe DR stages ensure a stable anatomical outcome following a single surgery in 80 % of cases, a stable functional result in 59 % of cases. In 20 % of cases, relapses and the need for repeated operations are associated with the initially more pronounced diabetic alterations of the retina, probably due to the patients' late referral. Timely detection of DR and referral of such patients to a specialized ophthalmology center is a necessary task.

Keywords: diabetes mellitus type II; diabetic retinopathy; vitreoretinal surgery; best-corrected visual acuity (BCVA)

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Goydin A.P. Retrospective analysis of vitreoretinal surgery outcomes in diabetic retinopathy. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 13-8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-13-18>

По официальным данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 3 % населения планеты страдают сахарным диабетом (СД), и, по прогнозам, к 2025 г. количество таких больных возрастет до 300 млн. С 2000 г. численность пациентов с СД в Российской Федерации выросла в 2,2 раза: с 2,043 до 4,58 млн человек, из них с СД II типа — 4,24 млн (92,4 %) и продолжает увеличиваться, с ежегодным приростом не менее чем на 250–300 тыс. пациентов, преимущественно СД II типа [1]. Одним из наиболее частых микрососудистых осложнений СД является диабетическая ретинопатия (ДР), которая в течение длительного времени остается одной из ведущих причин слепоты в мире среди населения от 20 до 74 лет [2, 3]. Риск развития ДР зависит от длительности и типа СД, и через 20 лет поражение глаз возникает в 98 % при СД I типа и в 60 % при СД II типа [4].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ единственно эффективным способом лечения пролиферативной ДР является лазеркоагуляция (ЛК) сетчатки. Своевременно и квалифицированно проведенная ЛК позволяет сохранить зрение у 55–65 % больных в течение 10–12 лет [4, 5]. К сожалению, даже при условии регулярного наблюдения и проведения своевременной ЛК сетчатки у 1–5 % пациентов с ДР развиваются витреоретинальные осложнения, требующие хирургического лечения [6]. Процент этих осложнений увеличивается при несвоевременном выявлении ДР и поздней диагностике пролиферативных изменений вследствие поздней обращаемости пациентов.

У пациентов с тяжелым течением пролиферативной ДР в настоящее время широко применяются витреоретинальные операции, и многие авторы заключают, что витрэктомия нужно проводить до развития выраженной пролиферации [7–16].

ЦЕЛЬ работы — проанализировать отдаленные клинико-функциональные результаты витреоретинальной операции у больных ДР с СД II типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов витреоретинальной операции 421 пациента (421 глаз) с СД II типа и ДР, в том числе 113 мужчин и 308 женщин в возрасте от 40 до 81 года (средний возраст — 62 года), впервые обратившихся в Тамбовский филиал ФГБУ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России с 2009 по 2016 г. Срок наблюдения составил не менее 4 лет. Исследование проводили до операции и в сроки 6, 12 мес, 2 и 4 года.

При поступлении всем пациентам было выполнено стандартное офтальмологическое обследование с осмотром глазного дна без контактной или с контактной линзой, электрофизиологические исследования, ультразвуковое А- и Б-сканирование. Дополнительно по показаниям и при достаточной прозрачности оптических сред проводилась оптическая когерентная томография (ОКТ), ОКТ-ангиография. В исследование включались впервые обратившиеся пациенты без ЛК сетчатки по поводу ДР в анамнезе, у которых был выставлен диагноз «пролиферативная ДР» и определены

показания к витреоретинальной хирургии: наличие гемофтальма, экстраретинальной пролиферации, тракционной отслойки сетчатки. Все операции выполнялись с использованием высокоскоростных витреотомов трехпортовым доступом 23–25 G и включали при наличии показаний витреорезартэктомию, мембранолининг, тампонаду витреальной полости газовой смесью или силиконовым маслом, эндолазеркоагуляцию в объеме до 1000 коагулятов.

Пациенты были разделены на 2 клинические группы: в 1-ю вошли 338 пациентов (338 глаз), которым за весь период наблюдения выполнялось однократное витреоретинальное вмешательство при первом обращении; во 2-ю — 83 пациента (83 глаза), которым выполнялись повторные витреоретинальные операции в связи с прогрессией ДР. Необходимость в проведении повторной витреоретинальной операции оценивали по появлению или рецидиву гемофтальма, по увеличению экстраретинальной пролиферации с образованием или рецидивом тракционной отслойки сетчатки. В исследование не включались операции по удалению силиконового масла из витреальной полости, как стандартный этап лечения. Все пациенты госпитализировались на плановое хирургическое вмешательство после консультации эндокринолога и терапевта и были компенсированы по течению СД и артериальному давлению.

В данном исследовании для анализа клинико-функциональных результатов были выбраны следующие критерии: максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ), отсутствие или наличие прогрессирования ДР за период наблюдения, необходимость проведения дополнительной витреоретинальной операции вследствие прогрессирования заболевания после первичной операции. При послеоперационном мониторинге проводились стандартные методы обследования, первый осмотр проводился через месяц после операции и далее через 6 мес или ранее при наличии жалоб пациентов.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica 10.0 (Dell Inc., США). Поскольку распределение большинства признаков отличалось от нормального (проверяли по критерию Шапиро — Уилка), данные представлены в виде медианы и 25 и 75 % квартилей — Me (Q₂₅; Q₇₅). Статистическую значимость различий с дооперационным состоянием оценивали с использованием критерия Вилкоксона, различия между операционными группами — критерия Манна — Уитни. Различия принимались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За весь период наблюдения после выполнения первичного витреоретинального вмешательства отрицательная динамика в развитии пролиферативной диабетической ретинопатии и, как следствие, необходимость в проведении повторной витреоретинальной операции возникла на 83 (20 %) глазах, средний срок проведения повторных витреоретинальных операций составил $4,7 \pm 2,1$ (от 3 до 8) мес.

Изучение распределения пациентов по подгруппам в зависимости от исходной остроты зрения (рис. 1) показало, что чем выше была МКОЗ при первичном обращении, тем больше доля однократно проведенных витреоретинальных операций, и наоборот, при более низкой исходной МКОЗ росла необходимость в повторных вмешательствах.

При анализе среднего показателя МКОЗ за период наблюдения (рис. 2) установлено, что в группе с однократной витреоретинальной операцией острота зрения повышалась к 6-му месяцу от 0,05 до 0,20 и затем оставалась стабильной на

протяжении 2 лет с последующим снижением к концу срока наблюдения, но оставаясь более высокой, чем в дооперационном периоде. Во 2-й группе, где выполнялась повторная витреоретинальная операция, в первые месяцы средний показатель МКОЗ также превышал показатели при первичном обращении, однако был значительно ниже, чем в 1-й группе. В отличие от пациентов 1-й группы, средний показатель МКОЗ во 2-й группе снижился до предоперационного уровня уже к концу первого года, продолжая ухудшаться в дальнейшем (рис. 2) и оставаясь значительно ниже, чем в 1-й группе, на протяжении всего периода наблюдения.

Характер изменений МКОЗ несколько отличался в зависимости от исходной остроты зрения (рис. 3–5). У пациентов, которым выполнялась однократная витреоретинальная операция, происходило статистически значимое увеличение данного показателя в подгруппах с очень низкой (до 0,1) и низкой (0,1–0,4) исходной остротой зрения. В подгруппе с МКОЗ 0,4–0,6 данная характеристика на всем протяжении исследования практически не меняется. Выраженное, но статистически не значимое снижение МКОЗ происходит в подгруппах с исходными значениями 0,6–0,7 и 0,8 и выше. Таким образом, у преобладающего большинства пациентов группы с однократной витреоретинальной операцией острота зрения несколько повышается



Рис. 1. Распределение пациентов по разным видам операционных вмешательств в зависимости от исходной максимальной корригированной остроты зрения, %

Fig. 1. Distribution of the patients by different types of surgical interventions depending on the initial best-corrected visual acuity, %

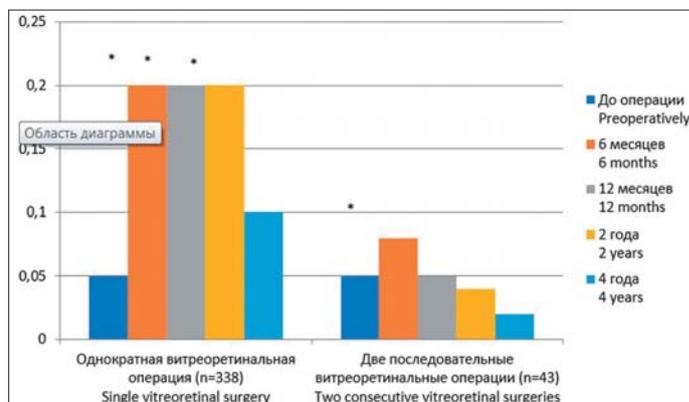


Рис. 2. Динамика максимально корригированной остроты зрения на разных этапах наблюдения. Me* — статистическая значимость различий с дооперационным состоянием, $p < 0,05$

Fig. 2. Dynamics of the best corrected visual acuity at different stages of follow-up period. Me* — statistical significance of differences with the preoperative level, $p < 0.05$

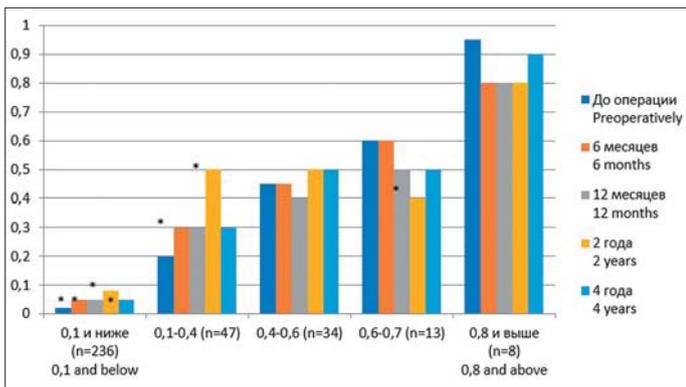


Рис. 3. Динамика максимально корригированной остроты зрения на разных этапах наблюдения в группе с однократной витреоретинальной операцией. Me* — статистическая значимость различий с дооперационным состоянием, $p < 0,05$

Fig. 3. Dynamics of the best corrected visual acuity at different stages of follow-up period in the group with a single vitreoretinal surgery. Me* — statistical significance of differences with the preoperative level, $p < 0.05$

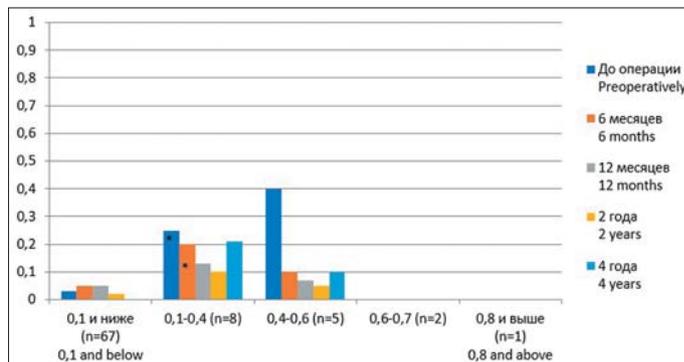


Рис. 4. Динамика максимально корригированной остроты зрения на разных этапах наблюдения в группе с двумя последовательными витреоретинальными операциями. Me* — статистическая значимость различий с дооперационным состоянием, $p < 0,05$

Fig. 4. Dynamics of the best corrected visual acuity at different stages of follow-up period in the group with two consecutive vitreoretinal surgeries. Me* — statistical significance of differences with the preoperative level, $p < 0.05$

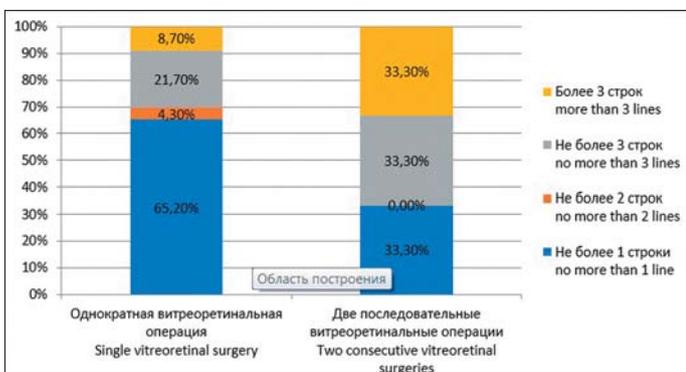


Рис. 5. Потери максимально корригированной остроты зрения к 4-му году наблюдения в зависимости от исходной остроты зрения, абсолютное число пациентов

Fig. 5. Loss of the best corrected visual acuity by 4 years of follow-up, depending on the initial visual acuity, absolute number of patients

при исходно низких значениях, при средней исходной МКОЗ (0,4–0,6) остается относительно стабильной в течение 4 лет, а у пациентов с исходной МКОЗ более 0,6 имеет некоторую тенденцию к прогрессирующему снижению на всех этапах наблюдения.

У пациентов, которым выполнялась повторная витреоретинальная операция, наблюдалась несколько иная тенденция. Стабильной острота зрения оставалась лишь при исходно низких ее значениях (ниже 0,1), в остальных случаях (при исходной МКОЗ 0,1–0,6) острота зрения постепенно снижалась на всех этапах наблюдения.

Сопоставление группы пациентов с однократным и повторным операционным вмешательством (таблица, см. рис. 5) выявило, что к 4-му году наблюдения в этих группах имеются некоторые различия в потере МКОЗ.

У большинства пациентов (65,2 %) с однократно выполненной витреоретинальной операцией потери МКОЗ составили не более одной строки; доля пациентов, потерявших 4 и более строк, была относительно небольшой (8,7 %); среди пациентов с повторной витреоретинальной операцией доля потерявших не более одной строки была вдвое меньше (33,3 %), а потерявших 4 и более строк — значительно выше (33,3 %).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные показывают, что доля повторных операций составила 20 % от всех проведенных витреоретинальных вмешательств. Необходимость в таких вмешательствах была вызвана тяжелыми или далеко зашедшими пролиферативными изменениями, приводящими к прогрессированию патологических изменений. Как правило, эти изменения связаны с поздней обращаемостью пациентов. Полученный процент повторных вмешательств согласуется с литературными данными о необходимости проведения повторных витреоретинальных вмешательств при тяжелых изменениях ДР: от 9,8 до 38,8 % [12]; от 13 до 29 % [14]; от 27 % [13]; от 13,1 до 18,1 % [15].

Анализ зависимости от исходной МКОЗ показал, что во 2-й группе пациентов с повторно проведенной операцией исходная острота зрения менее 0,1 отмечалась чаще (81 %), чем в 1-й группе с однократной операцией (69 %), что может свидетельствовать о более тяжелых пролиферативных изменениях на глазном дне у пациентов 2-й группы вследствие их поздней обращаемости, дефектов диагностики или мониторинга офтальмологом по месту жительства.

Динамика МКОЗ в период наблюдения свидетельствует о более выраженном и стойком улучшении зрения в группе с однократно проведенной операцией, что говорит о более успешной стабилизации ретинального статуса в результате проведенного вмешательства и, возможно, исходно менее выраженных пролиферативных диабетических изменениях сетчатки у пациентов этой группы. Можно сделать заключение, что проведение витреоретинальной операции в более ранние сроки при менее выраженных пролиферативных изменениях на глазном дне дает оптимальный функциональный и анатомический результат, стабилизацию течения ДР. Снижение остроты зрения к концу срока наблюдения в обеих группах можно объяснить постепенным прогрессированием дегенеративных изменений клеток сетчатки вследствие системных нарушений метаболического статуса при увеличении длительности ДР.

Характер изменений МКОЗ в зависимости от исходной остроты зрения у пациентов с однократной витреоретинальной операцией показывает статистически значимое увеличение данного показателя в подгруппе с исходной МКОЗ менее 0,4, что говорит о возможных предшествующих

Таблица. Потери максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ) к 4-му году наблюдения в зависимости от исходной остроты зрения, абсолютное число пациентов (%)

Table. Loss of best corrected visual acuity (BCVA) by 4 years of follow-up, depending on the initial visual acuity, absolute number of patients (%)

Группы по МКОЗ Groups according to BCVA	Потеря не более одной строки Loss of no more than 1 line	Потеря не более 2 строк Loss of no more than 2 lines	Потеря не более 3 строк Loss of no more than 3 lines	Потеря более 3 строк Loss of more than 3 line
Однократная витреоретинальная операция Single vitreoretinal surgery				
0,1 и ниже 0.1 and lower	группа не анализировалась group was not analyzed			
0,1–0,4	5 (71,4)	1 (14,3)	1 (14,3)	0
0,4–0,6	5 (62,5)	0	3 (37,5)	0
0,6–0,7	2 (66,7)	0	1 (33,3)	0
0,8 и выше 0.8 and higher	3 (60,0)	0	0	2 (40,0)
Всего Total	15 (65,2)	1 (4,3)	5 (21,7)	2 (8,7)
Две последовательные витреоретинальные операции Two consecutive vitreoretinal surgeries				
0,1 и ниже 0.1 and lower	группа не анализировалась group was not analyzed			
0,1–0,4	2 (100)	0	0	0
0,4–0,6	0	0	1 (50)	1 (50)
0,6–0,7	0	0	1 (50)	1 (50)
0,8 и выше 0.8 and higher	–	–	–	–
Всего Total	2 (33,3)	0	2 (33,3)	2 (33,3)

щих гемофтальмах, снижающих МКОЗ перед операций, и меньших пролиферативных изменениях сетчатки вследствие ДР. Небольшое снижение зрения в период наблюдения в подгруппе с МКОЗ 0,6 и выше может быть объяснено постепенным нарушением функций клеток сетчатки на фоне тяжелого системного заболевания. В группе с повторной витреальной операцией стабилизация остроты зрения за период наблюдения в случаях с МКОЗ ниже 0,1 и снижение при исходной выше 0,1 говорят о более тяжелом течении ДР у пациентов в этой группе и необратимом повреждении фоторецепторов сетчатки, что лимитирует результат хирургии у такой категории пациентов.

Анализ динамики МКОЗ к 4-му году наблюдения также показывает, что в группе с однократной витреальной операцией потеря 4 и более строк МКОЗ произошла в 8,7 % случаев, а в группе с повторной витреальной операцией — в 33,3 % случаев, что также подтверждает преимущества более раннего хирургического вмешательства по поводу осложненной пролиферативной ДР в отношении длительного сохранения зрения. Полученные данные согласуются с данными литературы о необходимости раннего проведения витреоретинальных операций при осложненной пролиферативной ДР для сохранения более высоких зрительных функций и стабилизации ретинопатии [6–16].

ВЫВОДЫ

1. Современные технологии витреоретинальной хирургии у больных с СД II типа и тяжелыми формами прогрессирующей пролиферативной ДР дали возможность в 59 % случаев стабилизировать ее течение с потерей не более 0,1 остроты зрения в течение 4 лет наблюдения.

2. Своевременное выполнение витреоретинальной хирургической операции позволило в 80 % случаев ограничиться одним вмешательством и стабилизировать течение пролиферативной ДР на протяжении 4 лет.

3. Поздняя обращаемость пациентов в пролиферативной ДР в специализированный офтальмологический центр в 20 % случаев привела к рецидивам пролиферативного процесса и необходимости в повторных витреоретинальных операциях, при этом функциональные исходы вынужденного многоэтапного хирургического лечения оказались достоверно ниже.

4. Своевременное выявление ДР у больных с СД II типа и направление их для оказания высокотехнологичной медицинской помощи в специализированный офтальмологический центр являются актуальной задачей.

Литература/References

1. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Терапевтический архив. 2019; 91 (10): 4–13. [Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? Terapevticheskiy arkhiv. 2019; 91 (10): 4–13 (in Russian)]. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364
2. Астахов Ю.С., Шадрин Ф.Е., Лисочкина А.Б. Лазерокоагуляция сетчатки при лечении диабетической ретинопатии. Клиническая медицина. 2000; 1 (1): 15–8. [Astakhov Yu.S., Shadrin F.E., Lisochkina A.B. Retinal laser coagulation in the treatment of diabetic retinopathy. Klinicheskaya meditsina. 2000; 1 (1): 15–8 (in Russian)].
3. Нероев В.В., Зайцева О.В., Михайлова Л.А. Заболеваемость диабетической ретинопатией в Российской Федерации по данным федеральной статистики. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (2): 5–9. [Neroev V.V., Zajceva O.V., Mikhajlova L.A. Incidence of diabetic retinopathy in the Russian Federation according to Federal statistics. Russian ophthalmological journal. 2018; 11 (2): 5–9 (in Russian)]. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-2-5-9
4. Мошетова Л.К., Нестеров А.П., Егоров Е.А., ред. Клинические рекомендации. Офтальмология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2006. [Moshetova L.K., Nesterov A.P., Egorov E.A., eds. Clinical recommendations. Ophthalmology. Moscow: GEOTAR-Media; 2006 (in Russian)].
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 3. Int. Ophthalmol. Clin. 1987; 27 (4): 254–64. doi: 10.1097/00004397-198702740-00005

6. *Балашевич Л.И., ред.* Глазные проявления диабета. Санкт-Петербург: СПбМАПО; 2004. [*Balashевича L.I., ed.* Eye manifestations of diabetes. Sankt-Peterburg: SPbMAPO; 2004 (in Russian)].
7. *Федоров С.Н., Метаев С.А., Шкворченко Д.О.* Комплексное хирургическое лечение непролиферативной и ранней пролиферативной стадии диабетической ретинопатии. *Офтальмохирургия* 1999; 4: 43–8. [*Fedorov S.N., Metaev S.A., Shkvorchenko D.O.* Complex surgical treatment of non-proliferative and early proliferative diabetic retinopathy. *Oftal'mokhirurgiya*. 1999; 4: 43–8 (in Russian)].
8. *Сдобникова С.В., Столяренко Г.Е., Федоров А.А., Марченко Н.Р.* О роли заднегидалоидной мембраны в патогенезе и хирургии пролиферативной диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 1996; 122 (4): 5–7. [*Sdobnikova S.V., Stolyarenko G.E., Fedorov A.A., Marchenko N.R.* Regarding the role of posterior hyaloid membrane in the pathogenesis and surgery of proliferative diabetic retinopathy. *Vestnik oftal'mologii*. 1996; 122 (4): 5–7 (in Russian)].
9. *Бабеева Д.Б., Шишкин М.М.* Зависимость восстановления зрительных функций от времени выполнения хирургического вмешательства у пациентов с диабетическим витреопапиллярным тракционным синдромом. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019; 26 (1): 26–8. [*Babaeva D.B., Shishkin M.M.* Dependence of visual function recovery on the time of surgical intervention in patients with diabetic vitreopapillary traction syndrome. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2019; 26 (1): 26–8 (in Russian)]. doi: 10.25276/2312-4911-2019-1-26-28
10. *Сдобникова С.В., Мазурина Н.К., Столяренко Г.Е. и др.* Современный подход к лечению пролиферативной диабетической ретинопатии. *РМЖ «Клиническая офтальмология»*. 2002; 3 (3): 99–104. [*Sdobnikova S.V., Mazurina N.K., Stolyarenko G.E., et al.* Current approach to the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *RMZh. "Klinicheskaya oftal'mologiya"*. 2002; 3 (3): 99–104 (in Russian)].
11. *Трубина О.М., Каноков В.Н., Казеннов А.Н., Казеннова Н.А.* Опыт хирургического лечения пролиферативной диабетической ретинопатии. *Бюллетень ВСНЦ РАМН*. 2016; 1 (6): 118–21. [*Trubina O.M., Kanyukov V.N., Kazennov A.N., Kazennova N.A.* Experience of surgical treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Byulleten' VSNTs RAMN*. 2016; 1 (6): 118–21 (in Russian)]. doi.org/10.12737/23791
12. *Худяков А.Ю., Жигулин А.В.* Анализ результатов собственного опыта лечения пролиферативной диабетической ретинопатии. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019; 26 (1): 218–21. [*Khudyakov A.Yu., Zhigulin A.V.* Analysis of the results of our own experience of treating proliferative diabetic retinopathy. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2019; 26 (1): 218–21 (in Russian)]. doi: 10.25276/2312-4911-2019-1-218-221
13. *Шкворченко Д.О., Каштан О.В., Средняков В.А., Афанасьев В.В., Осокин И.Г.* Результаты хирургического лечения осложненных форм пролиферативной диабетической ретинопатии в условиях управляемой артериальной гипотонии. *Офтальмохирургия*. 2011; 1: 49–52. [*Shkvorchenko D.O., Kashtan O.V., Srednyakov V.A., Afanas'ev V.V., Osokin I.G.* Results of surgical treatment of complicated forms in proliferative diabetic retinopathy under conditions of controlled artery hypotony. *Oftal'mokhirurgiya*. 2011; 1: 49–52 (in Russian)].
14. *Khuthaila M.K., Hsu J., Chiang A.* Postoperative vitreous hemorrhage after diabetic 23-gauge pars plana vitrectomy. *Am J Ophthalmol*. 2013; 155 (4): 757–63. doi: 10.1016/j.ajo.2012.11.004
15. *Коновалова К.И., Шишкин М.М.* Этапное хирургическое лечение пациентов с далеко зашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии и осложненной начальной катарактой. *Современные технологии в офтальмологии*. 2020; 1: 160–4. [*Konovalova K.I., Shishkin M.M.* Step-by-step surgical treatment of advanced proliferative diabetic retinopathy and complicated primary cataract. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2020; 1: 160–4 (in Russian)]. doi.org/10.25276/2312-4911-2020-2-160-164
16. *Бабеева Д.Б., Шишкин М.М.* Своевременная витреоретинальная хирургия у пациентов с витреопапиллярным тракционным синдромом на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии. *Современные технологии в офтальмологии*. 2018; 1: 39–40. [*Babaeva D.B., Shishkin M.M.* Timely vitreoretinal surgery in patients with vitreopapillary traction syndrome in proliferative diabetic retinopathy. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2018; 1: 39–40 (in Russian)].

Поступила: 02.02.2021. Переработана: 17.04.2021. Принята к печати: 23.04.2021
Originally received: 02.02.2021. Final revision: 17.04.2021. Accepted: 23.04.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ/INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Тамбовский филиал, Рассказовское шоссе, д. 1, Тамбов, 392000, Россия

Андрей Павлович Гойдин — заместитель директора по клинико-экспертной работе

Для контактов: Андрей Павлович Гойдин,
naukatmb@mail.ru

S. Fyodorov Eye Microsurgery Clinic, Tambov Branch, 1, Rasskazovskoe Hgwy, Tambov, 392000, Russia

Andrey P. Goydin — Deputy Director

Contact information: Andrey P. Goydin,
naukatmb@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-19-24>



Грибковая язва роговицы, осложненная эндофтальмитом: особенности клинико-лабораторной диагностики, тактика лечения

Л.А. Ковалева[✉], Г.И. Кричевская, П.В. Макаров, А.О. Петрова, С.В. Флора, И.Д. Зюрняева, А.Е. Андрюшин, О.И. Маркелова

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

Цель работы — изучение клинических диагностических признаков и эффективности лабораторной диагностики грибковой язвы роговицы, осложненной эндофтальмитом, оптимизация тактики лечения. **Материал и методы.** Обследовано 15 пациентов 20–55 лет с тяжелой монокулярной грибковой язвой роговицы, осложнившейся эндофтальмитом. Всем пациентам проводили микроскопию и посев соскоба с роговицы на агар Сабуро; микроскопию и посев внутриглазной жидкости и фрагментов роговицы, полученных во время хирургического этапа лечения. Соскоб с язвы роговицы и фрагменты роговицы, удаленной при кератопластике, исследовали в полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) *Candida albicans* и суммарной ДНК грибов (*Fungi*). **Результаты.** До начала лечения, спустя 2,5 ч после взятия биоматериала, ДНК *Fungi* обнаружена с помощью ПЦР во всех 15 случаях. Выявлены и описаны симптомы тяжелой грибковой язвы роговицы, вызванной *Aspergillus spp.* и осложнившейся эндофтальмитом. Консервативная терапия и сквозная тотальная кератопластика (СКП) позволили у 86,7 % (13 из 15) больных сохранить глаз и частично восстановить зрительные функции. **Заключение.** Показаны преимущества лабораторной диагностики офтальмомикоза с помощью ПЦР по сравнению с культуральным методом: получение результатов в течение 2,5 ч вместо 10–14 дней; высокая чувствительность, позволяющая выявить грибы не только в ткани удаленной роговицы, но и в соскобах с язвы роговицы больных. Предложена эффективная тактика лечения грибковой язвы роговицы, осложненной эндофтальмитом, сочетающая СКП с предоперационной и длительной послеоперационной противогрибковой терапией.

Ключевые слова: грибковая язва роговицы; грибковый эндофтальмит; лабораторная диагностика; ПЦР

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Ковалева Л.А., Кричевская Г.И., Макаров П.В., Петрова А.О., Флора С.В., Зюрняева И.Д., Андрюшин А.Е., Маркелова О.И. Грибковая язва роговицы, осложненная эндофтальмитом: особенности клинико-лабораторной диагностики и тактика лечения. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 19–24. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-19-24>

Fungal corneal ulcer complicated by endophthalmitis: clinical and laboratory diagnostics, treatment tactics

Ludmila A. Kovaleva✉, Galina I. Krichevskaya, Pavel V. Makarov, Alena O. Petrova, Sergey V. Flora, Irina D. Zyurnyaeva, Aleksandr E. Andryushin, Oksana I. Markelova

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

Purpose: to study the clinical signs and effectiveness of laboratory diagnostics of fungal corneal ulcer complicated by endophthalmitis aimed at treatment tactics optimization. **Materials and methods.** 15 patients aged 20–55 with severe monocular fungal ulcer complicated by endophthalmitis were examined by microscopy and culture of corneal scraping on Sabouraud Agar; microscopy and culture of intraocular fluid and corneal fragments, obtained during the surgical treatment. Corneal scrapings from the corneal ulcer and corneal fragments removed during keratoplasty were tested in polymerase chain reaction (PCR) for the presence of deoxyribonucleic acid (DNA) of *Candida albicans* and total Fungi DNA. **Results.** Before treatment start, 2.5 hours after the biomaterial was taken, PCR revealed Fungi DNA in all 15 cases. Symptoms of the severe fungal corneal ulcer complicated by endophthalmitis and caused by *Aspergillus spp* have been identified and described. Conservative therapy and total penetrating keratoplasty (PKP) helped retain the eye in 13 out of 15 patients (86.7%) and partially restore the visual functions. **Conclusion.** Rapid laboratory diagnosis of ophthalmomycosis using PCR offers an advantage over the culturing technique: the results are ready within 2.5 hours instead of 10–14 days (culture method); it is highly sensitive and allows identifying the fungi not only in the tissue of the removed cornea, but also in the corneal scrapings. The effective treatment tactics of fungal corneal ulcer complicated by endophthalmitis combining PKP with pre-operative and long-term postoperative antifungal therapy was proposed.

Keywords: fungal corneal ulcers; fungal endophthalmitis; laboratory diagnostics; PCR

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: Kovaleva L.A., Krichevskaya G.I., Makarov P.V., Petrova A.O., Flora S.V., Zyurnyaeva I.D., Andryushin A.E., Markelova O.I. Fungal corneal ulcer complicated by endophthalmitis: clinical and laboratory diagnostics, treatment tactics. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 19–24 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-19-24>

Известно, что длительное время грибковая язва роговицы считалась редким заболеванием, но последнее время во всем мире отмечается рост частоты развития офтальмомикоза (около 1 млн в год), который относят к болезням цивилизации. Грибковая офтальмоинфекция занимает третье место по распространенности после герпетической и бактериальной, но лидирует по тяжести воспалительного процесса, продолжительности лечения и в большинстве случаев приводит не только к роговичной слепоте, но и потере глаза как органа [1, 2].

Известно, что офтальмомикоз могут вызывать от 50 до 150 видов грибов, из которых лидируют дрожжевые грибы рода *Candida* (*C. albicans*) и нитчатые — плесневые грибы рода *Aspergillus* (*A. Niger*, *A. Flavus*) [3–6].

Во многих странах среди возбудителей кератомикозов начинают преобладать нитчатые грибы вместо дрожжевых [7]. Лабораторная диагностика основывается на общепринятых культуральных методах исследования биоматериала, продолжительность которых составляет от 10 до 14 дней, а результаты посевов в 30–56% случаев являются ложноотрицательными и нуждаются в повторной проверке [5, 6, 8, 9].

Атипичное, стремительное течение офтальмомикоза и ложноотрицательные результаты посевов содержимого конъюнктивального мешка [6, 9] влекут за собой расширение спектра и количества применяемых антибактериальных лекарственных средств, что приводит к росту частоты

вторичной грибковой инфекции, осложняющей течение заболеваний роговицы различной этиологии. В таких случаях единственным этиологическим критерием диагностики остается отсутствие положительной динамики от антибактериальной терапии [3, 9, 10].

Кроме опыта клинической этиологической диагностики на основании данных анамнеза и результатов биомикроскопии, большое значение имеют методы лабораторного обследования, сроки его проведения, эффективность и продолжительность диагностического исследования от момента забора биоматериала до получения результатов. Раннее выявление возбудителя грибковой инфекции и своевременное назначение специфической этиотропной терапии имеют решающее значение для исходов офтальмомикоза, так как спустя 2 нед заболевания возрастает вероятность развития перфорации роговицы и грибкового эндофтальмита, что повышает вероятность хирургического вмешательства, вплоть до удаления глаза [4, 5].

Известно, что конфокальная микроскопия позволяет в короткие сроки, *in vivo*, визуализировать грибы в роговице [3, 11, 12]. Дополнительным методом этиологической диагностики также может быть оптическая когерентная томография переднего отдела глаза [13]. Как известно, ограниченная доступность некультуральных диагностических методов препятствует их широкому использованию в ранней диагностике офтальмомикозов, а трудности их фармакотерапии остаются

неразрешенной проблемой в связи с отсутствием в России и большинстве других стран глазных форм противогрибковых лекарственных средств. В мире разрешены к применению лишь единичные глазные капли [14].

ЦЕЛЬ работы — изучение клинических диагностических признаков и эффективности лабораторной диагностики грибковой язвы роговицы, осложненной эндофтальмитом, оптимизация тактики лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 15 пациентов в возрасте 20–55 лет с тяжелой монокулярной грибковой язвой роговицы, осложнившейся эндофтальмитом. Продолжительность заболевания на момент госпитализации составляла от одной до 4 нед.

Основными методами традиционной схемы клинико-лабораторного обследования были: биомикроскопия с флуоресцеиновой пробой, ультразвуковое исследование сред и оболочек глаза, микроскопическое исследование и посев соскоба с язвы роговицы на агар Сабуро с хлорамфениколом до начала консервативного лечения; микроскопия и посев внутриглазной жидкости и фрагментов роговицы, полученных во время хирургического этапа лечения. Кроме того, соскоб с язвы роговицы, а также фрагменты роговицы, удаленной при кератопластике, исследовали в полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие геномов *Candida albicans* и суммарной ДНК грибов (*Fungi*) («РеалБест ДНК *Candida albicans* / *Fungi*», АО «Вектор-Бест», Кольцово).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты на протяжении длительного времени для коррекции миопии использовали контактные линзы, не нарушая режима их ношения и хранения.

Во всех случаях развитие клинических симптомов было идентично: острое начало заболевания, появление чувства инородного тела в глазу, резь, снижение остроты зрения, покраснение и слезотечение. На 2–4-й день от начала заболевания при первичном обращении к офтальмологу всем пациентам был диагностирован герпетический древовидный кератит, сопровождавшийся симптомами иридоциклита, но противогерпетическая местная (глазные капли и/или мази) и/или системная терапия проводилась лишь у 9 больных из 15.

У всех пациентов местная терапия включала инстилляцию антибактериальных лекарственных средств широкого

спектра действия, в том числе в комбинации с кортикостероидами. Одновременно использовались 2–3 глазных антибактериальных препарата групп хинолонов и аминогликозидов, суммарная кратность инстилляций которых достигала от 12 раз в день до форсированных инстилляций (каждые 5 мин в течение суток с перерывом на ночной сон) на протяжении 1–4 нед.

Все пациенты получали субконъюнктивальные и/или парабульбарные, внутримышечные и/или внутривенные инъекции антибактериальных препаратов широкого спектра действия. Троице больным проводили туширование поверхности инфильтрата роговицы 5%-ным спиртовым раствором йода. Длительное и бесконтрольное применение местной и системной антибактериальной терапии вызвало агрессивный характер течения — бурное прогрессирование грибковой инфекции, плесневых грибов рода *Aspergillus*.

У всех пациентов отмечалась схожая клиническая картина: прогрессирование грибковой инфекции сопровождалось появлением в строме роговицы точечных и линейных сателлитов, отходящих от основного инфильтрата, сливающихся между собой, увеличивающих размеры основного очага инфильтрации, с поражением всей площади роговицы; по периметру язвы формировался проминирующий валик инфильтрации. Быстрое прогрессирующее течение заболевания приводило к формированию дисковидного инфильтрата и язвы до 10 мм в диаметре, к которой плотно фиксировалась колония *Aspergillus spp.* белого цвета в виде сливающихся крупинок (рис. 1), с участками отложения коричневого пигмента (рис. 2).

Увеит манифестировал стремительно, что могло ошибочно трактоваться офтальмологами как проявление бактериальной инфекции. Достигнув глубоких слоев роговицы, мицелий грибов в виде тонких нитей (рис. 1) прорастал во влагу передней камеры через неповрежденную десцеметову оболочку, образуя дисковидный очаг экссудата на эндотелии, который, увеличиваясь в размерах, за несколько дней оседал на дне передней камеры в виде плотного гипопиона, постепенно полностью заполняя переднюю камеру, приобретая пигментацию от бежевого до темно-коричневого оттенка (рис. 3), сопровождаемый прорастанием мицелия в стекловидное тело, а также полностью перекрывая пути оттока внутриглазной жидкости, вызывая вторичную глаукому, не компенсируемую медикаментозно.



Рис. 1. Пациентка Б. Дисковидная язва роговицы покрыта белыми сливающимися крупинками; экссудат на эндотелии, от которого к гипопиону тянутся нити мицелия грибов

Fig. 1. Patient B. The discoid ulcer of the cornea is covered by white merging grains; exudate on the endothelium, from which threads of mycelium of fungi stretch to the hypopion

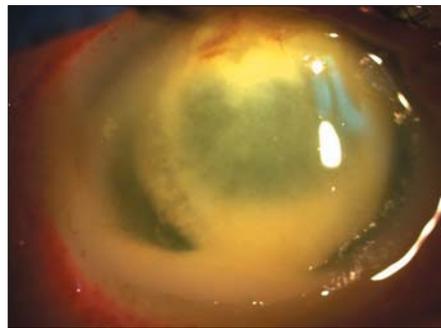


Рис. 2. Пациентка Р. Дисковидная язва роговицы белого цвета с участками отложения коричневого пигмента; плотный гипопион

Fig. 2. Patient R. Discoid corneal ulcer is white with areas of brown pigment deposition; dense hypopion



Рис. 3. Пациентка Р. Дисковидная язва роговицы белого цвета с коричневой пигментацией; плотный гипопион постепенно полностью заполняет переднюю камеру, приобретая окраску от бежевого до темно-коричневого оттенка

Fig. 3. Patient R. Discoid corneal ulcer is white with brown pigmentation; dense hypopion, gradually completely fills the anterior chamber, acquiring a color from beige to dark brown

При исследовании соскоба с язвы роговицы, полученного при поступлении в стационар, в одном (6,7 %) случае на 10-й день был обнаружен рост *Aspergillus spp.*, у остальных 14 человек результаты культурального обследования были ложноотрицательными. До начала лечения, спустя 2,5 ч после взятия биоматериала, в ПЦР ДНК *Fungi* выявлена во всех 15 случаях (табл. 1).

Из-за крайней степени тяжести язвы роговицы и эндофтальмита комплексное лечение всех больных включало консервативную терапию и хирургическое лечение. Сквозная тотальная кератопластика (СКП) проводилась 15 пациентам, в ходе которой 0,2%-ным раствором флуконазола тщательно промывалась передняя камера. После однократной СКП в сочетании с противогрибковой терапией в 10 случаях удалось достичь выздоровления (рис. 4).

У 5 больных в раннем послеоперационном периоде, на 2–3-й день, рецидивировал грибковый эндофтальмит; а на 7–9-й день после СКП выявлялся интенсивный инвазивный рост мицелия *Aspergillus spp.* в глубокие слои кератотрансплантата, приводящий к появлению обширных грибковых инфильтратов (рис. 5). В связи с этим 3 пациентам СКП проводилась дважды, одному — трижды, одному — 4 раза с интервалом в 10–14 дней (рис. 6, 7).

В послеоперационном периоде в посевах на агар Сабуро фрагментов роговиц, удаленных при кератопластике,

у 93,3 % обследованных выявлен рост плесневых грибов рода *Aspergillus spp.*, а исследование в ПЦР в 100 % случаев выявило наличие ДНК *Fungi* во всех фрагментах биоматериала. Таким образом, исследование соскоба с язвы роговицы и собственно ткани роговицы в ПЦР позволило выявить геномы грибов во всех случаях и в короткие сроки (табл. 1).

Всем пациентам проводилась длительная противогрибковая терапия до и после хирургического лечения. Системная противогрибковая терапия включала: внутривенное введение флуконазола (8 больных), амфотерицин В — парентерально (4 больных); вориконазол внутривенно (2 пациента). У одного пациента внутривенное введение вориконазола не привело к купированию глубокого офтальмомикоза, что обусловило назначение амфотерицина В. У всех 15 больных местно применялись инстилляционные растворы флуконазола и амфотерицина (табл. 2).

У двух пациентов после неоднократно проведенной сквозной кератопластики в сочетании с экстракцией набухающей катаракты и витрэктомией не удалось купировать глубокий офтальмомикоз, эндофтальмит прогрессировал, вызвав тракционную воронкообразную отслойку сетчатки, цилиохориоидальную отслойку (ЦХО) и субатрофию глазного яблока, в связи с чем обоим пациентам была проведена энуклеация глазного яблока.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами описаны симптомы тяжелой грибковой язвы роговицы, осложнившейся эндофтальмитом, вызванными *Aspergillus spp.* на фоне длительной и неоправданной антибактериальной терапии, проводимой по месту жительства. У 86,7 % (13 из 15) больных удалось сохранить глаз и частично восстановить зрительные функции благодаря разработанной тактике лечения, сочетающей в себе СКП с предоперационной и длительной послеоперационной противогрибковой терапией. ПЦР в режиме реального времени превосходит культуральный метод по чувствительности и срокам получения результатов обследования. Однако возможности ПЦР, направленной на выявление определенного вида патогена, ограничены многообразием офтальмотропных грибов и отсутствием тест-систем для диагностики большинства из них. Используемый нами вариант ПЦР, позволяющий дифференцированно выявлять ДНК *Candida albicans* и пан-грибковую ДНК, обеспечивает быструю диагностику офтальмомикоза до уточнения вида возбудителя, что позволяет раньше начать противогрибковую терапию.

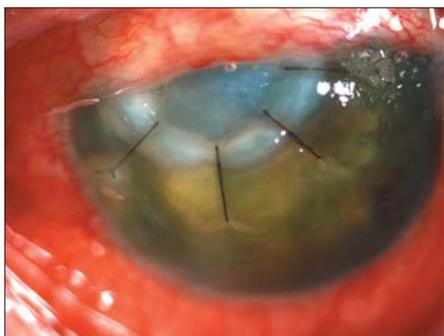


Рис. 4. Пациентка Б. Состояние глаза после сквозной кератопластики, сочетающейся с противогрибковой терапией

Fig. 4. Patient B. The condition of the eye after penetrating keratoplasty combined with antifungal therapy



Рис. 5. Пациентка Р. Рецидив эндофтальмита на 2-й день, инвазивный рост мицелия *Aspergillus spp.* в глубокие слои кератотрансплантата на 7-й день после первой сквозной кератопластики

Fig. 5. Patient R. Relapse of endophthalmitis on the second day, invasive growth of mycelium *Aspergillus spp.* into the deep layers of the corneal graft on the seventh day after first penetrating keratoplasty



Рис. 6. Пациентка Р. Рецидив грибкового эндофтальмита на 2-й день после второй сквозной кератопластики

Fig. 6. Patient R. Relapse of fungal endophthalmitis on the second day after the second penetrating keratoplasty

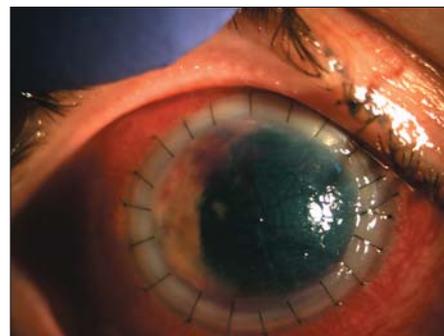


Рис. 7. Пациентка Р. Состояние глаза после третьей сквозной кератопластики, сочетающейся с противогрибковой терапией

Fig. 7. Patient R. The condition of the eye after the third penetrating keratoplasty, combined with antifungal therapy

Таблица 1. Частота выявления ДНК *Fungi* (%) и роста грибов в посеве на агар Сабуро (%) из биоматериала (соскоб с роговицы, фрагмент удаленной роговицы) больных с грибковой язвой роговицы, осложненной эндофтальмитом

Table 1. The frequency of detection of DNA *Fungi* (%) and selection of *fungi* on agar Saburo (%) from specimen type (corneal scraping, removed corneal fragment) of patients with fungal corneal ulcer complicated by endophthalmitis

Биоматериал Specimen type	Частота выявления роста грибов в посевах на агар Сабуро The frequency of selection of fungi on agar Saburo n = 15		Частота выявления ДНК <i>Fungi</i> The frequency of detection of DNA <i>Fungi</i> n = 15	
	до лечения before treatment	после сквозной кератопластики after penetrating keratoplasty	до лечения before treatment	после сквозной кератопластики after penetrating keratoplasty
Соскоб с роговицы Corneal scraping n = 15	1/15* (6,7)	—	15/15 (100)	—
Фрагмент роговицы Removed corneal fragment n = 15	—	14/15 (93,3)	—	15/15 (100)

Примечание. n — количество исследований, * — в числителе — число образцов, в которых выявлена ДНК *Fungi* и/или рост грибов в посевах на агар Сабуро, в знаменателе — число исследованных образцов.

Note. n — number of examinations, * — in the numerator is the number of samples in which DNA *Fungi* and/or of selection of *fungi* on Sabouraud Agar were detected, and the denominator is the number of samples studied.

Таблица 2. Схема комплексной противогрибковой терапии грибковой язвы роговицы, осложненной эндофтальмитом

Table 2. Scheme of complex antifungal therapy of patients with fungal corneal ulcer complicated by endophthalmitis

Противогрибковое лекарственное средство Antifungal drug	Комплексная противогрибковая терапия Complex antifungal therapy			
	инстилляций instillations	парабульбарные инъекции parabulbar injections	внутривенные инъекции intravenous injection	промывание передней камеры при сквозной кератопластике lavage of the anterior chamber in penetrating keratoplasty
Амфотерицин В Amphotericin B	2–3 мг/мл 0,2–0,3%-ный раствор 2–3 mg/ml 0.2–0.3 % solution	—	250 мг/кг/сутки 250 mg/kg/day	—
Флуконазол Fluconazole	2 мг/мл 0,2%-ный раствор 2 mg/ml 0.2 % solution	0,5 мл (2 мг/мл) 0.5 ml (2 mg/ml)	200–400 мг/сутки 200–400 mg/kg/day	2 мг/мл 0,2%-ный раствор 2 mg/ml 0.2 % solution
Вориконазол Voriconazole	—	—	400 мг/сутки 400 mg/day	—

Литература/References

- Maharana P.K., Sharma N., Nagpal R., et al. Recent advances in diagnosis and management of Mycotic Keratitis. Indian J. Ophthalmol. 2016; 64 (5): 346–57. doi: 10.4103/0301-4738.185592
- Niu L., Liu X., Ma Z., et al. Fungal keratitis: Pathogenesis, diagnosis and prevention. Microbial Pathogenesis. 2019; 138: 103802. doi: 10.1016/j.micpath.2019.103802
- Скрябина Е.В., Астахов Ю.С., Коненкова Я.С. и др. Диагностика и лечение грибкового кератита. Часть I. Офтальмологические ведомости. 2018; 11 (3): 63–73. [Skryabina E.V., Astakhov Y.S., Konenkova Y.S., et al. Diagnosis and treatment of fungal keratitis. Part I. Ophthalmology journal. 2018; 11 (3): 63–73 (in Russian)]. doi: 10.17816/OV11363-73
- Keay L.J., Gower E.W., Iovieno A., et al. Clinical and microbiological characteristics of fungal keratitis in the United States, 2001–2007: a multicenter study. Ophthalmology. 2011; 118 (5): 920–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.09.011
- Кричевская Г.И., Ковалева Л.А., Зюряева И.Д., Макаров П.В., Андришин А.Е. Эффективность ПЦР-диагностики грибковых кератитов. Офтальмология. 2020; 17 (4): 824–9. [Krichevskaya G.I., Kovaleva L.A., Zyurnyayeva I.D., Makarov P.V., Andryushin A.E. The effectiveness of PCR in diagnosis of fungal keratitis. Ophthalmology in Russia. 2020; 17 (4): 824–9 (in Russian)]. doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-824-829
- Делягин В.М., Мельникова М.Б., Першин Б.С., Серик Г.И., Джандарова Т.Т. Грибковое поражение глаз (диагностика, лечение). Практическая медицина. 2015; 2 (87): 100–5. [Delyagin V.M., Melnikova M.B., Pershin B.S., Serik G.I., Dzhandarova T.T. Fungal damage of eyes (diagnosis and treatment). Practical medicine. 2015; 2 (87): 100–5 (in Russian)].
- Jurkunas U., Behlau I., Colby K. Fungal keratitis: changing pathogens and risk factors. Cornea. 2009; 28 (6): 638–43. doi:10.1097/ICO.0b013e318191695b
- Moemen D., Bedir T., Awad E.A., Ellayeh A. Fungal keratitis: rapid diagnosis using methylene blue stain. Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences. 2015; 2 (4): 289–94. doi: 10.1016/j.ejbas.2015.08.001
- Искендерли В.Б. Значимость этиологической структуры возбудителей в развитии и поддержании разных клинических форм офтальмомикозов. Биомедицина. 2018; 2: 10–2. [Iskenderli V.B. The importance of the etiological structure of causative agents in the development and maintenance of different clinical forms of ophthalmic mycosis living in Azerbaijan. Biomedicine 2018; 2: 10–2 (in Russian)].
- Полтанова Т.И., Белоусова Н.Ю. Рецидив грибкового кератита в роговичном трансплантате. Казанский медицинский журнал. 2018; 99 (1): 148–50. [Poltanova T.I., Belousova N.Y. Recurrence of fungal keratitis in corneal transplant. Kazan medical journal. 2018; 99 (1): 148–50 (in Russian)]. doi: 10.17816/KMJ2018-148
- Бельская К.И., Обрубов А.С. Некультуральные методы диагностики грибковых кератитов. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2018; 18 (1): 37–41. [Belskaya K.I., Obrubov A.S. Non-cultural diagnostic methods of fungal keratitis. RMJ. Clinical ophthalmology. 2018; 18 (1): 37–41 (in Russian)]. doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-1-37-41
- Mahmoudi S., Masoomi A., Ahmadikia K., et al. Fungal keratitis: An overview of clinical and laboratory aspects. Mycoses. 2018; 61 (12): 916–30. doi: 10.1111/myc.12822
- Takezawa Y., Suzuki T., Shiraiishi A. Observation of retrocorneal plaques in patients with infectious keratitis using anterior segment optical coherence tomography. Cornea. 2017; 36 (10): 1237–42. doi: 10.1097/ico.0000000000001286
- Обрубов А.С., Бельская К.И. Фармакотерапия грибковых кератитов (обзор литературы). Офтальмохирургия. 2018; 1: 98–102. [Obrubov A.S., Belskaya K.I. Pharmacotherapy of fungal keratitis. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2018; (1): 98–102 (in Russian)]. doi: 10.25276/0235-4160-2018-1-98-102

Вклад авторов в работу: Л.А. Ковалева — разработка концепции и дизайна клинического исследования, сбор и анализ клинических данных, написание текста; Г.И. Кричевская — разработка концепции и дизайна лабораторного исследования, сбор и анализ лабораторных данных; П.В. Макаров, А.О. Петрова, С.В. Флора — проведение сквозной кератопластики, сбор хирургического материала; И.Д. Зюрняева — проведение и анализ микробиологических исследований; А.Е. Андрушин — постановка и анализ результатов ПЦР, О.И. Маркелова — участие в сборе клинических данных, написании текста и редактировании статьи.

Author's contribution: L.A. Kovaleva — concept and design of clinical research, clinical data collection and analysis, writing of the article; G.I. Krichevskaya — concept and design of laboratory research, laboratory data collection and analysis; P.V. Makarov, A.O. Petrova, S.V. Flora — penetrating keratoplasty performing, collection of corneal fragments; I.D. Zyurnyayeva — conducting and analyzing microbiological studies, A.E. Andryushin — PCR studies and analysis of the results; O.I. Markelova — clinical data collection, writing and editing of the article.

Поступила: 29.12.2020. Переработана: 10.01.2021. Принята к печати: 11.01.2021

Originally received: 29.12.2020. Final revision: 10.01.2021. Accepted: 11.01.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Людмила Анатольевна Ковалева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз

Галина Исааковна Кричевская — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии

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

Алена Олеговна Петрова — младший научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии

Сергей Витальевич Флора — врач-офтальмолог отдела травматологии и реконструктивной хирургии

Ирина Дмитриевна Зюрняева — врач-бактериолог вирусологической микробиологической лаборатории

Александр Евгеньевич Андрушин — научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии

Оксана Игоревна Маркелова — ординатор

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

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

Ludmila A. Kovaleva — Cand. of Med. Sci., researcher, department of infectious and allergic eye diseases

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

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

Alena O. Petrova — junior researcher, department of ocular trauma and reconstructive surgery

Sergey V. Flora — ophthalmologist, department of ocular trauma and reconstructive surgery

Irina D. Zyurnyayeva — bacteriologist, virologic and bacteriological laboratory

Aleksandr E. Andryushin — researcher, department of immunology and virology

Oksana I. Markelova — resident

Contact information: Ludmila A. Kovaleva,
ulcer.64@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-25-31>

Анализ лечебного воздействия препарата Мидримакс® на перенапряжение аккомодации у пациентов с ортокератологической коррекцией

М.В. Махова^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, ул. Революционная, д. 5, Ярославль, 150000, Россия

² ООО «Офтальмологическая клиника инновационных технологий», ул. Свободы, д. 91, Ярославль, 150000, Россия

Цель работы — изучение изменений аккомодативной функции глаза у пациентов с ортокератологической (ОК) коррекцией в течение года, а также анализ лечебного воздействия препарата Мидримакс® на перенапряжение аккомодации у пациентов с ОК-линзами. **Материал и методы.** В группу исследования включены 88 пациентов (176 глаз) в возрасте от 11 до 16 лет с прогрессирующей миопией, использующих ОК-линзы. В группу контроля вошли 108 пациентов (216 глаз) с оптической коррекцией монофакальными очками и мягкими контактными линзами. В течение года у пациентов этих двух групп исследовали аккомодативную функцию с помощью аккомодографа Speedy-i с расчетом коэффициента аккомодационного ответа и коэффициента аккомодативных микрофлюктуаций (КМФ). Аккомодографическое исследование в группе исследования проводилось до ношения ОК-линз, через 1 и 6 мес, а также через год их ношения. В группе контроля аккомодацию исследовали в сроки 6 и 12 мес. Для оценки воздействия препарата Мидримакс® на перенапряжение аккомодации обследовали 70 детей (140 глаз) с ОК-коррекцией и разной степенью перенапряжения аккомодации. Были сформированы группа контроля и группа исследования по 35 человек (70 глаз) каждая. В группе исследования закапывали препарат Мидримакс® ежедневно на ночь по 2 капли в каждый глаз в течение 30 дней. Исследование аккомодации на аккомодографе Speedy-i проводилось до лечения и через 30 дней лечения. **Результаты.** До ношения ОК-линз 50,5 % пациентов имели нормальную аккомодативную функцию, 33 % — недостаточность аккомодации и только у 16,5 % отмечено перенапряжение аккомодации разной степени. Через 6 мес использования ОК-линз аккомодационная картина поменялась: у 33,5 % пациентов сохранилась нормальная аккомодационная функция, снизилась частота (до 15,5 %) недостаточности аккомодации, но увеличилось количество пациентов (до 51,0 %) с перенапряжением аккомодации разной степени. В течение последующих 6 мес ношения ОК-линз состояние аккомодации практически не изменилось: у 39,5 % сохранилась нормальная аккомодативная функция, 10,5 % имели недостаточность аккомодации и 49,5 % — перенапряжение аккомодации. После курса лечения препаратом Мидримакс® в течение 30 дней у пациентов с ОК-коррекцией выявлено достоверное снижение КМФ. **Заключение.** Использование ОК-линз стимулирует аккомодацию, уменьшая количество пациентов с недостаточностью аккомодации и увеличивая количество пациентов с перенапряжением аккомодации. Применение препарата Мидримакс® курсом 30 дней у пациентов с ОК-коррекцией эффективно при любой степени перенапряжения аккомодации.

Ключевые слова: миопия; аккомодация; перенапряжение аккомодации; аккомодография; коэффициент аккомодативных микрофлюктуаций; коэффициент аккомодационного ответа; ОК-коррекция; мидримакс

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Махова М.В. Анализ лечебного воздействия препарата Мидримакс® на перенапряжение аккомодации у пациентов с ортокератологической коррекцией. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 25-31. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-25-31>

Analysis of the therapeutic effect of Midrimax[®] on accommodation overstrain in patients with orthokeratological correction

Marina V. Makhova^{1, 2}

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

² Ophthalmological Clinic of Innovative Technologies, 91, Svobody St., Yaroslavl, 150000, Russia
yarmari@yandex.ru

Purpose: a year-long study of the accommodative function of the eye in patients with orthokeratologic (OK) correction, and the analysis of the therapeutic effect of the drug Midrimax[®] on accommodation overstrain in patients with OK lenses. **Material and methods.** The study group included 88 patients (176 eyes) with progressive myopia and OK lenses. The control group included 108 patients (216 eyes) who had optical correction with monofocal glasses and soft contact lenses. During the year, the accommodative function of patients of these two groups was studied using a Speedy-I Accommodograph that involved the calculation of accommodative coefficients: the coefficient of accommodative response and the coefficient of accommodative microfluctuations (CMF). The accommodographic examination in the study group was conducted before wearing OK lenses, after 1 month, 6 months and a year of wearing OK lenses. In the control group, the study of accommodation was carried out after 6 and 12 months. To assess the nature of the effect of Mydrimax[®] on accommodation overstrain, 70 children (140 eyes) with OK correction and varying degrees of accommodation overstrain were examined. A control group and a study group of 35 people (70 eyes) each were formed. In the study group, Mydrimax[®] was instilled daily before going to bed, 2 drops in each eye for 30 days. The study of accommodation on the Speedy-i accommodograph was conducted before treatment and after 30 days of treatment. **Results.** Before wearing OK lenses, 50.5 % had normal accommodative function, 33 % revealed lack of accommodation and only 16.5 % had various degrees of accommodation overstrain. After 6 months of using OK lenses, the accommodation pattern changed: 33.5 % of patients retained normal accommodation function, in 15.5 % of cases accommodation insufficiency decreased, but the number of patients (51.0 %) with accommodation overstrain of varying degrees increased. During the next 6 months of wearing OK lenses, the state of accommodation practically did not change: 39.5 % retained normal accommodative function, 10.5 % had insufficient accommodation and 49.5 % accommodation overstrain. The course of treatment with Mydrimax[®] for 30 days in patients with OK correction was effective at any degree of accommodation overstrain. **Conclusion.** The use of OK lenses stimulates accommodation by reducing the number of patients with accommodation insufficiency and increasing the number of patients with accommodation overstrain. The use of Mydrimax[®] for a course of 30 days is effective in patients with OK correction at any degree of accommodation overstrain.

Keywords: myopia; accommodation; accommodation overstrain; coefficient of accommodative microfluctuations; coefficient of accommodative response; OK correction; mydrimax

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: Makhova M.V. Analysis of the therapeutic effect of Midrimax[®] on accommodation overstrain in patients with orthokeratological correction. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 25–31 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-25-31>

Ортокератология — способ временного устранения миопической рефракции с помощью жестких газопроницаемых контактных линз (КЛ) обратной геометрии, изменяющих форму и преломляющую силу передней поверхности роговицы. Рефракционный эффект ортокератологических (ОК) КЛ (ОКЛ) связан с изменением толщины роговичного эпителия в центре и на средней периферии, что приводит к изменениям топографического профиля передней поверхности роговицы с уплощением ее центральной части и кольцевидным укручением роговицы (образованием фокусного кольца) на периферии. Это кольцо и формирует на периферии сетчатки миопический дефект, способный сдерживать патологический рост глаза. На данный момент ортокератология считается одной из наиболее эффективных оптических стратегий стабилизации миопии у детей и подростков [1–4]. Чем больше исходная степень миопии, тем большее изменение претерпевает кривизна роговицы на средней периферии и тем больше индуцируемый миопический периферический

дефект и количество аберраций [1]. Более высокий уровень аберраций возбуждает аккомодацию, что может привести к ее перенапряжению [5–9] (рис. 1).

ЦЕЛЬ работы — изучение изменений аккомодативной функции глаза у пациентов с ОК-коррекцией в течение года, а также анализ лечебного воздействия препарата Мидримакс[®] на перенапряжение аккомодации у пациентов с ОК-линзами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мы наблюдали за аккомодативной функцией глаза у 88 пациентов (176 глаз) в возрасте от 11 до 16 лет с прогрессирующей миопией, использующих ОК-линзы. Группа контроля состояла из 108 пациентов с прогрессирующей миопией в возрасте от 7 до 16 лет с оптической коррекцией монофокальными очками и мягкими КЛ.

В течение года с помощью аккомодографа Speedy-i исследовали объективные показатели: коэффициент аккомо-

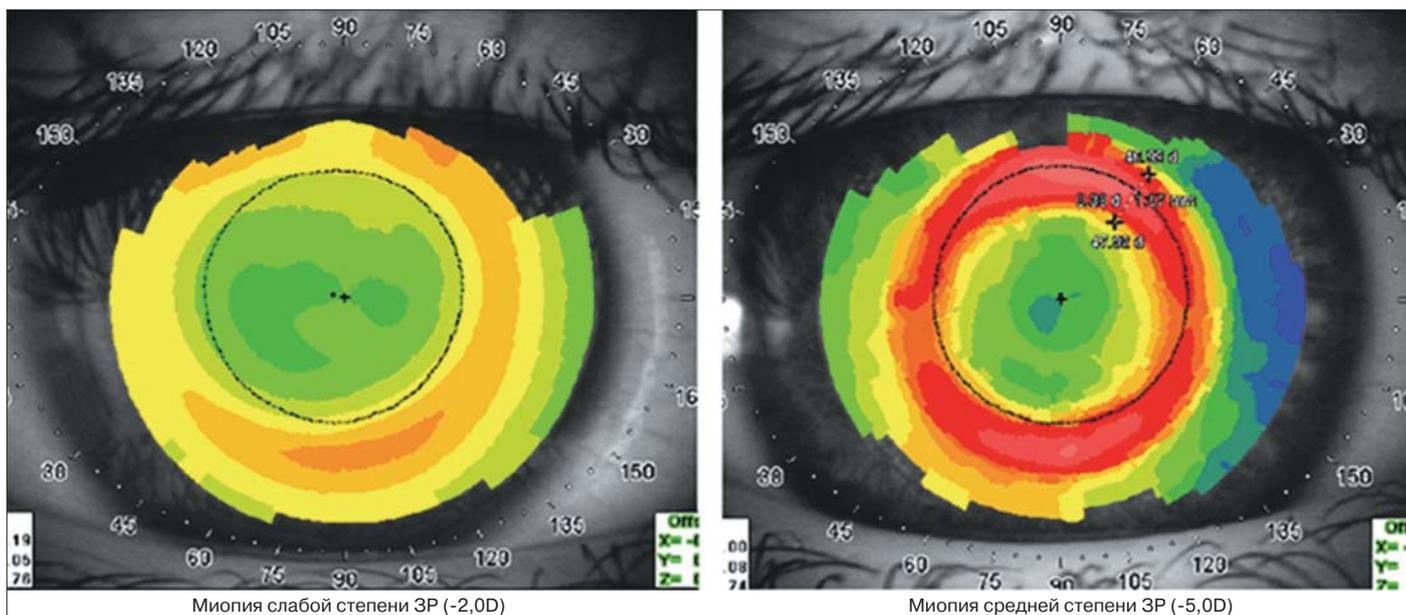


Рис. 1. Положение фокусного кольца, созданного ортолинзой при миопии слабой (слева) и средней (справа) степени
Fig. 1. Position of the focal ring created by ortholens in low (on the left) and moderate (on the right) myopia

дационного ответа (КАО) и коэффициент аккомодативных микрофлюктуаций (КМФ). КАО показывает соотношение аккомодационного ответа и аккомодационного стимула на каждом этапе исследования, по этому коэффициенту определялся аккомодационный ответ. КМФ характеризует состояние аккомодационной мышцы [10]. Аккомодография проводилась до ношения ОК-линз, через 6 мес и год ношения ОК-линз. По КАО и КМФ и на основании предложенной нами классификационной схемы [10] в указанные сроки наблюдения определялось нормальное состояние аккомодации, недостаточность и перенапряжение аккомодации до ношения ОК-линз (табл. 1).

Для оценки лечебного воздействия препарата Мидримакс® на перенапряжение аккомодации у пациентов с ОК-коррекцией обследовано 70 человек (140 глаз) в возрасте от 11 до 16 лет с миопической рефракцией от -2,0 до -4,0 дптр. Пациенты были разделены на две равноценные по количеству группы: группу исследования (35 человек, 70 глаз), в которой 21 пациент (42 глаза) — с ОК-коррекцией и 14 пациентов (28 глаз) — с отменой ОК-линз, и группу контроля (35 человек, 70 глаз), в которой

21 пациент (42 глаза) — с ОК-коррекцией и 14 пациентов (28 глаз) с отменой ОК-линз на 2 мес с целью снижения степени перенапряжения аккомодационной мышцы. Все пациенты из группы исследования закапывали препарат Мидримакс® ежедневно по 2 капли в оба глаза на ночь в течение 30 дней. Пациенты контрольной группы не получали медикаментозного лечения. Исследование аккомодации проводилось на аккомодографе Speedy-i до лечения и через 30 дней лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До применения ОК-линз нормальное состояние аккомодации с умеренной амплитудой (КАО = $0,84 \pm 0,06$, КМФ = $59,74 \pm 2,49$) выявлено в 50,0 % случаев (88 глаз), через месяц наблюдалось статистически значимое ($p = 0,03$) повышение КАО, в среднем на 0,02, такая же тенденция наблюдалась через 6 мес, а через год фиксировался уже высокий аккомодационный ответ — $0,88 \pm 0,07$. Для КМФ, который характеризует состояние аккомодационной мышцы, наблюдалась статистически значимая ($p = 0,0002$) тенденция к увеличению — до $62,52 \pm 3,40$. При этом отмечалось

Таблица 1. Количественная характеристика различных состояний аккомодации на основании аккомодографических коэффициентов
Table 1. Quantitative characteristics of different accommodation states according accommodation coefficients

Показатели Parameters	Состояние аккомодации State of accommodation					
	нормальное состояние аккомодации с умеренной амплитудой normal accommodation state with moderate amplitude	нормальное состояние аккомодации с высокой амплитудой normal accommodation state with high amplitude	недостаточность аккомодации accommodation insufficiency	перенапряжение аккомодации с высокой амплитудой accommodation over-strain with high amplitude	перенапряжение аккомодации с нормальной амплитудой accommodation over-strain with normal amplitude	перенапряжение аккомодации с низкой амплитудой accommodation over-strain with low amplitude
КАО CAR	0,75–0,85	> 0,85	< 0,75	> 0,85	0,75–0,85	< 0,75
КМФ, Гц CMF, Hz	≤ 62,5	≤ 62,5	< 62,0	> 62,5	> 62,5	62,5–65,5

Примечание. КАО — коэффициент аккомодационного ответа, КМФ — коэффициент микрофлюктуаций.

Note. CAR — coefficient of accommodation response, CMF — coefficient of microfluctuations.

незначительное перенапряжение цилиарной мышцы, т. е. состояние аккомодации изменилось и перешло в перенапряжение слабой степени (табл. 2, рис. 2). Недостаточность аккомодации (КАО = 0,64 ± 0,07, КМФ = 57,71 ± 2,51) до начала исследования в группе ОК-коррекции наблюдалась у 33,0 % пациентов (58 глаз). В этой группе за 12 мес не было статистически значимое (p = 0,00001) стойкое повышение КАО (0,81 ± 0,15) до нормы и повышение КМФ до 61,80 ± 2,66 (p = 0,00001), т. е. наблюдалась тенденция к нормализации аккомодативной функции (рис. 2).

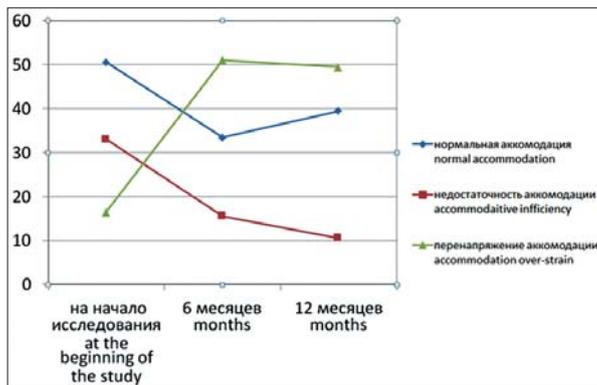


Рис. 2. Влияние ОК-коррекции на аккомодацию в группе исследования: изменение числа глаз (%) с нормальной аккомодацией, недостаточностью и перенапряжением аккомодации в течение года
Fig. 2. The effect of OK correction on accommodation in the study group

Перенапряжение аккомодации слабой степени с нормальной амплитудой (КАО = 0,82 ± 0,14, КМФ = 64,26 ± 1,74) до начала исследования в группе с ОК-линзами выявлено у 17 % пациентов (30 глаз), статистически значимых изменений (p = 0,198) за 12 мес не выявлено (КМФ = 63,68 ± 3,17), перенапряжение аккомодационной мышцы осталось без изменений. Величина аккомодационного ответа увеличилась (p = 0,047), и КАО стал высоким (0,88 ± 0,15), т. е. перенапряжение аккомодации слабой степени с нормальной амплитудой перешло в перенапряжение аккомодации слабой степени с высокой амплитудой (табл. 2 и рис. 2).

В группе контроля, где коррекция близорукости осуществлялась монофокальными очками или МКЛ, нормальное состояние аккомодации (КАО = 0,86 ± 0,08, КМФ = 59,55 ± 2,25) на начало наблюдения отмечено у 41,6 % (90 глаз). Недостаточность аккомодации (КАО = 0,62 ± 0,07) отмечена у 26,8 % (58 глаз) и перенапряжение аккомодации (КАО = 0,86 ± 0,18, КМФ = 64,83 ± 2,15) — у 31,6 % (68 глаз). Через 12 мес не произошло статистически значимых изменений (p > 0,05) состояния аккомодации (табл. 3).

Использование ОК-линз стимулирует аккомодацию, вследствие чего уменьшается количество пациентов с недостаточностью аккомодации и увеличивается количество пациентов с перенапряжением аккомодации.

Нормализация аккомодации у пациентов с ОК-коррекцией играет важную роль в стабилизации миопического процесса. Лечение перенапряжения аккомодации включает в себя комплекс профилактических и медикаментозных

Таблица 2. Влияние ОК-коррекции на аккомодацию глаза (n = 176 глаз)
Table 2. The effect of OK correction on eye accommodation (n = 176 eyes)

Сроки наблюдения Observation periods	Нормальная аккомодация Normal accommodation n = 88		Недостаточность аккомодации Accommodative insufficiency n = 58		Перенапряжение аккомодации Accommodation over-strain n = 30	
	КАО CAR	КМФ, Гц CMF, Hz	КАО CAR	КМФ, Гц CMF, Hz	КАО CAR	КМФ, Гц CMF, Hz
Начало исследования At the beginning of the study	0,84 ± 0,06	59,74 ± 2,49	0,64 ± 0,07	57,71 ± 2,51	0,82 ± 0,14	64,26 ± 1,74
Через месяц After month	0,86 ± 0,12	62,04 ± 3,44	0,79 ± 0,14	62,14 ± 3,84	0,89 ± 0,19	64,27 ± 3,40*
Через 6 мес After 6 months	0,88 ± 0,12	62,50 ± 4,23	0,79 ± 0,13	61,67 ± 3,80	0,89 ± 0,16	64,80 ± 2,64*
Через год After year	0,88 ± 0,10	62,52 ± 3,40	0,81 ± 0,15	61,80 ± 2,66	0,88 ± 0,15	63,68 ± 3,17*

Примечание. КАО — коэффициент аккомодационного ответа, КМФ — коэффициент микрофлюктуаций, * — статистически значимые изменения в сравнении с исходным уровнем, p < 0,05.

Note. CAR — coefficient of accommodation response, CMF — coefficient of microfluctuations, * — statistically significant changes as compared to initial level, p < 0.05.

Таблица 3. Состояние аккомодации в контрольной группе (n = 216 глаз)
Table 3. Accommodation state in the control group (n = 216 eyes)

Периоды наблюдения Observation periods	Нормальная аккомодация Normal accommodation n = 90		Недостаточность аккомодации Accommodative insufficiency n = 58		Перенапряжение аккомодации Accommodation over-strain n = 68	
	КАО CAR	КМФ, Гц CMF, Hz	КАО CAR	КМФ, Гц CMF, Hz	КАО CAR	КМФ, Гц CMF, Hz
На начало исследования At the beginning of the study	0,86 ± 0,08	59,55 ± 2,25	0,62 ± 0,07	57,28 ± 3,31	0,86 ± 0,18	64,83 ± 2,15
Через 6 мес After 6 months	0,90 ± 0,07	60,40 ± 1,25	0,60 ± 0,07	56,28 ± 2,46	0,86 ± 0,45	64,90 ± 2,15
Через год After year	0,86 ± 0,11	61,22 ± 3,15	0,73 ± 3,31	59,74 ± 4,15	0,89 ± 0,13	63,02 ± 3,12

Примечание. КАО — коэффициент аккомодационного ответа, КМФ — коэффициент микрофлюктуаций. Статистически значимые изменения всех показателей отсутствуют, p > 0,05.

Note. CAR — coefficient of accommodation response, CMF — coefficient of microfluctuations. Statistically significant changes for all parameters are absent, p > 0.05.

мероприятий: снижение зрительной нагрузки, увеличение времени пребывания на свежем воздухе, физкультуру, спорт (бадминтон, теннис, плавание) и медикаментозное лечение [11, 12].

Для медикаментозного лечения перенапряжения аккомодации в настоящее время используют два препарата: альфа-адреномиметик (2,5 % фенилэфрин) — Ирифрин® 2,5 % (или Ирифрин® БК) и препарат комбинированного действия Мидримакс® (5 % фенилэфрин и 0,8 % тропикамид), который содержит как альфа-адреномиметик, так и м-холинолитик [13].

Анализ результатов исследования лечебного воздействия препарата Мидримакс® на перенапряжение аккомодации у пациентов с ОК-коррекцией выявил статистически достоверное снижение КМФ (характеризующего состояние аккомодации), в то же время статистически значимых изменений КАО (характеризующего аккомодационный ответ) мы не получили (табл. 4).

Как показывают данные таблицы 4, медикаментозное лечение перенапряжения аккомодации препаратом Мидримакс® эффективно и в группе с ОК-коррекцией, и с отменой ОК-коррекции и приводит к нормализации аккомодативных функций через 30 дней после его использования (рис. 3).

Результаты лечебного воздействия препарата Мидримакс® на перенапряжение аккомодации различной степени в группе с ОК-коррекцией представлены в таблице 5. Степень перенапряжения аккомодации определялась по величине КМФ [10].

Препарат Мидримакс® способен нормализовать аккомодативную функцию при любой степени ее перенапряжения при 30-дневном его применении (табл. 6).

В группе контроля без лечения статистически значимые результаты были в группе с отменой ОК-линз, где произошла нормализация аккомодативной функции, в группе с ОК-коррекцией без лечения статистически значимых изменений не было (табл. 7, рис. 4).

Таблица 4. Анализ лечебного воздействия препарата Мидримакс® на перенапряжение аккомодации при его применении в течение 30 дней (n = 70 глаз)

Table 4. Analysis of the therapeutic effect of the eye drops Mydrimax® on accommodation overstrain when used for 30 days (n = 70 eyes)

Показатели Parameters	ОК-коррекция OK correction n = 42		С отменой ОК-коррекции With the cancellation of the OK correction n = 28	
	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment
Возраст, лет Age, yrs	14,4 ± 1,7	14,4 ± 1,7	14,9 ± 2,4	14,9 ± 2,4
Рефракция, дптр Refraction, D	-1,79 ± 0,78	-1,44 ± 1,01	-1,45 ± 1,03	-3,93 ± 1,53
КАО CAR	0,90 ± 0,13	0,87 ± 0,13	0,98 ± 0,20	0,91 ± 0,20
КМФ, Гц CMF, Hz	65,86 ± 2,28	62,50 ± 2,90*	67,20 ± 2,70	61,40 ± 3,44*
Состояние аккомодации State of accommodation	Перенапряжение II степени с высокой амплитудой II degree over-strain with high amplitude	Нормальное с высокой амплитудой Normal with high amplitude	Перенапряжение III степени с высокой амплитудой III degree over-strain with high amplitude	Нормальное с высокой амплитудой Normal with high amplitude

Примечание. КАО — коэффициент аккомодационного ответа, КМФ — коэффициент микрофлюктуаций, * — статистически значимые изменения, p = 0,0002.

Note. CAR — coefficient of accommodation response, CMF — coefficient of microfluctuations, * — statistically significant changes, p = 0.0002.

Таблица 5. Степень перенапряжения аккомодационной мышцы в зависимости от величины коэффициента аккомодативных микрофлюктуаций (КМФ)

Table 5. Degree of overstrain of the accommodative muscle depending on the value of the coefficient of accommodative microfluctuations (CMF)

Показатели Parameters	I степень, умеренное перенапряжение аккомодации I degree, moderate accommodation over-strain	II степень, выраженное перенапряжение аккомодации II degree, pronounced accommodation over-strain	III степень, стойкое перенапряжение аккомодации III degree, resistant accommodation over-strain
КМФ, Гц CMF, Hz	62,60–64,55	64,56–66,50	> 66,50

Таблица 6. Анализ лечебного воздействия препарата Мидримакс® на перенапряжение аккомодации различной степени у пациентов с ОК-коррекцией (n = 70 глаз)

Table 6. Analysis of the therapeutic effect of the drug Mydrimax® on the accommodation of various overstrain degree in patients with OK correction (n = 70 eyes)

Показатели Parameters	I степень перенапряжения аккомодации I degree accommodation over-strain n = 20		II степень перенапряжения аккомодации II degree accommodation over-strain n = 22		III степень перенапряжения аккомодации III degree accommodation over-strain n = 28	
	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment	до лечения before treatment	после лечения after treatment
КАО CAR	0,88 ± 0,14	0,85 ± 0,11	0,880 ± 0,148	0,85 ± 0,15	0,95 ± 0,18	0,91 ± 0,18
КМФ, Гц CMF, Hz	63,70 ± 0,55	60,85 ± 2,34 p = 0,000001	65,49 ± 0,51	61,72 ± 2,60 p = 0,000007	68,65 ± 1,95	62,93 ± 2,96 p = 0,000003

Примечание. КАО — коэффициент аккомодационного ответа, КМФ — коэффициент микрофлюктуаций.

Note. CAR — coefficient of accommodation response, CMF — coefficient of microfluctuations.

Таблица 7. Показатели аккомодации в группе контроля (n = 70 глаз)
Table 7. Accommodation indicators in the control group (n = 70 eyes)

Показатели Parameters	ОК-коррекция OK correction n = 42		Отмена ОК-линз OK lenses cancellation n = 28	
	первичный прием first examination	через 2 мес без медикаментозного лечения in 2 months without medication therapy	первичный прием first examination	через 2 мес после отмены ок-линз in 2 months after OK lens cancellation
Возраст, лет Age, yrs	15,5 ± 2,2	15,5 ± 2,2	15,98 ± 1,78	15,98 ± 1,78
Рефракция, дптр Refraction, D	-1,77 ± 0,86	-1,75 ± 0,76*	-1,04 ± 0,73	-3,60 ± 1,79**
КАО CAR	0,92 ± 0,17	0,97 ± 0,14*	0,96 ± 0,12	0,90 ± 0,12**
КМФ, Гц CMF, Hz	66,61 ± 2,43	66,62 ± 2,50*	66,70 ± 2,78	62,49 ± 4,30**
Состояние аккомодации State of accommodation	Перенапряжение III степени с высокой амплитудой III degrees over-strain with high amplitude	Перенапряжение III степени с высокой амплитудой III degree overstrain with high amplitude	Перенапряжение III степени с высокой амплитудой III degree overstrain with high amplitude	Нормальное состояние аккомодации с высокой амплитудой Normal state with high amplitude

Примечание. КАО — коэффициент аккомодационного ответа, КМФ — коэффициент микрофлюктуаций, * — статистически не значимые изменения по сравнению с уровнем до лечения, p>0,109, ** — статистически значимые изменения по сравнению с уровнем до лечения, p = 0,000003.

Note. CAR — coefficient of accommodation response, CMF — coefficient of microfluctuations, * — statistically insignificant changes, p > 0.109 as compared to the level before treatment, ** — statistically significant changes, p = 0.000003 as compared to the level before treatment.

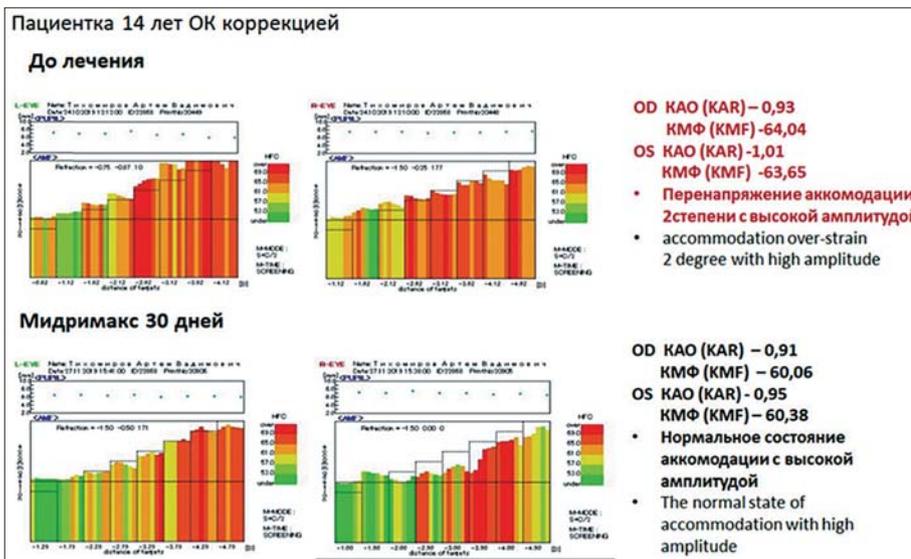


Рис. 3. Клинический пример: аккомодограмма пациентки 14 лет с ОК-коррекцией (группа исследования)

Fig. 3. Clinical example: patient 14 years with OK correction (study group)

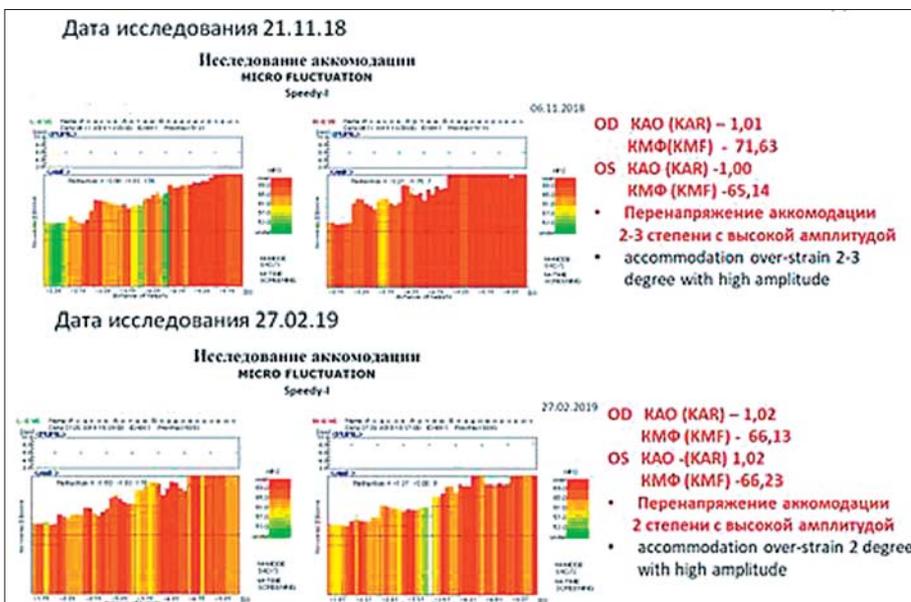


Рис. 4. Клинический пример: аккомодограмма пациента 13 лет (группа контроля)

Fig. 4. Clinical example: accommodogram of a 13-year-old patient (control group)

ВЫВОДЫ

1. Использование ОК-линз стимулирует аккомодацию, тем самым уменьшается количество пациентов с недостаточностью аккомодации и увеличивается количество пациентов с перенапряжением аккомодации.

2. Лечебный курс препаратом Мидримакс® эффективен при любой степени перенапряжения аккомодации у пациентов с ОК-коррекцией.

3. Мы рекомендуем лечебный курс препаратом Мидримакс® по 2 капли в оба глаза на ночь в течение 30 дней.

Литература/References

1. Si J.K., Tang K., Bi H.S., et al. Orthokeratology for myopia control: a meta-analysis. *Optom. Vis. Sci.* 2015; 92 (3): 252–7. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000000505>
2. Hiraoka T., Sekine Y., Okamoto F., Mihashi T., Oshika T. Safety and efficacy following 10-years of overnight orthokeratology for myopia control. *Ophthalmic Physiol. Opt.* 2018; 38 (3): 281–9. <https://doi.org/10.1111/opro.12460>
3. Тарутта Е.П., Вержанская Т.Ю. Стабилизирующий эффект ортокератологической коррекции миопии (результаты десятилетнего динамического наблюдения). *Вестник офтальмологии.* 2017; 133 (1): 49–54. [Tarutta E.P., Verzhanskaya T.Yu. Stabilizing effect of orthokeratology lenses (ten-year follow up results). *Vestnik oftal'mologii.* 2017; 133 (1): 49–54 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133149-54>
4. Lee Y., Wang J., Chiu C. Effect of orthokeratology on myopia progression: twelve-year results of a retrospective cohort study. *BMC Ophthalmol.* 2017; 17 (1): 243. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0639-4>
5. Mutti D.O., Zadnik K., Fusaro R.E., et al. Optical and structural development of the crystalline lens in childhood. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998; 39 (1): 120–33.
6. Drexler W., Findl O., Schmetterer L., Hitzinger C.K., Fercher A.F. Eye elongation during accommodation in humans: differences between emmetropes and myopes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998; 39 (11): 2140–7.
7. Croft M.A., Nork T.M., McDonald J.P., et al. Accommodative movements of the vitreous membrane, choroid, and sclera in young and presbyopic human and nonhuman primate eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (7): 5049–68. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3726242/>
8. Berntsen D.A., Mutti D.O., Zadnik K. Study of theories about myopia progression (STAMP) design and baseline data. *Optom. Vis. Sci.* 2010; 87 (11): 823–32. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e3181f6f777>
9. Махова М.В., Страхов В.В., Пиликова П.А. Индуцированная сферическая аберрация роговицы и напряжение аккомодации у детей с миопической рефракцией. *Российский офтальмологический журнал.* 2018; 11 (2): 10–5. [Makhova M.V., Strakhov V.V., Pilikova P.A. Induced spherical aberration of the cornea and stress accommodation in children with myopia. *Russian ophthalmological journal.* 2018; 11 (2): 10–5 (in Russian)]. doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-2-10-15
10. Махова М.В., Страхов В.В. Взаимосвязь аккомодографических и субъективных диагностических критериев различных нарушений аккомодации. *Российский офтальмологический журнал.* 2019; 12 (3): 13–9. [Makhova M.V., Strakhov V.V. Interrelation of accommodographic and subjective diagnostic criteria of various accommodation disorders. *Russian ophthalmological journal.* 2019; 12 (3): 13–19 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-13-19>
11. Тарутта Е.П., Тарасова Н.А., Маркосян Г.А. и др. Состояние и динамика волнового фронта глаза у детей с различной рефракцией на фоне регулярных занятий спортом (бадминтоном). *Российский офтальмологический журнал.* 2019; 12 (2): 49–58. [Tarutta E.P., Tarasova N.A., Markosyan G.A., et al. The state and dynamics of the wavefront of the eye in children with different refractions engaged in regular sport activities (badminton). *Russian ophthalmological journal.* 2019; 12 (2): 49–58 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-49-58>
12. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А., Маркосян Г.А., Максимова М.В. Комплексный подход к профилактике и лечению прогрессирующей миопии у школьников. *РМЖ «Клиническая офтальмология».* 2018; 2: 70–6. [Tarutta E.P., Iomdina E.N., Tarasova N.A., Markosyan G.A., Maksimova M.V. Complex approach to the prevention and treatment of progressive myopia in school children. *RMZh "Klinicheskaya oftal'mologiya".* 2018; 2: 70–6 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-2-70-76>
13. Воронцова Т.Н. Результаты медикаментозной терапии привычно-избыточного напряжения аккомодации у детей и студентов. *Российский офтальмологический журнал.* 2016; 9 (2): 18–21. [Vorontsova T.N. Results of medication therapy of habitually excessive tension of accommodation in children and higher-school students. *Russian ophthalmological journal.* 2016; 9 (2): 18–21 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-2-18-21>

Поступила: 30.11.2021. Переработана: 21.12.2021. Принята к печати: 23.12.2021

Originally received: 30.11.2021. Final revision: 21.12.2021. Accepted: 23.12.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

¹ ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, ул. Революционная, д. 5, Ярославль, 150000, Россия

² ООО «Офтальмологическая клиника инновационных технологий», ул. Свободы, д. 9, Ярославль, 150000, Россия

Марина Валерьевна Махова — ассистент кафедры офтальмологии¹, заведующая детским отделением²

Для контактов: Марина Валерьевна Махова,
yarmari@yandex.ru

¹ FGBOU VO YAGMU, 5, Revolyutsionnaya st., Yaroslavl, 150000, Russia

² ООО "Ophthalmological Clinic of Innovative Technologies", 91, Svobody st., Yaroslavl, 150000, Russia

Marina V. Makhova — assistant professor of the department of ophthalmology¹, head of the children's department²

Contact information: Marina V. Makhova,
yarmari@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-32-38>



Функциональные и структурные особенности сетчатки, характеристики фиксации и их корреляции с остротой зрения при нистагме и амблиопии различного генеза

В.В. Нероев^{1, 2}, Е.П. Тарутта¹, Р.Р. Хубиева¹ ✉, А.В. Апаев¹

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Цель работы — изучить параметры зрительной фиксации, светочувствительности сетчатки в макулярной области, толщины центральной области сетчатки и хориоидеи и их взаимосвязь с максимально скорректированной остротой зрения (МКОЗ) и рефракцией при нистагме и различных видах амблиопии. **Материал и методы.** В исследование включены 65 пациентов в возрасте от 5 до 44 лет (в среднем $12,61 \pm 7,12$ года). Пациенты разделены на группы в зависимости от вида амблиопии и сопутствующих состояний (при нистагме), группу контроля составили лица той же возрастной группы без офтальмопатологии. Светочувствительность сетчатки и параметры фиксации исследовали на микропериметре MP-3 Nidek (Япония). Хориоретинальные параметры оценивали с помощью спектрального оптического когерентного томографа RS-3000 Advance 2 (Nidek, Япония). **Результаты.** Светочувствительность сетчатки в группах с нистагмом и относительной амблиопией при врожденной миопии была ниже, чем в группе контроля. Показатели плотности и стабильности фиксации были наиболее низкими при нистагме и дисбинокулярной амблиопии. Во всех группах с нистагмом выявлен более сглаженный профиль фовеальной области, чем в группе контроля. Наиболее грубые нарушения дифференцировки центральной ямки выявлены при нистагме в сочетании с врожденной миопией. При нистагме, рефракционной и дисбинокулярной амблиопии выявлена значимая корреляционная связь показателей МКОЗ и плотности фиксации. В группах, ассоциированных с врожденной близорукостью, выявлена связь между МКОЗ, сферозквивалентом рефракции и фовеальной светочувствительностью. **Заключение.** При нистагме наблюдаются нарушения и фиксации, и светочувствительности. При относительной амблиопии вследствие врожденной миопии нарушается светочувствительность при нормальных показателях фиксации. При дисбинокулярной и рефракционной амблиопии светочувствительность сетчатки остается в пределах нормы, параметры фиксации снижаются незначительно.

Ключевые слова: нистагм; амблиопия; микропериметрия; оптическая когерентная томография; фиксация; светочувствительность сетчатки; сетчатка; хориоидея

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Тарутта Е.П., Хубиева Р.Р., Апаев А.В. Функциональные и структурные особенности сетчатки, характеристики фиксации и их корреляции с остротой зрения при нистагме и амблиопии различного генеза. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 32-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-32-38>

Functional and structural features of the retina, fixation characteristics and their correlations with visual acuity in nystagmus and amblyopia of various origins

Vladimir V. Neroev^{1, 2}, Elena P. Tarutta¹, Regina R. Khubieva¹ ✉, Alexander V. Apaev¹

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

² Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia
reginahubieva@mail.ru

Purpose. To study the parameters of visual fixation, photosensitivity of the retina in the macular region, thickness of the central region of the retina and the choroid and their relationship with the best corrected visual acuity (BCVA) and refraction in nystagmus and various types of amblyopia. **Material and methods.** 65 patients aged 5 to 44 (mean age 12.61 ± 7.12 years) were divided into 6 groups depending on the type of amblyopia and associated conditions. The control group was composed of subjects of the same age range without eye pathologies. The retinal photosensitivity and fixation parameters were studied using an MP-3 Nidek microperimeter (Japan). Chorioretinal parameters were evaluated using an RS-3000 Advance 2 spectral optical coherence tomograph (Nidek, Japan). **Results.** Retinal photosensitivity was lower in the groups with nystagmus and relative amblyopia in congenital myopia compared with the control group. The indices of density and stability of fixation were the lowest in nystagmus and dysbinocular amblyopia. In all groups with nystagmus, a smoother profile of the foveal region was revealed as compared to the control group. The grossest violations of the differentiation of the central fossa were found in nystagmus in combination with congenital myopia. In nystagmus, refractive and dysbinocular amblyopia, a significant correlation was found between the indicators of BCVA and the density of fixation. In the groups associated with congenital myopia, a relationship was found between BCVA, refraction, and foveal photosensitivity. **Conclusion.** With nystagmus, violations of both fixation and photosensitivity are revealed. With relative amblyopia due to congenital myopia, the fixation is normal while photosensitivity is impaired. With dysbinocular and refractive amblyopia, the photosensitivity of the retina remains within the normal range, and the fixation parameters are slightly reduced.

Keywords: nystagmus; amblyopia; microperimetry; optical coherence tomography; fixation; retinal photosensitivity; retina; choroid

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., Tarutta E.P., Khubieva R.R., Apaev A.V. Functional and structural features of the retina, fixation characteristics and their correlations with visual acuity in nystagmus and amblyopia of various origins. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 32-8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-32-38>

В структуре детской офтальмопатологии врожденный нистагм является одним из частых заболеваний и занимает особое место. Среди слабовидящих детей врожденный оптический нистагм диагностируется в разных регионах России в 20–40 % случаев, а в развитых странах нистагм встречается у 6–10 % среди невидящих и слабовидящих детей [1]. Оптический нистагм ассоциирован со сложными патогенетическими механизмами, включающими сенсорные и моторные нарушения. Считается, что в основе нистагма сенсорного типа лежит дефект формирования четкого изображения в фoveальной области сетчатки вследствие нарушения поступления сенсорной информации, в результате чего обратная связь от сетчатки становится неадекватной, нарушается нормальный глазодвигательный механизм фиксации, что приводит к возникновению нистагма. В основе моторного типа лежит дефект в эфферентных системах [2].

Ранее диагностика нистагма была крайне затруднительной и детальная оценка зрительного анализатора не представлялась возможной. В последние десятилетия появились приборы с усовершенствованной системой Eye Tracking, благодаря которой можно проводить до-

стоверные исследования даже при самопроизвольных колебательных движениях глаз и значительном снижении остроты зрения.

Одной из важных проблем в обследовании пациентов с нистагмом является оценка состояния глазного дна. Благодаря современным оптическим когерентным томографам (ОКТ) стала доступна объективная диагностика ретинальных и хориоидальных структур заднего полюса даже при такой тяжелой патологии. Дополнительно появились новые диагностические приборы с возможностью оценки функциональной способности сетчатки в строгой корреляции с ее морфологией. Микропериметрия (МП) — инновационный метод, позволяющий создавать карты светочувствительности сетчатки путем наблюдения реальной картины глазного дна с определением точного анатомического местоположения стимула. Помимо функциональных особенностей сетчатки, данный метод позволяет детально оценить параметры фиксации, такие как ее стабильность во времени, амплитуда, а также локализация точки фиксации, которая автоматически накладывается на изображение глазного дна, полученное с помощью инфракрасной фундус-камеры. Результаты могут служить надежным

критерием устойчивости фиксации и косвенно отражать функциональную организацию центрального зрения [3].

Все это открывает перед врачом-офтальмологом перспективу углубленной оценки и возможность динамического наблюдения за изменениями структур заднего полюса глаза и, что особенно важно, значительного расширения знаний о закономерностях функционирования зрительной системы при нистагме и амблиопии. В дальнейшем полученные знания послужат основой для прогнозирования многих функциональных параметров и разработки современных стратегий патогенетически обоснованной терапии.

ЦЕЛЬЮ нашей работы явилось изучение параметров зрительной фиксации, светочувствительности сетчатки в макулярной области, толщины центральной области сетчатки и хориоидеи и их взаимосвязи с максимально скорректированной остротой зрения (МКОЗ) и рефракцией при нистагме и различных видах амблиопии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 65 пациентов в возрасте от 5 до 44 лет (в среднем $12,61 \pm 7,12$ года). Пациенты были разделены на 7 групп: 1-я — пациенты с нистагмом без сопутствующей офтальмологической патологии (12 глаз) с максимальной МКОЗ в среднем $0,36 \pm 0,20$; рефракцией (R) $-0,29 \pm 1,4$ дптр; 2-я — пациенты с нистагмом и косоглазием (12 глаз) с МКОЗ $0,4 \pm 0,2$ и R $3,20 \pm 2,53$ дптр; 3-я — пациенты с нистагмом и врожденной миопией (14 глаз) с МКОЗ $0,40 \pm 0,16$ и R $-12,3 \pm 3,2$ дптр; 4-я группа — пациенты с относительной амблиопией при врожденной миопии (23 глаза) с МКОЗ $0,41 \pm 0,27$ и R $-11,1 \pm 3,2$ дптр; 5-я группа — пациенты с рефракционной амблиопией (14 глаз) с МКОЗ $0,42 \pm 0,20$ и R $3,77 \pm 3,01$ дптр; 6-я — пациенты с дисбинокулярной амблиопией (11 глаз) с МКОЗ $0,54 \pm 0,15$ и R $1,75 \pm 1,14$ дптр; 7-я группа — контрольная (20 глаз) без офтальмопатологии, МКОЗ $1,03 \pm 0,02$ и R $-0,17 \pm 1,7$ дптр. Кроме стандартных методов обследования, всем пациентам проводили исследование светочувствительности сетчатки в макулярной области и параметров фиксации на микропериметре MP-3 Nidek (Япония). Светочувствительность сетчатки определялась в центре фовеа и 16 точках по окружности на расстоянии 2° и 4° от него; использовали стимул Goldmann III длительностью 200 мс; 4–2 (fast) пороговую стратегию. Динамический диапазон стимула был установлен на уровне 34 дБ, а в качестве мишени для фиксации использовали один красный крест размером 2° . Также определяли минимальную и максимальную светочувствительность в данной области. Параметры фиксации оценивали путем измерения площади эллипсов, которые охватывают 68, 95 и 99 % точек фиксации (площадь эллипса двумерного контура [VCEA]). Плотность фиксации оценивали в областях 2° и 4° . Толщину сетчатки и хориоидеи определяли на спектральном ОКТ RS-3000 Advance 2 (Nidek, Япония) в программе MACULA LINE, мануальном режиме в фовеальной и парафовеальной носовой и височной областях (в 1,5 мм от центрального измерения соответственно).

Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа Biostatistics 6.0 for Windows. Для анализа связи МКОЗ с данными светочувствительности сетчатки, характеристиками фиксации и параметрами фовеальной толщины сетчатки, а также рефракции и субфовеальной толщины сосудистой оболочки использовали корреляционный анализ — линейный коэффициент корреляции Пирсона (r). Уровень достоверности различий определяли по стандартному t-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все показатели светочувствительности сетчатки в центральной области были достоверно ниже ($p < 0,05$) во всех группах с нистагмом и относительной амблиопией при врожденной миопии по сравнению с группой контроля (табл. 1). В группах с дисбинокулярной и рефракционной амблиопией также отмечена тенденция к уменьшению этих показателей, но различия с контролем не были достоверными ($p > 0,05$). При межгрупповом сравнении показано, что данные параметры были значительно ниже в группах с нистагмом группы (1, 2, 3), чем в сопоставимых группах с амблиопией (табл. 1). Наименьшие показали минимальной и максимальной фовеальной светочувствительности, а также в кольцах на расстоянии 2° и 4° от фовеа были в группах, ассоциированных с врожденной миопией (группы 3, 4: $21,6 \pm 2,3$, $31,1 \pm 2,1$, $24,0 \pm 4,0$, $26,2 \pm 3,1$, $27,9 \pm 2,0$ дБ в группе 3; $21,7 \pm 4,9$, $31,0 \pm 2,7$, $24,0 \pm 5,0$, $26,0 \pm 3,6$, $27,6 \pm 3,3$ дБ в группе 4 соответственно). Наиболее высокие показатели светочувствительности центральной области сетчатки были в группах дисбинокулярной и рефракционной амблиопии (группы 5, 6: $25,9 \pm 6,6$, $33,0 \pm 2,0$, $26,0 \pm 6,06$, $28,1 \pm 5,2$, $29,6 \pm 4,4$ дБ в группе 5; $25,09 \pm 3,50$, $33,1 \pm 1,1$, $28,8 \pm 2,9$, $28,9 \pm 2,9$, $30,0 \pm 2,6$ дБ в группе 6 соответственно).

Показатели плотности фиксации в 2° и 4° были достоверно ниже ($p < 0,05$) в группах с нистагмом, чем в группе контроля и в группах с амблиопией (табл. 1). Данные показатели были также достоверно ниже ($p < 0,05$) в группах с дисбинокулярной и рефракционной амблиопией по сравнению с группой контроля, в кольце 2° : $88,30 \pm 0,18$, $95,40 \pm 0,09$ % (группа 5); $87,00 \pm 0,12$, $98,0 \pm 0,02$ % (группа 6); $96,6 \pm 0,2$, $98,80 \pm 0,21$ % (группа 7). В группе с относительной амблиопией вследствие врожденной миопии (группа 4) показатели плотности фиксации в 2° и 4° не отличались от группы контроля (табл. 1). Сочетание врожденной миопии с нистагмом приводило к резкому снижению плотности фиксации: $66,4 \pm 28,2$, $85,7 \pm 19,1$ % в 2° и 4° соответственно ($p < 0,05$). Наиболее низкие показатели плотности фиксации отмечались при нистагме и нистагме в сочетании с косоглазием (группы 1, 2): $53,8 \pm 28,7$, $79,5 \pm 21,8$, $54,01 \pm 27,70$, $77,2 \pm 25,8$ % в 2° и 4° соответственно. Показатели площади эллипсов, которые охватывают 68, 95, 99 % точек фиксации (Ellipse 68 %; Ellipse 95 %; Ellipse 99 %), были достоверно выше ($p < 0,05$) в группах с нистагмом, чем в группе контроля и в группах с амблиопией (табл. 1). Следует отметить, что площадь эллипса является показателем, обратным по отношению к плотности фиксации: чем меньше плотность, тем больше площадь эллипса. Наиболее высокие показатели площади эллипсов были в группах с нистагмом (группы 1–3), наименьшие — при врожденной миопии (группа 4). В последнем случае параметры фиксации достоверно не отличались от контрольной группы ($p > 0,05$). При дисбинокулярной и рефракционной амблиопии отмечалось увеличение площади эллипсов в 2–3 раза по сравнению с контрольной группой (табл. 1).

Толщина фовеальной области сетчатки (ТФ) была достоверно выше ($p < 0,05$) во всех группах с нистагмом и амблиопией различного генеза, чем в группе контроля (табл. 2). Межгрупповое сравнение показало, что ТФ выше в группах с нистагмом и врожденной миопией, чем в сопоставимых группах с амблиопией: $233,0 \pm 28,9$ мкм в группе 1; $229,2 \pm 13,3$ мкм в группе 2; $257,2 \pm 32,3$ мкм в группе 3; $232,5 \pm 38,5$ мкм в группе 4; $225,2 \pm 15,2$ мкм в группе 5; $226,4 \pm 18,3$ мкм в группа 6 соответственно. Наибольший показатель толщины сетчатки в фовеальной области отмечен при сочетании нистагма с врожденной миопией ($257,2 \pm 32,3$ мкм), наиболее приближенный к группе контроля — при

Таблица 1. Параметры зрительной фиксации и светочувствительности сетчатки в центральной области в группах с нистагмом, амблиопией различного генеза и в группе контроля
Table 1. Parameters of visual fixation and light sensitivity of the retina in the central region in groups with nystagmus, amblyopia of various origins and in the control group

Группа Group	Количество (глаз) Number (eyes)	Сферический эквивалент рефракции (диоптрии) Spherical equivalent of refraction (D)	МКОЗ BCVA	Светочувствительность минимальная (дБ) Sensitivity minimum (dB)	Светочувствительность максимальная (дБ) Sensitivity maximum (dB)	Светочувствительность 0° (дБ) Sensitivity 0° (dB)	Светочувствительность 2° (дБ) Sensitivity 2° (dB)	Светочувствительность 4° (дБ) Sensitivity 4° (dB)	Фиксация 2° (%) Fixation 2° (%)	Фиксация 4° (%) Fixation 4° (%)	Ellipse 68 % (?) Ellipse 68 % (?)	Ellipse 95 % (?) Ellipse 95 % (?)	Ellipse 99 % (?) Ellipse 99 % (?)
1	12	0,36 ± 0,20	-0,29 ± 1,40	22,1 ± 3,9	30,8 ± 2,2	25,5 ± 2,2	25,7 ± 2,1	27,4 ± 1,8	53,8 ± 28,7	79,5 ± 21,8	4,05 ± 3,20	11,6 ± 8,7	22,3 ± 17,1
2	12	3,2 ± 2,5	0,4 ± 0,2	22,1 ± 6,2	31,2 ± 2,1	24,7 ± 5,9	26,5 ± 3,9	26,7 ± 4,4	54,01 ± 27,70	77,2 ± 25,8	5,26 ± 5,10	14,18 ± 13,90	27,17 ± 22,6
3	14	-12,3 ± 3,2	0,39 ± 0,17	21,6 ± 2,3	31,1 ± 2,1	24,0 ± 4,0	26,2 ± 3,1	27,9 ± 2,0	66,4 ± 28,2	85,7 ± 19,1	2,4 ± 3,0	9,2 ± 13,8	17,5 ± 24,7
4	23	-11,1 ± 3,2	0,41 ± 0,27	21,7 ± 4,9	31,0 ± 2,7	24,0 ± 5,0	26,0 ± 3,6	27,6 ± 3,3	94,20 ± 0,05	98,20 ± 0,14	0,88 ± 0,54	2,45 ± 1,48	4,60 ± 2,84
5	14	3,77 ± 3,01	0,4 ± 0,1	25,9 ± 6,6	33,0 ± 2,0	26,00 ± 6,06	28,1 ± 5,2	29,6 ± 4,4	88,3 ± 0,18	95,4 ± 0,09	2,03 ± 3,40	3,3 ± 5,2	10,4 ± 9,1
6	11	1,75 ± 1,14	0,50 ± 0,15	25,09 ± 3,50	33,1 ± 1,1	28,8 ± 2,9	28,9 ± 2,9	30,0 ± 2,6	87,0 ± 0,12	98,00 ± 0,02	1,4 ± 1,4	3,9 ± 3,7	7,6 ± 7,1
7	20	-0,6 ± 2,1	1,02 ± 0,13	27,4 ± 2,4	33,8 ± 0,5	29,5 ± 3,2	30,7 ± 1,7	31,5 ± 0,8	96,6 ± 0,2	98,8 ± 0,21	0,8 ± 0,4	1,7 ± 0,7	3,0 ± 1,4

дисбинокулярной и рефракционной амблиопии (226,4 ± 18,3 и 225,2 ± 15,2 мкм соответственно). Толщина сетчатки в височной (ТВ) и носовой (ТН) областях при нистагме имела недостоверную тенденцию к снижению по сравнению с группой контроля, в группах с дисбинокулярной и рефракционной амблиопией отмечалась противоположная тенденция. В группе с относительной амблиопией при врожденной миопии показатели толщины сетчатки были достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группе контроля (табл. 2).

Для оценки степени формирования макулы ранее было предложено использовать коэффициент отношения парафовеальной толщины (ПФ) сетчатки к фовеальной (Ф) [4]. Мы вычисляли этот коэффициент путем деления средней парафовеальной толщины $\frac{ТН + ТВ}{2}$ на центральную (ТФ). Коэффициент ПФ/Ф был меньше во всех группах с нистагмом и заметно снижен при врожденной миопии и при ее сочетании с нистагмом (1,3, 1,2 соответственно; табл. 2). При нистагме без врожденной миопии (группы 1, 2) он был снижен незначительно. При амблиопии (группы 5, 6) нарушения фовеальной депрессии не обнаружено (табл. 2).

Субфовеальная толщина сосудистой (СТХ) оболочки была достоверно выше в группах с рефракционной и дисбинокулярной амблиопией, чем в группе контроля; в группах с врожденной миопией результаты были противоположные ($p < 0,05$, табл. 2). Наибольшая СТХ отмечена при рефракционной амблиопии (361,7 ± 69,3 мкм), наименьшая — при нистагме в сочетании с врожденной близорукостью (173,2 ± 51,1 мкм). При нистагме без врожденной близорукости (группы 1, 2) показатель СТХ также был достоверно выше, чем в группе контроля, но несколько ниже, чем при амблиопии: 311,4 ± 57,2 и 324,7 ± 48,9 соответственно.

Проведен подробный корреляционный анализ хориоретинальных параметров, светочувствительности сетчатки и фиксации с МКОЗ у пациентов с нистагмом и амблиопией различного генеза. Выявлена умеренная корреляционная связь МКОЗ и плотности фиксации в зоне 2° у пациентов с нистагмом ($r = 0,42$). Наиболее сильной эта связь была в группе с нистагмом и косоглазием ($r = 0,6$). В группах с врожденной миопией и нистагмом и врожденной миопией выявлена умеренная корреляционная связь МКОЗ и фовеальной светочувствительности ($r = 0,35$, $r = 0,28$ соответственно). Связь параметров МКОЗ и фовеальной светочувствительности в других группах отсутствовала ($r = 0,12$).

У пациентов с относительной амблиопией при врожденной миопии выявлена сильная корреляционная связь между рефракцией и фовеальной светочувствительностью ($r = 0,58$); связь между МКОЗ и параметрами плотности фиксации в 2° была слабой ($r = 0,2$). При рефракционной и дисбинокулярной амблиопии выявлена сильная корреляционная связь между МКОЗ и плотностью фиксации в 2° ($r = 0,45$, $r = 0,67$ соответственно), связь между МКОЗ и фовеальной светочувствительностью отсутствовала.

Взаимосвязь между параметрами МКОЗ и ТФ выявлена в группе с нистагмом и врожденной миопией, а также в группе рефракционной амблиопии ($r = 0,4$; $r = 0,6$ соответственно), в остальных группах данной связи не обнаружено.

Выявлена сильная корреляционная связь сферозэквивалента рефракции и субфовеальной толщины хориоидеи ($r = 0,81$), связь между субфовеальной толщиной сосудистой оболочки и МКОЗ отсутствовала ($r = 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе нашей работы было показано, что и при нистагме, и при амблиопии существуют как функциональные, так и

Таблица 2. Некоторые хориоретинальные параметры у пациентов с нистагмом, амблиопией различного генеза и в контрольной группе
Table 2. Some chorioretinal parameters in patients with nystagmus, amblyopia of various origins and in the control group

Группа Group	ТФ TF	ТВ TT	ТН TN	КФ ПФ/Ф CF PF/F	СТХ STC
1	233,0 ± 28,9	319,1 ± 37,9	338,1 ± 38,2	1,4	311,4 ± 57,2
2	229,2 ± 13,3	321,0 ± 3,8	330,0 ± 3,8	1,4	324,7 ± 48,9
3	257,2 ± 32,3	312,1 ± 18,5	336,4 ± 23,7	1,2	173,2 ± 51,1
4	232,5 ± 38,5	298,1 ± 19,6	313,2 ± 21,8	1,3	179,7 ± 59,3
5	225,2 ± 15,2	329,5 ± 7,5	335,2 ± 36,1	1,5	361,7 ± 69,3
6	226,4 ± 18,3	332,0 ± 16,8	351,4 ± 15,8	1,5	337,5 ± 96,7
7	220,8 ± 16,7	322,6 ± 21,1	340,5 ± 22,7	1,55	234,0 ± 48,9

Примечание. ТФ — фовеальная толщина сетчатки; ТВ — толщина сетчатки в височной области; ТН — толщина сетчатки в носовой области; КФ ПФ/Ф — коэффициент отношения парафовеальной толщины сетчатки к фовеальной толщине сетчатки; СТХ — субфовеальная толщина хориоида.

Note. TF — foveal thickness of the retina; TT — thickness of the retina in the temporal region; TN — thickness of the retina in the nasal region; CF PF/F — coefficient of the ratio of the parafoveal thickness of the retina to the foveal thickness of the retina; STC — subfoveal thickness of the choroid.

структурные изменения, но они различаются в зависимости от генеза заболевания. При рефракционной и дисбинокулярной амблиопии снижение стабильности фиксации коррелирует со снижением МКОЗ, а параметры светочувствительности достоверно не отличаются от контрольной группы. Похожие результаты были получены рядом отечественных и зарубежных авторов. Так, показано, что нестабильность фиксации при амблиопии, ассоциированной с косоглазием и анизометропической гиперметропией, коррелирует со степенью амблиопии, продолжительностью заболевания, хирургией на глазодвигательных мышцах и степенью аметропии [5–7]. Отечественными исследователями продемонстрировано снижение параметров светочувствительности сетчатки при дисбинокулярной и рефракционной амблиопии, коррелирующее с изменениями фиксации, что не подтвердилось в ходе нашей работы [8]. Высказывались предположения, что неустойчивость монокулярной зрительной фиксации связана с увеличенным количеством саккадических движений и отсутствием бинокулярного взаимодействия, менее устойчивой взаимосвязью зрительного восприятия и движений глаз [9, 10]. На наш взгляд, неустойчивость фиксации у пациентов с дисбинокулярной и рефракционной амблиопией обусловлена длительной депривацией и, как следствие, нарушением развития правильных функциональных связей в зрительном анализаторе. Это предположение подтверждает тот факт, что параметры фиксации парных глаз без снижения остроты зрения и с функциональной сохранностью показали меньшую стабильность фиксации по сравнению с группой контроля, что согласуется с результатами зарубежных работ [11]. У пациентов с относительной амблиопией при врожденной миопии не выявлено нарушений фиксации, а показатели МКОЗ и сферозэквивалента рефракции коррелировали со сниженной фовеальной светочувствительностью. Полученные результаты подтверждают частично органическую природу данного состояния и показывают, что, возможно, первичным амблиогенным фактором в структуре относительной амблиопии являются изменения, локализующиеся в сетчатке и/или зрительном нерве.

Работы, посвященные исследованию параметров фиксации и функциональных характеристик сетчатки при нистагме, единичны. В зарубежной литературе мы встретили лишь одну работу, где использовалась диагностическая МП при данной патологии. А. Molina и соавт. [12] в 2013 г. продемонстрировали возможность успешного использования микропериметра MAIA (Centervue, Италия) у пациентки 14 лет с врожденным горизонтальным нистагмом. Иссле-

дование ограничено лишь одним пациентом, и сравнивать полученные нами результаты с данной работой не представляется возможным. Сравнение параметров фиксации и светочувствительности сетчатки в центральной области, а также их корреляционная оценка при нистагме проведены нами впервые. Выявлено, что при нистагме различного генеза есть нарушения как светочувствительности сетчатки, так и характеристик фиксации, что может указывать на наличие органических изменений в зрительном анализаторе и первичное нарушение фиксации. Во всех группах с нистагмом параметры фиксации были достоверно ниже, чем в группе контроля и сопоставимых группах с амблиопией. Однако стоит отметить, что при нистагме в сочетании с косоглазием характеристики фиксации были наихудшими. Полученные данные подтверждают, что косоглазие является отягощающим фактором по отношению к формированию правильной зрительной фиксации, это согласуется с выводами нашей предыдущей работы [13]. Все показатели светочувствительности сетчатки в центральной области были максимально снижены при нистагме и врожденной миопии. Наиболее низкие показатели светочувствительности выявлены при их сочетании; лишь в этой группе установлена корреляционная связь показателей МКОЗ с данным параметром. По нашему мнению, этот факт подтверждает первичное нарушение фиксации вследствие нистагма и органические изменения сетчатки (и/или зрительного нерва) вследствие врожденной миопии.

Исследование ОКТ показало, что толщина фовеальной и парафовеальной области сетчатки выше во всех группах с амблиопией, чем в группе контроля. Наши результаты согласуются с работами зарубежных [14] и отечественных авторов [15]. Однако есть исследования, в которых показаны изменения в структуре сетчатки только при дисбинокулярной [16] либо же исключительно при анизометропической [17] амблиопии, а также работы, которые опровергают наличие структурных изменений заднего полюса глаза при амблиопии любого генеза [18]. При относительной амблиопии вследствие врожденной миопии ТФ оказалась достоверно выше, чем в группе контроля, а ПФ, наоборот, значительно ниже, что в итоге привело к значительному нарушению фовеальной депрессии. Полученные нами данные могут быть результатом нарушения постнатальной дифференцировки центральной области сетчатки и запрограммированного апоптоза ганглиозных клеток вследствие зрительной депривации, что согласуется с более ранними зарубежными и отечественными работами [4, 19].

В группах с нистагмом выявлено более грубое нарушение дифференцировки фовеальной области, чем в группах с рефракционной и дисбинокулярной амблиопией.

Межгрупповое сравнение продемонстрировало, что наиболее сглаженный профиль центральной ямки был при нистагме в сочетании с врожденной близорукостью, и лишь в этой группе выявлена значимая корреляционная связь этого параметра с МКОЗ. Этот факт подтверждает, что в генез врожденной миопии входят как функциональные изменения зрительного анализатора, так и его структурное поражение, которое вносит свой вклад в некорригируемое снижение остроты зрения.

Внедрение ОКТ в диагностику нистагма произошло относительно недавно, что связано с более широкими возможностями современных томографов: улучшением программного обеспечения, скорости сканирования, контроля фиксации, исключением артефактов. Поэтому научной литературы, затрагивающей данную тематику, относительно немного. Большинство работ посвящены исследованию нистагма, ассоциированного с альбинизмом, ахроматоопсией, врожденной аниридией, а идиопатическому нистагму отведены лишь единичные сообщения. Зарубежные авторы также выявили задержку или отсутствие дифференцировки тканей центральной области при нистагме различного генеза, в том числе и без сопутствующих наследственных заболеваний. Одни исследователи отмечают значимую корреляционную связь между остротой зрения и ТФ у пациентов с нистагмом [20], однако другие авторы опровергают вовлечение заднего полюса в патогенез данного заболевания и подчеркивают, что при обнаружении гипоплазии фовеальной области стоит продолжить диагностический поиск среди наследственных заболеваний, которым может сопутствовать нистагм [21]. М. Thomas и соавт. [22], проведя исследование центрального отдела заднего полюса глаза при помощи ОКТ у пациентов с нистагмом и альбинизмом, предложили систему структурной классификации гипоплазии фовеа, которая включает 4 степени нарушения дифференцировки и широко используется клиницистами. Предлагаемая схема классификации имеет ряд преимуществ: она дает представление о степени развития макулы у пациентов с нистагмом и предоставляет прогностический индекс на основе морфологического состояния центральной области сетчатки. Одно из последних продольных исследований S. Ruffai и соавт. [23] посвящено пациентам с нистагмом младенческого возраста и возможности успешного использования ОКТ как диагностического и прогностического инструмента при данной патологии. Авторами обнаружена гипоплазия фовеальной области различной степени у пациентов с нистагмом и предложена схема прогнозирования будущей остроты зрения у детей с нистагмом на основе снимков, полученных при помощи ОКТ. Как зарубежные, так и отечественные авторы связывают более гладкий профиль центральной ямки при нистагме с увеличением толщины внутренних слоев сетчатки, внешнего сегмента фоторецепторного слоя, а также с изменениями в наружном ядерном слое, но однозначного мнения на этот счет до сих пор нет [24, 25]. На наш взгляд, действительно, центробежное смещение внутренних слоев и дифференцировка слоя фоторецепторов при нистагме угнетаются, но детальный генез этого процесса еще требует изучения.

В последние годы вопросов о патогенезе, структурных особенностях и закономерностях функционирования зрительного анализатора при нистагме и амблиопии появляется все больше, что, в свою очередь, обусловлено большим процентом инвалидизации пациентов детского возраста и недостаточным эффектом от проводимого лечения. Внедрение современного диагностического оборудования является непосредственным ключом к получению новых знаний о механизмах формирования данной патологии, что

в дальнейшем откроет перед врачами новые возможности и альтернативные, более перспективные направления в лечении.

ВЫВОДЫ

1. При нистагме выявлено снижение светочувствительности центральной области сетчатки и фиксации по сравнению с амблиопией и группой контроля, а также установлена сильная корреляционная связь между параметрами фиксации и МКОЗ, что может указывать на наличие органических изменений в центральных отделах сетчатки и первичное нарушение фиксации.

2. При врожденной миопии и особенно при ее сочетании с нистагмом отмечено наиболее выраженное снижение светочувствительности сетчатки, коррелирующее со снижением остроты зрения ($r = 0,35$; $r = 0,28$). Это указывает на частично органическую природу амблиопии при врожденной миопии.

3. При дисбинокулярной и рефракционной амблиопии выявлено снижение устойчивости фиксации, которое коррелирует со снижением остроты зрения. Параметры светочувствительности макулярной области достоверно не отличались от группы контроля.

4. Показатели ТФ выше во всех группах с нистагмом по сравнению с сопоставимыми группами с амблиопией. Выраженная сглаженность макулярного рельефа выявлена при врожденной близорукости, особенно в сочетании с нистагмом. В этих группах, а также при рефракционной амблиопии показатели МКОЗ коррелировали с ТФ.

5. Полученные данные указывают на патогенетические различия разных видов амблиопии — рефракционной, дисбинокулярной, относительной при нистагме и врожденной близорукости, а также способствуют дифференциальной диагностике указанных состояний.

Литература/References

1. Тарутта Е.П., Чернышева С.Г., Губкина Г.Л. и др. Новый способ диагностики и оценки эффективности лечения оптического нистагма с использованием микропериметрии. Российская педиатрическая офтальмология. 2014; (1): 46–8. [Tarutta E.P., Chernysheva S.G., Gubkina G.L., et al. A new way of diagnostic and treatment effectiveness evaluation of the optical nystagmus using microperimetry. Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2014; (1): 46–8 (in Russian)].
2. Abadi R.V., Scallan C.J. Waveform characteristics of manifest latent nystagmus. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000; 41 (12): 3805–17.
3. Longhin E., Convento E., Piloto E., et al. Static and dynamic retinal fixation stability in microperimetry. Can. J. Ophthalmol. 2013; 48 (5): 375–80. <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2013.05.021>
4. Маркосян Г.А., Тарутта Е.П., Рябина М.В. Толщина сетчатки в макулярной области у детей с врожденной и приобретенной миопией высокой степени по данным оптической когерентной томографии. Вестник офтальмологии. 2010; 126 (3): 21–4. [Markosyan G.A., Tarutta E.P., Ryabina M.V. Retina thickness in the macular area in children with congenital and acquired high myopia according to optical coherence tomography. Vestnik oftal'mologii. 2010; 126 (3): 21–4 (in Russian)].
5. González E.G., Wong A.M., Niechwiej-Szwedo E., Tarita-Nistor L., Steinbach M.J. Eye position stability in amblyopia and in normal binocular vision. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012; 53 (9): 5386–94. <https://doi.org/10.1167/iov.12-9941>
6. Fawcett S.L., Birch E.E. Risk factors for abnormal binocular vision after successful alignment of accommodative esotropia. J. AAPOS. 2003; 7 (4): 256–62. [https://doi.org/10.1016/S1091-8531\(03\)00111-3](https://doi.org/10.1016/S1091-8531(03)00111-3)
7. Кошелев Д.И. Зрительные вызванные потенциалы и движения глаза при фиксации как средства объективного мониторинга зрительных функций у детей с нарушением центрального зрения. Практическая медицина. 2019; 17 (1): 127–9. [Koshelev D.I. Visual evoked potentials and eye movements during fixation as a means of objective monitoring of visual functions in children with central vision impairment. Prakticheskaya meditsina. 2019; 17 (1): 127–9 (in Russian)].
8. Кащенко М.А., Кащенко Т.П., Магарамова М.Д., Педанова Е.К., Голяховский С.Е. Влияние плеоптического лечения на отклонение точки фиксации от

- центра макулярной зоны у детей с амблиопией различной степени при исследовании методом микропериметрии. Российская детская офтальмология. 2019; 2: 22–4. [Kashchenko M.A., Kashchenko T.P., Magaromova M.D., Pedanova E.K., Golyakhovsky S.E. Influence of pleoptic treatment on the deviation of the fixation point from the center of the macular zone in children with amblyopia of varying degrees when studied by the method microperimetry. Rossiiskaya detskaya oftal'mologiya. 2019; 2: 22–4 (in Russian)]. <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2019-2-22-24>
9. Shaikh A.G., Otero-Millan J., Kumar P., Ghasia F.F. Abnormal fixational eye movements in amblyopia. PLoS One. 2016; 11 (3): e0149953. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149953>
 10. Chen D., Otero-Millan J., Kumar P., Shaikh A.G., Ghasia F.F. Visual search in amblyopia: abnormal fixational eye movements and suboptimal sampling strategies. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2018; 59 (11): 4506–17. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-24794>
 11. Dickmann A., Petroni S., Perrotta V., et al. A morpho-functional study of amblyopic eyes with the use of optical coherence tomography and microperimetry. J. AAPOS. 2011; 15 (4): 338–41. doi: 10.1016/j.jaapos.2011.03.019
 12. Molina A., Pérez-Cambrodí R.J., Ruiz-Fortes P., Laria C., Piñero D.P. Utility of microperimetry in nystagmus: A case report. Canadian Journal of Ophthalmology. 2013; 48 (5): e103–05. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2016.11.016>
 13. Анаев А.В., Тарутта Е.П. Сравнительная оценка параметров зрительной фиксации при амблиопии различного генеза. Вестник офтальмологии. 2020; 136 (2): 26–31. [Apaev A.V., Tarutta E.P. Comparative assessment of the parameters of visual fixation in amblyopia of different origin Vestnik oftal'mologii. 2020; 136 (2): 26–31 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma202013602126>
 14. Rajavi Z., Sabbaghi H., Behradfar N., et al. Macular thickness in moderate to severe amblyopia. Korean Journal of Ophthalmology. 2018; 32 (4): 312. <https://doi.org/10.3341/kjo.2017.0101>
 15. Бойчук И.М., Яхница Е.И. Морфометрические особенности слоя нервных волокон и диска зрительного нерва у детей с амблиопией и гиперметропической рефракцией. Офтальмологический журнал. 2013; 6: 17–22. [Boychuk I.M., Yakhnitsa E.I. Morphometric peculiarities of nerve fiber layer and optic disc in children with amblyopia and hypermetropic refraction. Oftal'mologicheskii zhurnal. 2013; 6: 17–22 (in Russian)].
 16. Kasem M. A., Amani Badawi E. Changes in macular parameters in different types of amblyopia: optical coherence tomography study. Clin. Ophthalmol. 2017; 4 (11): 1407–16. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S143223>
 17. Wu S.Q., Zhu L.W., Xu Q.B., Xu J.L., Zhang Y. Macular and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in children with hyperopic anisometropic amblyopia. Int. J. Ophthalmol. 2013; 6 (1): 85–9. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2013.01.18>
 18. Miki A., Shirakashi M., Yaoeda K., et al. Retinal nerve fiber layer thickness in recovered and persistent amblyopia. Clin. Ophthalmol. 2010; (4): 1061–4. <https://doi.org/10.2147/ophth.s13145>
 19. Pang Y., Goodfellow G.W., Allison C., Block S., Frantz K.A. A prospective study of macular thickness in amblyopic children with unilateral high myopia. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011; 52 (5): 2444–9. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5550>
 20. Harvey P.S., King R.A., Summers C.G. Spectrum of foveal development in albinism detected with optical coherence tomography. J. AAPOS. 2006; 10 (3): 237–42. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2006.01.008>
 21. Cronin T.H., Hertle R.W., Ishikawa H., Schuman J.S. Spectral domain optical coherence tomography for detection of foveal morphology in patients with nystagmus. J. AAPOS. 2009; 13 (6): 563–6. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2009.09.019>
 22. Thomas M.G., Kumar A., Mohammad S., et al. Structural grading of foveal hypoplasia using spectral-domain optical coherence tomography a predictor of visual acuity? Ophthalmology. 2011; 118 (8): 1653–60. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.028>
 23. Rufai S.R., Thomas M.G., Purohit R., et al. Can structural grading of foveal hypoplasia predict future vision in infantile nystagmus? A longitudinal study. Ophthalmology. 2020; 127 (4): 492–500. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.10.037>
 24. Lee H. Sheth V., Bibi M., et al. Potential of handheld optical coherence tomography to determine cause of infantile nystagmus in children by using foveal morphology. Ophthalmology. 2013; 120 (12): 2714–24. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.07.018>
 25. Holmstrom G., Eriksson U., Hellgren K., Larsson E. Optical coherence tomography is helpful in the diagnosis of foveal hypoplasia. Acta Ophthalmol. 2009; 88 (4): 439–42. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01533.x>

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев, Е.П. Тарутта — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка статьи к публикации; Р.Р. Хубиева — сбор, статистическая обработка данных и их интерпретация, написание текста статьи; А.В. Апаев — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи.

Author's contribution: V.V. Neroev, E.P. Tarutta — development of the concept and design of the study, final preparation of the article for publication; R.R. Khubieva — data collection, processing and interpretation, writing of the article; A.V. Apaev — development of the concept and design of the study, writing of the article.

Поступила: 25.01.2021. Переработана: 28.01.2021. Принята к печати: 01.02.2021

Originally received: 25.01.2021. Final revision: 28.01.2021. Accepted: 01.02.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор¹, заведующий кафедрой глазных болезней²

Елена Петровна Тарутта — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии рефракции бинокулярного зрения и офтальмоэргномики¹

Регина Расуловна Хубиева — аспирантка отдела патологии рефракции бинокулярного зрения и офтальмоэргномики¹

Александр Вячеславович Апаев — научный сотрудник отдела патологии рефракции бинокулярного зрения и офтальмоэргномики¹

Для контактов: Регина Расуловна Хубиева, reginahubieva@mail.ru

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

² Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Vladimir V. Neroev — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., professor, director¹, head of chair of ophthalmology²

Elena P. Tarutta — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmology¹

Regina R. Khubieva — PhD student, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmology¹

Alexander V. Apaev — researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmology¹

Contact information: Regina R. Khubieva, reginahubieva@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-39-45>

Взаимосвязь акустических и морфометрических характеристик зрительных нервов с антропометрическими параметрами у молодых лиц в норме

В.В. Нероев^{1, 2}, Т.Н. Киселева¹, А.В. Баева², Е.К. Елисева¹ ✉, А.Н. Журавлева¹, А.И. Ушаков¹, К.В. Луговкина¹, Т.В. Судовская¹, И.В. Мышко¹

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Цель работы — изучение взаимосвязи между акустическими, морфометрическими параметрами зрительного нерва (ЗН) и антропометрическими данными лиц молодого возраста в норме. **Материал и методы.** Обследовано 24 здоровых добровольца (48 глаз), из них 9 мужчин и 15 женщин, в возрасте $25,0 \pm 1,9$ года. Антропометрия включала определение роста, веса и индекса массы тела (ИМТ). Ультразвуковое исследование ретробульбарной части ЗН включало измерение толщины ЗН с оболочками и без оболочек, эходенситометрию ЗН и биометрию глаза. С помощью оптической когерентной томографии измеряли морфометрические параметры интраокулярной части ЗН с регистрацией показателей Bruch's membrane opening и индекса овальности. **Результаты.** Средние показатели толщины ЗН с оболочками составили $4,6 \pm 0,3$ мм, без оболочек — $2,6 \pm 0,2$ мм. У мужчин толщина ЗН с оболочками была выше, чем у женщин ($p = 0,001$). Акустическая плотность паренхимы орбитальной части ЗН составила $101,2 \pm 11,4$ у. е., у женщин средние значения этого параметра ЗН были достоверно выше, чем у мужчин. Корреляционный анализ позволил выявить статистически достоверную корреляцию между ростом и толщиной ЗН с оболочками ($r = 0,480$). Наиболее сильная достоверная корреляционная связь толщины ЗН установлена с массой тела ($r = 0,712$) и ИМТ ($r = 0,509$) ($p < 0,05$). Статистически достоверной корреляции между морфометрическими параметрами ДЗН, данными антропометрии и акустическими показателями ЗН не обнаружено. **Заключение.** Исследование акустических и морфометрических характеристик интраокулярного и интраорбитального отделов ЗН у молодых лиц в норме с учетом антропометрических данных и гендерных особенностей позволит разработать более четкие диагностические критерии оценки состояния ЗН.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование; толщина оболочек зрительного нерва; эходенситометрия; оптическая когерентная томография; морфометрические параметры диска зрительного нерва; антропометрические параметры

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Киселева Т.Н., Баева А.В., Елисева Е.К., Журавлева А.Н., Ушаков А.И., Луговкина К.В., Судовская Т.В., Мышко И.В. Взаимосвязь акустических и морфометрических характеристик зрительного нерва с антропометрическими параметрами у молодых лиц в норме. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1) : 39-45. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-39-45>

The correlation of acoustic and morphometric parameters of the optic nerve and anthropometric data in healthy young people

Vladimir V. Neroev^{1, 2}, Tatiana N. Kiseleva¹, Alena V. Baeva², Elena K. Eliseeva¹ ✉, Anastasiya N. Zhuravleva¹, Alexandr I. Ushakov¹, Kseniya V. Lugovkina¹, Tatiana V. Sudovskaya¹, Ilya V. Myshko¹

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

² Moscow Evdokimov State Medical Stomatological University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia
tkisseleva@yandex.ru

Purpose: to study the correlation between the acoustic and morphometric parameters of the optic nerve (ON) and anthropometric data in healthy young people. **Material and methods.** The research involved 24 healthy volunteers (48 eyes), including 9 men and 15 women, the average age was 25.0 ± 1.9 years. Anthropometry included measurements of height, weight, and body mass index (BMI). Ultrasound examination of the retrobulbar part of the ON included measurement of the thickness of the ON with and without sheath, echodensitometry of the ON, and ocular biometry. Using optical coherence tomography, we measured the intraocular part of the ON, including the registration of Bruch's membrane opening and ovality index. **Results.** The average ON thickness with the sheath was 4.6 ± 0.3 mm, and without sheath, 2.6 ± 0.2 mm. In men, ON with the sheath was thicker than in women ($p = 0.001$). The acoustic density of the parenchyma of the orbital part of ON was 101.2 ± 11.4 r.u. in women, the mean acoustic density of the ON was significantly higher than that in men. Correlation analysis revealed a statistically significant correlation between the height and the thickness of the ON with the sheath ($r = 0.480$). The strongest reliable correlation was established between the index of the ON thickness and body weight ($r = 0.712$) and BMI ($r = 0.509$) ($p < 0.05$). No statistically significant correlation was found between the morphometric parameters of the optic disc, anthropometry data and acoustic parameters of the ON. **Conclusion.** Studying the acoustic and morphometric characteristics of the intraocular and intraorbital parts of the ON in healthy young people, which included anthropometric data and gender characteristics, will contribute to the development more accurate diagnostic criteria of ON state evaluations.

Keywords: ultrasound examination; optic nerve sheath thickness; echodensitometry; optical coherence tomography; morphometric parameters of optic disk; anthropometric parameters

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: The authors have no financial or property interest in any material or method mentioned.

For citation: Neroev V.V., Kiseleva T.N., Baeva A.V., Eliseeva E.K., Zhuravleva A.N., Ushakov A.I., Lugovkina K.V., Sudovskaya T.V., Myshko I.V. The correlation of acoustic and morphometric parameters of the optic nerve and anthropometric data in healthy young people. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 39-45 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-39-45>

Одной из актуальных проблем офтальмологии является ранняя диагностика заболеваний зрительного нерва (ЗН), включая воспалительные, сосудистые и дегенеративные нарушения [1]. С учетом высокой частоты выявления органических поражений ЗН среди лиц молодого работоспособного возраста (от 2 до 10 на 100 тыс. населения) поиск наиболее информативных диагностических методик для оценки состояния ЗН остается социально значимым вопросом [2].

Известно, что ЗН состоит из 4 отделов: интраокулярный, интраорбитальный, интраканаликулярный и интракраниальный. Наиболее часто встречаются поражения интраокулярного и интраорбитального отделов нерва, поэтому разработка алгоритма выявления патологии данной локализации приобретает большую значимость в клинической практике.

Для объективной оценки состояния ретробульбарной части ЗН в офтальмологии применяются ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ) [3, 4]. КТ наряду с МРТ являются золотым стандартом диагностики внутричерепной патологии и поражений ЗН. Благодаря использованию этих методов, полностью доступными для визуа-

лизации становятся орбитальный, интраканаликулярный и интракраниальный отделы ЗН [5]. Однако, несмотря на очевидные преимущества и диагностическую информативность КТ и МРТ, к проведению этих исследований имеется ряд противопоказаний. При КТ они связаны в большинстве случаев с лучевой нагрузкой, при МРТ существует достаточно широкий диапазон как абсолютных, так и относительных противопоказаний (металлические имплантаты, электростимуляторы, искусственные клапаны сердца, инсулиновые помпы, клаустрофобия и т. д.).

Ультразвуковые диагностические методы не имеют противопоказаний к применению. Основными достоинствами эхографии являются высокая информативность, доступность, экономичность метода и возможность его многократного применения у пациентов любого возраста без опасения возникновения каких-либо нежелательных последствий. Кроме того, отсутствует необходимость предварительной подготовки больных к проведению исследования, мобильность аппаратуры позволяет использовать ультразвук в отделениях неотложной помощи и интенсивной терапии [6, 7].

В настоящее время эхография широко используется для определения анатомических характеристик ЗН и его топогра-

фического взаимодействия с окружающими орбитальными структурами и тканями. Развитие современных компьютерных технологий и применение ультразвуковых диагностических сканеров последнего поколения дают возможность наиболее точно оценить состояние ретробульбарного участка ЗН, его структурные особенности и кровоснабжение [6, 8]. Однако с помощью ультразвукового сканирования удается визуализировать лишь две трети интраорбитального отдела нерва, что является ограничением этого метода.

Для визуализации интраокулярного отдела ЗН в офтальмологической практике используется оптическая когерентная томография (ОКТ), которая относится к высокоинформативным методам определения морфометрических параметров диска зрительного нерва (ДЗН) [9, 10]. По мнению большинства авторов, ОКТ представляет собой наиболее адекватный бесконтактный метод исследования, позволяющий получить максимально полную информацию о состоянии ДЗН. Томографические характеристики, включающие площадь и объем нейроретинального пояса, размер диска, глубину, площадь и объем экскавации, а также анализ толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), являются важными для ранней диагностики оптических нейропатий различного генеза.

Другим значимым вопросом остается изучение сопоставимости результатов измерения морфометрических параметров ДЗН и анатомо-структурных характеристик ретробульбарной части ЗН и зависимость этих признаков от ряда факторов (антропометрические данные, раса, пол и другие показатели).

До сих пор продолжается разработка протоколов исследования, предусматривающих количественную оценку параметров ДЗН и ретробульбарного отдела ЗН у пациентов с патологией зрительных путей. Поэтому существует необходимость сравнения полученных результатов измерения анатомических и морфометрических параметров ЗН с данными нормативной базы с учетом влияния различных анатомических и физиологических факторов на указанные характеристики ЗН.

ЦЕЛЬ исследования — изучить взаимосвязь между акустическими, морфометрическими параметрами ЗН и антропометрическими данными у лиц молодого возраста в норме.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 24 здоровых добровольца (48 глаз), из них 9 (34,5%) мужчин и 15 (65,5%) женщин в возрасте 23–30 лет (средний возраст — $25,0 \pm 1,9$ года). Критериями включения в исследование являлись: подписанное информированное согласие на проведение исследований, отсутствие в анамнезе воспалительных, дегенеративно-дистрофических заболеваний сетчатки и ЗН, травмы глаз и аномалий рефракции за исключением миопии слабой степени.

Антропометрические измерения (рост, масса тела) проводились с помощью стандартных приборов (напольный ростометр и медицинские весы). На основе выполненных измерений рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ = M/P^2$, где M — масса тела, кг; P — рост, м.

Помимо стандартного офтальмологического обследования, включавшего визометрию, биомикроскопию, тонометрию, офтальмоскопию, компьютерную периметрию, проведены УЗИ ретробульбарной части ЗН, эходенситометрия паренхимы и оболочек ЗН, биометрия глаза и ОКТ интраокулярного отдела ЗН.

Эхография глаза и орбиты в В-режиме выполнялась на приборе VOLUSON E8 с использованием высокочастотного линейного датчика с частотой 10–18,5 МГц. Для визуализации ЗН в орбите осуществлялось аксиальное сканирование по горизонтальной и вертикальной плоскостям в 3 мм от заднего полюса глаза (рис. 1, А). Определение длины передне-задней оси (ПЗО) глаза проводилось с использованием оптической биометрии глаза (AL-scan, Nidek). С помощью эходенситометрии оценивали акустическую плотность паренхимы и оболочек ЗН (рис. 1, Б) с построением двумерных гистограмм и расчетом среднего значения (А) в условных единицах (у. е.) цифрового анализа изображения [11].

Морфометрическое измерение интраокулярной части ЗН выполнялось с использованием технологии ОКТ (OCT Spectralis SD-OCT, Heidelberg Engineering) с программным модулем GMPE (Glaucoma Module Premium Edition) по стандартному протоколу Optic Disc / Optic Nerve Head. Для оценки показателей вертикального (vertical disc diameter, VDD) и горизонтального (horizontal disc diameter, HDD) диаметров ДЗН определялись границы анатомической области диска

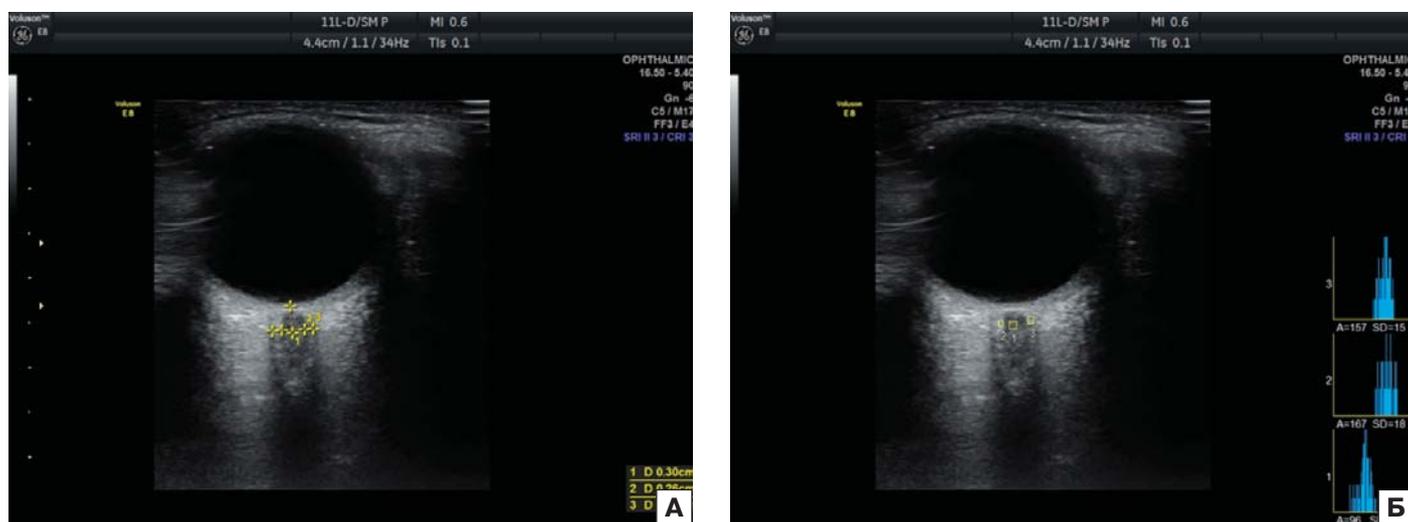


Рис. 1. Эхограмма глаза и орбиты с изображением ЗН (В-режим, аксиальное сканирование). А — измерение диаметра поперечного сечения (толщины) ЗН с оболочками и без оболочек. Б — измерение акустической плотности ЗН в у. е. цифрового анализа

Fig. 1. Echogram of the eye and orbit with the image of the optic nerve (B-mode, axial scan). А — measurement of the cross-sectional diameter (thickness) of the optic nerve with and without sheaths. Б — measurement of the acoustic density of the optic nerve relative units of digital analysis

по открытию мембраны Бруха (Bruch's membrane opening, ВМО). В случае если границы открытия, определенные автоматически, не соответствовали фактическому положению ВМО, их измерение корректировалось мануальным способом. Для изучения параметров овальности ВМО изображения конфокального лазерного офтальмоскопа (cSLO) экспортировали в базу данных программного обеспечения ImageJ (National Institute of Health, Bethesda, MD, США), далее выполнялось измерение минимального и максимального диаметров полученного эллипсоида в мануальном режиме (рис. 2). Соотношение значений диаметров (меньший к большему) данного эллипсоида было определено как индекс овальности (ИО).

Статистический анализ результатов выполняли на персональном компьютере с использованием программы SPSS 19.0 (IBM, Нью-Йорк, США). Все параметры не имели

нормального распределения, для обработки данных использовались непараметрические критерии, в статистической обработке учитывали медиану (интерквартильный размах). Корреляционный анализ показателей осуществлялся по методу Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе нашего исследования проводилась оценка антропометрических данных. Средний рост и вес испытуемых составили $169,5 \pm 1,8$ см (165–177 см) и $64,5 \pm 13,0$ кг (56,7–73,5 кг) соответственно.

Второй этап исследования включал анализ результатов определения аксиальной длины глаза и параметров ЗН, полученных при помощи эхографии. ПЗО составила $23,66 \pm 0,70$ мм, толщина ЗН без оболочек — $2,6 \pm 0,2$ мм, толщина ЗН с оболочками — $4,6 \pm 0,3$ мм (табл. 1). У муж-

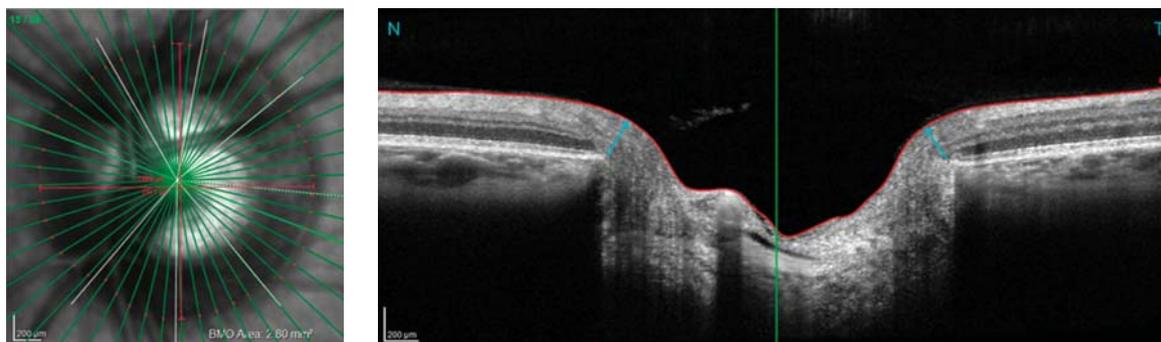


Рис. 2. ОКТ. Изображение cSLO и радиальный скан ДЗН по заданным точкам ВМО
Fig. 2. OCT. cSLO image and radial scan of the ONH at the given BMO points

Таблица 1. Средние показатели акустических и морфометрических характеристик ЗН
Table 1. Mean indices of acoustic and morphometric characteristics of optic nerve (ON)

Параметры Parameters	Медиана (интерквартильный размах) Median (quartile range)	Минимальное значение Minimum	Максимальное значение Maximum
Толщина ЗН, мм ON thickness, mm			
Без оболочек Without sheaths	$2,6 \pm 0,2$ (2,5; 2,8)	2,2	3,2
С оболочками With sheaths	$4,6 \pm 0,3$ (4,4; 4,8)	3,9	5,5
Акустическая плотность, у. е. Acoustic density, r. u.			
Паренхима Parenchyma	$101,2 \pm 11,4$ (95,2; 108,0)	77	124
Оболочка с медиальной стороны Medial sheath side	$155,6 \pm 15,6$ (146,2; 169,0)	118	184
Оболочка с латеральной стороны Lateral sheath side	$139,6 \pm 18,5$ (125,2; 156,7)	103	174
Морфометрические параметры Morphometric parameters			
Горизонтальный размер ДЗН, мкм Horizontal OND size, μm	$1597,6 \pm 188,6$ (1475; 1701,5)	1175	2094
Вертикальный размер ДЗН, мкм Vertical OND size, μm	$1692,7 \pm 262,5$ (1508; 1799)	1213	2424
Площадь ДЗН, мм ² OND square, mm ²	$2,0 \pm 0,5$ (1,7; 2,2)	1,19	3,6
Толщина НРП, мкм NRR thickness, μm	$340,0 \pm 59,2$ (291,2; 386,7)	249	509
ИО	$0,90 \pm 0,05$ (0,87; 0,98)	0,78	0,99

Примечание. НРП — нейроретинальный поясок; ИО — индекс овальности ДЗН.
Note. NRR — neuroretinal rim; IO — ovality index of the optic nerve disc.

чин толщина ЗН с оболочками оказалась выше, чем у женщин ($p = 0,001$).

При проведении эхондситометрии наименьшие значения акустической плотности регистрировали в области паренхимы орбитальной части ЗН $101,2 \pm 11,4$ у. е. (от 95,2 до 108 у. е.). Сравнительная оценка акустической плотности оболочек ЗН показала достоверное увеличение этих параметров с медиальной стороны — $155,6 \pm 15,6$ у. е. [146,2; 169] по сравнению с латеральной — $139,6 \pm 18,5$ у. е. [125,2; 156,7] ($p < 0,05$). Кроме того, у женщин средние значения акустической плотности ЗН были достоверно выше, чем у мужчин (табл. 2).

Корреляционный анализ позволил выявить статистически достоверную связь ($p < 0,05$) между ростом и толщиной ЗН с оболочками ($r = 0,480$). Кроме того, установлена

наиболее сильная достоверная корреляционная связь толщины ЗН с массой тела ($r = 0,712$) и ИМТ ($r = 0,509$; $p < 0,05$) (рис. 3).

Третий этап исследования включал статистический анализ данных морфометрии ДЗН по результатам ОКТ, согласно которым средний вертикальный диаметр ЗН (VDD) составил $1667,5$ мкм ($1508,0-1799,2$), горизонтальный диаметр ЗН (HDD) — 1559 мкм ($1475,0-1701,5$), медиана площади ВМО (VMO area) — $1,98$ мм² ($1,7-2,2$), медиана наименьшей ширины нейроретинального пояса (Minimal rim width, MRW) — 332 мкм ($291,2-386,7$), медиана ИО ВМО — $0,94$ ($0,87-0,98$) (табл. 2). Следует отметить, что, в отличие от акустических параметров ЗН, достоверных различий морфометрических показателей ДЗН мужчин и женщин не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 2. Сравнительная оценка акустических и морфометрических характеристик у женщин и мужчин
Table 2. Comparative assessment of acoustic and morphometric characteristics in men and women

Параметры Parameters	Мужчины Men	Женщины Women	Достоверность различий p — value
Толщина ЗН, мм Thickness ON, mm			
Без оболочек Without sheaths	$2,6 \pm 0,2$ (2,5; 2,9)	$2,6 \pm 0,1$ (2,5; 2,7)	0,729
С оболочками With sheaths	$4,8 \pm 0,3$ (4,5; 5,0)	$4,4 \pm 0,2$ (4,3; 4,7)	0,001
Акустическая плотность, у. е. Acoustic density, r. u.			
Паренхима Parenchyma	$97,4 \pm 12,6$ (98,5; 103,7)	$103,4 \pm 10,2$ (98,5; 110,5)	0,059
Оболочка с медиальной стороны Medial sheath side	$148,5 \pm 14,3$ (134,7; 160,2)	$159,9 \pm 15,0$ (148,5; 172)	0,013
Оболочка с латеральной стороны Lateral sheath side	$133,1 \pm 17,4$ (120,7; 144,5)	$143,6 \pm 18,2$ (127,5; 158,2)	0,067
Морфометрические параметры Morphometric parameters			
Горизонтальный размер ДЗН, мкм Horizontal OND size, μm	$1566,7 \pm 199,4$ (1409,7; 1691,2)	$1616,0 \pm 182,7$ (1483,0; 1738,5)	0,544
Вертикальный размер ДЗН, мкм Vertical OND size, μm	$1613,1 \pm 219,9$ (1466,0; 1779,7)	$1740,4 \pm 277,5$ (1517; 1846)	0,312
Площадь ДЗН, мм ² OND square, mm ²	$1,9 \pm 0,4$ (1,6; 2,2)	$2,1 \pm 0,5$ (1,8; 2,2)	0,686
Толщина НРП, мкм NRR thickness, μm	$350,5 \pm 62,9$ (301,2; 394,0)	$334,4 \pm 57,0$ (288,5; 369,2)	0,338
ИО IO	$0,95 \pm 0,40$ (0,92; 0,99)	$0,91 \pm 0,06$ (0,86; 0,97)	0,027

Примечание. НРП — нейроретинальный пояс; ИО — индекс овальности ДЗН, p — достоверность различий между показателями мужчин и женщин.

Note. NRR — neuroretinal rim; IO — ovality index of the optic nerve disc, p — significant differences between indices of men and women.

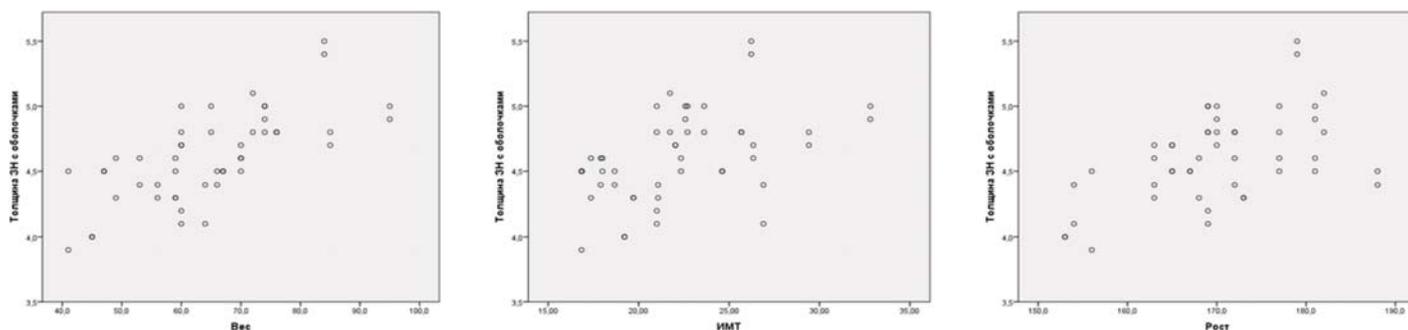


Рис. 3. Корреляционная взаимосвязь между антропометрическими данными и толщиной ЗН с оболочками
Fig. 3. Correlation relationship between anthropometric data (weight, height, body mass index) and thickness of ON with sheath

Статистически достоверной корреляции между морфометрическими параметрами ДЗН, данными антропометрии и толщиной ретробульбарного отдела ЗН не обнаружено (значения коэффициента корреляции — менее 0,4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных литературы свидетельствует о высокой информативности УЗИ в оценке состояния ретробульбарного отдела ЗН [6, 7, 12]. В то же время остаются противоречивыми сведения о средних значениях толщины ЗН в норме у взрослых. Так, по данным К. Oluseyi, I. Ukataka [11], средний диаметр ретробульбарного отдела ЗН с оболочками составляет $4,20 \pm 0,38$ мм. Похожие данные получили D. Kim и соавт. [13] при обследовании 585 здоровых добровольцев в Южной Корее (4,11 мм, 4,09–4,14, 95%-ный доверительный интервал). Н. Chen и соавт. [14] при проведении УЗИ орбиты у 519 здоровых добровольцев определили медианы показателей ЗН без оболочек и с оболочками — 3,2 мм (2,9–3,4) и 5,1 мм (4,7–5,4) соответственно. Ряд авторов не обнаружили взаимосвязи между антропометрическими параметрами (полом, возрастом, ростом и весом) и эхографическими характеристиками ЗН [13–15]. Однако L. Wang и соавт. [16] после комплексного ультразвукового исследования 230 здоровых лиц установили достоверную взаимосвязь толщины ЗН с ИМТ, что соответствует нашим данным. Большинство авторов не выявили корреляцию между толщиной ЗН с оболочками и возрастом, что может свидетельствовать об отсутствии изменений биометрических параметров нерва в течение жизни человека [14–19]. В нашем исследовании определена статистически достоверная корреляционная взаимосвязь между показателями толщины ЗН (с оболочками и без), ростом и весом. Кроме того, нами впервые проведена оценка состояния внутренней структуры ЗН с помощью эходенситометрии и установлены гендерные различия акустической плотности ЗН и показателей толщины интраорбитального отдела нерва.

Многие публикации посвящены изучению морфометрических параметров ДЗН и их взаимосвязи с другими биометрическими показателями. Выявлена зависимость между размерами ДЗН, толщиной СНВС и аксиальной длиной глаза у взрослых. Достоверную положительную корреляцию между ПЗО и размерами ДЗН обнаружили у здоровых лиц E. Chihara и K. Chihara [20]. С. Oliveira и соавт. [21] показали, что у взрослых в глазах с увеличенной аксиальной длиной больше размеры ДЗН.

В исследовании Н. Nakanishi и соавт. [22] при определении стереометрических параметров ЗН у 17 здоровых лиц (17 глаз) показатель ИО ВМО в среднем составил 0,92 (0,88; 0,96), что соответствует нашим данным. Однако в работе авторов средняя площадь ВМО была на 28,5% выше (2,77 мм²) и средний показатель ВМО-MRW на 37,4% ниже (207,7 мкм) по сравнению с соответствующими параметрами, полученными в нашем исследовании (1,98 мм² и 332 мкм). Вероятно, наличие различий между указанными морфометрическими параметрами в двух исследованиях обусловлено этническими и демографическими особенностями. Кроме того, остается дискуссионным вопрос о влиянии биометрических показателей глаза на морфометрические параметры ДЗН. Наши данные не выявили прямой достоверной корреляции между показателями ИО ВМО и ПЗО, что согласуется с результатами ряда зарубежных авторов [22–24]. В нашем исследовании критерием исключения являлась миопическая рефракция выше 3,0 дптр. В зарубежной литературе имеются сведения о достоверной корреляции между показателями ПЗО и ИО ВМО у лиц с миопией средней и высокой степени,

установлена взаимосвязь между величиной сферического эквивалента аномалии рефракции с морфометрическими показателями [25–27].

Кроме того, по нашим данным, достоверная взаимосвязь между морфометрическими параметрами ДЗН, ростом и массой тела отсутствует, что совпадает с результатами L. Wang и соавт. [16].

Полученные в работе данные показывают теоретическую и практическую значимость индивидуального подхода к пациенту, когда учитываются не только локальные проявления заболевания, но и совокупность вариативных фенотипических признаков [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведено комплексное инструментальное (акустическое, морфометрическое) исследование интраокулярного и интраорбитального отделов ЗН у молодых здоровых лиц с учетом антропометрических параметров и гендерных особенностей с целью повышения точности обследования и разработки более четких диагностических критериев оценки состояния ЗН. Выявлена достоверная взаимосвязь между акустическими характеристиками толщины ретробульбарной части ЗН и антропометрическими данными у молодых людей одного возрастного диапазона при отсутствии взаимосвязи с морфометрическими параметрами интраокулярной части ЗН. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего поиска новых стратегий персонализированного подхода к диагностике патологии ЗН.

Литература/References

1. *Eliseeva E.K., Neroev V.V., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Zakharova M.N.* Оптический неврит на фоне рассеянного склероза (обзор литературы и результаты собственного исследования). Точка зрения. Восток — Запад. 2018; 2: 112–5. [Eliseeva E.K., Neroev V.V., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Zakharova M.N. Optic neuritis with multiple sclerosis (review of literature and own data). Point of View. East — West. 2018; 2: 112–5 (in Russian)]. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2018-2-112-115>
2. *Katz D.M., Trobe J.D.* Is there treatment for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Curr. Opin. Ophthalmol. 2015; 26 (6): 458–63. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000199>
3. *Bäuerle J., Schuchardt F., Schroeder L., et al.* Reproducibility and accuracy of optic nerve sheath diameter assessment using ultrasound compared to magnetic resonance imaging. BMC neurology. 2013; 13:1–6. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-187>
4. *Lagrèze W.A., Lazzaro A., Weigel M., et al.* Morphometry of the retrobulbar human optic nerve: comparison between conventional sonography and ultrafast magnetic resonance sequences. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2007. 48 (5): 1913–7. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-1075>
5. *Liu H., Zhou H.-F., Zong L.-X., et al.* China MRI histogram texture feature analysis of the optic nerve in the patients with optic neuritis. Chin. Med. Sci. J. March. 2019; 34 (1): 18–23. <https://doi.org/10.24920/003507>
6. *Siebler M.* Neuro-orbital ultrasound. Manual of Neurosonology. 2016: 300. <https://doi.org/10.1017/cbo9781107447905.031>
7. *Green R.L., Byrne S.F.* Diagnostic ophthalmic ultrasound. Basic science, inherited retinal disease and tumors. Retina. 2006; 1 (4): 265. <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-02598-0.50020-3>
8. *Goeres P., Zeiler F.A., Unger B., Karakitsos D., Gillman L.M.* Ultrasound assessment of optic nerve sheath diameter in healthy volunteers. J. Crit. Care. 2016; 31 (1): 168–71. doi: 10.1016/j.jccr.2015.10.009
9. *Нероев В.В., Елисеева Е.К., Зуева М.В. и др.* Демиелинизирующий оптический неврит: корреляция данных оптической когерентной томографии и мультифокальной электроретинографии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2014; 8 (2): 22–6. [Neroev V.V., Eliseeva E.K., Zueva M.V., et al. Demyelinating optical neuritis: correlation of data of optical coherence tomography and multifocal electroretinography. Annals of clinical and experimental neurology. 2014. 8 (2): 22–6 (in Russian)].
10. *Захарова М.А., Куроедов А.В.* Оптическая когерентная томография: технология, ставшая реальностью. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2015. 4: 204–11. [Zakharova M.A., Kuroedov A.V. Optic coherent tomography — technology which became a reality. RMJ. Clinical ophthalmology. 2015; 4: 204–11 (in Russian)].

11. Oluseyi K.Y.H., Ukamaka I. Ultrasonographic measurement of optic nerve sheath diameter in normal adults. *Annals of International Medical and Dental Research*. 2017; 3 (2): 30–4. <https://doi.org/10.21276/aimdr.2017.3.2.RD9>
12. Нероев В.В., Киселева Т.Н., ред. Ультразвуковые исследования в офтальмологии: руководство для врачей. 1-е изд. Москва: ИКАР; 2019. [Neroev V.V., Kiseleva T.N., eds. *Ultrasound in ophthalmology: a guide for doctors*. 1st ed. Moscow: IKAR; 2019 (in Russian)]
13. Kim D.H., Jun J.S., Kim R. Ultrasonographic measurement of the optic nerve sheath diameter and its association with eyeball transverse diameter in 585 healthy volunteers. *Scientific reports*. 2017; 7 (1): 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16173-z>
14. Chen H., Ding G.S., Zhao Y.C., Yu R.G., Zhou J.X. Ultrasound measurement of optic nerve diameter and optic nerve sheath diameter in healthy Chinese adults. *BMC Neurol*. 2015; 15 (1): 1–6. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0361-x>
15. Goeres P., Zeiler F. A., Unger B., Karakitsos D., Gillman L. M. Ultrasound assessment of optic nerve sheath diameter in healthy volunteers. *J. Crit. Care*. 2016; 31 (1): 168–71. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2015.10.009>
16. Wang L., Feng L., Yao Y., et al. Ultrasonographic evaluation of optic nerve sheath diameter among healthy Chinese adults. *Ultrasound Med. Biol*. 2016; 42 (3): 683–8. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2015.11.020>
17. Bauerle J., Lochner P., Kaps M., Nedelmann M. Intra- and interobserver reliability of sonographic assessment of the optic nerve sheath diameter in healthy adults. *J. Neuroimaging*. 2012; 22 (1): 42–5. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2010.00546.x>
18. Maude R.R., Hossain M.A., Hassan M.U., et al. Transorbital sonographic evaluation of normal optic nerve sheath diameter in healthy volunteers in Bangladesh. *PLoS One*. 2013; 8 (12): e 81013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081013>
19. Lochner P., Cantello R., Brigo F., et al. Transorbital sonography in acute optic neuritis: a case-control study. *Am. J. Neuroradiol*. 2014; 35 (12): 2371–5. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4051>
20. Chihara E., Chihara K. Covariation of optic disc measurements and ocular parameters in the healthy eye. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 1994; 232 (2): 265–71. <https://doi.org/10.1007/BF00194475>
21. Oliveira C., Harizman N., Girkin C. A., et al. Axial length and optic size in normal eyes. *Br. J. Ophthalmol*. 2007; 91 (1): 37–9. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2006.102061>
22. Nakanishi H., Suda K., Yoshikawa M., et al. Association of Bruch's membrane opening and optic disc morphology to axial length and visual field defects in eyes with primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2018; 256 (3): 599–610. <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3874-8>
23. Nangia V., Matin A., Bhojwani K., et al. Optic disc size in a population-based study in central India: the Central India Eye and Medical Study (CIEMS). *Acta ophthalmologica*. 2008; 86 (1): 103–4. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2007.00964.x>
24. Chauhan B.C., Danthurebandara V.M., Sharpe G.P., et al. Bruch's membrane opening minimum rim width and retinal nerve fiber layer thickness in a normal white population: a multicenter study. *Ophthalmology*. 2015; 122 (9): 1786–94. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.06.001>
25. Zhao X.J., Jiang H.-Y., Li Y.-H., et al. Correlations between the optic nerve head morphology and ocular biometrics in highly myopic eyes. *International journal of ophthalmology*. 2018; 11 (6): 997–1001. <https://doi.org/10.18240/ijo.2018.06.17>
26. Guo Y., Liu L.J., Xu L., et al. Optic disc ovality in primary school children in Beijing. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2015; 56 (8): 4547–53. <https://doi.org/10.1167/jovs.15-16590>
27. Журавлева А.Н., Киселева О.А., Кириллова М.О. Персонализированная медицина в решении проблемы глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2019; 12 (3): 95–100. [Zhuravleva A.N., Kiseleva O.A., Kirillova M.O. Personalized medicine in glaucoma management. 2019; 12 (3): 95–100 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-95-100>

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — руководство проектом; Т.Н. Киселева — научное редактирование текста статьи, курирование данных; А.В. Баева — сбор и анализ литературных источников, проведение исследований, написание текста статьи; Е.К. Елисеева — сбор и анализ литературных источников, редактирование текста статьи; А.Н. Журавлева — проведение исследований, анализ результатов; А.И. Ушаков — статистическая обработка данных; К.В. Луговкина — проведение исследований, анализ результатов; Т.В. Судовская — проведение исследований, анализ результатов; И.В. Мышко — валидация данных.

Authors' contribution: V.V. Neroev — project administration; T.N. Kiseleva — science editing, data curation; A.V. Baeva — literature data collection and analysis, patients examination, writing of the article; E.K. Eliseeva — literature data collection and analysis, editing of the article; A.N. Zhuravleva — patients examination, data analysis; A.I. Ushakov — data processing; K.V. Lugovkina — patients examination, data analysis; T.V. Sudovskaya — patients examination, data analysis; I.V. Myshko — data validation.

Поступила: 19.04.2021. Переработана: 27.04.2021. Принята к печати: 29.04.2021
Originally received: 19.04.2021. Final revision: 27.04.2021. Accepted: 29.04.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор¹, заведующий кафедрой глазных болезней²

Татьяна Николаевна Киселева — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела, главный научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований¹

Алена Витальевна Баева — аспирант кафедры глазных болезней²

Елена Константиновна Елисеева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований¹

Анастасия Николаевна Журавлева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы¹

Александр Игоревич Ушаков — врач-ординатор¹

Ксения Вадимовна Луговкина — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований¹

Татьяна Викторовна Судовская — д-р мед. наук, врач высшей категории¹

Илья Владимирович Мышко — врач-ординатор¹

Для контактов: Елена Константиновна Елисеева, eliseevaek@ya.ru

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

² Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Vladimir V. Neroev — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., professor, director¹, head of chair of ophthalmology²

Tatiana N. Kiseleva — Dr. of Med. Sci., professor, head of ultrasound diagnostic department¹

Alena V. Baeva — PhD student, of chair of ophthalmology²

Elena K. Eliseeva — Cand. of Med. Sci., researcher of ultrasound diagnostic department¹

Anastasia N. Zhuravleva — Cand. of Med. Sci., researcher of glaucoma department¹

Alexandr I. Ushakov — resident doctor¹

Kseniya V. Lugovkina — Cand. of Med. Sci., researcher of ultrasound diagnostic department¹

Tatiana V. Sudovskaya — Dr. of Med. Sci., doctor of highest category¹

Ilya V. Myshko — resident doctor¹

Contact information: Elena K. Eliseeva, eliseevaek@ya.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-46-50>

Проблема детской близорукости с точки зрения родителей

Ж.Н. Поскребышева[✉], А.В. Мягков

АНО «Национальный институт миопии», ул. Михалковская, д. 63Б, стр. 2, Москва, 125438, Россия

Успех профилактики развития и прогрессирования миопии у детей зависит от формирования комплаенса между врачом и пациентом (родителями). Цель — изучить отношение родителей детей с близорукостью к проблеме миопии и методам ее контроля. Материал и методы. В проспективном мультицентровом эпидемиологическом наблюдательном исследовании в виде анкетирования приняли участие 106 врачей из 53 регионов России и 2931 родитель детей с миопией. Результаты. В качестве средства коррекции миопии родители предпочитают: монофокальные очки — 67,9 %, очки с перифокальными линзами — 16,3 %, бифокальные или прогрессивные очки — 3,4 %, иной вид очков — 1,6 %, мягкие контактные линзы — 11,5 %, ортокератологические линзы — 5,8 %, 13,8 % детей с миопией не используют никакой коррекции. Суммарно дети затрачивают на зрительную нагрузку в среднем 10 ч в день, а прогулки на свежем воздухе в светлое время суток занимают $2,12 \pm 1,39$ ч. Только четверть опрошенных родителей (27,1 %) выполняют все рекомендации врача-офтальмолога на 100 %. Причиной неисполнения рекомендаций является нехватка времени — 45,1 %, сложность их выполнения — 7,3 %, высокая стоимость лечения — 8,5 %, другие причины — 39,1 %. Наиболее эффективными методами контроля миопии родители считают: курсовое закапывание глазных капель — 53,4 %, лечение на аппаратах — 59,6 %, домашние тренировки — 52,4 %, использование ночных линз — 13,7 %, использование бифокальных мягких контактных линз — 4,6 %, использование специальных очков — 22,7 %, прием витаминов — 44,4 %. Нет эффективных способов профилактики — 10,6 %. Заключение. Основной метод оптической коррекции, который выбирают родители, — это монофокальные очки. Зрительная нагрузка значительно вытесняет физическую активность из распорядка дня детей. Неисполнение родителями рекомендаций, данных офтальмологом, связано с нехваткой времени. Наиболее эффективными методами контроля миопии родители считают медикаментозное, аппаратное лечение и домашние тренировки.

Ключевые слова: миопия; эпидемиология миопии; комплаенс; профилактика; зрительная нагрузка

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: исследование было финансировано региональной общественной организацией инвалидов «Здоровье человека».

Для цитирования: Поскребышева Ж.Н., Мягков А.В. Проблема детской близорукости с точки зрения родителей. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 46-50. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-46-50>

The issue of juvenile myopia from the parents' point of view

Zhanna N. Pokrebysheva[✉], Alexander V. Myagkov

National Myopia Institute Educational Center, 63B, Bldg. 4, Mikhalkovskaya St., Moscow, 125438, Russia
j.poskrebysheva@ramoo.ru

The success of preventing the development and progression of myopia in children depends on establishing compliance between the doctor and the patient (parents). Purpose: to study the attitude of parents of myopic children towards the issue of myopia and methods of its control. Materials and methods. 106 doctors from 53 regions of Russia and 2931 parents of myopic children took part in a prospective multicenter epidemiological observational study in the form of a questionnaire. Results. As preferable interventions to control myopia, parents mention single vision glasses (67.9 %), glasses with perifocal lenses (16.3 %), bifocal or progressive glasses (3.4 %), other types of glasses (1.6 %), soft contact lenses (11.5 %), orthokeratology lenses (5.8 %), while 13.8 % of myopic children do not use any of those. The average time that children spend on visual work amounts to 10 hours a day, while their light-time daily outdoor activities last for 2.12 ± 1.39 hours. Only 27.1 % of the parents surveyed follow all recommendations of the eye doctor. The reasons for not following are lack of time (45.1 %),

complexity of implementation (7.3 %), high cost of treatment (8.5 %), other reasons (39.1 %). Parents consider that the most effective interventions to control myopia are eye drops instillation courses (53.4 %), device-assisted therapy (59.6 %), home visual gymnastics (52.4 %), orthokeratology lenses (13.7 %), bifocal soft contact lenses (4.6 %), specialty glasses (22.7 %), vitamins intake (44.4 %), while 10.6 % believe opinion that no effective myopia control methods exist. **Conclusion.** Parents choose single vision glasses as the main optical intervention method. Near visual work significantly reduces physical activity in the children's daily routine. Parents' failure to comply with the medical advice is mostly due to lack of time. The most effective methods of myopia control are considered to be pharmacological treatment, device-assisted therapy and home visual gymnastics.

Keywords: myopia; epidemiology of myopia; compliance; myopia control; near visual work

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: the study was funded by "Human Health" Regional Public Organization.

For citation: Poskrebysheva Zh.N., Myagkov A.V. The issue of juvenile myopia from the parents' point of view. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 46-50 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-46-50>

Прогрессирующая близорукость — важнейшая проблема офтальмологии и здравоохранения в целом. По данным ВОЗ, миопия — одна из пяти ведущих причин слепоты и слабовидения в мире, а к 2050 г., по прогнозам, половина населения мира будет иметь близорукость [1]. Перед мировым офтальмологическим сообществом стоит задача профилактики развития этого заболевания с целью предупреждения осложнений, ассоциированных с миопией высокой степени.

На сегодняшний день контроль миопии подразумевает 2 основных направления: стабилизация прогрессирования миопии и профилактика ее возникновения. Первое направление активно развивается, и в арсенале офтальмологов присутствуют методы, которые хоть и не останавливают процесс прогрессирования миопии полностью, но имеют доказанную эффективность в его замедлении. К ним относятся оптические (ортокератологические, бифокальные мягкие контактные) линзы (МКЛ), специальные дизайны очковых линз и медикаментозные (низкие дозы атропина) методы.

Второе направление, подразумевающее профилактику развития миопии, имеет меньшую доказательную базу по сравнению с вышеуказанными методами. Среди отечественных работ стоит отметить статью Е.П. Тарутты и соавт. [2], в которой представлено теоретическое и клиническое обоснование применения оптических средств профилактики миопии. Так, для детей группы риска в возрасте 4–7 лет в качестве оптической стратегии профилактики миопии авторы рекомендуют постоянное ношение дефокусирующих плюсовых очков в бинокулярном формате или (в случае экзофории) — очков Refifocal-P. Отдельный интерес представляют исследования, подтверждающие влияние образа жизни ребенка на возникновение и развитие миопии. В частности, активное времяпрепровождение на свежем воздухе в светлое время суток многими авторами рассматривается как фактор профилактики возникновения миопии [3–5]. В масштабном метаанализе L. Deng, Y. Pang [5] показан протективный эффект пребывания на открытом воздухе в отношении прогрессирования миопии несмотря на то, что в среднем разница в изменении рефракции (0,13 дптр/год) и осевого удлинения (0,03 мм/год) была небольшой и клинически малозначимой. На сегодняшний день работы, посвященные этому вопросу, имеют некоторые недостатки, которые не позволяют сделать категоричные выводы, поэтому от будущих исследований офтальмологическое сообщество ждет соответствия следующим критериям: рандомизация, получение данных об аксиальной длине при помощи оптической биометрии, точная фиксация времени нахождения на открытом воздухе, а также времени работы на близком расстоянии, как фактора, отягчающего течение близорукости. Данный фактор является следующим предметом обсуждения.

В метаанализе Н. Huang и соавт. [6] рассмотрены статьи, в которых оценивалось влияние длительности и интенсивности работы на близком расстоянии на частоту, распространенность и прогрессирование миопии. Объектом наблюдения были дети в возрасте 6–18 лет в различных странах Азии и Европы. Хорошо известно, что на Востоке система образования значительно отличается от западной. В азиатских странах родители уделяют много внимания успеваемости детей и поощряют инициативу проводить больше времени за учебой и домашней работой. Напротив, родители в западных странах уделяют большее внимание физической культуре детей и поощряют активность на свежем воздухе. Это различие может частично объяснить более высокую распространенность миопии в азиатских странах [7–9]. I. Morgan, K. Rose [10] высказали предположение о том, что существует прямая связь между увеличением учебной нагрузки, в том числе временем обучения на внеклассных занятиях после школы, и распространенностью миопии. Оданной корреляции среди учеников начальной школы также сообщается исследователями из Сингапура [11]. Если работа на близких дистанциях (33 см) у детей, обучающихся дополнительно после школы, занимает более 4 ч 5 дней в неделю, то риск возникновения близорукости повышается на 120 %.

Вышеперечисленные факторы являются поведенческими и могут контролироваться родителями, потому их роль в профилактике развития близорукости у детей чрезвычайно важна. Для формирования комплаенса между врачом и пациентом (родителями) необходимо изучение следующих вопросов:

- с какой частотой родители детей с миопией обращаются к офтальмологу для проведения профилактического осмотра;
- какие методы лечения считают наиболее эффективными;
- каким образом оценивают и контролируют режим зрительного труда ребенка;
- какое время уделяют пребыванию на свежем воздухе и физической активности ребенка;
- насколько полноценно исполняют рекомендации офтальмолога.

ЦЕЛЬ работы — изучить отношение родителей детей с близорукостью к проблеме миопии и методам ее контроля.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

По инициативе Национального института миопии (АНО «НИМ») в рамках проспективного мультицентрового эпидемиологического наблюдательного исследования проведено анкетирование среди российских врачей-офталь-

мологов и их пациентов. В исследовании приняли участие 106 врачей из 53 регионов России и 2931 родитель детей с миопией, из них 31 анкета была исключена из исследования из-за допущенных ошибок в заполнении. Анкета пациента включала 16 вопросов.

Исследование проходило в период с 10.12.2019 по 02.10.2020. Рассылка анкет и их сбор проводились РОИ «Здоровье человека», анкеты были закодированы, и, следовательно, исследователи не имели доступа к информации о респондентах. Все респонденты были ознакомлены с условиями участия в данном исследовании, ими были подписано согласие на добровольное участие в исследовании и обработку персональных данных. Исследование было одобрено независимым междисциплинарным комитетом по этической экспертизе клинических исследований (20.12.2019).

Среди детей-респондентов был 1241 (42,8 %) мальчик и 1659 (57,2 %) девочек. Возраст мальчиков на момент заполнения анкеты составил в среднем $10,49 \pm 2,27$ года, девочек — $10,51 \pm 2,12$ года. Фиксировались антропометрические данные пациентов: средний рост составил $145,84 \pm 15,47$ и $144,46 \pm 14,41$ см у мальчиков и девочек соответственно, при весе $40,46 \pm 12,71$ кг у мальчиков и $38,48 \pm 11,70$ кг у девочек.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistic 23.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемиология миопии. В анамнезе близорукость была в 38 % случаев у обоих родителей, в 36 % случаев — у одного родителя, и 26 % родителей не имели каких-либо нарушений рефракции. Таким образом, среди большинства опрошенных родителей хотя бы у одного в анамнезе была близорукость. Это подтверждает важную роль наследственного фактора в развитии миопии [12].

Впервые близорукость у детей была выявлена на медосмотре в школе / детском саду — 6,5 %; в 64,7 % случаев родители самостоятельно заметили, что ребенок плохо видит, шурится, и обратились к врачу; случайно во время приема офтальмолога миопия была выявлена в 17 % случаев, а 11,8 % — во время профилактического визита к офтальмологу. В среднем манифестная миопия была диагностирована в возрасте $8,28 \pm 2,32$ года со средней степенью $-1,21 \pm 0,79$ дптр. На момент опроса близорукость у ребенка за последние 12 мес увеличилась в среднем на $1,09 \pm 0,37$ дптр и составляла $-2,30 \pm 1,44$ дптр.

Контроль миопии. Как правило, дети осматриваются офтальмологом дважды в год (54,1 %) или раз в год (27,1 %), ежеквартально наблюдаются 10,7 %, и 8,1 % посещает врача не каждый год. Как мы видим, большинство родителей ответственно относятся к профилактическим осмотрам, и минимум раз в год офтальмолога посещают почти 92 % опрошенных. Несмотря на это, в большинстве случаев впервые выявленная миопия диагностируется при обнаружении родителями признаков снижения остроты зрения у своих детей и всего лишь в 11,8 % случаев выявляется на профилактических визитах к офтальмологу, что говорит, вероятно, о низком качестве первичной диагностики.

Самым распространенным методом коррекции близорукости являются очки: обычными монофокальными очками пользуется 67,9 %, очками с перифокальными линзами — 16,3 %, бифокальными или прогрессивными очками — 3,4 %, и 1,6 % детей пользуются иным видом очков. МКЛ регулярно используют 11,5 % опрошенных, ортокератологические линзы — 5,8 %. Важно, что 13,8 % детей с миопией не используют никакой коррекции, возможно, причиной этого является достаточно высокая острота зрения — 0,8–0,9.

Некоторые пациенты одновременно пользуются и контактными линзами, и очками. Основное назначение средств коррекции (очки, контактные линзы, ночные линзы и пр.), по мнению родителей, заключается только в повышении остроты зрения — 43,7 %; 40,7 % думают, что они замедляют прогрессирование близорукости; 15,6 % уверены, что средства коррекции не влияют на течение близорукости.

Факторы риска. На учебу в школе дети ежедневно затрачивают $5,33 \pm 1,51$ ч, на выполнение домашних заданий — $2,72 \pm 1,59$ ч и $1,18 \pm 1,03$ ч тратят на дополнительные занятия. В среднем зрительная нагрузка составляет почти 10 ч в день, а вот прогулки на свежем воздухе в светлое время суток занимают у детей $2,12 \pm 1,39$ ч. Результаты опроса отражают явный дисбаланс в режиме зрительного труда и отдыха среди детей-респондентов. При этом, как упоминалось выше, именно увеличение пребывания в светлое время суток на открытом воздухе в сочетании с дозированной зрительной нагрузкой — основные меры профилактики возникновения миопии.

Нашими отечественными коллегами [13] выявлено, что у обучающихся первых классов обычных образовательных учреждений случаи миопии отмечаются существенно реже (1,4 %), чем у обучающихся в гимназиях и лицеях (7,5 %). Предполагается, что это связано с ранним дошкольным обучением этих детей чтению и письму, поскольку для поступления в первый класс таких образовательных учреждений существуют определенные требования к подготовке детей. Эти данные подтверждают влияние образования как аддитивного фактора распространенности близорукости [14, 15].

Несомненно, широкое внедрение компьютеров и других электронных устройств в образовательный процесс ребенка усугубляет и без того возросшую зрительную нагрузку вблизи. При этом подавляющее большинство (88,5 %) родителей согласны с утверждением, что электронные устройства (компьютеры, смартфоны, планшеты и пр.) способствуют развитию и прогрессированию близорукости, 3,3 % не верят в это, 8,2 % затрудняются ответить. Контролировать использование ребенком электронных устройств (компьютеров, смартфонов, планшетов и пр.) частично могут только 56,1 %, полностью могут контролировать 26,3 % и не могут контролировать 17,6 %. Из опроса видно, что родители так же, как и врачи-офтальмологи, заинтересованы в том, чтобы контролировать использование детьми цифровых устройств. Не менее важно объяснять родителям, что подход к обучению ребенка должен быть рациональным, позволяющим сохранить баланс между уровнем образования и здоровьем глаз.

Менеджмент миопии и логистика. Четверть опрошенных родителей (27,1 %) являются ответственными родителями и выполняют все рекомендации врача-офтальмолога на 100 %, на 75 % выполняют 44,2 % родителей, на 50 % — 22,1 %, на 25 % — 4,3 %, а 2,3 % вообще не придерживаются никаких рекомендаций. По мнению родителей, основной причиной неисполнения рекомендаций является нехватка времени — 45,1 %, сложность их выполнения — 7,3 % и высокая стоимость лечения — 8,5 %, другие причины (не знают, что мешает) — 39,1 %. Таким образом, трудности в исполнении рекомендаций связаны преимущественно с нехваткой времени. При этом финансовый фактор имеет второстепенное значение. А в результате анкетирования офтальмологов мы выяснили, что 74,5 % респондентов-врачей считают главной причиной отказа пациентов от предложенного лечения высокую стоимость назначенного метода. Это наглядно демонстрирует тот факт, что часто между врачом и пациентом отсутствует комплаенс.

Важность последнего подтверждается исследованием, проведенным еще в 1969 г. V. Francis и соавт. [16]. Они изучили 587 амбулаторных приемов с точки зрения формирования комплаенса в системе «врач — пациент» в детской больнице Лос-Анджелеса. Основная цель исследования заключалась в том, чтобы найти корреляцию между уровнем взаимопонимания медицинского работника с пациентом и приверженностью последних к лечению. Анализ показал, что 42,1 % опрошенных пациентов продемонстрировали высокий уровень комплаенса со своим лечащим врачом, 38,2 % — средний уровень, 11,4 % — низкий уровень, а 8,3 % пациентов после приема не была предложена никакая-либо терапия. Ключевыми факторами несоблюдения режима лечения стали: неудовлетворенность ожиданий пациента относительно качества оказываемой помощи, отсутствие теплоты в отношениях между врачом и пациентом, сложность исполнения лечебного режима в практическом отношении, неразъясненный пациенту диагноз. Напротив, уровень комплаентности значительно повышался, когда родители воспринимали заболевание своего ребенка серьезно, а также в тех случаях, когда доктор был с пациентом дружелюбным и проявлял эмпатию. Полученные нами данные показали, что повысить комплаентность между врачом и пациентом возможно также с помощью методов, способных сэкономить время, даже несмотря на их высокую стоимость.

Представляет также интерес мнение родителей об эффективности методов, контролируемых миопию. Наиболее результативными в отношении торможения прогрессирования миопии способами родители считают: регулярное (курсовое) закапывание глазных капель — 53,4 %, лечение на аппаратах (в том числе физиотерапия) — 59,6 %, домашние тренировки — 52,4 %, использование ночных (ортокератологических) линз — 13,7 %, использование дефокусных (бифокальных) МКЛ — 4,6 %, использование специальных очков — 22,7 %, прием витаминов — 44,4 %. Нет эффективных способов профилактики развития и прогрессирования близорукости — 10,6 %. При выборе метода контроля близорукости родители воспользовались советом офтальмолога в 86,9 %, друзей (родителей близоруких детей) — в 3,6 %, информацией из Интернета — 4,0 %, другое — 5,5 %.

Итак, аппаратное лечение, домашние тренировки, прием витаминов, а также медикаментозная терапия, по мнению родителей, наиболее эффективны для контроля миопии, в отличие от коррекции ортокератологическими и мягкими бифокальными линзами. В свою очередь, именно последние два из оптических методов имеют исследовательскую доказательную базу [17–36] и способны замедлять прогрессирование миопии в среднем на 40–60 %. Выбирая метод лечения, согласно опросу, родители руководствуются преимущественно советами своего врача-офтальмолога. Соответственно и мнение родителей об эффективности того или иного метода складывается на основе мнения специалистов. Таким образом, мы снова вернулись к важности темы комплаенса: доступная просветительская работа о существующих актуальных методах лечения имеет непосредственное влияние на полноценное исполнение лечебных рекомендаций нашими пациентами.

ВЫВОДЫ

1. Высокая зрительная нагрузка в школе вытесняет физическую активность из образа жизни большинства детей-респондентов, что в сочетании с отягощенной наследственностью является прогностически неблагоприятным признаком в отношении развития и прогрессирования миопии.

2. Чаще впервые выявленная миопия диагностируется при обнаружении признаков снижения

остроты зрения родителями и реже — на профилактических осмотрах.

3. Основным методом оптической коррекции, который выбирают родители, — это монофокальные очки.

4. Неисполнение родителями рекомендаций офтальмолога в основном связано с нехваткой времени.

5. Наиболее эффективными методами лечения миопии родители считают аппаратное лечение, домашние тренировки, прием витаминов и медикаментозную терапию. При этом мнение родителей об эффективности того или иного метода складывается на основе мнения специалистов, поэтому важно обратить внимание офтальмологов на такие методы контроля миопии, как ортокератология и бифокальные МКЛ, имеющие доказательную исследовательскую базу.

Литература/References

1. Parajasegaram R. VISION 2020 — the right to sight: from strategies to action. *Am. J. Ophthalmol.* 1999; 128 (3): 359–60.
2. Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Маркосян Г.А. и др. Стратегически ориентированная концепция оптической профилактики возникновения и прогрессирования миопии. *Российский офтальмологический журнал.* 2020; 13 (4): 7–16. [Tarutta E.P., Proskurina O.V., Markossian G.A., et al. A strategically oriented conception of optical prevention of myopia onset and progression. *Russian ophthalmological journal.* 2020; 13 (4): 7–16 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-7-16>
3. Wu P.C., Tsai C.L., Hu C.H., Yang Y.H. Effects of outdoor activities on myopia among rural school children in Taiwan. *Ophthalmic epidemiology.* 2010; 17 (5): 338–42. <https://doi.org/10.3109/09286586.2010.508347>
4. Yi J.H., Li R.R. [Influence of near-work and outdoor activities on myopia progression in school children]. *Chinese journal of contemporary pediatrics.* 2011; 13 (1): 32–5.
5. Deng L., Pang Y. Effect of outdoor activities in myopia control: meta-analysis of clinical studies. *Optometry and Vision Science.* 2019; 96 (4): 276–82. doi: 10.1097/OPX.0000000000001357
6. Huang H.M., Chang D.S., Wu P.C. The association between near work activities and myopia in children — a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10 (10): e0140419. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140419>
7. Chen H. Parents' attitudes and expectations regarding science education: comparisons among American, Chinese-American, and Chinese families. *Adolescence.* 2001; 36 (142): 305–13.
8. Qin D.B., Chang T.F., Han E.J., Chee G. Conflicts and communication between high-achieving Chinese American adolescents and their parents. *New Dir Child. Adolesc. Dev.* Spring. 2012; (135): 35–57. doi: 10.1002/cd.20003
9. Saw A., Berenbaum H., Okazaki S. Influences of personal standards and perceived parental expectations on worry for Asian American and White American college students. *Anxiety Stress Coping.* 2013; 26 (2): 187–202. doi: 10.1080/10615806.2012.668536
10. Morgan I.G., Rose K.A. Myopia and international educational performance. *Ophthalmic Physiol. Opt.* 2013; 33 (3): 329–38. doi: 10.1111/opo.12040
11. Saw S.M., Wu H.M., Seet B., et al. Academic achievement, close up work parameters, and myopia in Singapore military conscripts. *Br. J. Ophthalmol.* 2001; 85 (7): 855–60. doi: 10.1136/bjo.85.7.855
12. Аветисов Э.С. Близорукость. Москва: Медицина; 2002. [Avetisov E.S. Myopia. Moscow: Meditsina; 2002 (in Russian)].
13. Проскурина О.В., Маркова Е.Ю., Бржешский В.В. и др. Распространенность миопии у школьников некоторых регионов России. *Офтальмология.* 2018; 15 (3): 348–53. [Proskurina O.V., Markova E.Yu., Brzheshkij V.V., et al. 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>
14. Kempen J.H., Mitchell P., Lee K.E. The prevalence of refractive errors among adults in the United States, Western Europe, and Australia. *Arch. Ophthalmol.* 2004; 122 (4): 495–505. doi: 10.1001/archophth.122.4.495
15. Маркова Е.Ю., Пронько Н.А., Безмельницкая Л.Ю., Аминуллова Л.В., Венедиктова Л.В. К вопросу о школьной близорукости. *Офтальмология.* 2018; 15 (1): 87–91. [Markova E.Yu., Pron'ko N.A., Bezmelnitsyna L.Yu., Aminullova L.V., Venediktova L.V. To the question of school myopia. *Ophthalmology in Russia.* 2018; 15 (1): 87–91 (in Russian)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-1-87-91>
16. Francis V., Korsch B.M., Morris M.J. Gaps in doctor-patient communication: Patients' response to medical advice. *N. Engl. J. Med.* 1969; 280 (10): 535–40. doi: 10.1056/NEJM196903062801004
17. Charm J., Cho P. High myopia-partial reduction ortho-k: a 2-year randomized study. *Optom. Vis. Sci.* 2013; 90 (6): 530–9. doi: 10.1097/OPX.0b013e318293657d

18. *Chen C., Cheung S.W., Cho P.* Myopia control using toric orthokeratology (TO-SEE study). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (10): 6510–7. doi: 10.1167/iov.13-12527
19. *Cho P., Cheung S.W.* Retardation of myopia in orthokeratology (ROMIO) study: a 2-Year randomized clinical trial. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53 (11): 7077–85. doi: 10.1167/iov.12-10565
20. *Cho P., Cheung S.W., Edwards M.* The longitudinal orthokeratology research in children (LORIC) in Hong Kong: a pilot study on refractive changes and myopic control. *Curr Eye Res.* 2005; 30 (1): 71–80. doi: 10.1080/02713680590907256
21. *Тарутта Е.П., Вержанская Т.Ю.* Эффективность ортокератологической коррекции в сочетании с инстилляциями сверхмалых концентраций атропина при прогрессирующей миопии. *The EYE ГЛАЗ.* 2019; 21 (2): 22–30. [Tarutta E.P., Verzhanskaya T.Yu. Efficacy of myopia control by combination of orthokeratology and instillation of low-concentration atropine. *The EYE GLAZ.* 2019; 21(2): 22–30 (in Russian)]. <https://doi.org/10.33791/2222-4408-2019-2-22-30>
22. *Нагорский П.Г., Кухтенко Н.А., Милюхина В.В.* Ортокератологические линзы и контроль прогрессирования миопии. *The EYE ГЛАЗ.* 2019; 21 (2): 13–20. [Nagorsky P.G., Kikhtenko N.A., Milyukhina V.V. Orthokeratology lenses and myopia control. *The EYE GLAZ.* 2019; 21(2): 13–20 (in Russian)]. <https://doi.org/10.33791/2222-4408-2019-2-13-20>
23. *Santodomingo-Rubido J., Villa-Collar C., Gilmartin B., Guti rrez-Ortega R.* Myopia control with orthokeratology contact lenses in Spain (MCOS): refractive and biometric changes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53 (8): 5060–65. doi: 10.1167/iov.11-8005
24. *Walline J.J., Jones L.A., Sinnott L.T.* Corneal reshaping and myopia progression. *Br. J. Ophthalmol.* 2009; 93 (9): 1181–5. doi: 10.1136/bjo.2008.151365
25. *Hiraoka T., Kakita T., Okamoto F., Takahashi H., Oshika T.* Long-term effect of overnight orthokeratology on axial length elongation in childhood myopia: a 5-year follow-up study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53 (7): 3913–9. doi: 10.1167/iov.11-8453
26. *Kakita T., Hiraoka T., Oshika T.* Influence of overnight orthokeratology on axial elongation in childhood myopia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (5): 2170–4. doi: 10.1167/iov.10-5485
27. *Swarbrick H.A., Alharbi A., Watt K., Lum E., Kang P.* Myopia control during orthokeratology lens wear in children using a novel study design. *Ophthalmology* 2015; 122 (3): 620–30. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.09.028
28. *Lam C.S., Tang W.C., Tse D.Y., Tang Y.Y., To C.H.* Defocus incorporated soft contact (DISC) lens slows myopia progression in Hong Kong Chinese schoolchildren: a 2-year randomised clinical trial. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 98 (1): 40–5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-303914
29. *Anstice N.S., Phillips J.R.* Effect of dual-focus soft contact lens wear on axial myopia progression in children. *Ophthalmology.* 2011; 118 (6): 1152–61. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.10.035
30. *Walline J.J., Greiner K.L., McVey M.E., Jones-Jordan L.A.* Multifocal contact lens myopia control. *Optom. Vis. Sci.* 2013; 90 (11): 1207–14. doi: 10.1097/OPX.0000000000000036
31. *Sankaridurg P., Holden B., Smith E., et al.* Decrease in rate of myopia progression with a contact lens designed to reduce relative peripheral hyperopia: one-year results. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (130): 9362–7. doi: 10.1167/iov.11-7260
32. *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
33. *Li S.M., Kang M.T., Wu S.S., et al.* Studies using concentric ring bifocal and peripheral add multifocal contact lenses to slow myopia progression in school aged children: a meta-analysis. *Ophthalmic Physiol. Opt.* 2017; 37 (1): 51–9. doi: 10.1111/opo.12332
34. *Cheng X., Xu J., Chehab K., Exford J., Brennan N.* Soft contact lenses with positive spherical aberration for myopia control. *Optom. Vis. Sci.* 2016; 93 (4): 353–66. doi: 10.1097/OPX.0000000000000773
35. *Аветисов С.Э., Мягков А.В., Егорова А.В., Поскребышева Ж.Н., Жабина О.А.* Результаты двухлетнего клинического исследования контроля миопии с помощью бифокальных дефокусных мягких контактных линз. *Вестник офтальмологии.* 2021; 137 (3): 5–12. [Avetisov S.E., Myagkov A.V., Egorova A.V., Poskrebysheva Z.N., Zhabina O.A. Results of a two-year clinical study of myopia control with bifocal defocus-inducing soft contact lenses. *Vestnik oftal'mologii.* 2021; 137 (3): 5–12 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma20211370315>
36. *Слышалова Н.Н., Хватова Н.В.* Наш опыт применения бифокальных мягких контактных линз у детей с прогрессирующей близорукостью. *The EYE ГЛАЗ.* 2021; 23 (2): 19–26. [Slyshalova N.N., Khvatova N.V. Our experience of using soft bifocal contact lenses in children with progressive myopia. *The EYE GLAZ.* 2021; 23 (2): 19–26 (in Russian)]. <https://doi.org/10.33791/2222-4408-2021-2-19-26>

Вклад авторов в работу: Ж.Н. Поскребышева — обзор литературы, анализ и интерпретация полученных данных, написание статьи; А.В. Мягков — идея и разработка дизайна исследования, финальное редактирование статьи.

Authors' contributions: Z.N. Poskrebysheva — literature review, analysis and interpretation of the data obtained, writing of the article; A.V. Myagkov — idea and design of the study, final editing of the article.

Поступила: 20.08.2021. Переработана: 06.09.2021. Принята к печати: 08.09.2021
Originally received: 20.08.2021. Final revision: 06.09.2021. Accepted: 08.09.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

АНО «Национальный институт миопии», ул. Михалковская, д. 63Б, стр. 2, Москва, 125438, Россия

Жанна Николаевна Поскребышева — врач-офтальмолог, научный сотрудник отдела ортокератологии и контроля миопии
Александр Владимирович Мягков — д-р мед. наук, профессор, директор

Для контактов: Жанна Николаевна Поскребышева,
j.poskrebysheva@ramoo.ru

National Myopia Institute, 63B, bld. 4, Mikhalkovskaya Str., Moscow, 125438, Russia

Zanna N. Poskrebysheva — ophthalmologist, researcher of the department of orthokeratology and myopia control
Alexander V. Myagkov — Dr. of Med. Sci., professor, director

Contact information: Zhanna N. Poskrebysheva,
j.poskrebysheva@ramoo.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-51-57>

Морфометрические параметры диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки при врожденной патологии у детей

Т.В. Судовская , Л.В. Коголева

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

Цель работы — изучить характер изменений морфометрических параметров диска зрительного нерва (ДЗН) при его врожденной патологии у детей. **Материал и методы.** Обследовано 45 детей в возрасте 5–17 лет (медианный возраст — 9,5 года) с врожденной патологией зрительного нерва: с друзами ДЗН — 15 глаз, миелиновыми волокнами — 10, колободой ДЗН — 10, гипоплазией ДЗН — 10 глаз. В контрольную группу вошло 15 здоровых детей (15 глаз) той же возрастной группы. Морфометрические параметры ДЗН: площадь диска, площадь и объем нейроретинального пояса (НРП), толщину слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) перипапиллярной зоны — определяли с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) (SOCT Corneal HR). **Результаты.** Выявлены статистически достоверные изменения морфометрических показателей ДЗН по сравнению с нормой и их специфичность для каждого вида врожденной патологии. У детей с друзами ДЗН отмечено увеличение площади ДЗН, площади и объема НРП, увеличение толщины СНВС. При миелиновых волокнах ДЗН также отмечено увеличение площади ДЗН, площади и объема НРП и только в 50% случаев — увеличение толщины СНВС. У всех детей с колободой ДЗН определялось достоверное увеличение площади ДЗН, уменьшение площади и объема НРП, недостоверное увеличение толщины СНВС. **Заключение.** Выявленные при помощи ОКТ характерные для каждой патологии (миелиновые волокна, друзы, колобома, гипоплазия) морфометрические особенности ДЗН позволяют прогнозировать развитие клинко-функциональных нарушений у детей с врожденными аномалиями развития зрительного нерва.

Ключевые слова: морфометрические параметры диска зрительного нерва; перипапиллярная сетчатка; оптическая когерентная томография; миелиновые волокна; друзы; колобома; гипоплазия диска зрительного нерва

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Судовская Т.В., Коголева Л.В. Морфометрические параметры диска зрительного нерва и перипапиллярной сетчатки при врожденной патологии у детей. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 51-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-51-57>

Morphometric parameters of the optic disc and peripapillary retina in children in cases of congenital pathology

Tatiana V. Sudovskaya , Ludmila V. Kogoleva

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

Purpose: to study the nature of changes in morphological parameters of the children's optic disc and peripapillary retina in cases of congenital pathology. **Material and methods.** 45 children aged 5–17 (the median age was 9.5 years) with congenital pathology of the optic disc (optic disc drusen — 15 eyes, myelinated nerve fibers — 10, optic disc coloboma — 10 and hypoplasia — 10 eyes) were tested for

morphological parameters of the optic disc — the disc area, the area and volume of the neuroretinal rim and the thickness of retinal nerve fiber layer (RNFL) — using optical coherence tomography (OCT, SOCT Copernicus HR). The control group included 15 healthy children (15 eyes) of the same age group. **Results.** The analysis of the mean values of morphometric parameters of the optic disc and peripapillary retina revealed statistically significant changes of morphometric indicators of the optic disc compared to the norm and their specificity for each type of congenital pathology were identified. Children with optic disc drusen showed an increased optic disc area, increased area and volume of the neuroretinal rim, and thicker RNFL. In cases of myelinated nerve fibers, the area of the optic disc and the area and volume of the neuroretinal rim were increased, too; however, the increased thickness of RNFL was observed in only half of the cases. All children with optic disc coloboma showed a reliable increase of optic disc area, reliable drop in neuroretinal rim area and volume, and statistically insignificant increase of RNFL thickness. **Conclusion.** Morphometric features of the optic disc revealed for individual pathologies (myelinated fibers, drusen, coloboma, hypoplasia) revealed by OCT allow one to predict the development of clinical and functional disturbances in children with congenital optic nerve abnormalities.

Keywords: morphometric parameters of the optic disc; peripapillary retina; optical coherence tomography; optic disc drusen; myelinated nerve fibers; drusen; optic disc coloboma; optic disc hypoplasia

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: Sudovskaya T.V., Kogoleva L.V. Morphometric parameters of the optic disc and peripapillary retina in children in cases of congenital pathology. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 51-7 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-51-57>

Размер, форма и положение диска зрительного нерва (ДЗН) очень вариабельны даже у здоровых детей. Размер ДЗН при рождении составляет 75%, а к первому году жизни достигает 95% от размера ДЗН взрослого человека. При врожденных аномалиях зрительного нерва морфометрические показатели ДЗН могут существенно отклоняться от нормы, что затрудняет диагностику и определение тактики ведения пациентов. В настоящее время для оценки состояния ДЗН используется широкий арсенал современных методов диагностики и визуализации, среди которых одним из наиболее информативных считается оптическая когерентная томография (ОКТ) [1, 2].

Наиболее часто в клинической практике встречаются такие врожденные аномалии зрительного нерва, как миелиновые волокна, друзы ДЗН, колобома, гипоплазия ДЗН и др.

В норме миелинизация нервных волокон зрительного нерва заканчивается на уровне решетчатой пластинки, у 1% пациентов миелиновые волокна располагаются в пределах сетчатки, причем в 17–20% случаев — на обоих глазах [2]. Чаще они локализируются в перипапиллярной зоне или на ДЗН, но могут располагаться и на периферии глазного дна. Офтальмоскопически имеют полосчатый

вид, по цвету — беловато-желтые. Зрительные функции, как правило, не страдают, но часто развивается миопия (рис. 1) [1–5].

Друзы ДЗН (гиалиновые тельца) образованы гиалиноподобными кальцифицированными отложениями в толще ДЗН и локализируются чаще впереди решетчатой пластинки [3, 4]. Друзы встречаются у 0,34% пациентов, в 2/3 случаев они двусторонние [2]. Чаще друзы располагаются по периферии ДЗН, но бывают и в его центре, выглядят как очажки беловато-желтого цвета. Окружая диск, они обычно не выходят за его пределы более чем на половину диаметра ДЗН (рис. 2). Зрительные функции не снижены или снижены незначительно, однако в литературе описаны редкие осложнения, в частности юкстапапиллярная хориоидальная неоваскуляризация с отеком ДЗН [2, 4–6].

Колобома ДЗН включает обширный дефект диска и перипапиллярной зоны, нередко сочетается с колобомой сосудистой оболочки (рис. 3). Колобома может быть одно- или двусторонней, площадь ДЗН значительно увеличена. Зрительные функции резко снижены, в поле зрения определяются дефекты. При колобоме встречается миопический астигматизм, отслойка сетчатки [2, 4, 5, 7, 8].

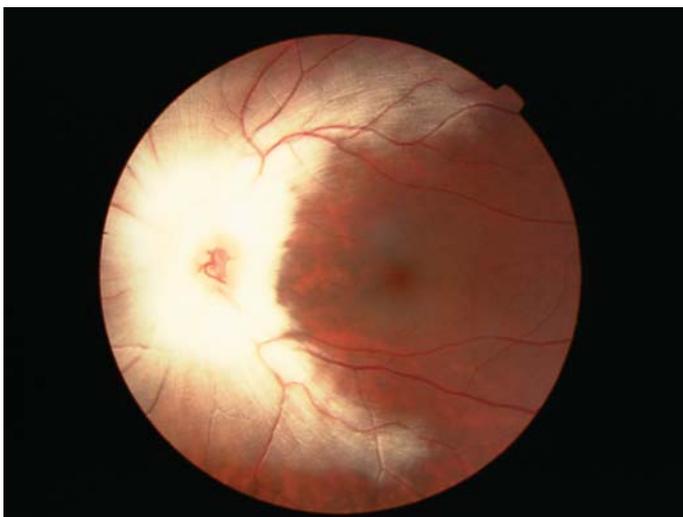


Рис. 1. Миелиновые волокна диска зрительного нерва
Fig. 1. Optic disc Myelin fibers



Рис. 2. Друзы диска зрительного нерва
Fig. 2. Optic disc drusen

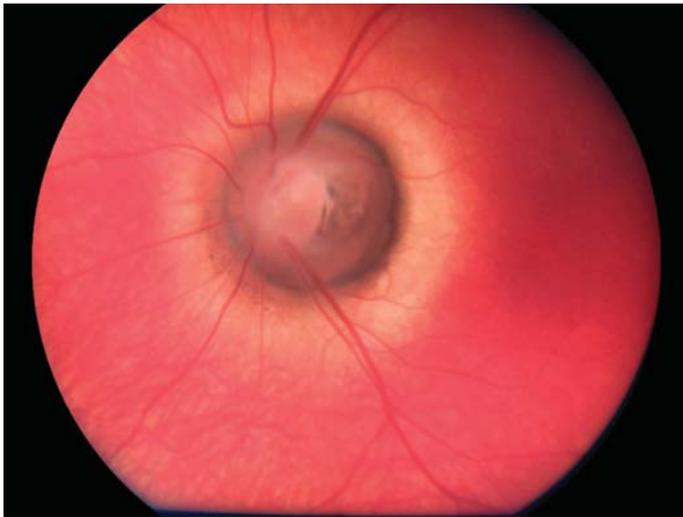


Рис. 3. Колобома зрительного нерва
Fig. 3. Optic disc coloboma



Рис. 4. Гипоплазия диска зрительного нерва
Fig. 4. Optic disc hypoplasia

Гипоплазия зрительного нерва — часто встречающаяся врожденная полиэтиологическая не прогрессирующая аномалия, обусловленная уменьшением аксонов зрительного нерва при нормальном развитии опорной ткани. Гипоплазия зрительного нерва может быть как одно-, так и двусторонней (в 60% случаев), степень ее выраженности варьирует. Офтальмоскопически аномалия часто проявляется симптомом «двойного кольца», что связано с заполнением пигментным эпителием сетчатки пространства между краем ДЗН и склеральным каналом, имеющим нормальные размеры. Визус может быть нормальным или очень низким, он не коррелирует с размером ДЗН. При односторонней или асимметричной гипоплазии отмечается девиация глаза. Гипоплазии ДЗН нередко сопутствуют аметропии, другие аномалии развития глаза, врожденная патология центральной нервной системы или эндокринной системы (рис. 4) [2, 4, 9, 10].

Перечисленные врожденные аномалии развития ДЗН у детей встречаются крайне редко. В доступной литературе имеются лишь единичные описания этой патологии, а данные о морфометрических параметрах ДЗН у детей в норме и при врожденной патологии весьма немногочисленны и разрозненны.

ЦЕЛЬ работы — изучить особенности морфометрических параметров ДЗН при его врожденной патологии у детей: миелиновых волокнах, друзах, колобоме и гипоплазии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для изучения морфометрических параметров ДЗН обследовано 45 детей с врожденной патологией зрительного нерва (45 глаз) в возрасте от 5 до 17 лет (в среднем 9,5 года), в том числе с друзами ДЗН — 15 (33,3%) глаз, миелиновыми волокнами — 10 (22,2%), колобомой ДЗН — 10 (22,2%) и гипоплазией ДЗН — 10 (22,2%) глаз (рис. 1–4). Врожденная патология у всех детей была односторонней. Контрольную группу составили 15 здоровых детей (15 глаз) той же возрастной группы.

Острота зрения на глазах с друзами ДЗН была достаточно высокая: $0,80 \pm 0,02$; на глазах с миелиновыми волокнами — $0,50 \pm 0,01$; при колобоме и гипоплазии ДЗН острота зрения была низкой и составила $0,10 \pm 0,03$ и $0,02 \pm 0,01$ соответственно.

Детям проведено комплексное офтальмологическое обследование, включающее спектральную ОКТ высокого

разрешения (SOCT Copernicus HR) для изучения морфометрических параметров ДЗН. Согласно протоколу, оценивали следующие параметры: площадь ДЗН, площадь и объем нейроретинального пояса (НРП), а также толщину слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) перипапиллярной зоны. Для фоторегистрации изменений глазного дна использовали Smartscope M 5.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинически значимыми для оценки характера поражения зрительного нерва оказались размер и площадь ДЗН, площадь и объем НРП, толщина СНВС.

У всех 15 детей с друзами ДЗН выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$) по сравнению с контролем увеличение площади ДЗН — до $3,48 \pm 0,22 \text{ мм}^2$ (в контроле $1,73 \pm 0,06 \text{ мм}^2$), площади НРП — до $3,35 \pm 0,18 \text{ мм}^2$ (в контроле $1,34 \pm 0,08 \text{ мм}^2$), объема НРП — до $1,75 \pm 0,16 \text{ мм}^3$ (в контроле $0,34 \pm 0,05 \text{ мм}^3$), увеличение толщины СНВС до $205,13 \pm 19,37 \text{ мкм}$ (в контроле $116,85 \pm 4,03 \text{ мкм}$) (таблица, рис. 5).

Во всех случаях у детей с миелиновыми волокнами ДЗН также определялось статистически достоверное ($p < 0,05$) увеличение площади ДЗН — до $4,56 \pm 0,47 \text{ мм}^2$ (в контроле $1,73 \pm 0,06 \text{ мм}^2$), площади НРП — до $4,27 \pm 0,41 \text{ мм}^2$ (в контроле $1,34 \pm 0,08 \text{ мм}^2$), объема НРП — до $1,66 \pm 0,14 \text{ мм}^3$ (в контроле $0,34 \pm 0,05 \text{ мм}^3$), в 50% случаев — увеличение СНВС до $227,63 \pm 20,14 \text{ мкм}$ (в контроле $116,85 \pm 4,03 \text{ мкм}$) (рис. 6).

При колобоме ДЗН выявили достоверное увеличение площади ДЗН — до $3,24 \pm 0,28 \text{ мм}^2$, уменьшение площади НРП — до $0,91 \pm 0,23 \text{ мм}^2$, уменьшение объема НРП — до $0,15 \pm 0,03 \text{ мм}^3$ ($p < 0,05$) и недостоверное увеличение СНВС — до $127,11 \pm 4,79 \text{ мкм}$ ($p > 0,05$). Полученные данные свидетельствуют об атрофии структур зрительного нерва различной степени выраженности (рис. 7).

При гипоплазии ДЗН во всех случаях определялось статистически достоверное по сравнению с контролем уменьшение площади ДЗН — до $1,11 \pm 0,04 \text{ мм}^2$, площади НРП — до $0,85 \pm 0,09 \text{ мм}^2$, уменьшение объема НРП — до $0,19 \pm 0,03 \text{ мм}^3$ ($p < 0,05$), а также уменьшение СНВС — до $112,25 \pm 5,81 \text{ мкм}$ ($p > 0,05$), что говорит о врожденном недоразвитии структур ДЗН (рис. 8).

Наиболее клинически значимыми показателями атрофии структур зрительного нерва и сетчатки при гипоплазии

Таблица. Средние значения морфометрических параметров ДЗН при его врожденной патологии у детей
Table. Average values of the ONH morphometric parameters in its congenital pathology in children

Врожденная патология Congenital pathology	Морфометрические параметры ДЗН Optic disc morphometric parameters			
	площадь ДЗН, мм ² optic disc square, mm ²	площадь НРП, мм ² NRR square, mm ²	объем НРП, мм ³ NRR volume, mm ³	толщина СНВС, мкм RNFL thickness, μm
Друзы ДЗН Optic disc druses n = 15	3,48 ± 0,22*	3,35 ± 0,18*	1,75 ± 0,16*	205,13 ± 19,37*
Миелиновые волокна Myelin fibers n = 10	4,56 ± 0,47*	4,27 ± 0,41*	1,66 ± 0,14*	227,63 ± 20,14*
Колобома ДЗН Optic disc coloboma n = 10	3,24 ± 0,28*	0,91 ± 0,23*	0,15 ± 0,03*	127,11 ± 4,79
Гипоплазия ДЗН Optic disc hypoplasia n = 10	1,11 ± 0,04*	0,85 ± 0,09*	0,19 ± 0,03*	112,25 ± 5,81
Контрольная группа Control group n = 15	1,73 ± 0,06	1,34 ± 0,08	0,34 ± 0,05	116,85 ± 4,03

Примечание. ДЗН — диск зрительного нерва, НРП — нейроретинальный поясок, СНВС — слой нервных волокон сетчатки перипапиллярной зоны, * — различия достоверны относительно показателей в группе контроля, p < 0,05; n — количество глаз.
Note. NRR — neuroretinal rim, RNFL — peripapillary retinal nerve fiber layer, * — the differences are significant relative to the indicators in the control group, p < 0.05; n — number of eyes.

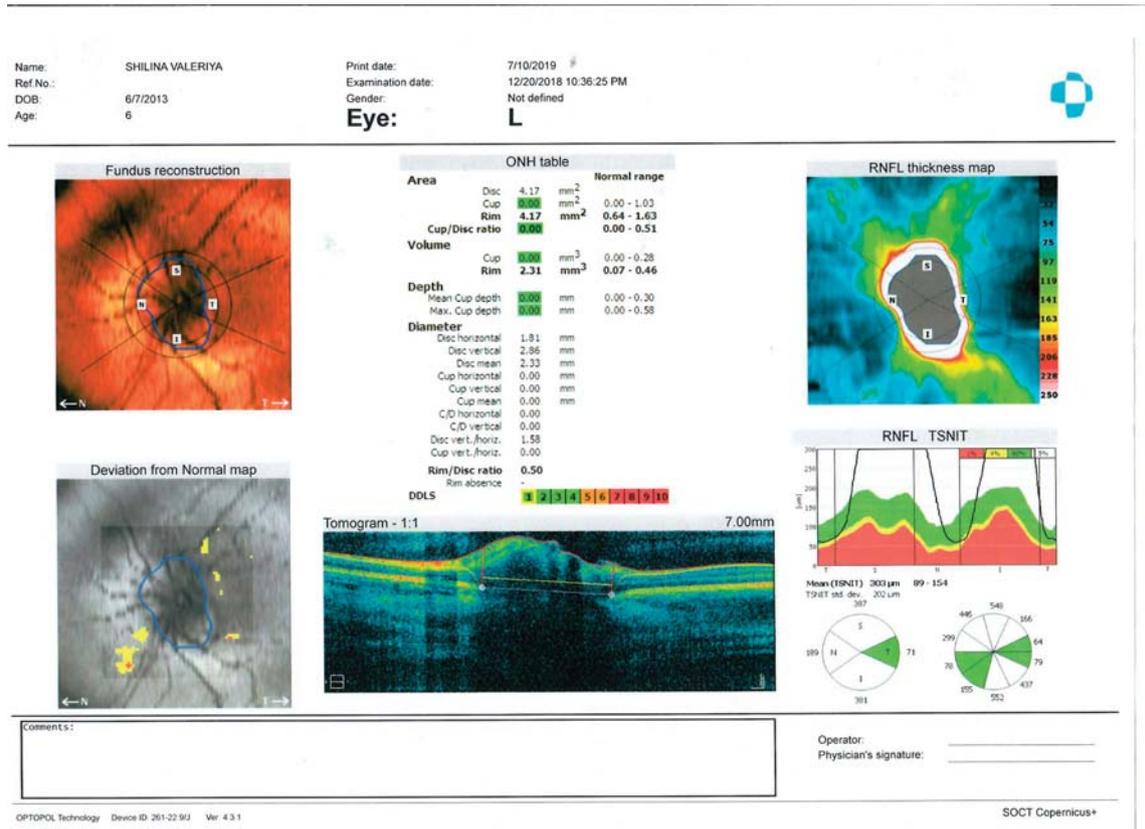


Рис. 5. Спектральная оптическая когерентная томография при друзах ДЗН
Fig. 5. Spectral optical coherence tomography: optic disc druses

ДЗН оказались площадь и объем НРП, а также толщина перипапиллярного СНВС. На глазах с выраженной гипоплазией ДЗН выявлено значительное истончение НРП — резкое уменьшение его площади и объема. В трехмерном изображении ДЗН был представлен лишь тонким кольцом (рис. 4). Отмечена зависимость параметров ДЗН от степени

гипоплазии: чем она больше, тем более выражены изменения морфометрических показателей ДЗН.

ВЫВОДЫ

1. Измерения морфометрических параметров ДЗН при его врожденной патологии у детей с использованием

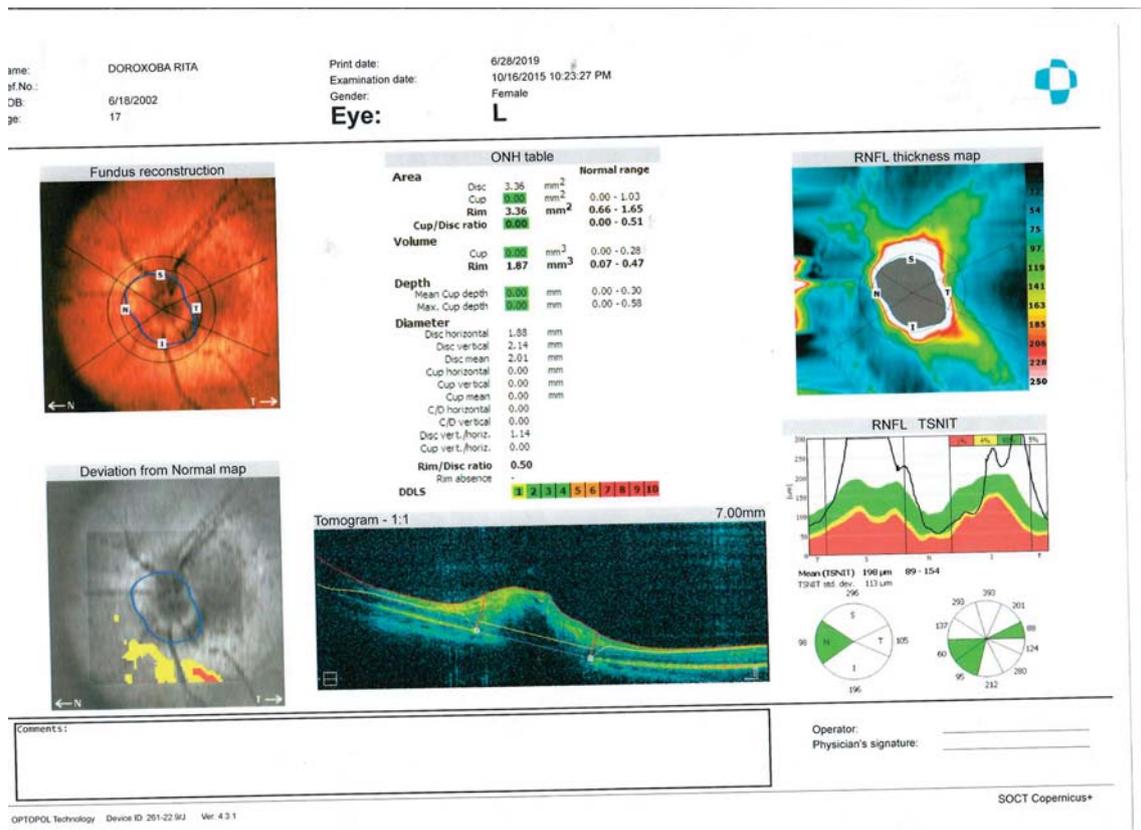


Рис. 6. Спектральная оптическая когерентная томография при миелиновых волокнах ДЗН
Fig. 6. Spectral optical coherence tomography: optic disc myelin fibers

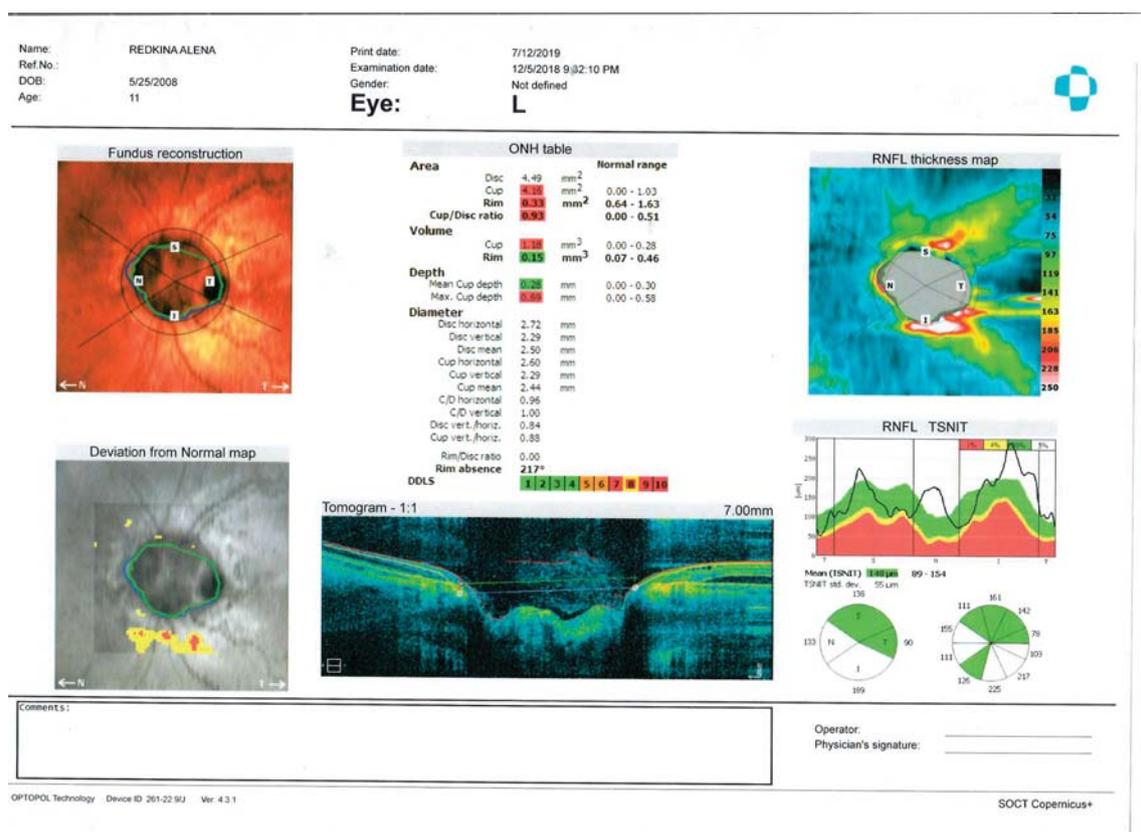


Рис. 7. Спектральная оптическая когерентная томография при колобоме ДЗН
Fig. 7. Spectral optical coherence tomography: optic disc coloboma

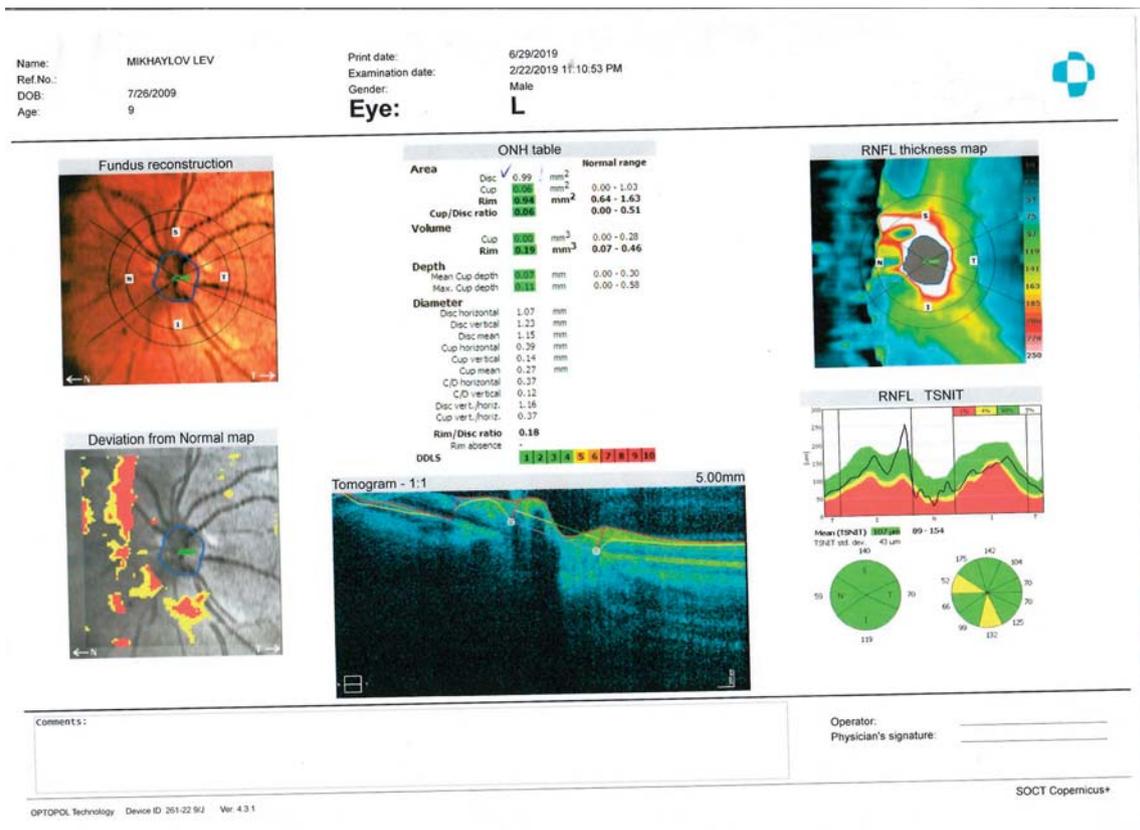


Рис. 8. Спектральная оптическая когерентная томография при гипоплазии ДЗН
Fig. 8. Spectral optical coherence tomography: optic disc hypoplasia

спектральной ОКТ высокого разрешения показали, что при друзах ДЗН и миелиновых волокнах отмечается достоверное увеличение площади ДЗН, площади и объема НРП, а также средней толщины СНВС в перипапиллярной зоне.

2. У детей с колобомой ДЗН выявлено увеличение площади ДЗН и, в отличие от друз, уменьшение площади и объема НРП, что свидетельствует об атрофии структур зрительного нерва различной степени выраженности.

3. При гипоплазии ДЗН отмечено достоверное уменьшение всех исследованных морфометрических показателей: площади ДЗН, площади и объема НРП, средней толщины СНВС, что говорит о врожденном недоразвитии структур ДЗН. Отмечена взаимосвязь параметров ДЗН со степенью гипоплазии.

4. С целью прогнозирования зрительных функций у детей с врожденными аномалиями развития ДЗН: миелиновыми волокнами, друзами, колобомой, гипоплазией зрительного нерва — целесообразно проведение спектральной ОКТ высокого разрешения.

5. Выявленные при помощи ОКТ характерные для каждой патологии (миелиновые волокна, друзы, колобома, гипоплазия) морфометрические особенности ДЗН позволяют прогнозировать развитие клиничко-функциональных нарушений у детей с врожденными аномалиями развития.

Литература/References

1. Качнельсон Л.А., Лысенко В.С., Балишанская Т.И. Клинический атлас патологии глазного дна. Москва: GEOTAR-Media; 2008. [Katsnel'son L.A.,

Lysenko V.S., Balishanskaya T.I. Clinical atlas of eye fundus pathology. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (in Russian)].

2. Тејлор Д., Хојт К. Детская офтальмология. Санкт-Петербург: Невский диалект; 2002. [Tejlor D., Hojt K. Pediatric ophthalmology. Sankt Petersburg: Nevskij dialekt; 2002 (in Russian)].
3. Hertle R.W., Schaffer D.B., Foster J.A. Pediatric eye disease, color atlas and synopsis; McGRAW-HILL; 2002.
4. Al-Mohtaseb Z., Foroozan R. Congenital optic disc anomalies. Int Ophthalmol Clin. 2012 Summer; 52 (3): 1–16, xi. doi: 10.1097/IIO.0b013e31825a1166
5. Lorenz B., Borruat F.-X. Pediatric Ophthalmology, Neuro-Ophthalmology, Genetics. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag; 2008.
6. Gili P., Flores-Rodriguez P., Martin-Rios M.D., Carrasco Font C. Anatomical and functional impairment of the nerve fiber layer in patients with optic nerve head drusen. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2013 Oct; 251 (10): 2421–8. doi: 10.1007/s00417-013-2438-9
7. Chang S., Gregory-Roberts E., Chen R. Retinal detachment associated with optic disc colobomas and morning glory syndrome. Eye. 2012; 26: 494–500. https://doi.org/10.1038/eye.2011.354
8. Симакова И.Л., Кириллов Ю.А., Сосновский С.Р. и др. Сочетание врожденной патологии зрительного нерва и колобомы сосудистой оболочки в парных глазах. Офтальмологические ведомости. 2017; 10 (3): 85–90. [Simakova I.L., Kirillov Yu.A., Sosnovskiy S.R., et al. Combination of congenital abnormalities of the optic nerve colobomas of the choroid in fellow eyes. Oftal'mologicheskie vedomosti. 2017; 10 (3): 85–90 (in Russian)].
9. Chatziralli I., Theodosiadis P., Theodosiadis G.P. Optic disk pit maculopathy: current management strategies. Clinical Ophthalmology. 2018; 12: 1417–22. https://doi.org/10.2147/OPTh.S153711
10. Мосин И.М., Смирнов В.Ф., Ярославцев Е.В. и др. Гипоплазия зрительного нерва у детей раннего возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008; 4: 66–72. [Mosin I.M., Smirnov V.F., Yaroslavtsev E.V., et al. Optic nerve hypoplasia in young children. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2008; 4: 66–72 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: Т.В. Судовская — дизайн и концепция исследования, сбор и анализ клинических данных, написание статьи; Л.В. Коголева — концепция и дизайн исследования, сбор и анализ клинических данных, научное редактирование и финальная подготовка статьи к публикации.

Authors' contribution: T.V. Sudovskaya — concept and design of the study, clinical data collection and analysis, writing of the article; L.V. Kogoleva — concept and design of the study, clinical data collection and analysis, editing and final approval of the article for publication.

Поступила: 14.10.2020. Переработана: 24.11.2020. Принята к печати: 26.11.2020
Originally received: 14.10.2020. Final revision: 24.11.2020. Accepted: 26.11.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Татьяна Викторовна Судовская — д-р мед. наук, врач-офтальмолог детского консультативно-поликлинического отделения, ORCID 0000-0001-8878-4425

Людмила Викторовна Коголева — д-р мед. наук, руководитель детского консультативно-поликлинического отделения, ORCID 0000-0002-2768-0443

Для контактов: Татьяна Викторовна Судовская,
sudovskaya_tv@mail.ru

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

Tatiana V. Sudovskaya — Dr. of Med. Sci., ophthalmologist of the childrens consultative and outpatient department, ORCID 0000-0001-8878-4425

Ludmila V. Kogoleva — Dr. of Med. Sci., head of the childrens consultative and outpatient department, ORCID 0000-0002-2768-0443

Contact information: Tatiana V. Sudovskaya,
sudovskaya_tv@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-58-63>

Влияние коррекции кератоконуса склеральными контактными линзами на параметры волнового фронта и аккомодации

Е.П. Тарутта, А.Т. Ханджян, Н.А. Тарасова, С.Г. Арутюнян, О.В. Гурьянова✉, А.В. Иванова

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

Цель работы — оценить изменения волнового фронта и аккомодации у пациентов с кератоконусом (КК) различных стадий на фоне коррекции склеральными контактными линзами (СКЛ). **Материал и методы.** Обследовано 20 пациентов (39 глаз) в возрасте 18–37 лет с КК различных стадий, носящих СКЛ OneFit и OneFitMed. Всем пациентам определяли рефракцию до и после циклоплегии, остроту зрения без коррекции и с оптимальной коррекцией, запасы относительной аккомодации (ЗОА), бинокулярный (БАО) и монокулярный (МАО) аккомодационный ответ (Grand Seiko Binocular Open Field Autorefractometer WR-5100K, Япония) в полной очковой коррекции и в СКЛ. У 17 пациентов (34 глаза) исследовали роговичные aberrации (абберометр OPD Scan III, Nidek) без коррекции и в СКЛ. **Результаты.** У пациентов с КК манифестная рефракция по сферэквиваленту составила в среднем $-5,26 \pm 0,45$ дптр, циклоплегическая $-4,75 \pm 0,33$ дптр. Острота зрения без коррекции составила в среднем $0,26 \pm 0,05$, с оптимальной очковой коррекцией — $0,54 \pm 0,07$, с коррекцией СКЛ — $0,95 \pm 0,08$. У пациентов с КК БАО с полной очковой коррекцией в среднем составил $-1,43 \pm 0,34$ дптр (от $+4,5$ до $-6,12$ дптр), в СКЛ — $-2,83 \pm 0,23$ дптр (от $-0,5$ до $-8,13$ дптр), $p \leq 0,01$. У 3 пациентов с КК III стадии БАО не удалось измерить. МАО с полной очковой коррекцией в среднем составил $-0,98 \pm 0,33$ дптр (от $+6,0$ до $-5,0$ дптр), в СКЛ $-2,41 \pm 0,27$ дптр (от $+1,25$ до $-5,5$ дптр), $p \leq 0,02$. У 4 пациентов с КК III стадии МАО не удалось измерить. ЗОА с очковой коррекцией в среднем составил $1,50 \pm 0,35$ дптр, в СКЛ — $2,25 \pm 0,29$ дптр, $p \leq 0,01$. Уровень всех aberrаций, как низших, так и высших порядков, при КК значительно повышен. В СКЛ, корригирующих форму передней поверхности роговицы, уровень всех роговичных aberrаций снижался практически до нормальных значений, коэффициент асферичности упал ниже нормальных значений, а качество изображения (PSF) возросло в 15 раз (до 0,06). **Заключение.** У пациентов с КК объективный аккомодационный ответ ниже нормы, но в СКЛ повышается до нормальных значений. СКЛ нормализуют роговичные aberrации и повышают качество изображения. В связи с этим СКЛ рекомендуются для коррекции КК с целью повышения остроты зрения, улучшения аккомодации и зрительного комфорта, в том числе при нагрузках вблизи.

Ключевые слова: роговица; кератоконус; аккомодация; абберометрия; склеральные линзы

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Тарутта Е.П., Ханджян А.Т., Тарасова Н.А., Арутюнян С.Г., Гурьянова О.В., Иванова А.В. Влияние коррекции кератоконуса склеральными контактными линзами на параметры волнового фронта и аккомодации. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 58-63. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-58-63>

The impact of scleral contact lenses correction of keratoconus on wave-front and accommodation parameters

Elena P. Tarutta, Anush T. Khandzhyan, Natalya A. Tarasova, Sona G. Harutyunyan, Olga V. Guryanova✉, Anastasia V. Ivanova

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
dolphins2086@yandex.ru

Purpose: to evaluate the wave-front and accommodation changes in various stages of keratoconus corrected by scleral contact lenses. **Material and methods.** 20 patients (39 eyes) aged 18–37 with keratoconus of various stages (8 eyes with stage I, 3 eyes with stage II, 12 eyes stage II/III and 16 eyes with stage III) wore OneFit or OneFitMed scleral lenses, made of hard gas-permeable material Contamac (Great Britain) with Dk 100 and mean thickness of 200–220 μm . All patients were examined using refractometry before and after cycloplegia, tested for uncorrected and best corrected visual acuity, relative accommodation reserve (RAR), binocular and monocular accommodation response (with Grand Seiko Binocular Open Field Autorefractometer WR-5100K, Japan) for full spectacle correction and scleral contact lens correction. 17 patients (34 eyes) were tested for corneal aberrations with OPD Scan III aberrometer (Nidek) without correction and with scleral contact lenses. **Results.** Patients with keratoconus demonstrated a manifest form of refraction -5.26 ± 0.45 D (by sphere equivalent) and a cycloplegic refraction of -4.75 ± 0.33 D. Uncorrected visual acuity averaged 0.26 ± 0.05 , increasing with full spectacle correction to 0.54 ± 0.07 and with scleral contact lenses correction to 0.95 ± 0.08 . Keratoconus patients demonstrated binocular accommodative response (BAR) of $+4.5$ to -6.12 D averaging -1.43 ± 0.34 D with full spectacle correction diopters and of -0.5 to -8.13 D averaging -2.83 ± 0.23 D with scleral contact lenses, $p \leq 0.01$. We could not measure the BAR in 3 patients with keratoconus stage III. Monocular accommodative response (MAR) with a full correction with glasses averaged -0.98 ± 0.33 D (from $+6.0$ to -5.0 D) with full spectacle correction and -2.41 ± 0.27 D (from $+1.25$ to -5.5 D) with scleral contact lenses, $p \leq 0.02$. At the same time monocular accommodative response of 4 patients with keratoconus of the third stage of disease was not available to assess. So, accommodative response significant increased with scleral contact lenses. Positive relative accommodation with a full correction with glasses averaged 1.50 ± 0.35 D, with scleral contact lenses -2.25 ± 0.29 D, $p \leq 0.01$. The level of all aberrations, from lower to higher orders was significantly increased. With scleral contact lenses that correct the shape of the anterior surface of the cornea, the level of all corneal aberrations dropped to nearly normal values, while the coefficient of asphericity dropped below normal values, and the point spread function parameter (PSF) increased by fifteen times (to reach 0.06). **Conclusions.** Patients with keratoconus demonstrated a generally lower objective accommodative response as compared to normal values, but with the scleral lenses it increases to the normal level. Scleral contact lenses normalize corneal aberrations and increase the quality of vision. All of the above justifies the recommendation to use scleral contact lenses for optical correction of keratoconus to increase the vision, the accommodation response and visual comfort, including that of near-visual work.

Keywords: cornea; keratoconus; accommodation; aberrometry; scleral lenses

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Tarutta E.P., Khandzhyan A.T., Tarasova N.A., Harutyunyan S.G., Guryanova O.V., Ivanova A.V. The impact of scleral contact lenses correction of keratoconus on wave-front and accommodation parameters. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 58-63 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-58-63>

Кератоконус (КК) является наиболее распространенной формой дистрофии роговицы, для которой характерна тенденция к прогрессированию. Морфологические нарушения, возникающие во всех слоях роговицы, приводят к ее истончению и нарушению прозрачности. Вследствие данных процессов значительно изменяется топография роговицы, формируется миопическая рефракция глаза и неправильный астигматизм [1, 2].

Иррегулярность передней поверхности роговицы при КК приводит к возникновению большого количества aberrаций как низших (миопия, астигматизм, наклон волнового фронта), так и высших порядков. Aberrации высших порядков (НОА) могут быть ответственны за зрительные расстройства, такие как туман, гало, двоение. Эти симптомы особенно усиливаются при пониженной

освещенности и расширенном зрачке. В норме около 90 % НОА обусловлены роговицей, и у молодых при диаметре зрачка в 6 мм составляют порядка 0,35 мкм. Наиболее частые симптоматические НОА — это трейлоид, сферические aberrации (СА) и кома. НОА, такие как трейлоид, кома, квадрафоид, обусловленные иррегулярным астигматизмом, не могут быть скорректированы обычной оптикой. Это особенно касается КК. Как роговичные, так и жесткие склеральные контактные линзы (СКЛ) могут нейтрализовать иррегулярность передней поверхности роговицы. СКЛ ввиду их ротационной и поступательной стабильности лучше устраняют НОА. С этой целью описано успешное применение корнеосклеральных линз после рефракционной хирургии и СКЛ с управляемым волновым фронтом при КК [3–8].

Существует связь аберраций оптики глаза с его аккомодационной способностью. Так, J. He и соавт. [9] изучали связь между аберрациями глаза и точностью аккомодации у лиц с миопией и обнаружили, что суммарные (RMS) аберрации волнового фронта коррелируют с величиной отставания (lag) аккомодации. Авторы заключили, что деградация ретиального изображения вследствие аберраций ответственна за снижение аккомодационного ответа.

E. Gamba и соавт. [10] исследовали влияние ретиального затуманивания, индуцированного аберрациями высших порядков, на объективный аккомодационный ответ (ОАО). ОАО резко снижался при наведении аберраций порядка 1 мкм, таких как кома, трейфойл, СА или дефокус. Обнаружена высокая корреляция между отставанием ОАО и деградацией контраста изображения.

Особенности аккомодационного ответа у пациентов с КК изучались в различных исследованиях. В 1990 г. G. Ohmi и соавт. [11] исследовали аккомодационный ответ у 10 неоперированных пациентов с КК (средний возраст — 28,3 года) и 10 сопоставимых по возрасту здоровых людей. Используя инфракрасный ультраскоростной оптометр и диафрагму, одновременно измеряли квазистатическую аккомодацию и сопутствующий зрачковый ответ. Амплитуда ОАО оказалась заметно сниженной в группе пациентов с КК ($2,8 \pm 1,4$ D) по сравнению с контрольной группой ($4,7 \pm 1,3$ D; $p < 0,005$). Максимальные изменения диаметра зрачка при перефокусировке с дальнего зрения на ближнее были также значительно снижены в группе КК ($0,25 \pm 0,24$) по сравнению с контрольной ($0,56 \pm 0,15$; $p < 0,001$), несмотря на то, что не было обнаружено статистически значимой разницы между двумя группами в диаметре зрачка при взгляде вдаль. Изменение этих параметров не коррелировало с тяжестью КК. Авторы предположили, что в радужке и цилиарном теле пациентов с КК могут существовать некоторые предрасполагающие аномалии, ответственные за случающийся время от времени паралич аккомодации после пересадки роговицы у данной категории пациентов [11].

A. Miyakoshi и соавт. [12] исследовали флюктуации динамической рефракции (аккомодационного ответа) на аккомодографе Speedy-I (RIGHT GROUP, Japan) у пациентов с начальным КК. Во всех глазах с КК и в половине глаз группы контроля отмечены аномальные флюктуации аккомодации. При этом корреляции с остротой зрения, рефракцией и астигматизмом в глазах с КК не отмечено. Авторы предположили, что аномальные флюктуации аккомодации при КК, не связанные с параметрами рефракции, могут быть обусловлены аномальными флюктуациями цилиарного тела [12].

Еще одно исследование, проведенное S. Dandapani и соавт. [13], имело целью оценить различные составляющие бинокулярного зрения (моторную функцию, параметры аккомодации, фузионные резервы) у пациентов с КК и определить влияющие на них факторы. По результатам исследования 66 (78,6 %) из 84 пациентов с КК имели различные комбинации патологически измененных составляющих бинокулярного зрения: 48,8 % — ослабленное стереоскопическое зрение, 44 % — аномальные фузионные резервы, у 39,3 % наблюдалось ослабление аккомодации. Все параметры, за исключением амплитуды аккомодации и отрицательных фузионных резервов в покое аккомодации, показали статистически значимое снижение по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$).

T. Buehgen и соавт. [14] поставили цель исследовать, существуют ли значимые изменения в топографии роговицы в процессе аккомодации у лиц с нормальной и патологически истонченной вследствие КК роговицей. Авторы считают

маловероятными изменения центральной формы роговицы при напряжении аккомодации вплоть до 9 дптр как в норме, так и при КК. Небольшие эксциклоторсионные движения глаз в процессе аккомодации могут быть связаны с изменением ориентации первоначальной топографической карты роговицы, что, по мнению авторов, может иметь большое значение в изменении оптических характеристик глаз в процессе зрительных нагрузок вблизи.

Наиболее современным способом оптической коррекции КК являются жесткие газопроницаемые контактные линзы (ЖКЛ). Они могут быть роговичными, гибридными или склеральными. СКЛ предпочтительнее при продвинутых стадиях заболевания, так как не касаются роговицы и за счет подлинзового слоя слезы обеспечивают «сглаживание» поверхности роговицы и нивелирование неправильного астигматизма, что в совокупности с самой линзой создает единую оптическую систему, значительно повышающую остроту и качество зрения пациента с КК.

E. Yildiz и соавт. [5] изучали ОАО на аккомодационные стимулы в 2,5 и 5,0 дптр с помощью аберрометра Hartmann — Shack у пациентов с КК, корригированных мини-склеральными линзами Misa Scleral Lens-Microlens и ЖКЛ (rigid gas permeable lenses), одновременно оценивая динамику волнового фронта при аккомодации на те же стимулы. Авторы получили следующие результаты: ОАО на стимулы от 0,5 до 2,5 дптр не различались в обеих группах, а на стимулы 3,0–5,0 дптр ОАО был достоверно ниже в группе, корригированной мини-склеральными линзами. Кома, СА, трейфойл и суммарные аберрации высших порядков (RMS НОА) без аккомодации и при аккомодации на 3 и 5 дптр достоверно не различались между группами. Однако изменения этих аберраций при аккомодации были достоверны только в группе ЖКЛ. Был сделан вывод: аккомодационный ответ снижен при коррекции мини-склеральными линзами.

ЦЕЛЬ исследования — оценить изменения волнового фронта и аккомодации у пациентов с КК различных стадий на фоне коррекции СКЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 20 пациентов (39 глаз) в возрасте от 18 до 37 лет с КК различных стадий (8 глаз с I стадией, 3 глаза со II стадией, 20 глаз со II–III стадией, 21 глаз с III стадией), носящих СКЛ OneFit и OneFitMed.

Данные линзы изготовлены из жесткого газопроницаемого материала Contamac (Великобритания) с DK 100 и средней толщиной линзы 200–220 мкм.

Большинству пациентов с I и II стадией КК подобраны линзы OneFit диаметром 14,9 и 15,2 мм, пациентам со II–III и III стадиями в основном подобраны линзы OneFitMed диаметром 15,6 мм, поскольку данный тип линз обеспечивает лучшее покрытие роговиц с выраженными эктазиями (за счет большего диаметра, увеличения сагиттальной глубины линзы).

Всем пациентам определяли рефракцию до и после циклоплегии, остроту зрения без коррекции, с оптимальной очковой коррекцией и в СКЛ. Определяли запасы относительной аккомодации (ЗОА). Измерение ОАО проводили на аппарате Grand Seiko Binocular Open Field Autorefractometer WR-5100K (Япония) по методике, описанной ранее [15]. Измеряли бинокулярный (BAO) и монокулярный (MAO) аккомодационный ответ в полной очковой коррекции и в СКЛ. Роговичные аберрации измеряли на аберрометре OPD-Scan III (Nidek) при диаметре зрачковой зоны 4,0 мм. Данное исследование проведено 17 пациентам (34 глаза)

без коррекции и в СКЛ. Измеряли вертикальные и горизонтальные тилт (Tilt 1; Tilt 2), трефойл (Trefoil 6, Trefoil 9), кому (Coma 7, Coma 8), а также СА (SA), суммарный астигматизм (Astigmatism), дефокус (Defocus), RMS НОА, коэффициент асферичности (Q) и качество изображения (point spread function — PSF).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с КК манифестная рефракция составила в среднем $-5,26 \pm 0,45$ дптр, циклоплегическая $-4,75 \pm 0,33$ дптр. Острота зрения без коррекции составила в среднем $0,26 \pm 0,05$, с оптимальной очковой коррекцией — $0,54 \pm 0,07$, с коррекцией СКЛ — $0,95 \pm 0,08$.

Как видно из таблицы 1, уровень всех aberrаций, как низших, так и высших порядков, при КК значительно повышен. Среднее значение RMS НОА составило $3,14 \pm 1,75$ мкм, в то время как в глазах без КК оно колеблется от $0,231$ мкм при слабой гиперметропии до $0,229$ мкм при миопии средней степени, существенно не различаясь между группами с разной рефракцией [16]. По другим данным, этот показатель колеблется от $0,32$ мкм при слабой до $0,47$ – $0,6$ мкм при средней миопии [17, 18].

Столь же резко увеличен Tilt, особенно вертикальный ($-3,41 \pm 1,97$ мкм против $0,03$ – $0,13$ мкм в норме) [19]. Горизонтальный Tilt равнялся в нашей группе $-0,49 \pm 1,67$ мкм, в то время как в норме его значения составляют порядка $-0,09$ – $-0,1$ мкм [19]. Увеличены вертикальный Trefoil ($0,37 \pm 0,40$ мкм вместо $-0,21$ – $-0,63$ мкм), вертикальная кома ($-1,32 \pm 0,72$ мкм вместо $0,013$ – $0,28$ мкм) и СА ($-1,1 \pm 0,7$ мкм вместо $0,126$ – $0,180$ мкм) [16–18].

Перечисленные изменения роговичных aberrаций полностью соответствуют характерным изменениям топографии и формы роговицы при КК — ее выпячиванию книзу от центра и потере сферичности. Соответственно, на порядок увеличился коэффициент асферичности ($-2,11 \pm 2,20$ вместо $-0,23$ – $-0,47$ в норме) [16–19]. Все перечисленное закономерно привело к снижению качества зрительного образа: PSF составил $0,004 \pm 0,010$ вместо $0,4$ при миопии такой же степени [17, 18].

В СКЛ, корректирующих форму передней поверхности роговицы, уровень всех роговичных aberrаций снижался практически до нормальных значений (табл. 1). При этом СА стала положительной ($0,31 \pm 0,05$), что не характерно для нормальной роговицы, но согласуется с изменением топографических данных при надетой СКЛ. Соответственно, и коэффициент асферичности упал ниже нормальных значений, а качество изображения (PSF) возросло в 15 раз (до $0,06 \pm 0,03$).

Изменения аккомодационной способности у обследованных пациентов происходили синхронно с изменениями волнового фронта (табл. 2). Так, БАО с полной очковой коррекцией был несколько снижен и составил в среднем $-1,43 \pm 0,34$ дптр (от $+4,5$ до $-6,12$ дптр) при норме для расстояния в 33 см $-2,5$ – $-3,0$ дптр. В 9 случаях пациенты не видели предъявляемый текст № 4, и им предлагали для фиксации более крупный объект (шрифт № 7). В СКЛ БАО достоверно повысился до нормы и в среднем составил $-2,83 \pm 0,23$ дптр (от $-0,5$ до $-8,13$ дптр), $p \leq 0,01$. При этом у 7 пациентов с КК III стадии не удалось измерить БАО с очковой коррекцией и у од-

Таблица 1. Роговичные aberrации (мкм) у пациентов с кератоконусом без коррекции и в склеральных контактных линзах ($M \pm m$)
Table 1. Corneal aberrations (μm) of patients with keratoconus without correction and in scleral contact lenses ($M \pm m$)

Условия Conditions	RMS	Tilt 1	Tilt 2	Defocus	Astigmatism	Trefoil 6	Trefoil 9	Coma 7	Coma 8	SA	Q	PSF
Без коррекции Without correction n = 34	$3,14 \pm 1,75$	$-3,41 \pm 1,97$	$-0,49 \pm 1,67$	$-1,97 \pm 2,50$	$4,6 \pm 2,3$	$0,37 \pm 0,40$	$-0,03 \pm 0,24$	$-1,32 \pm 0,72$	$-0,18 \pm 0,60$	$-1,1 \pm 0,7$	$-2,11 \pm 2,20$	$0,004 \pm 0,010$
В склеральных линзах In scleral lenses n = 34	$1,06 \pm 0,90$	$0,04 \pm 0,10$	$0,02 \pm 0,10$	$0,21 \pm 0,13$	$0,62 \pm 0,35$	$-0,01 \pm 0,03$	$-0,001 \pm 0,030$	$0,01 \pm 0,03$	$0,007 \pm 0,030$	$0,31 \pm 0,05$	$-0,02 \pm 0,02$	$0,06 \pm 0,03$

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

Таблица 2. Результаты аккомодометрии у пациентов с кератоконусом без коррекции и в склеральных контактных линзах ($M \pm m$), дптр
Table 2. The results of accommodometry of patients with keratoconus without correction and in scleral contact lenses ($M \pm m$), D

Показатель Parameter	МАО с очковой коррекцией MAR in spectacles n = 34	МАО в склеральных линзах MAR in scleral lenses n = 38	БАО с очковой коррекцией BAR in spectacles n = 33	БАО в склеральных линзах BAR in scleral lenses n = 39	ЗОО с очковой коррекцией RAR in spectacles n = 20	ЗОО в склеральных линзах PRA in scleral lenses n = 20
Среднее значение Average value	$-0,98 \pm 0,33$	$-2,41 \pm 0,27^*$	$-1,43 \pm 0,34$	$-2,83 \pm 0,23^*$	$1,50 \pm 0,35$	$2,25 \pm 0,29$

Примечание. МАО — монокулярный аккомодационный ответ, БАО — бикулярный аккомодационный ответ, ЗОО — запас относительной аккомодации, * — $p \leq 0,01$ — различие с аккомодационным ответом без склеральных линз достоверно, n — число глаз.
Note. MAR — Monocular Accommodative Response, BAR — Binocular Accommodative Response, PRA — Positive Relative Accommodation, * — $p \leq 0,01$ — difference with accommodation onset without scleral lens is significant, n — number of eyes.

ного пациента с КК III стадии не удалось измерить БАО в СКЛ.

МАО с полной очковой коррекцией в среднем составил $-0,98 \pm 0,33$ дптр (от $+6,0$ до $-5,0$ дптр) при норме $-2,5 - -3,0$ дптр [19]. В 6 случаях пациентки не видели предъявляемый текст № 4, и им предлагали для фиксации более крупный объект (шифт № 7). В СКЛ МАО также достоверно повысился и составил $-2,41 \pm 0,27$ дптр (от $+1,25$ до $-5,5$ дптр), $p \leq 0,02$. При этом у 6 пациентов с КК III стадии не удалось измерить МАО с очковой коррекцией и у 2 пациентов не удалось измерить МАО в СКЛ.

ЗОА с очковой коррекцией в среднем составил $1,50 \pm 0,35$ дптр, в СКЛ $-2,25 \pm 0,29$ дптр.

Таким образом, и субъективные, и объективные параметры аккомодации у пациентов с КК при коррекции СКЛ повышались до нормальных или близких к норме значений. Полученные нами результаты позволяют связать выявленные при КК нарушения аккомодации с повышенным уровнем аберраций, снижающих точность аккомодационной задачи. Устранение погрешностей волнового фронта с помощью жестких СКЛ приводит к повышению как субъективных, так и объективных параметров аккомодации, что свидетельствует о сохранности аккомодационного аппарата при КК.

Все вышеперечисленное позволяет рекомендовать СКЛ для коррекции КК с целью улучшения аккомодации и повышения комфорта при зрительных нагрузках вблизи.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с КК значительно повышен уровень роговичных аберраций как низших (дефокус, астигматизм, тилт), так и высших (вертикальные трейлоид и кома, СА) порядков.

2. Субъективные и объективные параметры аккомодации у пациентов с КК в условиях очковой коррекции снижены, в СКЛ достоверно повышаются до нормальных значений.

3. СКЛ нормализуют роговичные аберрации и повышают качество изображения.

4. Повышение показателей аккомодации в СКЛ, устраняющих патологические роговичные аберрации, подтверждает роль последних в снижении аккомодационного ответа и сохранность самого аккомодационного аппарата при КК.

Литература/References

1. Мороз З.И. Диагностика кератоконуса. Российская офтальмология онлайн № 4. Заболевания роговицы. Доступно на: [eyepress.ru: article9689](http://eyepress.ru/article9689). [Moroz Z.I. Diagnostics of keratoconus. Rossijskaya oftal'mologiya on-line № 4. Diseases of cornea (in Russian)]. Available at: [eyepress.ru:article9689](http://eyepress.ru/article9689).

2. Егорова Г.Б., Рогова А.А. Кератоконус. Методы диагностики и мониторинга. Вестник офтальмологии. 2013; 129 (1): 61–6. [Egorova G.B., Rogova A.A. Keratoconus. Methods of diagnostics and monitoring. Vestnik oftal'mologii. 2013; 129 (1): 61–6 (in Russian)].
3. Lass I.H., Lembach R.G., Park S.B., et al. Clinical management of keratoconus. A multicenter analysis. Ophthalmology. 1990; 97 (4): 433–45. doi: 10.1016/S0161-6420(90)32569-1
4. Zadnik K., Barr J.T., Gordon M.O., Edrington T.B. Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. Cornea. 1996; 15 (2): 139–46. doi: 10.1097/00003226-199603000-00006
5. Yildiz E., Toklu M.T., Vural E.T. Change in accommodation and ocular aberrations in keratoconus patients fitted with scleral lenses. Eye Contact Lens. 2018; 44 (Suppl. 1): 50–3. doi:10.1097/ICL.0000000000000317
6. Sabesan R., Johns L., Tomashevskaya O., et al. Wavefront-guided scleral lens prosthetic device for keratoconus. Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry. 2013; 90 (4): 314–23. doi: 10.1097/OPX.0b013e318288d19c
7. Gumus K., Gire A., Pflugfelder S.C. The impact of the Boston ocular surface prosthesis on wavefront higher-order aberrations. Am. J. Ophthalmol. 2011; 151: 682–90. doi: 10.1016/j.ajo.2010.10.027
8. Radhakrishnan H., Jinabhai A., O'Donnell C. Dynamics of ocular aberrations in keratoconus. Clin. Exp. Optom. 2010; 93 (3): 164–74. doi: 10.1111/j.1444-0938.2010.00471.x
9. He J.C., Gwiazda J., Thorn F., Held R., Vera-Piaz F.A. The association of wavefront aberration and accommodative lag in myopes. Vision Res. 2005; (45): 285–90. doi: 10.1016/j.visres.2004.08.027
10. Gamba E., Wang Y., Yuan J., Kruger P.B., et al. Dynamic accommodation with simulated targets blurred with high order aberrations. Vision Res. 2010; 50 (19): 1922–7. doi: 10.1016/j.visres.2010.06.015
11. Ohmi G., Kinoshita S., Matsuda M., Maeda N. Insufficient accommodation in patient with keratoconus. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 1990; 94 (2): 186–9.
12. Miyakoshi A., Nakamura T., Tojo N., Hayashi A. Abnormal fluctuations of the accommodation in patients with mild keratoconus. ARVO; 2014 May 4–8; Orlando. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2014; 55: 3774.
13. Dandapani S.A., Padmanabhan P., Hussaindeen J.R. Spectrum of binocular vision anomalies in keratoconus subjects. Optom. Vis. Sci. 2020; 97 (6): 424–8. doi: 10.1097/OPX.0000000000001517
14. Buehren T., Collins M.J., Loughridge J., Carney L.G., Iskander D.R. Corneal topography and accommodation. Cornea 2003; 22 (4): 311–6. doi: 10.1097/00003226-200305000-00007
15. Тарутта Е.П., Филинова О.Б., Тарасова Н.А. Новые методы объективной аккомодометрии. Российская педиатрическая офтальмология. 2012; 1: 45–8. [Tarutta E.P., Filinova O.B., Tarasova N.A. New methods of objective accommodation. Rossijskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2012; 1: 45–8 (in Russian)].
16. Philip K., Martinez A., Ho A., et al. Total ocular, anterior corneal and lenticular higher order aberrations in hyperopic, myopic and emmetropic eyes. Vision Research. 2012; 52 (1): 31–7. doi: 10.1016/j.visres.2011.10.018
17. Gebril R.A., Ellakwa A., Zaky M. Corneal wavefront-guided versus aberration-free transepithelial photorefractive keratectomy in patients with myopia with high pre-existing corneal higher order aberrations. Menoufia Medical Journal. 2019; 32 (2): 683–9. doi:10.4103/mmj.mmj_49_18
18. Agarwal S., Thornell E., Hodge C., et al. Visual outcomes and higher order aberrations following LASIK on eyes with low myopia and astigmatism. The Open Ophthalmology Journal. 2018; 12: 84–93. doi: 10.2174/1874364101812010084
19. William J. B. Borish's Clinical Refraction, 2e edition. Butterworth-Heinemann; 2006.

Вклад авторов в работу: Е.П. Тарутта — дизайн исследования, концепция исследования, научное редактирование, обработка материала, написание текста, формулировка выводов; А.Т. Ханджян — концепция и дизайн исследования; Н.А. Тарасова — концепция исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка, подготовка статьи к публикации; С.Г. Арутюнян — сбор данных, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи к публикации; О.В. Гурьянова — обзор литературы, сбор данных, статистический анализ, написание текста; А.В. Иванова — обзор литературы, сбор данных.

Authors contribution: E.P. Tarutta — research concept and design, data analysis, formulation of conclusions, editing and final approval of the article for publication; A.T. Khandzhan — research concept and design; N.A. Tarasova — research concept, data collection, processing and interpretation, preparation of the article for publication; S.G. Harutyunyan — data collection, processing and interpretation, preparation of the article for publication; O.V. Guryanova — literature review, data collection and processing, writing of the article; A.V. Ivanova — literature review, data collection.

Поступила: 29.03.2021. Переработана: 01.05.2021. Принята к печати: 03.05.2021

Originally received: 29.03.2021. Final revision: 01.05.2021. Accepted: 03.05.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногызская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

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

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

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

Сона Гришаевна Арутюнян — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмо-эргономики

Ольга Владимировна Гурьянова — аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

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

Для контактов: Ольга Владимировна Гурьянова,
dolphin2086@yandex.ru

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

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

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

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

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

Olga V. Guryanova — PhD student of the department of pathology of the retina and optic nerve

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

Contact information: Olga V. Guryanova,
dolphin2086@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-64-71>

Влияние повышенного заданного интраоперационного офтальмотонуса при факоэмульсификации на хориоидальный кровоток

Ю.В. Тахтаев¹, Т.Н. Киселева², Р.Б. Шлякман¹ ✉

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, 197022, Россия

² ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

Цель работы — оценка показателей скорости кровотока в задних коротких цилиарных артериях во время операции факоэмульсификации (ФЭ) при различных уровнях внутриглазного давления (ВГД). **Материал и методы.** Обследовано 29 пациентов в возрасте 62–83 лет (в среднем $71,2 \pm 6,0$ года) с начальной возрастной катарактой. ФЭ производилась с помощью Alcon Centurion Vision System при заданном уровне ВГД 60 мм рт. ст. Скорость кровотока определялась трехкратно при помощи ультразвукового сканера экспертного класса Logiq S8 (GE): непосредственно перед оперативным вмешательством (до вскрытия глазного яблока), интраоперационно при уровне ВГД $58,77 \pm 8,28$ мм рт. ст., а также после операции и нормализации офтальмотонуса. Дополнительно также трехкратно производилось измерение уровня ВГД (тонометр Icare PRO). Уровень артериального давления контролировался стандартным методом на плечевой артерии с использованием системы Draeger Vista 120. Результаты измерений сравнивали с группой контроля, в которую вошло 20 парных здоровых глаз. **Результаты.** Установлено снижение скорости кровотока при достижении уровня ВГД $58,77 \pm 8,28$ мм рт. ст. Максимальная систолическая скорость кровотока в задней короткой цилиарной латеральной артерии снизилась с $14,46 \pm 2,92$ до $11,22 \pm 2,55$ см/с, конечная диастолическая — с $5,11 \pm 1,83$ до $2,97 \pm 1,27$ см/с. Максимальная систолическая скорость кровотока с медиальной стороны также упала с $12,37 \pm 2,74$ до $9,50 \pm 1,68$ см/с, а конечная диастолическая скорость — с $4,54 \pm 1,35$ до $2,73 \pm 0,91$ см/с ($p < 0,05$). **Заключение.** Уровень ВГД во время ФЭ, превышающий определенные значения, приводит к снижению скорости кровотока в задних коротких цилиарных артериях. Важно учитывать при этом, что ауторегуляторные механизмы поддержания стабильной гемодинамики при повышении уровня офтальмотонуса ограничены.

Ключевые слова: катаракта; факоэмульсификация; внутриглазное давление; задние короткие цилиарные артерии; ишемия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Тахтаев Ю.В., Киселева Т.Н., Шлякман Р.Б. Влияние повышенного заданного интраоперационного офтальмотонуса при факоэмульсификации на хориоидальный кровоток. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 64-71. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-64-71>

The effect of increased preset intraocular pressure level on choroidal blood flow during phacoemulsification

Yuri V. Takhtaev¹, Tatyana N. Kiseleva², Roman B. Shliakman¹ ✉

¹ I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6-8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg 197022, Russia

² Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

romanshlyakman@gmail.com

Purpose: to evaluate blood flow velocity in the posterior short ciliary arteries during phacoemulsification (PE) at different levels of intraocular pressure (IOP). **Material and methods.** The study included 29 patients aged 62–83 (average 71.2 ± 6.0) with initial-stage age-related cataract. PE was performed using the Alcon Centurion vision system at a preset IOP level of 60 mm Hg. Blood flow velocity was determined three times using an expert-class ultrasound scanner (GE Logiq S8): immediately before surgery (before opening the eyeball), intraoperatively at an IOP level of 58.77 ± 8.28 mm Hg, and after surgery and IOP normalization. Additionally, the IOP level was measured three times (by Icare PRO tonometer). The blood pressure level was monitored by the standard method on the brachial artery using the Dräger Vista 120 system. The measurement results were compared with the control group which included 20 healthy fellow eyes. **Results.** A decrease in blood flow velocity was established upon reaching the IOP level of 58.77 ± 8.28 mm Hg. The maximum systolic blood flow velocity in the posterior short ciliary lateral artery decreased from 14.46 ± 2.92 to 11.22 ± 2.55 cm/s, while the final diastolic blood flow fell from 5.11 ± 1.83 to 2.97 ± 1.27 cm/s. The maximum systolic blood flow velocity on the medial side also fell from 12.37 ± 2.74 to 9.50 ± 1.68 cm/s, and the final diastolic velocity fell from 4.54 ± 1.35 to 2.73 ± 0.91 cm/s ($p < 0.05$). **Conclusion.** During PE, the IOP level exceeding certain values leads to a decrease in blood flow velocity in the posterior short ciliary arteries. It is important to realize, however, that autoregulatory mechanisms for maintaining stable hemodynamics are limited if IOP levels are increased.

Keywords: cataract; phacoemulsification; intraocular pressure; posterior short ciliary arteries; ischemia

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: Takhtaev Yu.V., Kiseleva T.N., Shliakman R.B. The effect of increased preset intraocular pressure level on choroidal blood flow during phacoemulsification. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 64-71 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-64-71>

Хирургия катаракты методом ультразвуковой факоэмульсификации (ФЭ) на сегодняшний день является одной из самых часто выполняемых операций в мире. Принято считать, что тонкая регулировка баланса ирригационно-аспирационных потоков позволяет проводить операцию на нормотоничном глазу. Однако практика показывает, что ФЭ осуществляется при гиперпозитивном внутриглазном давлении (ВГД), которое лучше обеспечивает стабильность передней камеры глаза в момент резкого нарастания аспирационных потоков, особенно в момент прорыва окклюзии, а также при усилении наружной фильтрации. Принудительная подача сбалансированного солевого раствора в переднюю камеру глаза под давлением смещает баланс потоков в пользу ирригации, что приводит к резкому повышению уровня ВГД.

В гравитационных системах интенсивность подачи жидкости в переднюю камеру глаза и уровень ВГД поддерживаются за счет давления столба жидкости и зависят от высоты расположения емкости с ирригационным раствором, обычно фиксированной на уровне от 80 до 110 см, что соответствует ВГД в пределах от 58 до 80 мм рт. ст. [1].

Системы с принудительной подачей ирригационного раствора позволяют устанавливать планируемый к поддержанию уровень офтальмотонуса, который варьирует в зависимости от предпочтений хирурга в диапазоне от 30 до 90 мм рт. ст. и выше. Нижняя граница уровня интраоперационного офтальмотонуса определяется возможностью

поддержания стабильности передней камеры, а вопрос об оптимальном безопасном верхнем уровне ВГД во время хирургического вмешательства остается открытым.

В литературе имеются сведения о влиянии высокого уровня ВГД на структуры глаза человека и животных. Так, в 1996 г. G. Michelson и соавт. [2] исследовали воздействие поэтапного повышения ВГД (до 45 мм рт. ст. выше базового уровня) на состояние кровоснабжения зрительного нерва (ЗН) и сетчатки с помощью лазерной доплеровской флоуметрии у здоровых добровольцев. Авторы регистрировали снижение кровоснабжения юкстапапиллярной сетчатки и переднего отдела ЗН на 7,4 и 8,4 % соответственно при каждом увеличении уровня офтальмотонуса на 10 мм рт. ст.

В 2014 г. He Zheng и соавт. [3] опубликовали работу о влиянии острого повышения ВГД на амплитуду b-волны электроретинограммы (ЭРГ) и состоянии ретинального кровотока в эксперименте у крыс на моделях острой и хронической артериальной гипертензии и без нее (контрольная группа). На первом этапе исследования в течение 4 нед животным моделировали повышенный уровень систолического АД (192 ± 4 мм рт. ст.), что вызывало гипертрофию миокарда и утолщение стенок аорты по сравнению с контролем (систолическое АД — 112 ± 3 мм рт. ст.). В этот период изменений функциональной активности сетчатки не наблюдалось. Во время второго этапа в ответ на резкий подъем уровня ВГД регистрировали снижение амплитуды b-волны ЭРГ и по-

казателей скорости кровотока в ретинальных сосудах у всех животных, наиболее выраженное в контрольной группе.

N. Patel и соавт. [4] в эксперименте на приматах отмечали статистически достоверное уменьшение толщины перипапиллярной хориоидеи при повышении офтальмотонуса до 50 мм рт. ст., что подтверждалось снижением индекса плотности сосудов при оптической когерентной томографии (ОКТ) в ангиорежиме. Дальнейшее поэтапное повышение уровня офтальмотонуса до 60 мм рт. ст. сопровождалось изменениями морфометрических параметров диска зрительного нерва (ДЗН): увеличением минимального расстояния (диаметра) между двумя противоположными краями мембраны Бруха (Bruch's membrane opening, ВМО) и уменьшением минимального расстояния от края мембраны Бруха до ближайшей точки внутренней пограничной мембраны (minimum rim width, MRW). Восстановление структур ДЗН до исходного состояния при снижении уровня ВГД происходило постепенно, с задержкой по времени до нескольких суток [4, 5].

Из работ Ю.С. Астахова и соавт. [6–8] известно, что механизмы ауторегуляции глазного кровотока в ответ на острое повышение уровня ВГД не обеспечивают компенсаторного поддержания гемодинамических параметров на стабильном уровне.

По мнению большинства отечественных авторов, нарушение ауторегуляции кровотока в сосудах сетчатки и зрительного нерва является одной из причин возникновения и прогрессирования глаукомной нейрооптикопатии [9–11].

В последние годы продолжается изучение регуляторных механизмов глазного кровотока при повышении офтальмотонуса, что может быть полезным для разработки патогенетически обоснованных методов коррекции нарушений регионарной гемодинамики. В 2020 г. была опубликована работа о влиянии резких изменений уровня ВГД после интравитреальных инъекций ингибиторов ангиогенеза на снижение индекса плотности сосудов в парафовеолярной и перипапиллярной зонах сетчатки у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией [12]. В нашем исследовании ранее установлено кратковременное нарушение кровотока в центральной артерии сетчатки (ЦАС) (отсутствие регистрации диастолической скорости) в 30,4% случаев при интраоперационном повышении офтальмотонуса до 55–60 мм рт. ст. Вероятно, отсутствие компенсаторных механизмов ауторегуляции глазного кровотока в ответ на резкое повышение ВГД может приводить к развитию ретинальной ишемии.

Известно, что сосуды хориоидеи представляют собой разветвления задних коротких цилиарных артерий (ЗКЦА), проникающих через склеру у заднего полюса глаза вокруг зрительного нерва. В литературе имеются сведения о нарушении гемодинамики в ЗКЦА при повышении ВГД у пациентов с глаукомой [13–17].

ЦЕЛЬЮ исследования явилась оценка изменений показателей скорости кровотока в ЗКЦА во время операции ФЭ при различных уровнях ВГД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 29 пациентов (29 глаз) в возрасте от 62 до 83 лет (средний возраст — $71,2 \pm 6,0$ года) с диагнозом «начальная возрастная катаракта». Критерием исключения из исследования являлось наличие любой сопутствующей глазной патологии, ранее перенесенные интраокулярные оперативные вмешательства, а также наличие системных заболеваний, влияющих на гемодинамику глаза и орбиты (гемодинамически значимый стеноз и окклюзии сонных артерий, сахарный диабет и т. д.). Группу контроля

составили 20 парных здоровых глаз. Всем пациентам измеряли ВГД тонометром Icare Pro (IcareFinlandOy, Финляндия) и уровень артериального давления (АД) с помощью системы мониторинга Draeger Vista 120 (Draeger Medical GmbH, Германия).

Оценка состояния кровотока в латеральных и медиальных ЗКЦА с регистрацией максимальной систолической скорости кровотока (V_{syst}), конечной диастолической скорости кровотока (V_{diast}) и индекса резистентности (RI) проводилась с помощью цветового дуплексного сканирования (ЦДС) в режимах цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсной доплерографии (ИД) на приборе Logiq S8 (GE).

Исследования уровня ВГД, артериального давления и глазного кровотока осуществляли трехкратно: непосредственно перед оперативным вмешательством до вскрытия глазного яблока, во время операции на заданном повышенном уровне офтальмотонуса и в конце операции, сразу после герметизации операционных доступов и нормализации офтальмотонуса. Интервал между вторым и третьим измерениями составлял в среднем $4,02 \pm 0,36$ мин.

ФЭ с имплантацией интраокулярной линзы проводилась всем пациентам в одинаковых условиях с использованием системы Centurion Vision System (Alcon, США) со следующими параметрами: скорость аспирации — $27 \text{ см}^3/\text{мин}$, U/S — 100 % Torsional, вакуум — 650 мм рт. ст., уровень предустановленного заданного уровня офтальмотонуса — 60 мм рт. ст. Герметизацию глаза выполняли путем гидратации стромы роговицы сбалансированным солевым раствором. Все операции прошли без осложнений. Среднее время операции составило $7,31 \pm 0,49$ мин.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel и IBM SPSS25.0 методом многомерного дисперсионного анализа для связанных выборок. Сравнение с группой контроля осуществлялось попарно с использованием Т-критерия для независимых выборок. Различие между средними величинами считалось достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В предоперационном периоде у пациентов были зафиксированы различные показатели уровня систолического и диастолического АД (рис. 1). Уровень среднего АД выше 110 мм рт. ст. наблюдался в 11 (37,9%) случаях и ниже 100 мм рт. ст. — в 9 (31%) случаях.

Результаты измерения уровня ВГД на разных этапах исследования представлены на рисунке 2.

До операции у всех пациентов уровень ВГД находился в пределах нормальных значений и составлял в среднем $18,1 \pm 2,8$ мм рт. ст. Во время операции ФЭ уровень офтальмотонуса повышался в среднем до $58,7 \pm 8,2$ мм рт. ст. После герметизации раны у всех пациентов отмечалась нормализация уровня ВГД до $22,0 \pm 7,3$ мм рт. ст. (табл. 1).

Показатели скорости кровотока в ЗКЦА на разных стадиях исследования представлены на рисунке 3.

В латеральных ЗКЦА показатели V_{syst} колебались в пределах от 10,1 до 19,8 см/с и V_{diast} — от 2,2 до 8,4 см/с, в медиальных ЗКЦА показатели V_{syst} находились в интервале от 8,0 до 18,5 см/с и V_{diast} — от 1,9 до 7,47 см/с.

В исследуемых ретробульбарных сосудах было зарегистрировано статистически достоверное снижение средних показателей скорости кровотока и увеличение индекса резистентности (RI) на этапе проведения операции ФЭ (рис. 4).

Влияние уровня ВГД на максимальную систолическую скорость кровотока в латеральной ЗКЦА представлено на рисунке 5.

До операции показатели максимальной V_{syst} в латеральных ЗКЦА находились в пределах от 10,1 до 19,8 см/с, конечной V_{diast} — от 2,2 до 8,4 см/с. Во время ФЭ отмечалось снижение V_{syst} в среднем на 32 % с последующим восстановлением этого показателя до исходного уровня после нормализации офталмотонуса (рис. 5, 6).

В медиальных ЗКЦА исходный показатель V_{syst} колебался в пределах от 8,0 до 18,5 см/с, затем отмечалось его уменьшение в среднем на 23% (от 6,6 до 14,0 см/с) (рис. 7, 8).

У 9 пациентов во время операции при средних показателях ВГД $57,7 \pm 8,0$ мм рт. ст. в этих сосудах регистрировалось наиболее выраженное снижение V_{diast} — до 0,0–1,5 см/с.

Как видно из таблицы 2, отмечаются статистические достоверные различия показателей гемодинамики в ЗКЦА во время операции по сравнению с исходным уровнем и группой контроля ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами были представлены данные о негативном влиянии повышенного уровня ВГД во время операции ФЭ на показатели скорости кровотока в ЦАС. В 30,4% случаев кровотоков в ЦАС в диастолическую фазу сердечного цикла не регистрировался [18]. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования гемодинамики глаза, представленными в литературе. Так, А. Naggis и соавт. [19] при проведении ЦДС ретробульбарных сосудов наблюдали выраженное снижение показателей V_{syst} и нулевой диастолический кровоток в ЦАС при достижении уровня ВГД 45 мм рт. ст. О. Findl и соавт. [20] определили снижение средней скорости кровотока в

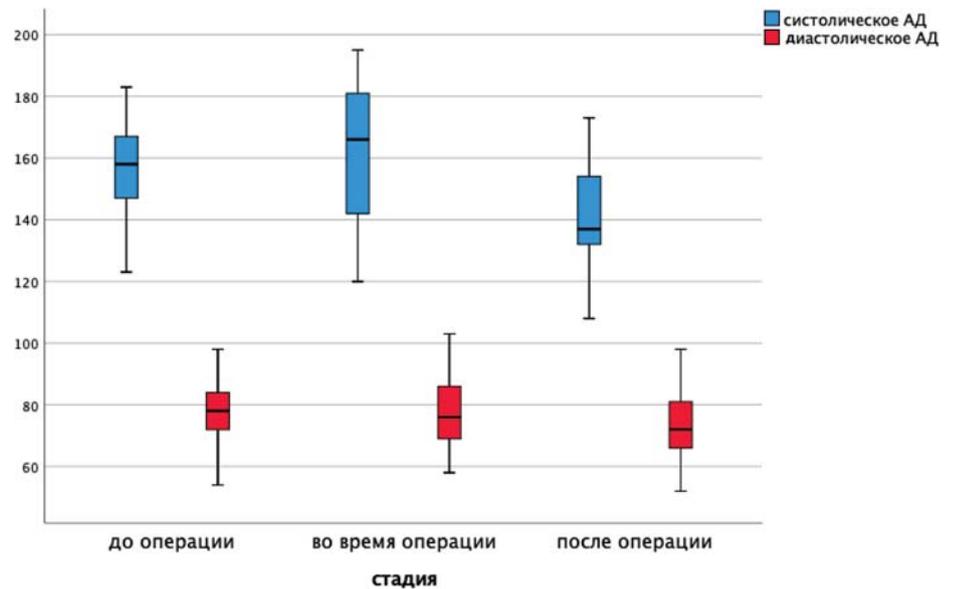


Рис. 1. Диапазон уровня артериального давления на разных стадиях исследования
Fig. 1. Range of blood pressure (diastolic and systolic) levels at the various study stages (before, during and after surgery)

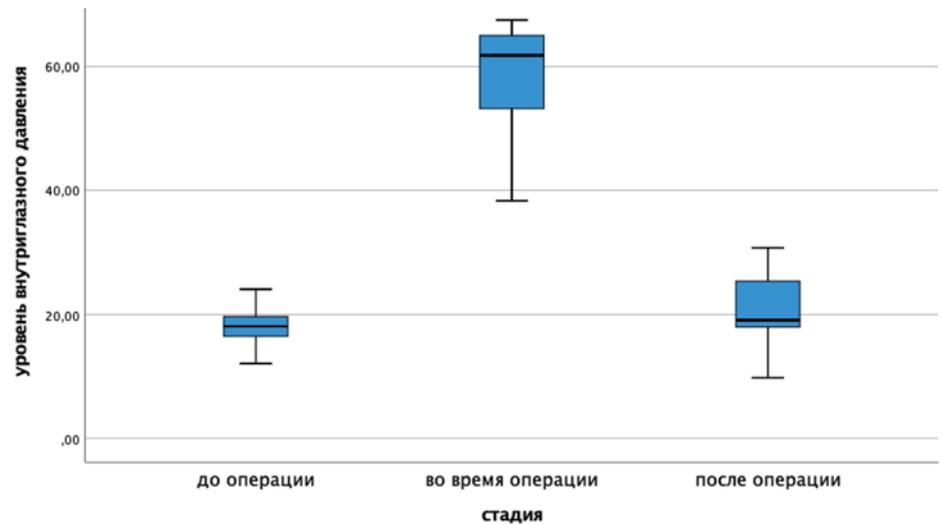


Рис. 2. Уровень внутриглазного давления на разных стадиях исследования
Fig. 2. The IOP level at different study stages (before, during and after surgery)

Таблица 1. Средние показатели уровней артериального давления (АД) и ВГД на разных стадиях исследования
Table 1. Mean blood pressure (BP) and IOP level at different stages of the study

Показатели Values	Этапы исследования Stages of the study		
	до операции before surgery n = 29	во время операции during surgery n = 29	в конце операции, сразу после нормализации офталмотонуса after surgery n = 29
ВГД, мм рт. ст. IOP, mm Hg	18,1 ± 2,8	58,7 ± 8,2*.**	22,0 ± 7,3
Систолическое АД, мм рт. ст. Systolic BP, mm Hg	157,3 ± 21,9	162,21 ± 21,13*.**	142,64 ± 16,993
Диастолическое АД, мм рт. ст. Diastolic BP, mm Hg	77,21 ± 10,231	78,72 ± 13,57*.**	73,79 ± 10,973

Примечание. n — число глаз, * — $p < 0,05$ — достоверность относительно показателей до операции; ** — $p < 0,05$ — достоверность относительно показателей парного здорового глаза.

Note. n — number of eyes, * — $p < 0.05$ — confidence relative to the indicators before the operation; ** — $p < 0.05$ — confidence relative to the indicators of healthy fellow eyes.

Рис. 3. Скорость кровотока в ЗКЦА на разных стадиях исследования. Vsyst — максимальная систолическая скорость кровотока; ЗКЦМА — задняя короткая цилиарная артерия с медиальной стороны, ЗКЦЛА — задняя короткая цилиарная артерия с латеральной стороны, Vdiast — конечная диастолическая скорость кровотока

Fig. 3. The blood flow rate in the SPCA at different study stages. Vsyst — peak systolic blood flow velocity; MSPCA — short posterior ciliary artery from the medial side, LSPCA — short posterior ciliary artery with the lateral side, Vdiast — end diastolic velocity of blood flow

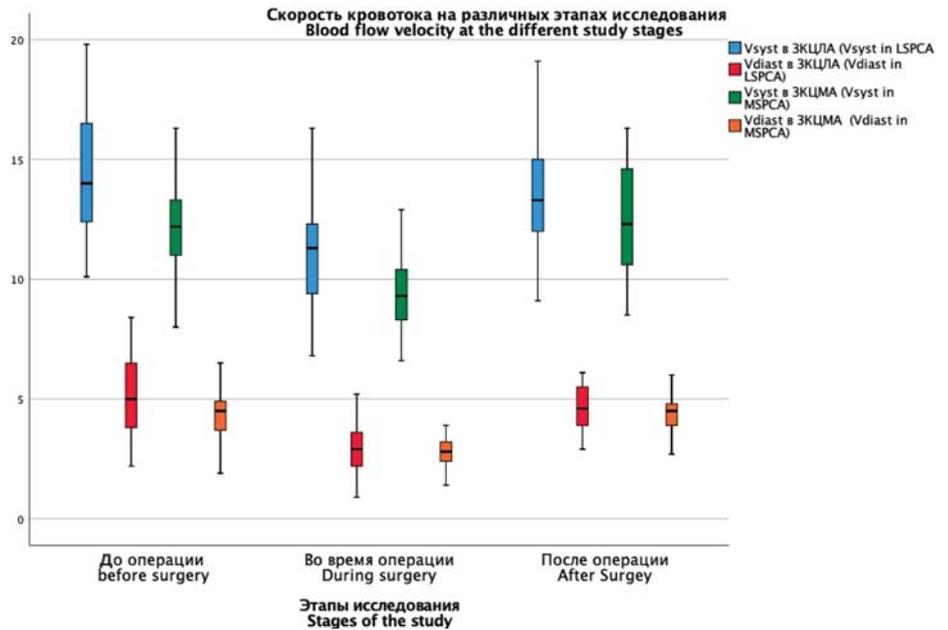


Рис. 4. Показатели индекса резистентности в ЗКЦА на разных стадиях исследования

Fig. 4. The resistance index interquartile ranges in SPCA at different study stages

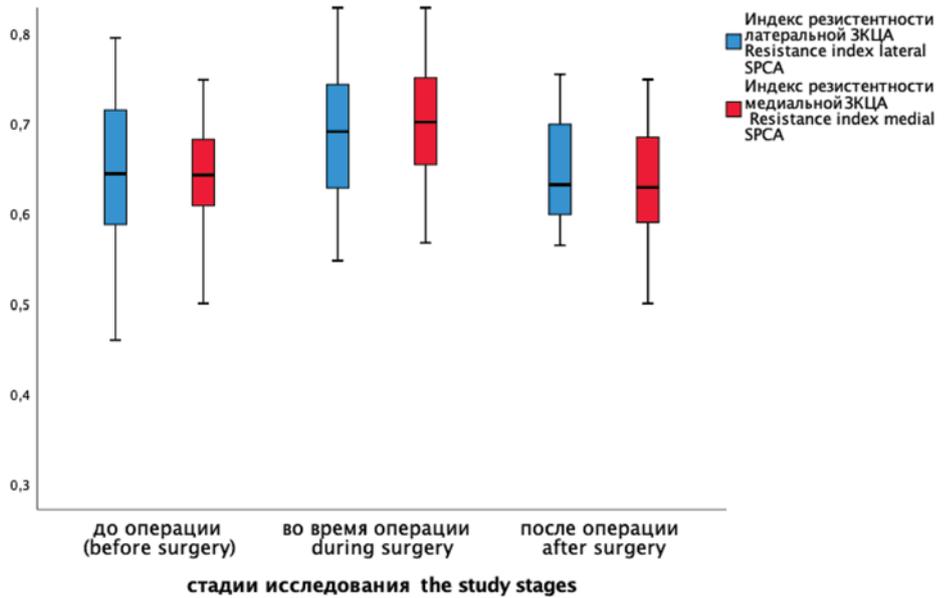
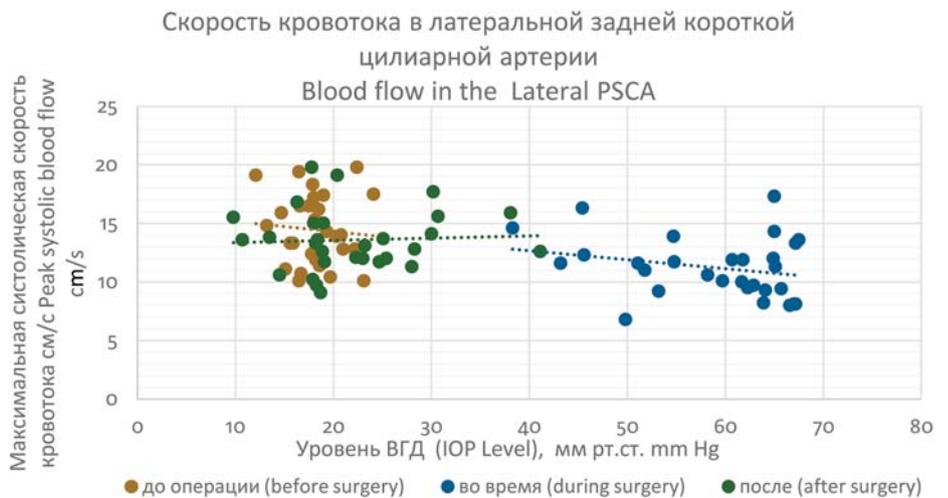


Рис. 5. Влияние уровня ВГД на максимальную систолическую скорость кровотока в латеральной ЗКЦА

Fig. 5. The effect of IOP level on the peak systolic blood flow rate in the lateral SPCA



ЦАС на 5–15% при подъеме ВГД на 10–20 мм рт. ст.

К. Joos и соавт. [21] при изучении влияния поэтапного увеличения уровня ВГД (25, 30, 40 и 50 мм рт. ст.) на гемодинамику в ЗКЦА показали последовательное ухудшение хориоидального кровотока при повышении офтальмотонуса на каждые 10 мм рт. ст.

Таким образом, можно предположить, что существующие механизмы ауторегуляции глазного кровотока не способны компенсировать влияние резкого подъема уровня ВГД на гемодинамику глаза, что проявляется снижением кровотока в ЗКЦА. Однако, как показало наше исследование, сразу после нормализации офтальмотонуса кровотоки в ЗКЦА практически полностью восстанавливаются, достигая исходного уровня. Вопрос о негативном влиянии кратковременного повышения уровня ВГД на функциональное состояние сетчатки и ЗН остается открытым и является предметом будущих исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острое повышение уровня ВГД в среднем до $58,7 \pm 8,2$ мм рт. ст. может приводить к выраженному снижению показателей скорости кровотока в ЗКЦА и, следовательно, дефициту хориоидального кровотока. Уровень заданного офтальмотонуса во время оперативного вмешательства не должен превышать определенный пороговый уровень, который в нашем исследовании составил 40–45 мм рт. ст., поскольку при этих значениях ВГД значительных изменений показателей кровотока в ЗКЦА не регистрируется. Вопрос об оптимальном безопасном уровне ВГД при проведении ФЭ катаракты и других внутриглазных оперативных вмешательствах, сопровождающихся длительным повышением уровня ВГД, остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Литература/References

1. Khng C., Packer M., Fine I.H., et al. Intraocular pressure during phacoemulsification. J. Cataract Refract. Surg. 2006 Feb; 32 (2): 301–8. doi:10.1016/j.jcrs.2005.08.062
2. Michelson G., Groh M.J., Langhans M. Perfusion of the juxtapapillary retina and optic nerve head in acute ocular hypertension. German J. Ophthalmol. 1996; 5 (6): 315–21 (in German). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9479511/>
3. He Z., Vingrys A.J., Armitage J.A., et al. Chronic hypertension increases susceptibility to acute IOP challenge in rats. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2014; 55: 7888–95. doi:10.1167/iovs.14-15207
4. Patel N., McAllister F., Pardon L., et al. The effects of graded intraocular pressure challenge on the optic nerve head. Exp. Eye. Res. 2018; 169: 79–90. doi:10.1016/j.exer.2018.01.025

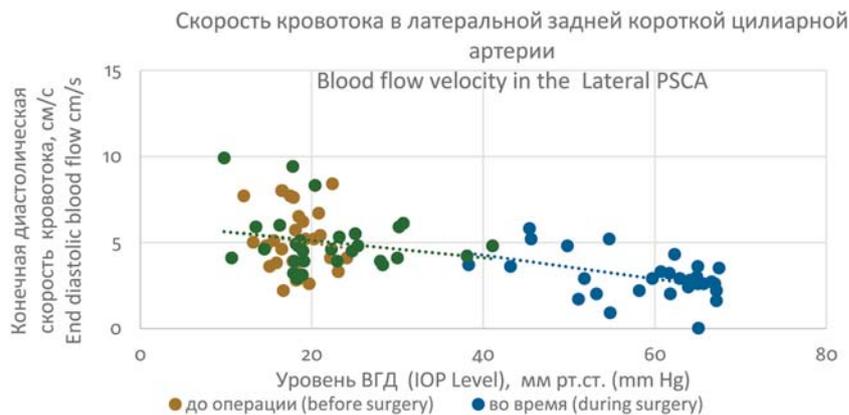


Рис. 6. Влияние уровня ВГД на конечную диастолическую скорость кровотока в латеральной ЗКЦА

Fig. 6. The effect of IOP level on the end diastolic blood flow rate in the lateral SPCA



Рис. 7. Влияние уровня ВГД на максимальную систолическую скорость кровотока в медиальной ЗКЦА

Fig. 7. The IOP level effect on the peak systolic blood flow rate in the medial SPCA

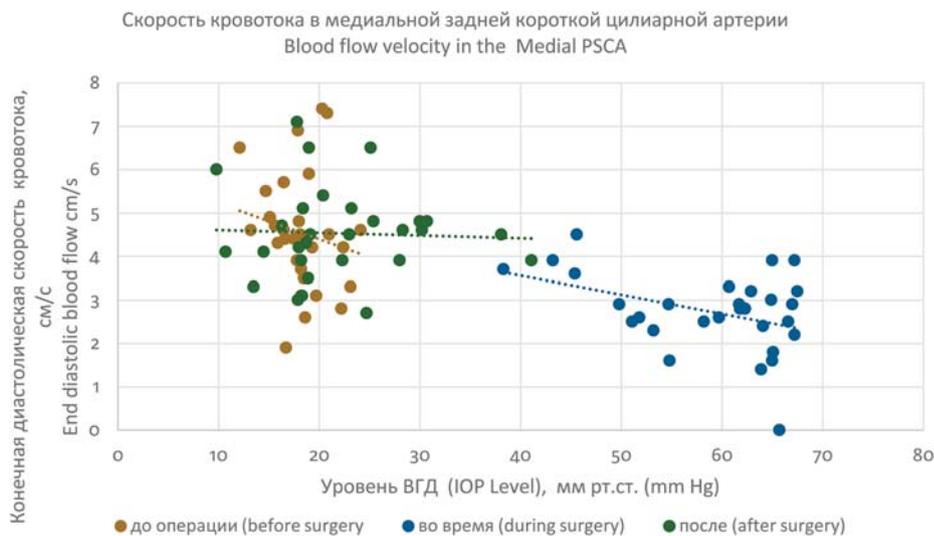


Рис. 8. Влияние уровня ВГД на конечную диастолическую скорость кровотока в медиальной ЗКЦА

Fig. 8. IOP level effect on the end diastolic blood flow rate in the medial SPCA

Таблица 2. Средние показатели кровотока в сосудах глаза на разных этапах исследования
Table 2. Mean values of the eye vessels blood flow at different study stages

Показатели кровотока Blood flow indicators	Этапы исследования Stages of the study			Группа контроля Control group n = 20
	до операции before surgery n = 29	во время операции during surgery n = 29	сразу после операции after surgery n = 29	
ЗКЦЛА V _{syst} , см/с LSPCA V _{syst} , см/с	14,46 ± 2,92	11,22 ± 2,55*. **	13,58 ± 2,61	15,60 ± 1,37
ЗКЦЛА V _{diast} , см/с LSPCA V _{diast} , см/с	5,11 ± 1,83	2,97 ± 1,27*. **	5,02 ± 1,68	5,22 ± 0,57
RI	0,64 ± 0,08	0,69 ± 0,08*. **	0,63 ± 0,08	0,60 ± 0,04
ЗКЦМА V _{syst} , см/с MSPCA V _{syst} , см/с	12,37 ± 2,74	9,50 ± 1,68*. **	12,44 ± 2,48	13,45 ± 0,43
ЗКЦМА V _{diast} , см/с MSPCA V _{diast} , см/с	4,54 ± 1,35	2,73 ± 0,91*. **	4,53 ± 1,04	4,58 ± 0,28
RI	0,64 ± 0,07	0,71 ± 0,08*. **	0,64 ± 0,09	0,58 ± 0,04

Примечание. n — число глаз, * — p < 0,05 — достоверность относительно показателей до операции, ** — p < 0,05 — достоверность относительно показателей в группе контроля, V_{syst} — максимальная систолическая скорость кровотока; ЗКЦМА — задняя короткая цилиарная артерия с медиальной стороны, ЗКЦЛА — задняя короткая цилиарная артерия с латеральной стороны, V_{diast} — конечная диастолическая скорость кровотока; RI — индекс резистентности.

Note. n — number of eyes, * — p < 0.05 — confidence relative to the indicators before the operation; ** — p < 0.05 — confidence relative to the indicators of healthy fellow eyes, V_{syst} — peak systolic blood flow velocity; MSPCA — short posterior ciliary artery from the medial side, LSPCA — short posterior ciliary artery with the lateral side, V_{diast} — end diastolic velocity of blood flow.

- Yanhai M., Pavlatos E., Keyton C., et al. Mechanical deformation of human optic nerve head and peripapillary tissue in response to acute IOP elevation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019; 60 (4): 913–20. doi: 10.1167/iovs.18-26071
- Бохон Н.Н., Астахов Ю.С., Борцов В.Н. Основные направления в исследовании гемодинамики глаза и ее роли в регуляции офтальмотонуса. В кн.: Вопросы экспериментальной и клинической офтальмологии. Ленинград; 1972: 9–35. [Bohon N.N., Astakhov Yu.S., Borcov V.N. The main directions in the study of the eye hemodynamics and its role in the regulation of IOP level. In: Issues of experimental and clinical ophthalmology. Leningrad; 1972: 9–35 (in Russian)].
- Астахов Ю.С. Увеальный кровоток и некоторые факторы, воздействующие на него. В кн.: Вопросы экспериментальной и клинической офтальмологии. Ленинград; 1972: 49–57. [Astakhov Yu.S. Uveal blood flow and some factors affecting it. In: Issues of experimental and clinical ophthalmology. Leningrad; 1972: 49–57 (in Russian)].
- Астахов Ю.С., Лисочкина А.Б., Тарасова О.В. Исследование внутриглазного и системного кровообращения у больных первичной глаукомой. В кн.: Глаукома, диагностика, клиника и лечение. Ленинград; 1988: 52–8. [Astahov Yu.S., Lisochkina A.B., Tarasova O.V. Study of intraocular and systemic circulation in patients with primary glaucoma. In: Glaucoma, diagnostics, clinic and therapy. Leningrad; 1988: 52–8 (in Russian)].
- Хадикова Э.В. Ауторегуляция сосудов глаза. Клиническая геронтология. 2006; 12 (7): 41–3. [Hadikova Je.V. The eye's blood vessels autoregulation. *Klinicheskaja gerontologija.* 2006; 12 (7): 41–3 (in Russian)].
- Канченска К., Рич Р., Траверсо К.Э. и др. Синдром Фламмера. Национальный журнал глаукома. 2016; 15 (4): 3–11. [Kanchenska K., Ritch R., Traverso C.E., et al. Flammer syndrome. *National Journal Glaucoma.* 2016; 15 (4): 3–11 (in Russian)]. <https://www.glaucomajournal.ru/jour/article/view/122/123>
- Фомин Н.Е., Куроедов А.В. Маркеры сосудистой ауторегуляции при первичной открытоугольной глаукоме. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2019; 19 (4): 218–23. [Fomin N.E., Kuroyedov A.V. Markers of vascular autoregulation in primary open-angle glaucoma. *Russian journal of clinical ophthalmology.* 2019; 19 (4): 218–23 (in Russian)]. doi: 10.32364/2311-7729-2019-19-4-218-223
- Barash A., Chui T.Y.P., Garcia P., et al Acute macular and peripapillary angiographic changes with intravitreal injections. *Retina.* 2020; 40 (4): 648–56. doi:10.1097/IAE.0000000000002433
- Егорова Э.В., Фабрикантов О.Л., Николашин и др. Особенности нарушения гемодинамики у пациентов с терминальной глаукомой. Офтальмохирургия. 2014; (4): 55–9. [Egorova E.V., Fabrikantov O.L., Nikolashin S.I., et al. Features of hemodynamic disorders in patients with terminal glaucoma. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery.* 2014; (4): 55–9 (in Russian)].
- Курьюшева Н.И., Паршунина О.А., Арджевнишвили Т.Д. и др. Новые технологии в диагностике первичной открытоугольной глаукомы. Национальный журнал глаукома. 2015; 14 (2): 22–31. [Kuryshcheva N.I., Parshunina O.A., Ardzhvishvili T.D., et al. New technologies in primary open-angle glaucoma diagnostics. *National journal glaucoma.* 2015; 14 (2): 22–31 (in Russian)].
- Степанова Е.А., Лебедев О.И., Печерица Г.Г., Артамонова О.В., Стороженко Н.Е. Изменения гемодинамики в сосудах глаза и орбиты при глаукоме с нормальным давлением и их сравнение с аналогичными показателями при первичной и вторичной неглаукоматозной атрофии зрительного нерва. Практическая медицина. 2018; 3 (114): 164–6. [Stepanova E.A., Lebedev O.I., Pecheritsa G.G., Artamonova O.V., Storozhenko N.E. Changes of hemodynamics in eye and orbit vessels under normal pressure glaucoma and their comparison with the same parameters under primary and secondary non-glaucomatous optic nerve atrophy. *Prakticheskaya Meditsina.* 2018; 3 (114): 164–6 (in Russian)].
- Zeitl O., Galambos P., Wagenfeld L., et al. Glaucoma progression is associated with decreased blood flow velocities in the short posterior ciliary artery. *Br. J. Ophthalmol.* 2006 Oct; 90 (10): 1245–8. doi: 10.1136/bjo.2006.093633
- Meng N., Zhang P., Huang H., et al. Color Doppler imaging analysis of retrobulbar blood flow velocities in primary open-angle glaucomatous eyes: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013 May 13; 8 (5): e62723. doi: 10.1371/journal.pone.0062723
- Такхтаев Ю.В., Киселева Т.Н., Шлякман Р.Б. Влияние заданного интраоперационного офтальмотонуса при факоэмульсификации на скорость кровотока в центральной артерии сетчатки. Офтальмологические ведомости. 2019; 12 (4): 5–12. [Takhataev Yu.V., Kiseleva T.N., Shliakman R.B. The effect of preset intraoperative intraocular pressure during phacoemulsification on the blood flow velocity in the central retinal artery. *Ophthalmology vedomosti.* 2019; 12 (4): 5–12 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17816/OV17802>
- Harris A., Joos K., Kay M., et al. Acute IOP elevation with scleral suction: effects on retrobulbar haemodynamics. *Br. Journ. Ophthalmol.* 1996; 80: 1055–9. doi: 10.1136/bjo.80.12.1055
- Findl O., Strenn K., Wolzt M. Effects of changes in intraocular pressure on human ocular haemodynamics. *Curr. Eye Res.* 1997; 16 (10): 1024–29. doi: 10.1076/ceyr.16.10.1024.9024
- Joos K.M., Kay M.D., Pillunat L.E., et al. Effect of acute intraocular pressure changes on short posterior ciliary artery haemodynamics. *Br. Journ. Ophthalmol.* 1999; 83: 33–8. <https://bjo.bmj.com/content/83/1/33.long>

Вклад авторов в работу: Ю.В. Тахтаев, Т.Н. Киселева — разработка концепции и дизайна исследования, анализ результатов, финальная подготовка статьи к публикации; Р.Б. Шлякман — сбор, статистическая обработка и интерпретация данных, написание текста статьи.
Authors' contribution: Yu.V. Takhtaev, T.N. Kiseleva — concept and design of research, analysis of the results, final preparation of the article for publication; R.B. Shliakman — data collection, processing and interpretation, writing of the article.

Поступила: 16.02.2021. Переработана: 03.03.2021. Принята к печати: 14.03.2021
Originally received: 16.02.2021. Final revision: 03.03.2021. Accepted: 14.03.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Юрий Викторович Тахтаев — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии, ORCID 0000-0003-2770-7674

Роман Борисович Шлякман — аспирант кафедры офтальмологии с клиникой

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

Татьяна Николаевна Киселева — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела ультразвуковых исследований, ORCID 0000-0002-9185-6407

Для контактов: Роман Борисович Шлякман,
romanshlyakman@gmail.com

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

Yuri V. Takhtaev — Dr. of Med. Sci., professor, chair of ophthalmology, ORCID 0000-0003-2770-7674

Roman B. Shliakman — PhD student, chair of ophthalmology
Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Tatyana N. Kiseleva — Dr. of Med. Sci., professor, head of ultrasound research department, ORCID 0000-0002-9185-6407

Contact information: Roman B. Shliakman,
romanshlyakman@gmail.com



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-72-77>

Взаимосвязь клинических проявлений и ультразвуковых характеристик посттравматических рубцовых изменений век

И.А. Филатова, Т.Н. Киселева, К.В. Луговкина, С.А. Шеметов, Ю.А. Павленко

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

Цель работы — изучить взаимосвязь между клиническими и ультразвуковыми характеристиками посттравматических рубцовых изменений век в разные сроки посттравматического периода. **Материал и методы.** Обследование 15 пациентов в возрасте 13–61 года (в среднем $36,5 \pm 12,2$ года) с посттравматическими рубцовыми изменениями век включало оценку клинических характеристик рубца по Манчестерской шкале, ультразвуковое серошкальное В-сканирование тканей в режиме Small Part и эходенситометрию. **Результаты.** Сумма баллов по Манчестерской шкале по выбранным параметрам у пациентов, перенесших травму за 2–3 мес до исследования, составила 3–4 балла, акустическая плотность (АП) рубцов варьировала от 21 до 43 усл. ед. (в среднем $30,5 \pm 5,9$ усл. ед.). Клиническое состояние век пациентов, травма которых была за 5–6 мес до исследования, оценивали в 4–5 баллов; средняя АП рубцов варьировала от 30 до 65 усл. ед. (в среднем $43,5 \pm 9,8$ усл. ед.). Через 10–12 мес после травмы клинические признаки соответствовали 5 баллам; по данным комплексного ультразвукового исследования АП рубцов варьировала от 43 до 84 усл. ед. (в среднем $54,4 \pm 17,6$ усл. ед.). **Заключение.** Выявлена взаимосвязь изменений клинических и ультразвуковых характеристик рубцовых тканей век на разных этапах посттравматического периода. Отмечено, что с увеличением срока посттравматического периода увеличивается плотность рубца, его экзогенность и смещение окружающих тканей век.

Ключевые слова: посттравматический рубец; рубцовые изменения век; ультразвуковое исследование

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Филатова И.А., Киселева Т.Н., Луговкина К.В., Шеметов С.А., Павленко Ю.А. Взаимосвязь клинических проявлений и ультразвуковых характеристик посттравматических рубцовых изменений век. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 72–7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-72-77>

The relationship of clinical manifestations and ultrasound characteristics of post-traumatic eyelid scarring

Irina A. Filatova, Tatyana N. Kiseleva, Kseniya V. Lugovkina, Sergey A. Shemetov, Yuri A. Pavlenko

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

yuriy.pav@gmail.com

Purpose: to study the relationship between the clinical and ultrasound characteristics of post-traumatic eyelid scarring at different stages of the post-traumatic period. **Materials and methods.** 15 patients aged 13 to 61 (ave. 36.5 ± 12.2 years) with post-traumatic eyelid scarring were examined for the clinical characteristics of the scar by the Manchester scar scale and subjected to ultrasound gray-scale B-scan of tissues in the “Small Part” mode and echodensitometry. **Results.** The above measurements of patients who suffered trauma 2–3 months before the study totaled 3–4 points on the Manchester scale, while the acoustic density of scars varied from 21 to 43 conv. units (ave. 30.5 ± 5.9 conv. units).

The patients whose eyelid trauma occurred 5–6 months before the study, totaled 4–5 points; and the average scar acoustic density ranged from 30 to 65 conv. units (ave. 43.5 ± 9.8 conv. units). 10–12 months after the trauma, the clinical signs of patients received 5 points whilst a comprehensive ultrasound examination yielded the acoustic density of scars varying from 43 to 84 conv. units (ave. 54.4 ± 17.6 conv. units). **Conclusion.** The study revealed a direct relationship between the changes in the clinical and ultrasound characteristics of the eyelid scar tissue at different post-traumatic period stages. As the post-traumatic period continued, the scar density, its echogenicity and the displacement of the surrounding eyelid tissues was found to increase.

Keywords: post-traumatic scar; eyelid scarring; ultrasound examination

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., Kiseleva T.N., Lugovkina K.V., Shemetov S.A., Pavlenko Y.A. The relationship of clinical manifestations and ultrasound characteristics of post-traumatic eyelid scarring. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 72-7 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-72-77>

Травматическое поражение органа зрения представляет собой важную медико-социальную проблему. Это обусловлено полиморфизмом развивающихся изменений, часто приводящих к инвалидизации пациентов. Травма глаза нередко сопровождается повреждением его вспомогательного аппарата, прежде всего век, что впоследствии может стать причиной их рубцовых изменений. Процесс рубцевания век в зависимости от объема и исходной глубины повреждения может привести к функциональным и косметическим изменениям со стороны органа зрения, а также негативно отразиться на психологическом статусе пациента [1]. Рубцовая деформация век существенно влияет на состояние глаза, в частности при наличии лагофтальма развиваются кератопатии, эрозии и язвы роговицы, что может привести к утрате его зрительных функций или потере глаза как органа [2].

Формирование рубца любой локализации продолжается не менее 12 мес. Процесс рубцевания носит индивидуальный характер, так как зависит от множества факторов: локализации ранения, его глубины, особенностей ранящего объекта, своевременности и качества проведенной первичной хирургической обработки, наличия сопутствующей инфекции и возраста пациента [3].

Выделяют 4 стадии формирования физиологического рубца [4]. Стадия I (воспаление/эпителизация) начинается на 7–10-е сутки после повреждения и характеризуется уменьшением посттравматического воспаления, интенсивным синтезом коллагеновых и эластических волокон, формированием новых сосудов и активной миграцией в рану фибробластов и миофибробластов, которые выделяют цитокины и факторы роста. Стадия II длится примерно с 10-х по 30-е сутки после травмы, когда происходит образование «молодого рубца» за счет увеличения количества волокон коллагена и эластина на фоне уменьшения плотности кровеносных сосудов в зоне ранения. На III стадии (30–90-е сутки посттравматического периода) формируется «зрелый рубец» — коллагеновые волокна увеличиваются в диаметре, происходит их стабилизация, а количество кровеносных сосудов на этом фоне продолжает уменьшаться. Стадия IV (через 4–12 мес после травмы) характеризуется окончательным формированием рубцовой ткани. В эту стадию отмечается упорядочивание расположения фибрилл за счет стягивания ткани и повышение ее прочности, кровеносные сосуды практически полностью исчезают из ткани рубца [4].

Осмотр, пальпация и проведение функциональных тестов (пневмотонометрия, кутометрия, дуromетрия) позволяют сформировать клиническую картину, но не всегда отражают посттравматическое состояние век [5]. Профилактика и/или лечение рубцов должны опираться на объективную оценку травмированных тканей. Поэтому в различные хро-

ни посттравматического периода необходимо использовать инструментальные методы исследования.

Ультразвуковая диагностика применяется в медицине более 50 лет и продолжает оставаться одним из ведущих методов исследования. Развитие компьютерных технологий и внедрение их в сферу медицинской техники значительно обогатили и расширили возможности использования ультразвука в диагностике различных заболеваний глазного яблока и орбиты [6, 7]. В-сканирование, или режим серой шкалы, дает представление об экзогенности и экоструктуре тканей [8]. В работе Н.В. Ильиной [9] эхографическая картина структуры слоек век была определена на основании результатов эходенситометрии.

Комплексное применение этих методов в офтальмотравматологии при повреждении тканей век в сочетании с анализом клинических данных позволит получить более полную информацию для оптимизации лечения рубцовых изменений век.

ЦЕЛЬЮ исследования явилось изучение взаимосвязи между клиническими и ультразвуковыми характеристиками посттравматических рубцовых изменений век в разные сроки посттравматического периода.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 15 пациентов с рубцовыми изменениями тканей век различной степени выраженности, в том числе 10 мужчин и 5 женщин, в возрасте от 13 до 61 года (средний возраст — $36,5 \pm 12,2$ года). Причиной рубцов век были механические травмы вспомогательного аппарата глаза (удар тупым предметом, укусы собаки, травматический разрыв мягких тканей в результате падения, дорожно-транспортного происшествия, разрыв диска от «болгарки»). Продолжительность посттравматического периода варьировала от 2 до 12 мес (в среднем $6,8 \pm 3,5$ мес).

Длительность посттравматического периода в 1-й группе составила от 2 до 3 мес (4 пациента); во 2-й группе — от 5 до 7 мес (6 пациентов); в 3-й группе — от 10 до 12 мес (5 пациентов).

Клиническое исследование состояния рубцовых тканей век при наружном осмотре основывалось на Манчестерской шкале оценки рубцов, в которой учитываются такие параметры, как цвет (от идеального до грубого несоответствия с окружающими тканями), текстура (матовая или блестящая), рельеф (от вровень с окружающей кожей до келоидного), смещение окружающих тканей (от отсутствия смещения до выраженного) и плотность (от нормальной плотности до жесткой) [5]. В нашем исследовании оценку рубцов проводили по двум параметрам из представленной шкалы (смещение окружающих тканей и плотность), которые могут быть

сопоставлены с данными ультразвукового исследования (УЗИ) век (табл. 1).

По Манчестерской шкале оценки рубцов параметры «плотность» и «смещение окружающих тканей» в норме соответствуют 2 баллам (1 + 1). Чем больше сумма баллов, тем грубее рубцовое изменение и более выражено смещение рубцом окружающих тканей.

Всем пациентам выполняли УЗИ травмированных тканей век на многофункциональной ультразвуковой диагностической системе Voluson E8 GE с использованием мультисекторного линейного датчика L11 (до 18,5 МГц). Комплексное УЗИ век включало высокочастотное серошальное В-сканирование в режиме SmallPart и эходенситометрию. Анализ акустической плотности (АП) тканей век проводили на основе построения двумерных гистограмм и с расчетом среднего значения АП в условных единицах (усл. ед.). Для интерпретации полученных данных использовали ранее разработанную методику оценки диагностических критериев [10]. Для сравнительной оценки эхографической картины исследовали веки парного, интактного глаза.

Статистический анализ проводили с помощью программы Microsoft Excel 2010. Для проверки достоверности различий между средними значениями выборок использовали коэффициент Краскела — Уоллиса. Различия между показателями групп считались статистически достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При наружном осмотре рубцов век у всех пациентов отмечали изменения травмированной кожи, утолщение век, что приводило к нарушению их рельефа и структуры. При пальпации выявляли уплотнение тканей по сравнению с веками парного, интактного глаза. Окружающие ткани были спаяны с рубцом и слабоподвижны. По данным УЗИ в большинстве случаев не представлялось возможным визуализировать анатомические слои века, так как на эхограммах травмированные ткани представляли собой различные по форме зоны с частично или полностью нарушенной структурной дифференцировкой. Эхогенность рубцовых тканей отличалась неоднородностью.

На эхограммах веки парного интактного глаза были представлены в виде многослойных структур с разной АП: эпидермис ($96,1 \pm 0,8$ усл. ед.), ретикулярный слой дермы ($81,9 \pm 0,9$ усл. ед.), сосочковый слой дермы ($57,3 \pm 0,7$ усл. ед.), круговая мышца глаза ($36,7 \pm 0,6$ усл. ед.), тарзальная пластинка ($92,3 \pm 1,4$ усл. ед.).

Сумма баллов по Манчестерской шкале у пациентов 1-й группы составила 3–4 балла: при пальпации рубцы были эластичными с отсутствием или незначительным смещением окружающих тканей; у всех пациентов наблюдалось утолщение травмированного века. Акустическая структура рубцов отличалась выраженной неоднородностью и гипоэхогенностью по отношению к окружающим тканям, АП рубцов варьировала от 21 до 43 усл. ед. (в среднем $30,5 \pm 5,9$ усл. ед.) (рис. 1, табл. 2).

У пациентов 2-й группы клинические признаки век оценивали в 4–5 баллов: плотность рубца варьировала от эластичного до плотного, влияние на окружающие ткани соответствовало умеренному смещению ткани рубцом. По данным УЗИ эхогенность рубцов была снижена по сравнению с окружающими тканями, эхоструктура характеризовалась как неоднородная, с наличием множественных точечных гиперэхогенных участков, средняя АП рубцов варьировала от 30 до 65 усл. ед. (в среднем $43,5 \pm 9,8$ усл. ед.) (рис. 2, табл. 2).

Таблица 1. Параметры Манчестерской шкалы для клинической оценки рубцов

Table 1. Parameters of the Manchester scale for the clinical evaluation of scars

Параметры Parameters	Признаки Signs	Количество баллов Score
Смещение окружающих тканей Displacement of surrounding tissues	Отсутствует No	1
	Небольшое Low	2
	Умеренное Moderate	3
	Выраженное High	4
Плотность рубца Texture	Нормальный Normal	1
	Упругий Elastic	2
	Плотный Dense	3
	Жесткий Rigid	4

Таблица 2. Результаты клинического и ультразвукового исследования рубцов век у пациентов на разных сроках посттравматического периода

Table 2. Results of clinical and ultrasound examination of eyelid scars in patients at different stages of the post-traumatic period

Параметры Parameters	1-я группа 2–3 мес после травмы Group 1 2–3 months after the injury	2-я группа 5–6 мес после травмы Group 2 5–6 months after the injury	3-я группа 10–12 мес после травмы Group 3 10–12 months after the injury
Акустическая плотность рубца, усл. ед. The acoustic density of the scar, conv. units $M \pm \sigma$	$30,5 \pm 5,9$ * [от 21 до 43]	$43,5 \pm 9,8$ [от 30 до 65]	$54,4 \pm 17,6$ [от 43 до 84]
Состояние рубца по шкале, баллы The condition of the scar on the scale, score	3–4	4–5	5

Примечание. * — различие с показателем акустической плотности в 3-й группе статистически достоверно, $p = 0,01401$

Note. * — difference with acoustic density parameter of 3d group is significant, $p = 0,01401$.

Клинические признаки в 3-й группе пациентов оценили в 5 баллов: наблюдали наибольшую плотность рубца со смещением окружающих тканей. По данным комплексного УЗИ АП рубцов варьировала от 43 до 84 усл. ед. (в среднем $54,4 \pm 17,6$ усл. ед.). Эхоструктура рубцов была неоднородной с преобладанием зон пониженной эхогенности (рис. 3, табл. 2).

Следует отметить, что по мере увеличения длительности посттравматического периода рубцовые ткани становились плотнее и значительнее смещали окружающие ткани. Анализ денситометрических показателей травмированных тканей показал увеличение эхоплотности рубцов в динамике (рис. 4). У пациентов 3-й группы отмечалось статистически



Рис. 1. Эхограмма верхнего века через 2 мес после травмы. В-режим, аксиальное сканирование. Визуализируется гипоэхогенная зона рубца (белая стрелка)

Fig. 1. Echogram of the upper eyelid 2 months after the injury. B-mode, axial scan: the hypoechoic zone of the scar is visualized (white arrow)



Рис. 2. Эхограмма верхнего века через 6 мес после травмы. В-режим, продольное сканирование век. Визуализируется гипоэхогенная структура рубца (белая стрелка) с множеством точечных гиперэхогенных включений (красные стрелки)

Fig. 2. Echogram of the upper eyelid 6 months after the injury: B-mode, longitudinal scanning of the eyelids: the hypoechoic structure of the scar is visualized (white arrow) with many point hyperechoic inclusions (red arrows)

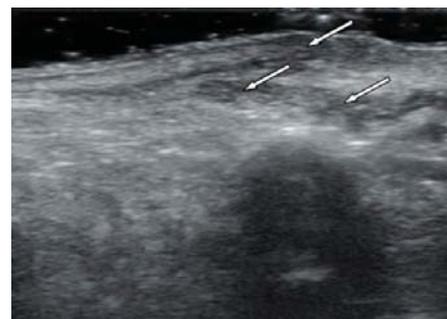


Рис. 3. Эхограмма верхнего века через 12 мес после травмы. В-режим, продольное сканирование. Визуализируется неоднородная структура рубца с преобладанием зон пониженной эхогенности (белые стрелки)

Fig. 3. Echogram of the upper eyelid 12 months after the injury. B-mode, longitudinal scan: the heterogeneous structure of the scar is visualized with a predominance of zones of reduced echogenicity (white arrows)

достоверное увеличение АП рубца, что являлось причиной функциональных и косметических изменений состояния век по сравнению с пациентами других групп.

Форма и границы рубца отличались вариабельностью, что не позволило использовать данные критерии для проведения корреляционного анализа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Существующие инструментальные методы исследования в дерматологии/косметологии (пневмотонометрия, кутометрия, дурометрия) в основном применяются для оценки плотности и эластичности рубцов кожи [3, 5]. К. Spann и соавт. [11] в 1996 г. впервые применили окулярный пневмотонометр для измерения эластичности и податливости кожи у пациентов с постожоговыми рубцами и обнаружили значительные различия этих показателей в разных участках тела. Широкого распространения данный метод в дерматологии не получил. Другой метод, кутометрия, использовался для оценки эластических свойств кожи путем ее механической деформации при всасывании с помощью специального устройства (кутометра). Метод нашел широкое применение в косметологии, однако данное исследование не дает информации о внутренней структуре кожи [12]. Исследование плотности тканей осуществляется с помощью дурометра путем вертикальной направленной нагрузки на кожу (вдавливания) [13].

Однако основным ограничением применения этих методик для исследования кожи век является значительное отличие их структуры от строения кожи других участков тела. Особенности анатомии век включают отсутствие подкожно-жировой клетчатки, наличие хрящевой ткани, взаимосвязь круговой мышцы глаза с мышцами лба и мышечной системой средней зоны лица. Поэтому при исследовании таких анатомических структур, как веки, необходима диагностика глубже лежащих тканей.

Ультразвуковой метод широко применяется в дерматологии для оценки состояния кожи. Диагностика включает в себя осмотр слоев кожи (эпидермис, дерма и подкожная жировая клетчатка), измерение толщины каждого визуализируемого слоя, определение их границ и АП [14]. В дерматологии и косметологии имеются лишь единичные публикации по исследованию поверхностных слоев кожи при

рубцовых изменениях на разных сроках послеоперационного периода [15].

Нами впервые показано, что УЗИ позволяет объективно оценить состояние тканей век и сопоставить полученные результаты с клиническими признаками. В представленной работе определена тенденция к изменению структуры рубцовой ткани век на разных сроках посттравматического периода. Выявлено, что на ранних сроках после травмы рубцовая ткань век, по клиническим данным, характеризуется незначительным повышением плотности и смещением окружающих тканей, что связано с особенностями процесса «созревания» рубцовой ткани. УЗИ век в зоне рубца демонстрирует нарушение эхоструктуры, выраженную акустическую неоднородность по сравнению с окружающими тканями. Кроме того, нами выявлена взаимосвязь неоднородности эхоструктуры рубца с увеличением посттравматического периода — значения АП отличались наибольшей вариабельностью в период с 10 до 12 мес после травмы (рис. 4).

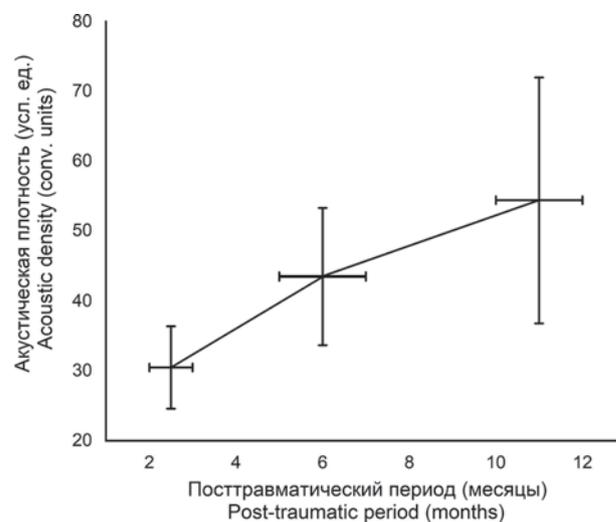


Рис. 4. Изменение акустической плотности рубцов век в зависимости от длительности посттравматического периода

Fig. 4. Changes in the acoustic density of the eyelid scars depending on the duration of the post-traumatic period

Таким образом, можно утверждать, что, помимо клинического обследования вспомогательного аппарата глаза, для объективной оценки состояния тканей век информативным методом является УЗИ. Полученные данные показали четкую прямую взаимосвязь между клиническими характеристиками и акустической плотностью на разных сроках посттравматического периода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

УЗИ является объективным методом визуализации рубцовых изменений при глубоком повреждении век, позволяющим оценить изменения структуры и акустической плотности тканей вспомогательного аппарата глаза. Нами выявлена прямая взаимосвязь клинических и ультразвуковых изменений характеристик рубцовых тканей век на разных этапах посттравматического периода. Отмечено, что с увеличением срока посттравматического периода наблюдается увеличение плотности рубца, его экзогенности и смещения окружающих тканей век.

Литература/References

1. Филатова И.А., Киселева Т.Н., Иомдина Е.Н. и др. Эходенситометрия в оценке акустических свойств тканей век в норме и при рубцовых деформациях. Точка зрения. Восток — Запад. 2015; 1: 236–7. [Filatova I.A., Kiseleva T.N., Iomdina E.N., et al. Echodensitometry in the assessment of the acoustic properties of the eyelid tissues in normal and scar deformities. Point of view. East — West. 2015; 1: 236–7 (in Russian)].
2. Филатова И.А., Киселева Т.Н., Рамазанова К.А., Ситникова Д.Н., Ильина Н.В. Способ диагностики вида рубцевания век и периорбитальной области после травматического и асептического повреждения. Патент РФ № 0002495627; 2013. [Filatova I.A., Kiseleva T.N., Ramazanova K.A., Sitnikova D.N., Ilyina N.V. Method for diagnosing the type of scarring of the eyelids and periorbital area after traumatic and aseptic damage. Patent RF №0002495627; 2013 (in Russian)].
3. Озерская О.С. Рубцы кожи и их дерматокосметологическая коррекция. Санкт-Петербург: ОАО «Искусство России»; 2007. [Ozerskaya O. S. Skin scars and their dermatocosmetological correction. St. Petersburg: JSC “Art of Russia”; 2007 (in Russian)].
4. Белоусов А.Е. Рубцы и их коррекция. Том 1. Санкт-Петербург: Командор СПб; 2005. [Belousov A. E. Scars and their correction. Volume 1. St. Petersburg: Commander SPB; 2005 (in Russian)].
5. Fearmonti R., Bond J., Erdmann D., Levinson H. A review of scar scales and scar measuring devices. *Eplasty*. 2010; 10: e 43. PMID: 20596233

6. Каткова Е.А. Ультразвуковая диагностика объемных процессов органа зрения: практическое руководство. 1-е издание. Москва: ООО «Фирма СТРОМ»; 2011. [Katkova E.A. Ultrasound diagnostics of volumetric processes of the visual organ: a practical guide. 1st edition — Moscow: ООО “Firm STROM”; 2011 (in Russian)].
7. Аветисов С.Э., Харлап С.И., Насникова И.Ю. и др. Трехмерная компьютерная сонография в определении сосудистой системы глаза и орбиты. Сообщение 1. Методический подход и принципы анализа результатов исследования. Вестник офтальмологии. 2003; 119 (4): 39–42. [Avetisov S.E., Kharlap S.I., Nasnikova I.Yu., et al. Three-dimension computer-based sonography in evaluating the vascular system of the eye and orbit. Communication 1. Methodological approach and principles of results analysis. Vestnik oftal'mologii. 2003; 119 (4): 39–42 (in Russian)].
8. Жукова С.И., Шуко А.Г., Юрьева Т.Н. и др. Методы ультразвукового исследования в офтальмологии: метод. Рекомендации. Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО; 2015. [Zhukova S.I., Schuko A.G., Yurieva T.N., et al. Methods of ultrasound examination in ophthalmology: method. Recommendations. Irkutsk: RIO GBOU DPO IGMAPO; 2015 (in Russian)].
9. Ильина Н.В. Комплексное ультразвуковое исследование в диагностике патологических состояний век и периорбитальной области. Медицинская визуализация. 2014; 3: 51–8. [Ilyina N.V. Complex ultrasound diagnostic of lesions of eyelids and periorbital region. Medical Visualization. 2014; 3: 51–8 (in Russian)].
10. Киселева Т.Н., Катаев М.Г., Ильина Н.В., Захарова М.А., Рамазанова К.А. Метод ультразвукового сканирования в оценке состояния век. Вестник офтальмологии. 2014; 130 (1): 46–51. [Kiseleva T.N., Kataev M.G., Ilyina N.V., Zakharova M.A., Ramazanova K.A. Ultrasonography in normal eyelids assessment. Vestnik oftal'mologii. 2014; 130 (1): 46–51 (in Russian)].
11. Spann K., Mileski W.J., Atilas L., et al. The 1996 Clinical Research award. Use of a pneumotonometer in burn scar assessment. *J. Burn. Care Rehabil.* 1996; 17 (6 Pt 1): 515–7. doi: 10.1097/00004630-199611000-00006
12. Enomoto D., Mekkes J., Bossuyt P., et al. Quantification of cutaneous sclerosis with a skin elasticity meter in patients with generalized scleroderma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996; 35: 381–7. doi: 10.1016/s0190-9622(96)90601-5
13. Falanga V., Bucalo B. Use of the durometer to assess skin hardness. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993; 29 (1): 47–51. doi: 10.1016/0190-9622(93)70150-g
14. Ахмедова Л.Е., Безуглый А.П. Новые технологии в диагностике — ультразвуковое исследование кожи. Вестник восстановительной медицины. 2005; 4: 32–4. [Akhmedova L.E., Bezuglyi A.P. New technologies in diagnostics — ultrasound examination of the skin. Bulletin of rehabilitation medicine. 2005; 4: 32–4 (in Russian)].
15. Безуглый А.П., Бикбулатова Н.Н., Шугинина Е.А., Белков П.А., Хабутдинова Н.Р. Ультразвуковое исследование кожи в практике врача-косметолога. Вестник дерматологии и венерологии. 2011; 87 (3): 142–52. [Bezuglyi A.P., Bikbulatova N.N., Shuginina Ye.A., Belkov P.A., Khabutdinova N.R. Skin ultrasound examination in the cosmetologist’s practice. Vestnik dermatologii i venerologii. 2011; 87 (3): 142–52 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: И.А. Филатова, Т.Н. Киселева — концепция и дизайн исследования, научное редактирование; К.В. Луговкина, С.А. Шеметов — научное редактирование; Ю.А. Павленко — сбор материала, написание статьи.

Authors' contribution: I.A. Filatova, T.N. Kiseleva — concept and design of the research, scientific editing; K.V. Lugovkina, S.A. Shemetov — scientific editing; Yu.A. Pavlenko — data collection, writing an article.

Поступила: 27.01.2021. Переработана: 06.02.2021. Принята к печати: 08.02.2021

Originally received: 27.01.2021. Final revision: 06.02.2021. Accepted: 08.02.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Ирина Анатольевна Филатова — д-р мед. наук, руководитель отдела
пластической хирургии и глазного протезирования, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5930-117X>

Татьяна Николаевна Киселева — д-р мед. наук, профессор, начальник
отдела ультразвуковых исследований глаза, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9185-6407>

Ксения Вадимовна Луговкина — канд. мед. наук, научный сотрудник
отдела ультразвуковых исследований глаза

Сергей Александрович Шеметов — канд. мед. наук, офтальмохирург
отдела пластической хирургии и глазного протезирования, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-4608-5754>

Юрий Александрович Павленко — аспирант отдела пластической
хирургии и глазного протезирования, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3534-8598>

Для контактов: Юрий Александрович Павленко,
yuriy.pav@gmail.com

*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, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5930-117X>

Tatyana N. Kiseleva — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department
of ultrasound studies of the eye, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9185-6407>

Kseniya V. Lugovkina — Cand. of Med. Sci., researcher of the department
ultrasound studies of the eye

Sergey A. Shemetov — Cand. of Med. Sci., ophthalmic surgeon,
department of plastic surgery and eye prosthetics, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4608-5754>

Yury A. Pavlenko — PhD student, department of plastic surgery and eye
prosthetics, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3534-8598>

Contact information: Yury A. Pavlenko,
yuriy.pav@gmail.com



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-78-88>

Выраженность эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, нарушений липидного обмена, снижения упругоэластических свойств и тонуса периферических сосудов у пациентов с разными вариантами течения первичной открытоугольной глаукомы в зависимости от полиморфизма генов биологических часов

Ю.Е. Филиппова¹ ✉, Т.Н. Малишевская², С.Н. Коломейчук^{3, 4}, Д.Г. Губин^{3, 5}, А.С. Власова^{1, 6}

¹ АНЧОО ДПО «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования», ул. Прокопия Артамонова, д. 5/11, Тюмень, 625051, Россия

² ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105064, Россия

³ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет», ул. Одесская, д. 54, Тюмень, 625023, Россия

⁴ ФГБУН ФИЦ «Карельский научный центр РАН», ул. Пушкинская, д. 11, Петрозаводск, 185910, Россия

⁵ Тюменский кардиологический научный центр, филиал Томского НИМЦ РАМН, ул. Мельникайте, д. 111, Томск, 625026, Россия

⁶ ГАУЗ Тюменской области «Областной офтальмологический диспансер», ул. Холодильная, д. 118, корп. 1, Тюмень, 625048, Россия

Цель работы — выявить взаимосвязь дисфункции сосудистого эндотелия, атеросклеротических повреждений сосудов верхних и нижних конечностей, состояния антиоксидантной и прооксидантной системы, липидного профиля у пациентов с разными вариантами течения первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) — носителей полиморфизма генов биологических часов. **Материал и методы.** 47 пациентов с развитой стадией ПОУГ прошли обследование, включавшее визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, периметрию, тонометрию, термометрию, определение показателей липидного обмена, оксидативного стресса и антиоксидантной системы. Определяли также степень эндотелиальной дисфункции методом пробы с реактивной гиперемией, упругоэластические свойства и тонус сосудистой стенки методом объемной сфигмоманометрии. Прогрессирование ПОУГ оценивали по данным статической автоматизированной периметрии и оптической когерентной томографии. В условиях стационара проводили исследование суточного профиля мелатонина и типирование ключевых генов биологических часов методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Взятие генетического материала проводилось методом буккального соскоба. Полиморфные варианты были идентифицированы для генов CLOCK rs1801260 3111T/C и MTNR1B. У 16 пациентов проведен анализ мелатонина в образцах слюны, взятых в разное время суток в лабораторных условиях с контролируемым питанием и освещением по протоколу DLMO. **Результаты.** Выявлены предикторы прогрессирования глаукомы — выраженная эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс, способствующие акцелерации атерогенеза и снижению упругоэластических свойств сосудистой стенки периферических сосудов. Выявлены взаимосвязи полиморфизма циркадного гена Clock 3111T-c с нарушениями метаболизма липидов и усилением перекисного окисления липидов у пациентов с прогрессированием ПОУГ. Носители G-аллеля гена MTNR1B имеют тенденцию к более высокому уровню триглицеридов (ТГ), нарастающему в вечерние часы при прогрессировании глаукомы. Показано, что не средний уровень мелатонина, а фазовые и амплитудные характеристики его суточного уровня могут влиять на состояние сосудистой стенки периферических сосудов у пациентов с ПОУГ. **Заключение.** Прогрессирование ПОУГ ассоциировано с выраженным оксидативным стрессом, ослаблением антиоксидантной защиты и дислипотеинемией. Различия в липидном профиле (дислипидемия) и показателях выраженности оксидативного стресса и антиоксидантной защиты у пациентов со стабилизированным и прогрессирующим течением глаукомы взаимосвязаны с полиморфизмом гена Clock 3111T-c (генотип CG).

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция; полиморфизм ключевых генов; биологические ритмы; мелатонин; первичная открытоугольная глаукома

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Благодарность: работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 2019 № 19-015-00329 и поддержана бюджетной темой FMEN-2022-0009.

Для цитирования: Филиппова Ю.Е., Малишевская Т.Н., Коломейчук С.Н., Губин Д.Г., Власова А.С. Выраженность эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, нарушений липидного обмена, снижения упругоэластических свойств и тонуса периферических сосудов у пациентов с разными вариантами течения первичной открытоугольной глаукомы в зависимости от полиморфизма генов биологических часов. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 78-88. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-78-88>

The severity of endothelial dysfunction, oxidative stress, lipid metabolism disorders, decreased elastic properties and tone of peripheral vessels in patients with different primary open-angle glaucoma course variants, depending on the polymorphism of the genes of the biological clock

Yuliya E. Filippova¹ ✉, Tatyana N. Malishevskaya², Sergey N. Kolomeichuk^{3,4}, Denis G. Gubin^{3,5}, Anastasiya S. Vlasova^{1,6}

¹ West Siberian Institute of Postgraduate Medical Education, 5/11, Prokopiya Artamonova St., Tyumen, 625051, Russia

² Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

³ Tyumen State Medical University, 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

⁴ Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, 11, Pushkinskaya St., Petrozavodsk, 185910, Russia

⁵ Tyumen Cardiology Research Center, branch of the Tomsk Medical Research Center of the Russian Academy of Sciences, 111, Melnikaite St., Tyumen, 625026, Russia

⁶ Regional Ocular Health Clinic, 118, Bldg. 1, Kholodil'naya St., Tyumen, 625048, Russia
Juliya180592@yandex.ru

*The purpose is to find out the relations of the vascular endothelium dysfunction, atherosclerotic damage to the vessels of the upper and lower limbs, the state of the antioxidant and prooxidant systems, and the lipid profile in patients with different POAG course — carriers of biological clock gene polymorphism. **Materials and methods.** 47 patients with advanced POAG underwent an examination that included visometry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, perimetry, tonometry, thermometry, as well as determination of lipid metabolism, indicators of oxidative stress and antioxidant system. All patients were also tested for the degree of endothelial dysfunction by reactive hyperemia method, and the elastic properties and vascular wall tone by the volumetric sphygmomanometry method. POAG progression was determined by static automated perimetry and optical coherence tomography. The hospitalized patients were examined for daily melatonin profile and key biological clock genes typed by real-time polymerase chain reaction. The genetic material was taken by buccal scraping. Polymorphic variants were identified for CLOCK rs1801260 3111T/C and MTNR1B genes. 16 patients (S-POAG — 8, A-POAG — 8) were tested for melatonin taken from saliva samples at different times of the day in laboratory conditions with controlled nutrition and lighting using the DLMO protocol. **Results.** The predictors of glaucoma progression were found to be pronounced endothelial dysfunction and oxidative stress, which contribute to the acceleration of atherogenesis and a decrease in the elastic properties of the vascular wall of peripheral vessels. Clock 3111t-c circadian gene polymorphism was found to be interrelated with lipid metabolism disorders and increased lipid peroxidation in patients with POAG progression. Carriers of the G allele of the MTNR1B gene tend to have a higher level of triglyceride (TG) which grows in the evening hours if glaucoma is progressing. We showed that the phasal and amplitude characteristics of daily melatonin level, rather than its average level, may affect the state of the vascular wall of peripheral vessels in POAG patients. **Conclusion.** POAG progression is associated with pronounced oxidative stress, weakened antioxidant protection and dyslipoproteinemia. Differences in the lipid profile (dyslipidemia) and the indicators of oxidative stress and antioxidant protection in patients with stable and progressing glaucoma course are mutually related with Clock 3111t-c gene polymorphism (CG genotype).*

Keywords: endothelial dysfunction; polymorphism of key genes; biological rhythms; melatonin; primary open-angle glaucoma

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.

Acknowledgment: the work was carried out with the support of RFBR grant 2019 No. 19-015-00329 and supported by the budget theme FMEN-2022-0009.

For citation: Filippova Yu.E., Malishevskaya T.N., Kolomeichuk S.N., Gubin D.G., Vlasova A.S. The severity of endothelial dysfunction, oxidative stress, lipid metabolism disorders, decreased elastic properties and tone of peripheral vessels in patients with different POAG course variants, depending on the polymorphism of the genes of the biological clock. Russian ophthalmological journal. 2022; 15(1): 78-88 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-78-88>

Несмотря на достижения современной офтальмологии, одним из наиболее социально значимых заболеваний с высокой распространенностью, тенденцией к росту заболеваемости, высоким уровнем медико-социальных и экономических потерь для общества является первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) [1, 2].

В настоящее время ПОУГ рассматривается как мультифакторное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующей оптиконейропатией и изменениями в полях зрения. Повреждение ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), в том числе и меланопсинсодержащих ГКС (mRGCs), при ПОУГ ведет к нарушению регуляции циркадных ритмов [3–6].

Действительно, недавно обнаружено, что общий объем потерь ГКС выше 10–15%, измеренный с помощью оптической когерентной томографии высокого разрешения (HD-ОКТ), может представлять собой порог для проявления фазовых нарушений циркадных фенотипов: в частности, температуры тела (ТТ) [6], режима сна [7] и внутриглазного давления (ВГД) [7, 8].

Важную роль в трансфере информации о световой фазе окружающей среды периферическим тканям играет ночной гормон мелатонин, вырабатываемый преимущественно эпифизом. Циркадный ритм продукции мелатонина эпифизом автономен, световые сигналы, поступающие опосредованно через меланопсиновые ГКС и супрахиазматическое ядро (СХЯ) гипоталамуса, синхронизируют циркадный ритм продукции мелатонина. Мелатонин — гормон, имеющий как мембранные, так и ядерные рецепторы. Мембранные рецепторы мелатонина MTR1 (рецептор мелатонина 1A) и MTR2 (рецептор мелатонина 1B) принадлежат к семейству G-белковых рецепторов [9] (ГТФаз, выступающих посредниками внутриклеточной передачи сигналов) [10], которые присутствуют во многих типах клеток сетчатки [11] и через которые мелатонин реализует связь между клетками ткани и центральным осциллятором [12]. MTR2-рецепторы участвуют в регуляции циркадных ритмов и высвобождении допамина в сетчатке, вазодилатации [13]. Мелатонин при активации MTR1 или MTR2 ингибирует аденилатциклазу через ингибирование цАМФ и, как следствие, вызывает ингибирование протеинкиназы А, что в конечном итоге приводит к изменению транскрипции генов [14]. В ходе филогенетического анализа рядом ученых была выдвинута теория, что именно антиоксидантная функция мелатонина и его изомеров является основной и первоначальной, а все остальные функции приобретены в ходе эволюции либо в процессе адаптации, либо в результате расширения его антиоксидантной способности [12]. Активация MTR2-рецепторов вызывает активацию еще и других сигнальных путей, включающих фосфолипазу, митогенактивируемую протеинкиназу. Эти пути контролируют такие процессы, как транскрипция генов, метаболизм, пролиферация, подвижность и апоптоз клеток [10]. Следует отметить, что регуляция мелатонина у дневного грызуна травяной мыши (*Arvicanthis*) оказывается бимодальной, при этом один источник (колбочки) — с пиками ночью, а второй источник (ганглиозные клетки) — днем [15].

Частое бессимптомное течение глаукомы на ранних стадиях и нестабильность ВГД на развитых стадиях ПОУГ ведут к высокой инвалидизации населения и обуславливают необходимость поиска качественных методов доклинической диагностики заболевания и мониторинга его прогрессирования [16–18]. В настоящее время доказано, что одним из основных триггеров прогрессирования глаукомного процесса является эндотелиальная дисфункция

(ЭД), в частности дефицит синтеза оксида азота (NO) [19] и избыток эндотелина-1, как важнейших регуляторов сосудистого тонуса [20, 21].

Влияя на экспрессию NO-синтетазы, липопротеины низкой и очень низкой плотности способствуют деградации NO и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, следствием чего является активация механизмов атерогенеза [22] и повышение жесткости стенки сосуда. При повышенной ригидности стенки сосудов возрастает их периферическое сопротивление, уменьшая приток крови к органам.

Не менее важную роль в развитии ЭД вносит оксидантный стресс в виде накопления продуктов перекисных радикалов [23], которые нарушают баланс между защитными и повреждающими воздействиями на стенку сосуда. Свободные радикалы захватывают молекулы NO, блокируя тем самым вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии и агрегации тромбоцитов, его антипролиферативное, антиапоптотическое действие, что неизбежно ведет к дисфункции эндотелия и атерогенезу. Проапоптотическая молекула, Fas-лиганд, представляющая собой трансмембранный белок, способствует активации микроглии с индукцией апоптоза в ГКС мышей с индуцированной глаукомой [24].

Эндогенный мелатонин способен на клеточном уровне оказывать выраженный антиоксидантный, антимуtagenный, антиапоптотический, нейропротекторный, противоишемический эффекты [25].

Воздействие мелатонина на липидный обмен заключается в снижении плазменного уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [26]. Предполагают, что в основе этого эффекта лежит подавление всасывания холестерина [27], активация рецепторов ХС-ЛПНП, ингибирование синтеза холестерина, а также усиление катаболизма холестерина в желчные кислоты [28]. У пациентов с сахарным диабетом (СД) II типа и дислипидемией мелатонин оказывает гиполипидемическое действие [29].

С учетом того, что одним из важных компонентов патогенеза ЭД является свободнорадикальное окисление, антиоксидантное действие мелатонина и его производных представляется очень перспективным в плане клинического применения. Результаты многочисленных исследований показали, что мелатонин и его метаболиты действуют как эффективные акцепторы радикалов, обезвреживая их [30, 31] путем блокирования транскрипционных факторов различными механизмами [32, 33].

Мелатонин, а также его предшественники и метаболиты, оказывают атеропротективное влияние, действуя на различных этапах атерогенеза: ингибируют образование эндотелиальных молекул адгезии, уменьшают жировую инфильтрацию эндотелия, нейтрализуют свободные радикалы, уменьшают перекисное окисление липидов (ПОЛ), модулируют клиренс холестерина и предотвращают утечку электронов из дыхательной цепи митохондрий [34].

Благодаря этим эффектам, а именно увеличению биодоступности NO, активации антиоксидантных защитных ферментов, нейтрализации свободных радикалов, нормализации липидного обмена, мелатонин оказывает эндотелийпротективное действие. Защита от эндотелиального повреждения, вазоконстрикции, агрегации тромбоцитов и лейкоцитарной инфильтрации обуславливает благоприятное действие мелатонина против ишемического повреждения стенки сосудов [35].

Кроме того, через снижение симпатического тонуса и продукции норадреналина надпочечниками [36], через снижение продукции вазопрессина гипоталамусом [37], а

также путем улучшения эндотелиальной функции и прямого дилатационного эффекта [38] мелатонин способствует дилатации резистивных сосудов микроциркуляторного русла, т. е. снижает периферическое сопротивление.

Кроме функций передатчика циркадных ритмов, антилипидемической и антиоксидантной, мелатонин является важным модулятором транскрипционной активности генов. Избирательность действия гормона зависит от экспрессии рецепторов мелатонина в тканях. Выявлен довольно широкий спектр рецепторов мелатонина, локализующихся как на поверхности клеточных мембран (Mella (Mt1), Mel1b (Mt2), Mel1c), так и в клеточном ядре (RZR/RORa и NR1F2 (RZR/RORb)), что обеспечивает многообразие и комплексность эффектов этого гормона в организме. Полагают, что существование множественных изоформ рецепторов мелатонина обеспечивает избирательность его взаимодействия с естественными лигандами, различия в регуляции экспрессии рецепторов как в отдельных тканях, так и в процессе развития организма [39].

В последние годы появились убедительные доказательства нарушения экспрессии генов циркадного ритма при глаукоме [40]. Передача импульса от ГКС до эпифиза при глаукоме снижается, что проявляется прежде всего нарушением ритма секреции мелатонина и снижением уровня его секреции [41].

Повреждения в генах биологических часов способствуют нарушениям в функциях циркадной системы. Мутации в рецепторах мелатонина (MTNR1A и MTNR1B) ослабляют множество положительных эффектов гормона как на клеточном уровне, так и на уровне организма в целом [42]. Ген суточного ритма, clock (circadian locomotor output cycles kaput) — циркадный выключатель циклов двигательной активности, был открыт в начале 1990-х годов Джоозефом С. Такахаси (Joseph S. Takahashi) и соавт. (Национальный центр биологического времени, Иллинойс, США). Было продемонстрировано аномальное удлинение периода повседневной активности у мышей, гетерозиготных и гомозиготных по мутации в гене Clock [43]. Ген CLOCK играет важную для генерации и синхронизации циркадных ритмов роль активатора транскрипции элементов в фосфорилировании белка CLOCK.

В связи с этим некоторые полиморфизмы генов биологических часов представляют клинический интерес.

ЦЕЛЬ исследования — выявить взаимосвязь дисфункции сосудистого эндотелия, атеросклеротических повреждений сосудов верхних и нижних конечностей, состояния антиоксидантной и прооксидантной системы, липидного профиля у пациентов с разными вариантами течения ПОУГ — носителей полиморфизма генов биологических часов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На первом этапе проводилось стандартное офтальмологическое и дополнительное инструментальное исследование, включавшее стандартную автоматизированную периметрию на периметре Humphrey по программе порогового теста 30-2 с использованием алгоритма SITA-Standard. Определяли периметрические индексы MD (Mean Deviation — среднее отклонение) и PSD (Pattern Standard Deviation). Повреждение ГКС оценивали с помощью HD-ОКТ ОСТ (RTVue-100) по показателю среднего объема потерь (глобальный индекс потерь, Global Loss Volume) ГКС у 47 пациентов с развитой стадией ПОУГ, в том числе 28 женщин и 19 мужчин, в возрасте $67,6 \pm 2,6$ года. Критериями исключения были пациенты с выраженной ЭД: СД, гипертонической болезнью (ГБ) II–III стадий, ишемической болезнью сердца (ИБС),

легочной гипертензией, сердечной и почечной недостаточностью, ожирением [44].

Все пациенты рандомизированы на 2 группы сравнения: пациентов с прогрессирующим течением (П-ПОУГ, n = 36) и пациентов со стабилизированным течением (С-ПОУГ, n = 31). Критериями прогрессирования в группе пациентов с ПОУГ считали изменение периметрического индекса mD и индекса глобальной потери объема (GLV) комплекса ГКС. Динамика зрительных функций принималась за стабилизированную при изменении показателя MD не более чем на 0,5 dB в год и снижение GLV не более 2% в год, а в остальных случаях процесс считался прогрессирующим. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и местному гипотензивному лечению.

На втором этапе определяли степень ЭД методом пробы с реактивной гиперемией на ультразвуковом аппарате En Visor («Филипс») и уругоэластические свойства и тонус сосудистой стенки методом объемной сфигмоманометрии с помощью сфигмоманометра VaSera (VS-1000 Fukuda Denshi). В пробе с реактивной гиперемией оценивали диаметр плечевой артерии до окклюзии (исходный диаметр — ИД) и на 30, 60 и 90 с от момента устранения окклюзии, рассчитывали потокзависимую вазодилатацию (ПЗВД). Исследование уругоэластических свойств и тонуса сосудистой стенки проводилось последовательно, сначала на правом плече и голени, затем на левом плече и голени. Учитывая системность атеросклеротического поражения, для определения клинко-функциональных ассоциаций при ПОУГ и вклада выявленных нарушений в ее прогрессирование выбирали худший из показателей правой и левой стороны. Биологический возраст сосудов определялся автоматически в сравнении с возрастной нормой и конституциональными особенностями при корректном вводе информации о пациенте: даты рождения, роста и веса.

На третьем этапе определяли лабораторные показатели выраженности окислительного стресса (ОС) и состояния антиоксидантной системы колориметрическим методом с наборами реагентов «ТБК-АГАТ» и Im AnOx (TAS/TAC) Kit. Рассчитывали интегральные показатели ОС и антиоксидантной способности сыворотки (АОС). Об изменении показателей липидного профиля сыворотки крови судили по динамике общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ).

Оценка суточной продукции мелатонина и генетический анализ полиморфизма рецепторов мелатонина проводились на заключительном этапе работы у 16 пациентов (С-ПОУГ — 8, П-ПОУГ — 8) из 47, принимавших участие в предварительном исследовании.

Продукцию мелатонина слюны оценивали по протоколу DLMO (Dim Light Melatonin Onset) с помощью реактивов для ИФА Buhlmann (Швейцария) в образцах (3 мл слюны без пены), взятых в разное время суток в лабораторных условиях с контролируемым питанием и освещением. Генетический анализ полиморфизма ДНК (буккальный эпителий, взятый на ватную палочку в конверт) определяли методом ПЦР.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ групп пациентов в зависимости от динамики выбранных морфофункциональных критериев прогрессирования заболевания за 2 года наблюдения (с начала 2018 г. до конца 2019 г.) представлен в таблице 1.

Статистически достоверные различия морфофункциональных показателей MD (dB) и GLV (%) в группах сравнения позволяют использовать их в качестве прогностических критериев прогрессирования ПОУГ.

Общая и клиническая характеристика больных со С-ПОУГ и П-ПОУГ представлена в таблице 2.

Данные, представленные в таблице 2, свидетельствуют о достоверных различиях в степени выраженности эндоте-

лиальной дисфункции, упругоэластических свойств и тонуса сосудистой стенки, выраженности окислительного стресса, состояния антиоксидантной системы и показателей липидного профиля сыворотки крови у пациентов групп сравнения.

Таблица 1. Динамика морфофункциональных критериев прогрессирования глаукомы MD (dB) и GLV (%) при стабильном (С-ПОУГ) и прогрессирующем (П-ПОУГ) течении

Table 1. Dynamics of glaucoma progression morphofunctional criteria MD (dB) and GLV (%) in stable (S-POAG) and advancing (A-POAG) course

Параметры Parameters	С-ПОУГ S-POAG n = 21	П-ПОУГ A-POAG n = 26	U-критерий Манна – Уитни Mann – Whitney U test
	Me [25%; 75%]	Me [25%; 75%]	
SAP mD1, dB	-10,03 (7,23; 13,21)	-10,16 (-7,65; -13,17)	–
SAP mD2, dB	-10,70 (-7,26; -14,57)	-14,64 (-10,46; -17,47)	< 0,001
Дельта mD, dB за 2 года 2 years change of mD, dB	-0,67 (-0,18; -0,86)	-4,48 (-2,20; -5,11)	< 0,001
Mean Global Loss Volume (GLV)1, %	7,66 (4,58; 8,30)	7,73 (4,60; 8,41)	–
Mean Global Loss Volume, (GLV)2, %	8,72 (5,23; 9,13)	14,89 (16,62; 11,48)	< 0,001
Дельта Global Loss Volume mean, (GLV), % за два года 2 years change of mean Global Loss Volume (GLV), %	1,06 (0,71; 2,02)	7,16 (6,83; 8,21)	< 0,001

Примечание. n – количество пациентов.

Note. n – number of patients.

Таблица 2. Общая и клиническая характеристика пациентов со стабилизированной (С-ПОУГ) и прогрессирующей (П-ПОУГ) глаукомой

Table 2. General and clinical characteristics of patients with stable (S-POAG) and advanced (A-POAG) primary open-angle glaucoma

	С-ПОУГ S-POAG n = 21	П-ПОУГ A-POAG n = 26	p
1	2	3	4
Общие характеристики General Characteristics			
Возраст, лет Age, yrs	67,61 (60,05; 75,17)	69,98 (61,83; 78,13)	0,100*
Пол Sex	12 женщин 12 female	16 женщин 16 female	0,322**
Клинические характеристики Clinical characteristics			
Среднее ВГД, мм рт. ст. Mean IOP, mm Hg	16,29 (15,56; 17,03)	22,03 (21,00; 23,06)	< 0,001*
Mean SAP mD, dB	-3,42 (-3,92; -2,91)	-11,95 (-13,23; -0,67)	< 0,001*
Mean Global Loss Volume, %	5,95 (5,50; 6,41)	24,26 (22,82; 25,71)	< 0,001*
Mean Focal Loss Volume, %	3,20 (2,72; 3,68)	10,81 (10,13; 11,48)	< 0,001*
ПЗВД, % Flow-dependent vasodilation, %	6,8 (5,11; 8,92)	3,4 (2,34; 4,72)	< 0,001*
R_CAVI	8,12 (6,14; 9,98)	6,28 (5,21; 7,03)	< 0,001*
L_CAVI	8,42 (6,03; 10,05)	6,22 (5,14; 7,21)	< 0,001*
R_ABI	2,02 (1,21; 2,21)	1,20 (0,63; 1,87)	< 0,001*
L_ABI	1,99 (0,82; 2,54)	1,09 (0,92; 1,54)	< 0,001*
R_PWV, м/с R_PWV, m/s	13,14 (10,35; 14,72)	17,21 (13,24; 18,26)	< 0,001*
L_PWV, м/с L_PWV, m/s	12,89 (9,27; 15,62)	17,63 (14,04; 19,03)	< 0,001*
AI_R	0,91 (0,68; 1,58)	2,32 (1,08; 2,96)	< 0,001*
Биологический возраст сосудов, лет Blood vessels biological age, yrs	68,4 (64,98; 71,22)	73,52 (70,21; 76,1)	< 0,001*
ОС, мкмоль/л OS, μmol/l	212,24 (101,42; 270,25)	528,14 (248,00; 789,21)	< 0,001*
АОС, мкмоль/л SAC, μmol/l	269,16 (199,76; 352,21)	198,78 (156,21; 200,00)	< 0,001*

1	2	3	4
ОХС, ммоль/л СТ, $\mu\text{mol/l}$	5,52 (4,34; 6,24)	6,79 (5,66; 8,28)	< 0,001*
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL-C, $\mu\text{mol/l}$	1,34 (0,97; 1,98)	0,76 (0,54; 1,00)	< 0,001*
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL-C, $\mu\text{mol/l}$	2,89 (1,56; 3,25)	3,24 (2,36; 3,13)	0,074
ТГ, ммоль/л TG, $\mu\text{mol/l}$	1,65 (1,00; 2,43)	2,65 (1,88; 2,98)	< 0,001*
КА AI	3,87 (2,21; 4,66)	6,72 (5,21; 7,69)	< 0,001*

Примечание. * — U-критерий Манна — Уитни, ** — критерий хи-квадрат Пирсона, ПЗВД — потокзависимая вазодилатация, ОС — оксидативный стресс, АОС — антиоксидантная способность сыворотки, ОХС — общий холестерин, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ТГ — триглицериды, КА — коэффициент атерогенности, n — количество пациентов.

Note. * — Mann — Whitney U test, ** — Pearson's chi-square test, OS — oxidative stress, SAC — serum antioxidant capacity, CT — total cholesterol, HDL-C — high density lipoproteins cholesterol, LDL-C — low density lipoproteins cholesterol, TG — triglycerides, AI — atherogenic index, CAVI — cardio-ankle vascular index, ABI — ankle brachial index, AI-R — augmentation index (right brachial artery), PWV — pulse wave velocity, n — number of patients.

Выявлены также различия в вазодилатирующей функции сосудистого эндотелия у пациентов с ПОУГ в группах сравнения. Оценку проводили по показателю ПЗВД, который позволяет оценить тяжесть ЭД от уровня дилатации плечевой артерии. Выявлено, что нормальная реактивность сосудистого эндотелия наблюдалась только у 1/3 пациентов со стабилизированным течением глаукомы (ПЗВД составляла более 10 %). Остальные 2/3 пациентов имели патологическую реактивность, причем для них более характерной была легкая степень (ПЗВД 9,0–7,5 %), реже умеренная степень эндотелиальной дисфункции (ПЗВД 7,5–3,0 %). Для пациентов с прогрессирующим течением глаукомы в более 50 % случаев констатировали умеренную и выраженную (ПЗВД 3,0–2,0 %) степень эндотелиальной дисфункции. Парадоксальная реактивность (ПЗВД менее 2,0 %) выявлена у 3% пациентов с прогрессирующим течением глаукомы, что свидетельствует о крайней степени выраженности эндотелиальной дисфункции у данной категории пациентов.

Полученные данные позволяют заключить, что ухудшение функции сосудистого эндотелия плечевой артерии пациентов с ПОУГ (по данным ПЗВД) может свидетельствовать о неблагоприятном течении глаукомного процесса и выступать в качестве предиктора прогрессирования заболевания.

При прогрессирующем течении ПОУГ отмечался дисбаланс между оксидативным стрессом и степенью антиоксидантной защиты организма, что способствовало накоплению продуктов ПОЛ и неизбежному росту дислипидемии. Количество пероксидов в сыворотке пациентов с П-ПОУГ составило $582,07 \pm 36,56$ мкмоль/л, что характерно для высокого уровня ОС и почти в 3,1 раза превышало возрастную норму, а уровень АОС сыворотки в этой группе был $178,91 \pm 23,84$ мкмоль/л, что в 1,8 раза ниже возрастной нормы. У пациентов в группе со стабилизированным течением ПОУГ эти показатели были на нижних границах возрастной нормы.

Кроме избыточного образования свободных радикалов и продуктов ПОЛ, у пациентов с прогрессирующим течением глаукомы выявлены показатели липидограммы, превышающие возрастную норму в 1,1–1,7 раза (ОХС, фракции ХС ЛПНП). Соотношение между фракциями холестерина ЛПНП и ЛПВП (коэффициент атерогенности) у пациентов с П-ПОУГ было в 2,2 раза выше, чем у пациентов с С-ПОУГ.

Результаты настоящей работы показали также достоверное снижение упругоэластических свойств сосудистой стенки, затруднение проходимости артерий, увеличение биологического возраста сосудов в группе пациентов с прогрессирующим течением глаукомы.

Полученные нами данные позволили выявить различия корреляционных взаимосвязей в группах сравнения. Результаты корреляционного анализа интегральных индексов прооксидантной и антиоксидантной систем и параметров липидного обмена у пациентов со стабилизированным и прогрессирующим течением представлены в таблице 3.

Корреляционный анализ функциональных показателей метаболизма в группах сравнения выявил увеличение фракции ХС ЛПНП, нарастание коэффициента атерогенности (КА) и ОС, снижение антиоксидантной защиты, что способствует прогрессированию глаукомы.

Результаты корреляционного анализа гемодинамических индексов с ПЗВД в пробе с реактивной гиперемией и календарным возрастом пациентов в группах сравнения представлены в таблице 4.

В настоящей работе была также выявлена корреляционная связь между сердечно-лодыжечным сосудистым индексом (СЛСИ) и реактивностью эндотелия сосудов (ПЗВД) как при С-ПОУГ, так и при П-ПОУГ (рис. 1). Дополнительно этот анализ выявил, что ригидность сосудистой стенки зависит от возраста пациентов и ПЗВД в обеих группах.

Как известно, биологические часы играют важную роль в циркадной ритмичности и регуляции липидного и углеводного метаболизма в периферических органах. Полиморфизм гена циркадных часов может влиять на суточную динамику метаболизма липидов.

Нами впервые установлено, что носители G-аллеля гена MTNR1B имеют тенденцию к более высокому уровню ТГ, нарастающему в вечерние часы при прогрессировании глаукомы (группа П-ПОУГ) (рис. 2).

Но наиболее значимые связи с изменениями показателей липидного обмена и состоянием антиоксидантного и прооксидантного статуса у пациентов с ПОУГ выявлены с полиморфизмом гена циркадных часов Clock 3111t-c (Circadian Locomotor Output Cycles Kaput). Различия между группами С-ПОУГ и П-ПОУГ по липидному профилю (дислипидемии) и по показателям выраженности ОС — уровню малонового диальдегида (МДА) и антиоксидантной защиты — глутатион пероксидазы (ГПО) были в значительной степени взаимосвязаны с полиморфизмом гена Clock CG.

Для ХС ЛПВП определяющим для выявления данных различий являлся аллель С полиморфизма гена Clock 3111t-c (генотип CC). Для ХС ЛПНП, МДА и ГПО, напротив, определяющим фактором был аллель G (генотип CG) (рис. 3).

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа интегральных индексов прооксидантной и антиоксидантной систем и параметров липидного обмена у пациентов со стабилизированной (С-ПОУГ) и прогрессирующей (П-ПОУГ) глаукомой
Table 3. Results of the correlation analysis of the integral indices of the oxidant and antioxidant systems and the parameters of lipid metabolism in patients in with stable (S-POAG) and advanced (A-POAG) primary open-angle glaucoma

Показатели липидного профиля Indices of lipid metabolism		АОС, мкмоль/л SAC, $\mu\text{mol/l}$		ОС, мкмоль/л OS, $\mu\text{mol/l}$	
		С-ПОУГ S-POAG n = 21	П-ПОУГ A-POAG n = 26	С-ПОУГ S-POAG n = 21	П-ПОУГ A-POAG n = 26
ОХС, ммоль/л СТ, $\mu\text{mol/l}$	r		-0,458		
	p		< 0,001		
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL-C, $\mu\text{mol/l}$	r	-0,318	0,672	0,315	0,489
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL-C, $\mu\text{mol/l}$	r		-0,542		
	p		< 0,001		
КА AI	r	-0,34	-0,460		
	p	< 0,001	< 0,001		

Примечание. В таблице указаны только значимые коэффициенты корреляций для выбранных показателей. АОС — антиоксидантная способность сыворотки, ОС — оксидативный стресс, ОХС — общий холестерин, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, КА — коэффициент атерогенности, n — количество пациентов.
Note. The table shows only significant correlation coefficients for the selected indicators. SAC — serum antioxidant capacity, OS — oxidative stress CT — total cholesterol, HDL-C — high density lipoproteins cholesterol, LDL-C — low density lipoproteins cholesterol, AI — atherogenic index, n — number of patients.

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа гемодинамических индексов с поток-зависимой вазодилатацией в пробе с реактивной гиперемией и календарным возрастом пациентов со стабилизированной (С-ПОУГ) и прогрессирующей (П-ПОУГ) глаукомой
Table 4. Results of correlation analysis of hemodynamic indices with flow-dependent vasodilation in a sample with reactive hyperemia and calendar age of patients in patients in with stable (S-POAG) and advanced (A-POAG) primary open-angle glaucoma

Гемодинамические индексы Hemodynamic indices		ПЗВД в пробе с реактивной гиперемией Flow-dependent vasodilation		Календарный возраст Age	
		С-ПОУГ S-POAG n = 21	П-ПОУГ A-POAG n = 26	С-ПОУГ S-POAG n = 21	П-ПОУГ A-POAG n = 26
СЛСИ CAVI	r	-0,293	-0,518	0,813	0,636
	p	0,048	< 0,001	< 0,001	< 0,001
ЛПИ ABI	r		0,341	-0,527	-0,627
	p		< 0,001	< 0,001	< 0,001
ИА(П) AI-R	r		-0,346		0,488
	p		< 0,001		0,000
СРПВ м/с PWV, m/s	r		-0,623	0,412	0,453
	p		< 0,001	< 0,001	0,001

Примечание. В таблице указаны только значимые коэффициенты корреляций для выбранных показателей. СЛСИ — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ИА(П) — индекс аугментации пульсовой волны на правой плечевой артерии, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, n — количество пациентов.
Note. The table shows only significant correlation coefficients for the selected indicators. CAVI — cardio-ankle vascular index, ABI — ankle brachial index, AI-R — augmentation index (right brachial artery), PWV — pulse wave velocity, n — number of patients.

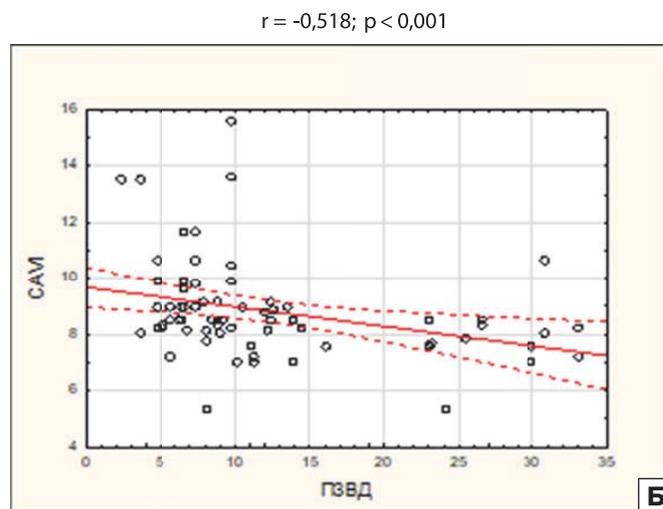
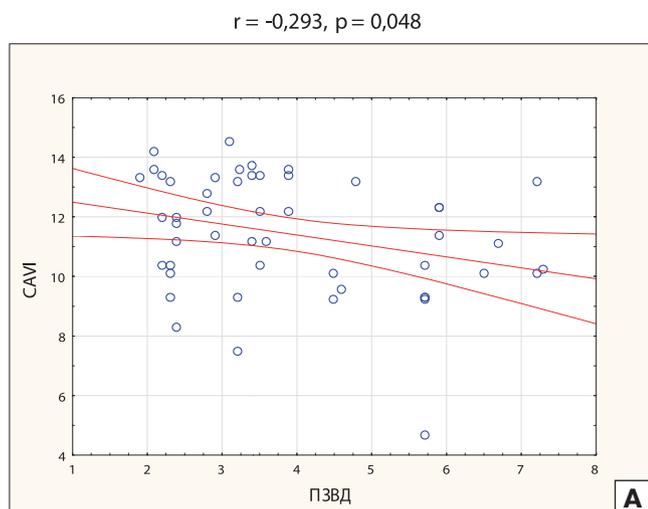


Рис. 1. Зависимость параметра пульсовой волны — сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI) — от реактивности эндотелия сосудов (ПЗВД) в группах сравнения. А — группа пациентов с С-ПОУГ, Б — группа пациентов с П-ПОУГ

Fig. 1. The dependence of the pulse wave parameter — cardio-ankle vascular index (CAVI) — on the vascular endothelial reactivity in the comparison groups. А — group of patients with S-POAG, Б — group of patients with A-POAG

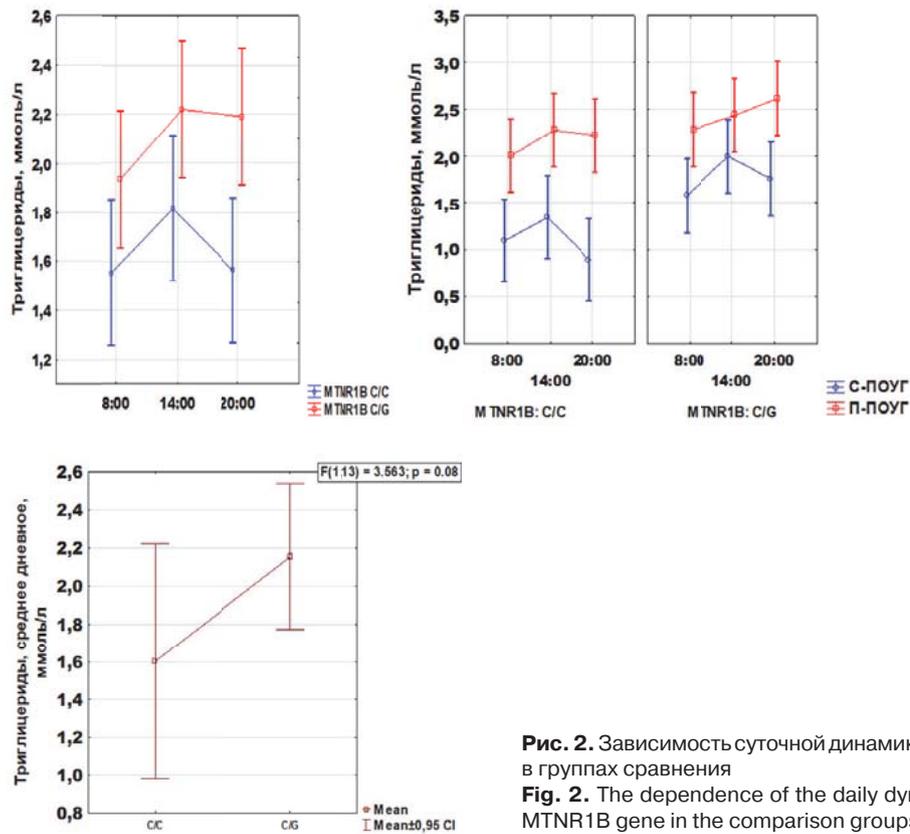


Рис. 2. Зависимость суточной динамики триглицеридов от полиморфизма гена MTNR1B в группах сравнения
Fig. 2. The dependence of the daily dynamics of triglycerides on the polymorphism of the MTNR1B gene in the comparison groups

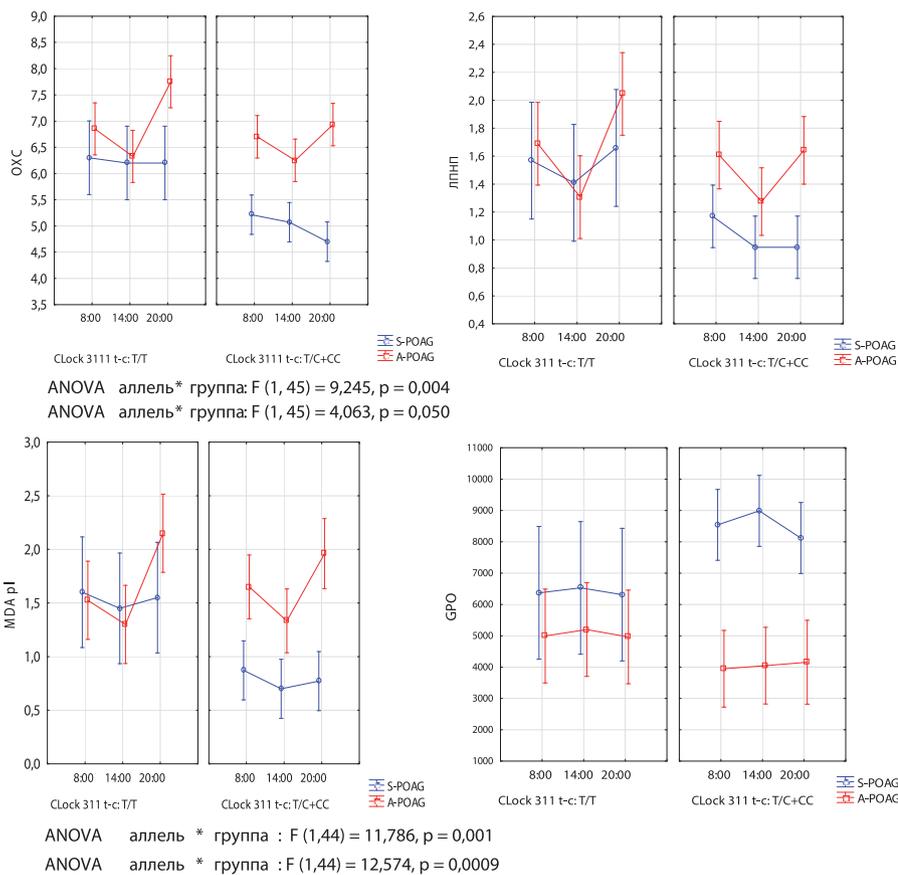


Рис. 3. Зависимость МДА, ГПО, ОХС и ХС ЛПНП от полиморфизма гена Clock в группах сравнения
Fig. 3. Dependence of Malone Dialdehyde (MDA), Glutathione Peroxidase (GPO), Total Cholesterol and Low Density Lipoprotein Cholesterol (LD-LC) on Clock gene polymorphism in comparison group

В результате исследования обнаружено, что полиморфизм генов биологических часов не ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией и параметрами упругоэластических свойств сосудистой стенки сосудов конечностей у пациентов с глаукомой, однако выявлена сильная положительная корреляционная связь показателя расчетного биологического возраста сосудов с фазой мелатонина в обеих группах сравнения ($r=0,520$; $p=0,047$; $r^2=0,271$ при П-ПОУГ; $r = 0,806$; $p = 0,016$; $r^2 = 0,649$ при С-ПОУГ) и отрицательная взаимосвязь с амплитудой мелатонина в группе пациентов со С-ПОУГ ($r = -0,714$; $p = 0,047$; $r^2 = 0,510$) (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение клинко-генотипических особенностей течения ПОУГ позволило выявить некоторые предикторы прогрессирования глаукомы и тесные корреляционные взаимосвязи между выраженностью ЭД, ОС, упругоэластическими свойствами, тонусом периферических сосудов, особенностями суточной динамики метаболизма липидов и полиморфизмом генов биологических часов у пациентов с разными вариантами течения ПОУГ. Как показали данные проведенного нами анализа, значимыми предикторами прогрессирования глаукомного процесса могут выступать выраженная ЭД и ОС, способствующие ацелерации атерогенеза и снижению упругоэластических свойств сосудистой стенки периферических сосудов. Календарный возраст пациентов способствует нарастанию этих негативных процессов.

Впервые полученные нами данные о взаимосвязи полиморфизма циркадного гена Clock 3111t-c с нарушениями метаболизма липидов и усилением ПОЛ у пациентов с прогрессированием глаукомы согласуются с результатами исследований, представленных в литературе по поводу другой соматической патологии (заболеваний сердечно-сосудистой системы, ожирения, болезни Паркинсона, постменструального синдрома) [40, 42, 43].

Нами впервые установлено, что носители G-аллеля гена MTNR1B имеют тенденцию к более высокому уровню ТГ, нарастающему в вечерние часы при прогрессировании глаукомы.

Как известно, эндогенный мелатонин способен на клеточном уровне оказывать выраженный антиоксидантный, антимуtagenный, антиапоптотический, нейропротекторный, противоишемический эффекты [31–34]. В результате нашего исследования оказалось, что не средний уровень мелатонина, а фазовые и амплитудные характеристики его суточного уровня могут влиять на состояние сосудистой стенки периферических сосудов у пациентов с ПОУГ. И это влияние зависит от биологического возраста сосудов — расчетного показателя, определяемого при сфигмоманометрии.

Можно предположить, что выявленные клинко-генотипические особенности позволят индивидуализировать подходы к ведению и лечению пациентов с разными вариантами течения глаукомы, внедрить в клиническую практику технологии персонализированной медицины. Вопрос взаимосвязи выраженности ЭД, ОС, упругоэластических свойств и тонуса сосудов, особенностей суточной динамики метаболизма липидов у пациентов с разными вариантами течения ПОУГ в зависимости от полиморфизма генов биологических часов остается открытым и будет предметом будущих исследований.

ВЫВОДЫ

1. Ухудшение вазодилатирующей функции сосудистого эндотелия у пациентов с прогрессирующим течением глаукомы свидетельствует о нарастающей ЭД и может служить предиктором прогрессирования глаукомного процесса.
2. При прогрессировании глаукомы выявлен выраженный ОС, ослабление антиоксидантной защиты и дислипидемия.

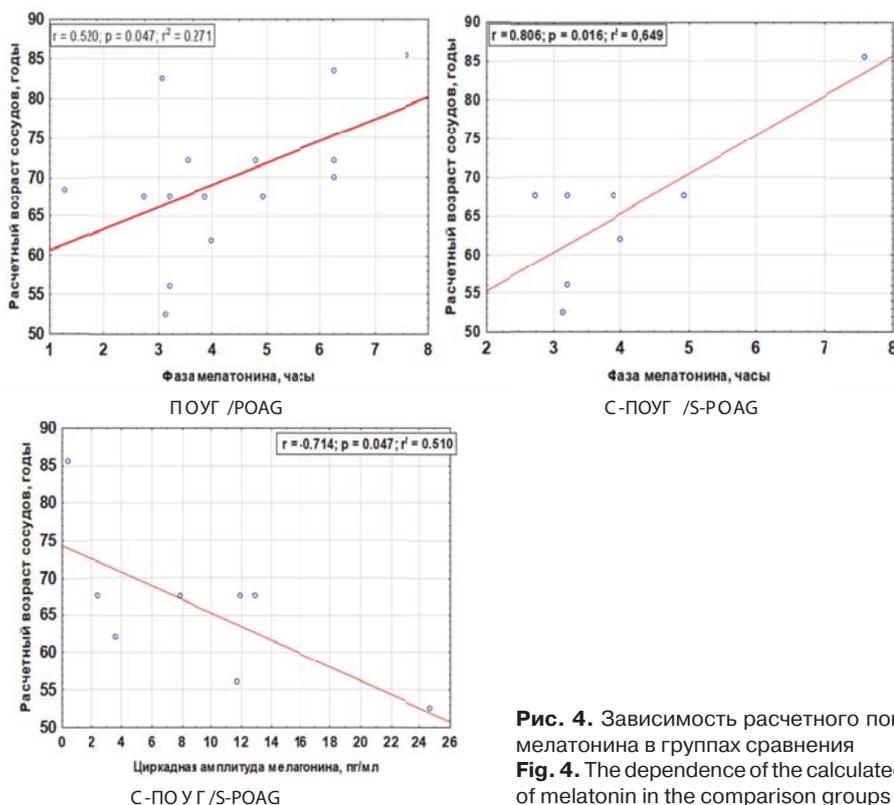


Рис. 4. Зависимость расчетного показателя возраста сосудов от фазы и амплитуды мелатонина в группах сравнения
Fig. 4. The dependence of the calculated indicator of vascular age on the phase and amplitude of melatonin in the comparison groups

3. Снижение упругоэластических свойств сосудистой стенки, затруднение проходимости артерий, увеличение биологического возраста сосудов могут свидетельствовать о раннем системном атеросклеротическом поражении сосудистого русла на фоне ЭД.

4. Полиморфизмы циркадных генов Clock 3111t-с и MTNR1B могут играть роль в особенностях суточной динамики метаболизма липидов у пациентов с прогрессирующим течением глаукомы.

5. Носители G-аллеля гена MTNR1B имеют тенденцию к более высокому уровню ТГ, нарастающему в вечерние часы при прогрессировании глаукомы.

6. Различия у пациентов со стабилизированным и прогрессирующим течением глаукомы по липидному профилю (дислипидемии, ЛПНП) и по показателям выраженности ОС (МДА) и антиоксидантной защиты (ГПО) взаимосвязаны с полиморфизмом гена Clock 3111t-с (генотип CG). Для ХС ЛПВП определяющим для выявления данных различий являлся аллель С полиморфизма гена Clock 3111t-с (генотип CC).

7. Полиморфизм генов биологических часов не ассоциирован с ЭД и параметрами упругоэластических свойств сосудистой стенки сосудов конечностей у пациентов с глаукомой. Однако показатель расчетного биологического возраста сосудов зависит от фазы суточного мелатонина, как при стабилизированном, так и при прогрессирующем течении глаукомы, и от амплитуды мелатонина в группе пациентов со стабилизированной глаукомой.

Литература/References

1. *Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М.* Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. Российский офтальмологический журнал. 2013; 3: 43–6. [*Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M.* The main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. Russian ophthalmological journal. 2013; 3: 43–6 (In Russian)].
2. *Morizane Y., Morimoto N., Fujiwara A., et al.* Incidence and causes of visual impairment in Japan: the first nation-wide complete enumeration survey of newly certified visually impaired individuals. Japanese Journal of Ophthalmology. 2019; 63 (1): 26–33. doi: 10.1007/s10384-018-0623-4
3. *Neroev V.V., Gubin D.G., Malishevskaya T.N., et al.* Disruption of 24-hour rhythm in intraocular pressure correlates with retinal ganglion cell loss in glaucoma. Int. J. Mol. Sci. 2020; 22 (1): 359. doi: 10.3390/ijms22010359
4. *Arintawati P., Sone T., Akita T., Tanaka J., Kiuchi Y.* The applicability of detection cell complex parameters determined from SD-OCT images to detect glaucomatous eyes. J. Glaucoma. 2013; 22 (9): 713–8. doi: 10.1097/IJG.0b013e318259b2e1
5. *Ковальзон В.М.* Функциональная нейрхимия цикла «бодрствование — сон» в патогенезе неврологических заболеваний. Журнал неврологии и психиатрии. 2017; 117 (4–2): 5–11. [*Kovalzon V.M.* Functional neurochemistry of sleep — waking cycle in pathogenesis of neurological diseases. Journal of neurology and psychiatry. 2017; 117 (4–2): 5–11 (In Russian)]. doi: 10.17116/jnevro2017117425-11
6. *Robeva R., Kirilov G., Tomova A., Kumanov Ph.* Melatonin — insulin interactions in patients with metabolic syndrome. Journal of pineal research. 2008; 44 (1): 52–6. doi: 10.1111/j.1600-079X.2007.00527.x
7. *Gubin D., Neroev V., Malishevskaya T., et al.* Melatonin mitigates disrupted circadian rhythms, lowers intraocular pressure and improves retinal ganglion cells function in glaucoma. J. Pineal. Res. 2021; 70 (4): e12730. doi: 10.1111/jpi.12730
8. *Schwertner A., Conceição dos Santos C., Dalferth C., et al.* Efficacy of melatonin in the treatment of endometriosis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pain. 2013; 154 (6): 874–81.
9. *Dubocovich M.L., Delagrange P., Krause D.N., et al.* International union of basic and clinical pharmacology. LXXV. Nomenclature, classification, and pharmacology of G protein-coupled melatonin receptors. Pharmacol. Rev. 2010; 62 (3): 343–80. doi: 10.1124/pr.110.002832
10. *Ng K.Y., Leong M.K., Liang H., Paxinos G.* Melatonin receptors: distribution in mammalian brain and their respective putative functions. Brain Struct. Funct. 2017; 222 (7): 2921–39. doi: 10.1007/s00429-017-1439-6

11. *Каладзе Н.Н., Соболева Е.М., Скоромная Н.Н.* Итоги и перспективы изучения физиологических и фармакологических эффектов мелатонина. Теоретическая медицина. 2010; 2 (23): 156–66. [*Kaladze N.N., Soboleva E.M., Skoromnaja N.N.* Results and perspectives of study of physiological, pathogenetic and pharmacological effects of melatonin. Theoretical medicine. 2010; 2 (23): 156–66 (In Russian)].
12. *Gianesini C., Clesse D., Tosini G., Hicks D., Laurent V.* Unique regulation of the melatonin synthetic pathway in the retina of diurnal female *Arvicantha ansorgei* (Rodentia). Endocrinology. 2015; 156 (9): 3292–308. doi: 10.1210/EN.2015-1267
13. *Ельскій В.Н., Михейцева И.Н.* Дизрегуляторные аспекты глаукомного процесса. НАМН Украина. 2011; 17 (3): 235–41. [*Yelsky V.N., Mikheitseva I.N.* Dysregulatory aspects of the glaucoma process. NAMN Ukraine. 2011; 17 (3): 235–41 (In Russian)].
14. *Tan D.X., Zheng X., Kong J., et al.* Fundamental issues related to the origin of melatonin and melatonin isomers during evolution: relation to their biological functions. 2014; 15 (9): 15858–90. doi: 10.3390/ijms150915858
15. *Ерчев В.П., Егоров Е.А.* О патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. Вестник офтальмологии, 2014; 130 (6): 98–104. [*Erichev V.P., Egorov E.A.* On pathogenesis of primary open-angle glaucoma. Vestnik oftal' mologii. 2014; 130 (6): 98–104 (In Russian)].
16. *Springelkamp H., Iglesias A.I., Mishra A.* New insights into the genetics of primary open angle glaucoma based on meta analyses of intraocular pressure and optic disc characteristics. Hum. Mol. Gen. 2017; 26 (2): 438–53. doi: 10.1093/hmg/ddw399
17. *Chitranshi N., Dheer Y., Abbasi M.* Glaucoma pathogenesis and neurotrophins: focus on the molecular and genetic basis for therapeutic prospects. Curr. Neuropharmacol. 2018; 16 (7): 1018–35. doi: 10.2174/1570159X16666180419121247
18. *Gubin D.G., Malishevskaya T.N., Astakhov Y.S., et al.* Progressive retinal cell loss in primary open angle glaucoma is associated with temperature circadian rhythm phase delay and compromised sleep. Chronobiology International. 2019; 36 (4): 564–77. doi: 10.1080/07420528.2019.1566741
19. *Курьюшева Н.И., Царегородцева М.А.* Роль дисфункции эндотелия в патогенезе глаукомы. Глаукома. 2011; 1: 58–63. [*Kuryshva N.I., Tsaregorodtseva M.A.* Endothelial dysfunction in glaucoma pathogenesis. Glaucoma. 2011; 1: 58–63 (In Russian)].
20. *Huang B., Wang Y.K., Qin L.Y., et al.* A functional polymorphism rs10830963 in melatonin receptor 1B associated with the risk of gestational diabetes mellitus. Biosci. Rep. 2019; 39 (12): BSR20190744. doi: 10.1042/BSR20190744
21. *Malerba N., De Nittis P., Merla G.* The emerging role of Gβ subunits in human genetic diseases. Cells. 2019; 8 (12): 1567. doi: 10.3390/cells8121567
22. *Оганов Р.Г.* Дислипидемии и атеросклероз. Биомаркеры, диагностика и лечение. Руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [*Oganov R.G.* Dyslipidemia and atherosclerosis. Biomarkers, diagnosis and treatment. Guide for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (In Russian)].
23. *Tezel G.* Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. Prog. Retin. Eye Res. 2006; 25: 490–513. doi: 10.1016/j.preteyeres.2006.07.003
24. *Gregory M.S., Hackett C.G., Abernathy E.F., Lee K.S.* Opposing roles for membrane bound and soluble Fas ligand in glaucoma associated retinal ganglion cell death. PLoS One. 2011; 6 (3): 17659. doi: 10.1371/journal.pone.0017659
25. *Springelkamp H., Iglesias A.I., Mishra A., et al.* New insights into the genetics of primary open-angle glaucoma based on meta-analyses of intraocular pressure and optic disc characteristics. Hum Mol Gen. 2017; 26 (2): 438–53. doi: 10.1093/hmg/ddw399
26. *Sener A., Ozsavci D., Bingol-Ozakpinar O.* Oxidized-LDL and Fe3+/ascorbic acid-induced oxidative modifications and phosphatidylserine exposure in human platelets are reduced by melatonin. Folia biologica. 2009; 55 (2): 45–52.
27. *Ghosh P., Dey T., Chattopadhyay A., Bandyopadhyay B.* An insight into the ameliorative effects of melatonin against chromium induced oxidative stress and DNA damage: a review Melatonin Res. 2021; 4 (3): 377–407. doi: 10.32794/mr112500101
28. *Hussain S.A., Ismail S.H., Hussein K.I.* Improvement of the hypolipidemic effect of lovastatin with melatonin. Iraqi Postgrad Med J. 2004; 3: 343–46.
29. *Ismail S.H., Hussain S.A., Numan N.A., et al.* Hypolipidemic effect of melatonin in dyslipidemia associated with diabetes. Iraqi Postgrad. Med. J. 2004; 3: 223–6.
30. *Mauriz J.L., Collado P.S., Christiano V., Russel R.J., González-Gallego J.* A review of the molecular aspects of melatonin's anti-inflammatory actions: recent insights and new perspectives. Journal of pineal research. 2013; 54 (1): 1–14. doi: 10.1111/j.1600-079X.2012.01014.x
31. *Jiménez A.A.* Effect of melatonin on obesity, low-grade inflammation and oxidative stress in diabetic fatty (ZDF) rats. Universidad de Granada, 2014; 103. <http://hdl.handle.net/10481/34166>
32. *Agil A., Russel J. R., Jiménez-Aranda A., et al.* Melatonin ameliorates low-grade inflammation and oxidative stress in young Zucker diabetic fatty rats. Pineal Res. 2013; 54 (4): 381–8. doi: 10.1111/jpi.12012
33. *Oksay T., Naziroğlu M., Doğan S., et al.* Protective effects of melatonin against oxidative injury in rat testis induced by wireless (2.45 GHz) devices. Andrologia. 2014; 46 (1): 65–72. doi: 10.1111/and.12044

34. Шатило В.Б., Бондаренко Е.В., Антониук-Шеглова И.А. Метаболические нарушения у пожилых больных с гипертонической болезнью и их коррекция мелатонином. Успехи геронтологии. 2012; 25 (1): 84–9. [Shatilo V.B., Bondarenko E.V., Antoniuuk-Shcheglova I.A. Dysmetabolic factors in elderly patients with arterial hypertension and its correction with melatonin. Advances in Gerontology. 2012; 25 (1): 84–9 (In Russian)].
35. Rodella L.F., Favero G., Foglio E., et al. Vascular endothelial cells and dysfunctions: role of melatonin. Frontiers in Bioscience. 2013; 5: 119–29. doi: 10.2741/E601
36. Малишевская Т.Н., Губин Д.Г., Немцова И.В. и др. Анализ циркадианного ритма внутриглазного давления при стабильной и прогрессирующей формам первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (4): 35–42. [Malishevskaya T.N., Gubin D.G., Nemtsova I.V., et al. Analysis of the circadian rhythm of intraocular pressure in stable and progressive forms of primary open-angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (4): 35–42 (In Russian)]. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-4-35-42
37. Anisimov S.V., Popovic N. Genetic aspects of melatonin biology. Rev. Neurosci. 2004; 15(3): 209–30. doi: 10.1515/REVNEURO.2004.15.3.209
38. Rechciński T., Trzós E., Wierzbowska-Drabik K., Krzemińska-Paku A.M., Kurpesa M. Melatonin for nondippers with coronary artery disease: assessment of blood pressure profile and heart rate variability. Hypertension Res. 2010; 33 (1): 56–61. doi: 10.1038/hr.2009.174
39. Власова А.С., Малишевская Т.Н., Губин Д.Г., Коломейчук С.Н., Петров С.А. Исследование связи полиморфизма и суточной динамики экспрессии ключевых генов биологических часов с риском прогрессирования первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (4): 38–45. [Vlasova A.S., Malishevskaya T.N., Gubin D.G., Kolomeychuk S.N., Petrov S.A. The connection of polymorphism and diurnal changes of the biological clock gene expression with the risk of progression of primary open-angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (4): 38–45 (In Russian)]. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-38-45
40. Hofman M.A., Swaab D.F. Living by the clock: the circadian pacemaker in older people. Ageing Res. Rev. 2006; 5: 33–51. doi: 10.1016/j.arr.2005.07.001
41. Kunieda T., Minamino T., Katsuno T., et al. Cellular senescence impairs circadian expression of clock genes in vitro and in vivo. Circ. Res. 2006; 98 (4): 532–9. doi: 10.1161/01.RES.0000204504.25798.a8
42. Semenova N., Madaeva I., Kolesnikov S., et al. CLOCK 3111TT genotype is associated with increased total cholesterol and low-density lipoprotein levels in menopausal women with a body mass index of at least 25 kg/m². Pathophysiology. 2021; 28 (1): 1–9. https://doi.org/10.3390/pathophysiology28010001
43. Lo M.T., Bardin C., Yang Y-W., et al. CLOCK 3111T/C genetic variant influences the daily rhythm of autonomic nervous function: relevance to body weight control. International Journal of Obesity. 2018; 42 (2): 190–7. doi: 10.1038/ijo.2017.168
44. Балахонова Т.В., Соболева Г.Н., Атьков О.Ю., Карпов Ю.А. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией. Кардиология. 1998; 38 (3): 37–40. [Balakhonova T.V., Soboleva G.N., Atkov O.Yu., Karpov Yu.A. Determination of brachial artery sensitivity to endothelial shear stress as a method for assessing the state of endothelium-dependent vasodilation using high-resolution ultrasound in patients with arterial hypertension. 1998; 38 (3): 37–40 (In Russian)]. doi: 2013109999/15, 2013.03.05

Вклад авторов в работу: Ю.Е. Филиппова, Т.Н. Малишевская — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация, написание и редактирование статьи; С.Н. Коломейчук, Д.Г. Губин, А.С. Власова — сбор данных и их интерпретация, финальная подготовка проекта статьи к публикации.

Author's contribution: T.N. Malishevskaya, Y.E. Filippova — development of the concept and design of the study, data collection and interpretation, writing and editing of the article; S.N. Kolomeichuk, D.G. Gubin, A.S. Vlasova — data collection and their interpretation, final preparation of the article for publication.

Поступила: 23.03.2021. Переработана: 23.04.2021. Принята к печати: 24.04.2021
Originally received: 23.03.2021. Final revision: 23.04.2021. Accepted: 24.04.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

¹ АНЧОО ДПО «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования», ул. Прокопия Артамонова, д. 5/11, Тюмень, 625051, Россия

² ГАУЗ Тюменской области «Областной офтальмологический диспансер», ул. Холодильная, д. 118, корп. 1, Тюмень, 625048, Россия

Юлия Евгеньевна Филиппова — аспирант кафедры офтальмологии¹
Анастасия Сергеевна Власова — аспирант кафедры офтальмологии¹, врач-офтальмолог глаукомного отделения²

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

Татьяна Николаевна Малишевская — д-р мед. наук, руководитель отделения аналитической работы

³ ФГБОУВО «Тюменский государственный медицинский университет», ул. Одеская, д. 54, Тюмень, 625023, Россия

⁴ ФГБУН ФИЦ «Карельский научный центр РАН», ул. Пушкинская, д. 11, Петрозаводск, 185910, Россия

⁵ Тюменский кардиологический научный центр, филиал Томского НИМЦ РАМН, ул. Мельникайте, д. 111, Томск, 625026, Россия

Сергей Николаевич Коломейчук — канд. биол. наук, заведующий лабораторией генетики, протеомики и метаболомики Университетского НИИ биотехнологий и биомедицины³, ведущий сотрудник лаборатории генетики⁴

Денис Геннадьевич Губин — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией хронобиологии Университетского НИИ биотехнологий и биомедицины, профессор кафедры биологии³, ведущий научный сотрудник Отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии⁵

Для контактов: Юлия Евгеньевна Филиппова,
juliya180592@yandex.ru

¹ West Siberian Institute of Postgraduate Medical Education, 5/11, Prokopiya Artamonova str., Tyumen, 625051, Russia

² Regional Ocular Health Clinic, 118, bldg. 1, Kholodil'naya st., Tyumen, 1625048, Russia

Yuliya E. Filippova — PhD Student, chair of ophthalmology¹
Anastasiya S. Vlasova — PhD Student, chair of ophthalmology¹, ophthalmologist, glaucoma department²

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

Tatyana N. Malishevskaya — Dr. of Med. Sci., head of the department of analytical work

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, 54, Odesskaya st., Tyumen, 625023, Russia

⁴ Federal Research Center "Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences", 11, Pushkinskaya st., Petrozavodsk, 185910, Russia

⁵ Tyumen Cardiology Research Center, branch of the Tomsk Scientific Research Center of the Russian Academy of Sciences, 111, Melnikaita st., Tyumen, 625026, Russia

Sergey N. Kolomeichuk — Cand. of Biol. Sci., head of the laboratory of genetics, proteomics and metabolomics of the university research institute of biotechnology and biomedicine³, leading researcher of the laboratory of genetics⁴

Denis G. Gubin — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of Chronobiology of the university research institute of biotechnology and biomedicine, professor, chair of biology³, leading researcher of the department of arterial hypertension and coronary insufficiency of the scientific department of clinical cardiology⁵

Contact information: Yuliya E. Filippova,
juliya180592@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-89-98>



Влияние комплексов биологически активных добавок «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с лютеином» и «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с хромом, цинком и селеном» на функциональное состояние органа зрения у пациентов с хронической ишемической нейрооптикопатией

М.А. Фролов¹, К.А. Казакова^{1, 2}, Н.А. Саховская^{1, 2} ✉, В.С. Лучин³

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ул. Бакинская, д. 26, Москва, 115516, Россия

² Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-клиника», Старопетровский проезд, д. 7, Москва, 121359, Россия

³ ООО «Квайссер Фарма», Октябрьский переулок, д. 8, строение 1, Москва, 127018, Россия

Цель исследования — оценить влияние биологически активных добавок (БАД) «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с лютеином» и «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с хромом, цинком и селеном» на функциональное состояние органа зрения у пациентов с хронической ишемической нейрооптикопатией (ХИН). **Материал и методы.** В исследование вошли 60 пациентов в возрасте 51–92 лет (в среднем $62,2 \pm 1,2$ года) с ХИН. Пациенты I группы (20 человек) получали комплекс «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с лютеином»; II группы (20 пациентов) — комплекс «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с хромом, цинком и селеном»; пациенты III группы (20 человек) не получали БАД. Прием БАД осуществлялся по стандартной схеме: 1 табл. per os во время первого приема пищи в течение 2 мес. Комплексное обследование пациентов проведено до применения БАД и спустя 2 мес после начала приема. **Результаты.** Отмечена тенденция к повышению максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) в группах I и II. В I группе выявлено увеличение критической частоты слияния мельканий (КЧСМ) красного и синего спектров на 1,06 и 1,33 % соответственно, снижение КЧСМ зеленого спектра — на 2,7 % ($p < 0,05$), улучшение полей зрения — на 0,61 %. Во II группе установлено повышение КЧСМ красного спектра на 1,2 %, зеленого — на 2,7 %, синего — на 0,8 %, улучшение полей зрения — на 3,08 %. В III группе отмечена отрицательная динамика зрительных функций в виде снижения МКОЗ на 1,92 %, уменьшения КЧСМ зеленого и синего спектров соответственно на 3,34 % ($p < 0,05$) и 0,1 %. Светочувствительность сетчатки улучшилась в I группе на 0,31 %, во II группе — на 0,59 % ($p < 0,05$), в III группе ухудшилась на 0,56 %. Данные анкетирования показывают уменьшение астенических и астенопических жалоб в группах I и II. **Заключение.** Зафиксировано положительное влияние комплексов БАД «Доппельгерц® актив Витамины для глаз» на функциональное состояние органа зрения при ХИН.

Ключевые слова: хроническая ишемическая нейрооптикопатия; Доппельгерц® актив Витамины для глаз с лютеином; Доппельгерц® актив Витамины для глаз с хромом, цинком и селеном

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Фролов М.А., Казакова К.А., Саховская Н.А., Лучин В.С. Влияние комплексов биологически активных добавок «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с лютеином» и «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с хромом, цинком и селеном» на функциональное состояние органа зрения у пациентов с хронической ишемической нейрооптикопатией. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 89–98. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-89-98>

The impact of the biologically active additive complex “Doppelherz® active vitamins for eyes with lutein” and “Doppelherz® active vitamins for eyes with chromium, zinc and selenium” on the functional state of the eye in patients with chronic ischemic optic neuropathy

Mikhail A. Frolov¹, Ksenia A. Kazakova^{1, 2}, Natalia A. Sakhovskaya^{1, 2} ✉, Vadim S. Luchin³

¹ Peoples' Friendship University of Russia, 26, Bakinskaya St., Moscow, 115516, Russia

² Multidisciplinary medical holding SM-Clinic, 7, Staropetrovsky Proezd, Moscow, 121359, Russia

³ Queisser Pharma, GmbH, 8, Bldg 1, Oktyabrsky Lane, Moscow, 127018, Russia
natata-s-a@yandex.ru

Purpose: to assess the effect of the biologically active additive complexes “Doppelherz® active Vitamins for eyes with lutein” and “Doppelherz® active Vitamins for eyes with chromium, zinc and selenium” on the functional state of the eye in patients with chronic ischemic optic neuropathy (ION). **Material and methods.** The study involved 60 patients (111 eyes) aged 51–92 (ave. 62.2 ± 1.2 yrs) with chronic ION divided into three groups of 20 patients each. Group I received the first additive, “Doppelherz® active Vitamins for eyes with lutein”; Group II received the second additive, “Doppelherz® active Vitamins for eyes with chromium, zinc and selenium”; and Group III receive no additives at all. The additives were taken according to the standard scheme — 1 tab per os during the first meal for 2 months. All patients were examined before the start and 2 months hereafter. **Results.** A positive trend in best corrected visual activity (BCVA) were noted in groups I and II. Group I showed an increase in the critical flicker frequency (CFF) of the red and blue spectra by 1.06 and 1.33 %, respectively, a decrease in the green spectrum by 2.7 % ($p < 0.05$), and an improvement in the visual fields by 0.61 %. Group II demonstrated an increase in the CFF of the red spectrum by 1.2 %, green — by 2.7 %, blue — by 0.8 %, and an improvement in visual fields by 3.08 %. Group III showed a negative trend in visual functions: BCVA dropped by 1.92 %, and CFF decreased in the green and blue spectra by 3.34 % ($p < 0.05$) and 0.1 %, respectively. Retinal photosensitivity improved in group I by 0.31 %, in group II by 0.59 % ($p < 0.05$), in group III it dropped by 0.56 %. A survey showed a decrease in asthenic and asthenopic complaints by patients of groups I and II. **Conclusion.** A positive effect of both biologically active additive complexes on the functional state of the eye has been revealed.

Keywords: ischemic optic neuropathy; Doppelherz® active Vitamins for eyes with lutein; Doppelherz® active Vitamins for eyes with chromium, zinc and selenium

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: the authors have no financial or property interest in any material or method mentioned.

Source of research funding: Queisser Pharma, GmbH & Co. KG, Germany.

For citation: Frolov M.A., Kazakova K.A., Sakhovskaya N.A., Luchin V.S. The impact of biologically active additive complexes “Doppelherz® active Vitamins for eyes with lutein” and “Doppelherz® active Vitamins for eyes with chromium, zinc and selenium” on the functional state of the eye in patients with chronic ischemic optic neuropathy. Russian ophthalmological journal. 2022; 15(1): 89-98 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-89-98>

Хроническая ишемическая нейрооптикопатия (ХИН) является одной из важных проблем в офтальмологии, поскольку количество пациентов с сосудистой патологией неуклонно растет. Несмотря на значительный прогресс в профилактике и лечении сосудистых заболеваний, в Российской Федерации смертность от них в 2016 г. составила 17,9 млн человек [1], от сахарного диабета 1-го типа (СД 1) — 2,3/100 тыс., СД 2 — 68,4/100 тыс., от других типов СД — 0,8/100 тыс. населения [2].

Совокупность поражения сонных и глазной артерий единого генеза в сочетании с ишемическим поражением зрительного нерва относят к первично-хронической форме глазного ишемического синдрома (ГИС), который характеризуется прогрессирующим стенозом сонных артерий и сосудов глаза. В дальнейшем происходит ограничение

притока артериальной крови к главному яблоку, что сопровождается развитием местной ишемии и гипоксии, приводя к повреждению волокон зрительного нерва с последующей его атрофией и нарушением зрительных функций [3].

Клиническая картина характеризуется медленным двусторонним падением остроты зрения, появлением дефектов в поле зрения в виде концентрического сужения в сочетании с центральными скотомами, изменением структур переднего и заднего отрезка глаза.

Анализ результатов многих исследований демонстрирует, что причины данных состояний мультифакторные, прослеживается взаимосвязь с системными заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, СД, артериальная гипертензия. Работы зарубежных авторов свидетельствуют о том, что важным фактором риска является повышение хо-

лестерина больше 6,5 м/моль на литр [4]. Некоторые ученые считают, что в 87,4 % случаев основным фактором риска развития ишемической нейрооптикопатии выступает атеросклероз в сочетании с артериальной гипертензией [5]. Многие авторы связывают появление ишемического синдрома сетчатки и зрительного нерва с поражением каротидных артерий [6, 7], причем в 60 % случаев с их односторонним поражением, в 50 % — двусторонним, в 25 % случаев — с поражением глазной артерии и задней цилиарной артерии [8]. По данным М.А. Фролова, К. Алькама, симптомы ГИС выявляются у 19,6 % пациентов с окклюзирующим поражением экстракраниальных отделов каротидных артерий [9]. Как отмечают другие авторы, при наличии стеноза каротидных артерий ишемическая патология зрительного нерва развивается в 3,6 % случаев [10], при стенозе внутренней сонной артерии — в 81,6 % случаев [11], при стенозе просвета сосуда более чем на 45,9 % — в 67,9 % [12], при стенозе каротидных артерий более чем на 75 % — в 100 % случаях возникает острая форма заболевания [13].

Преходящее снижение кровообращения или отсутствие кровообращения в диске зрительного нерва (ДЗН) является основным звеном развития ишемической оптической нейропатии. В большем проценте случаев данные состояния сопровождают кардиоваскулярные заболевания, артериальная гипертензия, артериальная и ночная гипотензия [14, 15]. Такие состояния, как ночное апноэ, храп, мигрень, приводящие к нарушению сердечно-сосудистой ауторегуляции, которая может значительно влиять на течение ишемических процессов, также принимают непосредственное участие в патогенезе ишемических нарушений [16, 17].

Во многих исследованиях прослежена четкая взаимосвязь длительности сосудистых заболеваний (сердечно-сосудистые, дисметаболические) с частотой развития дистрофических процессов глазного дна. Чем дольше и сильнее тяжесть течения хронических заболеваний, тем выше частота выявления возрастной макулярной дегенерации (ВМД) и частичной атрофии зрительного нерва [18–20].

Консервативные методы лечения ХИН давно известны и направлены на уменьшение местной ишемии и гипоксии. В настоящее время широко используются метаболические, вазоактивные препараты, нейропротекторы, ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции, антиоксиданты и ноотропы, а также антиоксидантные витаминно-минеральные комплексы (ВМК) [21].

В литературе имеются данные о положительном влиянии ВМК, направленных на улучшение метаболизма и кровообращения, стимулирование жизнедеятельности сохранившихся или находящихся в состоянии парабриоза нервных волокон, снижающих степень прогрессии начальных стадий заболевания сетчатки и зрительного нерва и положительно влияющих на динамику зрительных функций в поздние стадии [21–24].

На сегодняшний день известно большое количество биологически активных добавок (БАД) и витаминов для глаз, содержащих такие компоненты, как лютеин, селен, цинк, хром и др. Однако вопрос о выраженности их терапевтического эффекта при определенных офтальмологических заболеваниях остается спорным, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований, которые позволят более точно определить возможный спектр применения таких комплексов в офтальмологии.

Данная статья посвящена исследованию влияния БАД «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с лютеином» и «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с хромом, цинком и селеном» на функциональное состояние органа зрения у пациентов с ХИН.

В состав «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с лютеином» входят лютеин (6 мг), ретинол (800 мкг), аскорбиновая кислота (250 мг), витамин Е (36 мг), зеаксантин (300 мкг), цинк (2,5 мг). В состав «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с хромом, цинком и селеном» входят лютеин (10 мг), ретинол (400 мкг), аскорбиновая кислота (80 мг), витамин Е (12 мг), зеаксантин (1 мг), тиамин (3,3 мг), фолиевая кислота (400 мкг), альфа-липоевая кислота (100 мкг), хром (30 мкг), цинк (5 мг), селен (15 мкг).

ЦЕЛЬ исследования — оценить влияние БАД «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с лютеином» и «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с хромом, цинком и селеном» на функциональное состояние органа зрения у пациентов с ХИН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 60 пациентов (111 глаз) с ХИН в возрасте 51–92 лет (в среднем $62,2 \pm 1,2$ года). Пациенты в зависимости от назначенной БАД были разделены на 3 группы: I группу составили 20 пациентов (36 глаз), получавших комплекс «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с лютеином»; II группу — 20 пациентов (37 глаз), получавших комплекс «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с хромом, цинком и селеном»; III группу (контрольную) — 20 пациентов (38 глаз), не получавших БАД. Прием БАД осуществлялся по стандартной схеме: 1 табл. per os во время первого приема пищи в течение 2 мес.

У пациентов помимо основной патологии также диагностированы ВМД (сухая форма) в виде перераспределения пигмента, немногочисленных друз — в 48,6 % случаев (18 глаз) в I группе, в 27 % (10 глаз) — во II группе, 37,1 % (13 глаз) — в III группе, а также начальная катаракта, значимо не влияющая на снижение максимально корригируемой остроты зрения (МКОЗ). Диагноз ХИН поставлен на основании комплексного офтальмологического обследования: визометрии, тонометрии, биомикроскопии, офтальмоскопии, автоматической статической периметрии по программе «тотальная периметрия» («ПЕРИКОМ», Россия), определения критической частоты слияния мельканий (КЧСМ) («Свето-тест», Россия).

Критериями включения в исследование являлись: наличие гемодинамически незначимого окклюзионно-стенотического поражения внутренней сонной артерии, перипапиллярная атрофия нервных волокон, подтвержденная результатами оптической когерентной томографии, наличие прозрачных оптических сред.

Критерием исключения являлись такие сопутствующие патологии, как диабетическая ретинопатия, оптическая нейрооптикопатия другого генеза (глаукомная, посттравматическая, инфекционная и т. д.), наличие воспалительных заболеваний органа зрения, наследственных дегенераций сетчатки, цветоаномалии, противопоказания к применению или непереносимость компонентов ВМК.

Всем пациентам, кроме офтальмологического осмотра, проведено комплексное обследование, которое включало сбор жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, анкетирование с использованием субъективной шкалы оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) [25], шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI) [26, 27], теста САН (самочувствие, активность, настроение) [28]. Помимо БАД, пациенты принимали базовую терапию для лечения сопутствующей соматической патологии (гипотензивную, гипогликемическую, дезагрегационную, антиаритмическую и т. д.), при этом на время исследования исключался прием ноотропов, антиоксидантов, других поливитаминных комплексов.

Пациенты всех групп до лечения проходили общее обследование с целью исключения декомпенсации хронических заболеваний и коррекции медикаментозной терапии сопутствующей патологии, включавшее электрокардиографию, общий и биохимический анализ крови, коагулограмму, анализ крови на глюкозу, общий анализ мочи, консультации терапевта, невролога, при необходимости — эндокринолога. Всем пациентам было рекомендовано сбалансированное питание, отказ от алкоголя, физическая активность и здоровый сон.

Статистический анализ полученных показателей проводился с использованием программы Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics версии 22. Обработка полученных результатов проводилась методами описательной и сравнительной статистики. Описательные методы включали в себя вычисление среднего значения и стандартного отклонения. С учетом распределения данных, отличавшихся от нормы, для сравнения групп использовался непараметрический критерий Вилкоксона. Статистически значимые различия определялись при уровне вероятности безошибочного суждения 0,95, или $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На фоне применения комплексных БАД «Доппельгерц» к концу срока наблюдения отмечено повышение МКОЗ в I и II группах на 2,27 и 3,08 % соответственно, при этом в группе контроля (III группа) зафиксировано ухудшение на 1,92 %.

В группах I и II отмечено повышение показателей КЧСМ: на красный спектр — на 1,06 и 1,2%, на синий спектр — на 1,33 и 0,8 %, на зеленый спектр — на 2,7 % во II группе. В группе контроля изменений КЧСМ на красный спектр

не зафиксировано, а показатели зеленого и синего спектра уменьшились на 3,34 и 0,1 % соответственно. Статистически значимым явилось изменение КЧСМ на зеленый спектр в I и III группах и на синий спектр в III группе ($p < 0,05$).

Анализ периметрии выявил улучшение полей зрения у пациентов в I группе на 0,61 % за счет уменьшения относительных скотом. Самое значимое улучшение показателей периметрии зафиксировано у пациентов II группы — на 3,08 %, преимущественно за счет уменьшения абсолютных и увеличения относительных скотом. В группе контроля показатели периметрии ухудшились на 0,1 % за счет повышения относительных скотом по сравнению с нормой. Светочувствительность сетчатки улучшилась в I группе на 0,31 %, статистически значимо во II группе — на 0,59 % ($p < 0,05$). В группе контроля светочувствительность ухудшилась на 0,56 % (табл. 1). Данный факт может объясняться хроническим прогрессирующим течением сосудистых заболеваний и отсутствием поступления необходимых медикаментов, витаминов, микроэлементов, защищающих ткани глаза от воздействия антиоксидантного стресса.

До начала исследования у пациентов с ХИН выявлено наличие астенопии (зрительного утомления) и астенических жалоб (повышенная утомляемость, снижение способности к концентрации внимания, нарушение сна, раздражительность и т. д.). Данные признаки разной степени выраженности отмечались у всех пациентов (100 % случаев) во всех 3 группах.

По данным анкетирования, у пациентов I и II группы после курса приема БАД «Доппельгерц®» наблюдалась субъективная положительная динамика как зрительных функций,

Таблица 1. Динамика показателей зрительного анализатора у пациентов на фоне применения БАД «Доппельгерц® актив Витамины для глаз» по сравнению с контрольной группой

Table 1. Dynamics of the indicators of the eye in patients using biologically active food supplement “Doppelherz® active vitamins for the eyes” in comparison with the control group

Показатели Indicators		I группа Group I n = 36		II группа Group II n = 37		III группа (контрольная) Group III (control) n = 38	
		Сроки исследования Study timing					
		до before	спустя 2 мес 2 months after	до before	спустя 2 мес 2 months after	до before	спустя 2 мес 2 months after
МКОЗ BCVA		0,43 ± 0,04	0,44 ± 0,04	0,63 ± 0,04	0,65 ± 0,04	0,53 ± 0,04	0,52 ± 0,05
p		0,089		0,096		0,485	
КЧСМ, Гц CFF, Hz	На красный Red color	30,56 ± 1,08	30,89 ± 1,03	34,60 ± 0,78	35,02 ± 0,83	29,26 ± 1,49	29,26 ± 1,49
		0,484		0,096		1,0	
	На зеленый Green color	34,49 ± 0,86	34,46 ± 0,88	29,94 ± 1,08	30,75 ± 1,08	29,08 ± 1,48	28,11 ± 1,47
p		< 0,05		0,930		< 0,05	
	На синий Blue color	29,11 ± 1,08	29,50 ± 1,08	33,14 ± 0,86	33,41 ± 0,85	27,97 ± 1,44	27,24 ± 1,43
p		0,081		0,194		< 0,05	
Периметрия Perimetry	Светочувствительность, Гц Photosensitivity, Hz	35,76 ± 2,68	35,87 ± 2,59	37,16 ± 2,90	37,38 ± 2,99	34,36 ± 3,65	34,17 ± 3,85
	p	0,206		< 0,05		0,763	
	Скотом 1 Scotoma 1	7,06 ± 1,08	6,83 ± 1,04	5,95 ± 0,94	6,19 ± 1,02	6,05 ± 0,95	6,16 ± 0,95
	Скотом 2 Scotoma 2	1,28 ± 0,28	1,19 ± 0,25	1,22 ± 0,29	1,68 ± 0,39	1,18 ± 0,26	1,34 ± 0,28
	Абсолютная скотома Absolutescotoma	10,03 ± 2,90	10,17 ± 3,06	5,68 ± 0,76	5,35 ± 0,70	3,66 ± 0,44	3,47 ± 0,38
	Норма Normal	81,67 ± 2,88	82,17 ± 2,94	85,00 ± 2,48	87,62 ± 1,35	89,53 ± 1,24	89,42 ± 1,23
p		0,093		0,489		0,413	

Примечание. n — количество глаз.

Note. n — number of eyes.

так и общего самочувствия. 25 % пациентов I группы и 30 % пациентов II группы считают, что БАД оказала положительное влияние на работу зрительного анализатора. При этом 25 и 15 % пациентов этих же групп отметили улучшение зрения; 40 и 45 % отметили, что уменьшилось утомление глаз, улучшение контрастности предметов отметили 25 и 20 % пациентов соответственно. Стали чувствовать себя бодрее 30 и 20 % пациентов, у 35 и 45 % улучшилось настроение.

Шкала общего клинического впечатления (CGI) показала, что субъективно зрительные функции как нормальные отметили 15 % (3 пациента) в I и II группах, 35 % (7 пациентов) в III группе; легкое расстройство зрения — 35 % (7 пациентов) в I группе, 25 % (5 пациентов) во II группе, 40 % (8 пациентов) в III группе; умеренно выраженное рас-

стройство зрения — 25 % (5 пациентов) в I и III группах, 40 % (8 пациентов) во II группе; выраженное расстройство зрения — 15 % (3 пациента) в I группе, 10 % (2 пациента) во II группе, тяжелое расстройство зрения — 10 % (2 пациента) в I и II группах.

Минимальное улучшение на фоне приема БАД «Доппельгерц®» наступило у 25 % (5 пациентов) в I группе и у 30 % (6 пациентов) — во II группе. Отсутствовали побочные эффекты с умеренным улучшением и частичной ремиссией (исчезновением симптомов) у 20 % (4 пациента) I группы, у 25 % (5 пациентов) — II группы. Полное отсутствие побочных эффектов и субъективное незначительное улучшение общего самочувствия, а также уменьшение выраженности зрительных расстройств с частичной ремиссией симптомов отметили 35 % (7 пациентов) обеих групп (табл. 2).

Таблица 2. Шкала общего клинического впечатления (CGI)
Table 2. Overall Clinical Global Impression (CGI) Scale

Показатели Indicators	I группа Group I		II группа Group II		III группа (контрольная) Group III (control)	
Степень тяжести расстройства, % Disorder severity, %						
Сроки исследования Study timing	до before	спустя 2 мес 2 months after	до before	спустя 2 мес 2 months after	до before	спустя 2 мес 2 months after
Пограничное между нормой и расстройством Bordered between norm and disorder	—	—	—	—	—	—
Норма Normal	15	15	15	15	35	35
Легкое расстройство Mild disorder	35	35	25	25	40	40
Умеренно выраженное расстройство Moderate disorder	25	25	40	40	25	25
Выраженное расстройство Expressed disorder	15	15	10	10	—	—
Тяжелое расстройство Severe disorder	10	10	10	10	—	—
Очень тяжелое расстройство Very severe disorder	—	—	—	—	—	—
Шкала улучшения, % Improvement bar, %						
Очень сильно улучшилось Improved greatly	—		—		—	
Намного улучшилось Much improved	—		—		—	
Минимальное улучшение Minimum improvement	25		30		—	
Без изменений No change	75		70		100	
Минимальное ухудшение Minimum impairment	—		—		—	
Сильно ухудшилось Badly deteriorated	—		—		—	
Очень сильно ухудшилось Worsened very much	—		—		—	
Индекс эффективности, % Efficiency index, %						
Побочных эффектов нет. Умеренное улучшение, частичная ремиссия симптомов There are no side effects. Moderate improvement, partial remission of symptoms	20		25		—	
Побочные эффекты не оказывают существенного влияния на функциональный статус пациента. Умеренное улучшение, частичная ремиссия симптомов Side effects do not significantly affect the functional status of the patient. Moderate improvement, partial remission of symptoms	15		15		—	
Побочных эффектов нет. Незначительное улучшение, которое не изменяет статуса ухода за пациентом There are no side effects. Minor improvement that does not change the patient's care status	35		35		—	
Побочные эффекты не оказывают существенного влияния на функциональный статус пациента. Незначительное улучшение, которое не изменяет статуса ухода за пациентом Side effects do not significantly affect the functional status of the patient. Minor improvement that does not change the patient's care status	35		25		—	

Субъективная шкала оценки астении (MFI-20) демонстрирует, что до начала исследования степень тяжести расстройства зрительных функций варьировала от отсутствия субъективных ощущений (1 балл) до тяжелого расстройства (5 баллов). Данные повторного анкетирования демонстрируют уменьшение астенопических жалоб у пациентов, которые принимали БАД «Доппельгерц®». Отмечено субъективное улучшение общего состояния: на 2,03 % — в I группе, на 1,21 % — во II группе. Улучшилась общая активность на 1,34 % — в I группе и на 1,99 % — во II группе. Повысилась мотивация на 3,03 % — в I группе, на 2,35 % — во II группе. Уменьшились психические расстройства на 4,07 % — в I группе, на 3,7 % — во II группе. В группе контроля наблюдалось незначительное улучшение активности, повышение мотивации, улучшение психического состояния: на 0,43, 0,49 и 0,81 % соответственно. При этом наблюдалось ухудшение общего состояния на 1,47 %. Физическое состояние субъективно было без изменений во всех 3 группах (табл. 3).

Тест САН состоит из 30 пар противоположных характеристик, по которым испытуемый оценивал свое состояние. Оценки, превышающие 4 балла, свидетельствуют о благоприятном состоянии испытуемого, ниже 4 — о неблагоприятном состоянии. Нормальные оценки состояния располагаются в диапазоне 5,0–5,5 балла.

Тест САН показал повышение общей активности на 1,12 % в I группе, на 0,36 % — во II группе, на 0,4 % —

в III группе. Отмечено улучшение самочувствия на 0,78 % в I группе, на 1,14 % — во II группе, на 0,6 % — в III группе. Улучшение настроения зафиксировано только I группе — на 0,69 % (табл. 4).

Применение БАД «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с лютеином» и «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с хромом, цинком и селеном» в течение 2 мес не вызвало побочных явлений ни у одного из пациентов, а также не ухудшило переносимость основной терапии.

В целом выполненное исследование продемонстрировало положительное влияние БАД к пище «Доппельгерц® актив Витамины для глаз» на функциональное состояние органа зрения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что такие вещества, как каротиноиды, прежде всего лютеин и зеаксантин, витамины А, С, Е, микроэлементы (хром, цинк, селен, медь) и такие действующие вещества, как ресвератрол, полиненасыщенные жирные кислоты, обладают нейроретинопротекторным действием [21–29].

Анализ зарубежной и отечественной литературы выявил ряд исследований, посвященных влиянию ВМК на клинично-функциональные особенности органа зрения при различных нозологических состояниях, таких как патология зрительного нерва (глаукомная оптическая нейрооптико-

Таблица 3. Динамика показателей астении по результатам субъективной шкалы оценки астении (MFI-20)
Table 3. Dynamics of asthenia indicators according to the results of the subjective scale for assessing asthenia

Показатели Indicators	I группа Group I		II группа Group II		III группа (контрольная) Group III (control)	
	Сроки исследования Study timing					
	до before	спустя 2 мес 2 months after	до before	спустя 2 мес 2 months after	до before	спустя 2 мес 2 months after
Субъективная шкала оценки астении (MFI-20), баллы Subjective scale for assessing asthenia (MFI-20, scores)						
Общая астения General asthenia	2,51 ± 0,11	2,46 ± 0,09	2,51 ± 0,07	2,48 ± 0,07	2,69 ± 0,08	2,73 ± 0,09
Пониженная активность Decreased activity	2,31 ± 0,11	2,28 ± 0,10	2,05 ± 0,14	2,01 ± 0,56	2,29 ± 0,04	2,30 ± 0,14
Снижение мотивации Decreased motivation	1,70 ± 0,11	1,65 ± 0,09	1,74 ± 0,08	1,70 ± 0,08	2,04 ± 0,11	2,03 ± 0,11
Физическая астения Physical asthenia	2,88 ± 0,16	2,88 ± 0,15	2,60 ± 0,18	2,60 ± 0,11	2,80 ± 0,11	2,80 ± 0,11
Психическая астения Mental asthenia	2,30 ± 0,15	2,21 ± 0,13	1,96 ± 0,10	1,89 ± 0,08	2,5 ± 0,18	2,48 ± 0,18

Таблица 4. Результаты теста САН (самочувствие, активность, настроение)
Table 4. WAM test results (Well-being, Activity, Mood)

Показатели Indicators	I группа Group I		II группа Group II		III группа (контрольная) Group III (control)	
	Сроки исследования Study timing					
	до before	спустя 2 мес 2 months after	до before	спустя 2 мес 2 months after	до before	спустя 2 мес 2 months after
Тест САН (самочувствие, активность, настроение), баллы WAMtest (Well-being, Activity, Mood), scores						
Самочувствие Well-being	5,07 ± 0,18	5,11 ± 0,17	5,19 ± 0,11	5,25 ± 0,10	4,93 ± 0,13	4,96 ± 0,12
Активность Activity	5,28 ± 0,23	5,34 ± 0,22	5,570 ± 0,142	5,59 ± 0,13	5,00 ± 0,22	5,02 ± 0,21
Настроение Mood	5,72 ± 0,16	5,76 ± 0,16	6,06 ± 0,10	6,06 ± 0,10	5,31 ± 0,23	5,31 ± 0,21

патия, ишемическая оптическая нейропатия) [22, 28–34], патология сетчатки (ВМД) [22–25, 27, 35–38], нарушения работы аккомодационного аппарата и компьютерного зрительного синдрома [39], осевой миопии (ОМ) [22, 38, 40–42], ретинопатии различного генеза [43–48]. На фоне приема ВМК показано улучшение клинико-функциональных показателей работы органа зрения, ослабление клинических проявлений патологического состояния и замедление прогрессирования заболеваний.

Нейропротекторный эффект ВМК исследован преимущественно у пациентов с глаукомной оптической нейропатией (ГОН). Основной причиной развития оптической нейропатии является ухудшение кровотока в сосудах, питающих зрительный нерв. Патогенез развития ГОН и ишемической оптической нейропатии (ИОН) различный, однако в обоих случаях происходит повторяющаяся реперфузионная травма, которая сопровождается оксидативным стрессом в тканях ДЗН и сетчатки. Из-за ослабления репарации накапливаются структурные повреждения и приводят к клинически выраженным нарушениям [49–51].

В исследовании Т.Н. Малишевой и соавт. (2012) установлено положительное влияние ВМК у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) (начальной и развитой стадий) и ВМД (сухой формы), близорукостью высокой степени, которое проявлялось в улучшении остроты зрения, суммарного поля зрения по 8 меридианам, контрастной чувствительности сетчатки, уменьшении времени сенсомоторной реакции, уменьшении количества относительных и абсолютных скотом максимально к концу 3-го месяца. Отмечено также значимое улучшение контрастной чувствительности на ахроматические стимулы. Сравнение параметров электрофосфена в динамике до и после терапии показало статистически достоверное снижение порога электрочувствительности при неизменных значениях электрической лабильности у пациентов уже после месяца приема препарата, нарастающее к 3-му месяцу [21].

При многих заболеваниях, например при ВМД, миопии, альбинизме и ПОУГ, уменьшается оптическая плотность макулярного пигмента (ОПМП) [52, 53]. Согласно данным А.А. Гветадзе и М.Г. Рабадановой [23], профилактическая терапия оксикаротиноидами при ПОУГ, сухой форме ВМД, осевой близорукости достоверно улучшает фовеолярную светочувствительность: на 1,7 % при ПОУГ, на 1,6 % при ВМД, на 1,5 % при ОМ. Показатели ОПМП увеличились на 30 % у пациентов с ПОУГ, 20 % у пациентов с ВМД и 13 % у пациентов с ОМ. Пространственно-частотная контрастная чувствительность при ПОУГ на низких и средних частотах увеличилась на 6 %, при ВМД на низких и средних частотах — на 6 и 7 %, при ОМ — на высоких частотах на 7 %. Отмечается, что таким образом оксикаротиноиды могут быть эффективно использованы в качестве превентивной терапии у пациентов с ПОУГ, ВМД, ОМ [23].

К настоящему моменту проведено множество новых исследований, в том числе экспериментальных. Доказано нейропротекторное действие гормонов (прогестерон, эстрадиол) [46], экстракта *Euscammia ulmoides* [47], интравитреальных инъекций эдаравона [49], экзогенных источников никотинамидадениндинуклеотида [50], ресвератрола [29, 51], эндогенных антиоксидантов (тролокс, дефероксамин) [51], кроцина [52, 53], убихинона [54].

Однако выбор лечения часто затруднен как для лечащих врачей, так и для пациентов. Успешность лечения обычно зависит от идентификации патологического механизма заболевания и определяется участием самого пациента. Часто необходим комплексный подход к лечению больных.

В нашем исследовании при применении БАД к пище «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с лютеином» и «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с хромом, цинком и селеном» у пациентов с ХИН получен выраженный нейропротекторный эффект, который выразился в положительной динамике зрительных функций в виде повышения МКОЗ, улучшения показателей лабильности зрительного нерва на цвета, улучшения полей зрения, уменьшения астенических и астенопических жалоб. Более выраженный эффект зафиксирован в группе пациентов, принимавших «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с хромом, цинком и селеном».

На сегодняшний день в продаже имеется достаточно большое количество разнообразных по составу ВМК, рекомендованных для офтальмологической практики. Помимо витаминов в их состав входят также микроэлементы (хром, цинк, селен, медь) и такие активные вещества, как ресвератрол, полиненасыщенные жирные кислоты и т. д.

Отличительной чертой БАД «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с лютеином» является высокое содержание витамина А (800 мкг), тогда как в большинстве других ВМК содержание витамина А не превышает 400 мкг. В составе БАД «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с хромом, цинком и селеном» имеется хром, не входящий в состав других БАД, а также фолиевая кислота и альфа-липовая кислота (АЛК).

Хром — жизненно важный микроэлемент для организма человека. Он присутствует в достаточно высокой концентрации в организме новорожденных, но с возрастом его количество уменьшается. В среднем в нашем организме должно присутствовать около 6 мг хрома, при этом его содержание в продуктах крайне низкое — около 20–50 мкг на 1 кг сырой массы. Основная биологическая роль хрома состоит в регуляции синтеза жиров, углеводного обмена и уровня глюкозы в крови. Хром входит в состав низкомолекулярного органического комплекса — фактора толерантности к глюкозе, обеспечивающего поддержание нормального уровня глюкозы в крови, принимая участие в регуляции обмена холестерина (входит в состав фермента трипсина). Хром также способствует структурной целостности молекул нуклеиновых кислот, этим объясняется его опосредованное положительное влияние при нейродегенеративных заболеваниях. Данный элемент способствует также выведению из организма токсинов, солей тяжелых металлов, радионуклидов [55]. Профилактический прием хрома снижает риск развития катаракты, так как хром стимулирует поглощение глюкозы хрусталиком глаза. При этом процесс усвоения хрома и цинка зависит от уровня витамина С и аминокислот, которые повышают поглощение этих элементов [56].

Фолиевая кислота регулирует работу органов кроветворения, мужских половых клеток, обеспечивает нормальное протекание беременности, поддерживает иммунитет [58]. Установлено, что регулярный прием фолиевой кислоты в дозе около 200 мкг/сут достоверно снижает уровень гомоцистеина в крови. Гомоцистеин — аминокислота, при увеличении уровня которой происходит повреждение эндотелия сосудов, приводящее к отложению холестерина, кальция, продуктов распада клеток и тем самым — образованию атеросклеротических бляшек [57–59].

АЛК обладает антиоксидантными свойствами, нейтрализует свободные радикалы в организме, способствует снижению холестерина, предупреждает отложение бляшек на стенках сосудов и возникновение атеросклероза. Взаимодействует с другими антиоксидантами, такими как витамин С и Е, но не заменяет их. Работая совместно, восстанавливает и усиливает их антиоксидантные свойства. АЛК также участвует в обмене веществ, ускоряя сжигание

энергии, обладает иммуномодулирующим, противовирусным, гипогликемическим действием [60].

Как известно, основой ХИН является атеросклеротическое поражение артерий, причиной которого является дисбаланс липидного, углеводного обмена и уровня глюкозы в крови. Гиперхолестеринемия — основная движущая сила атеросклеротического поражения артерий, а гипергликемия — СД 1 и СД 2. Данные состояния приводят к целому ряду метаболических, функциональных нарушений в сосудистых и нейрональных клетках зрительного нерва, включая перепроизводство митохондриальных активных форм кислорода, апоптоз эндотелиальных клеток через митохондриальную дисфункцию. В конечном счете потеря эндотелиальных клеток приводит к нарушению гематоофтальмического барьера, что способствует экссудации, отеку, ишемии сетчатки и зрительного нерва.

Учитывая вышеизложенное, можно констатировать, что хром, фолиевая кислота и АЛК важны для компенсации основного патогенетического звена развития ишемических процессов, они усиливают действие основных компонентов, входящих в состав БАД «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с хромом, цинком и селеном».

Полученные результаты позволяют рекомендовать БАД к пище «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с лютеином» и «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с хромом, цинком и селеном» в качестве компонента в комплексном лечении и профилактике офтальмопатологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сбалансированный прием каротиноидов, витаминов и микроэлементов является важной составляющей профилактики и лечения различных заболеваний глаз, в патогенезе которых основным звеном является гипоксия и оксидативный стресс. При выборе препарата для профилактического применения у лиц с ХИН следует отдавать предпочтение тем средствам, которые содержат различные ретинопротекторные и антиоксидантные вещества. БАД к пище «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с лютеином» и «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с хромом, цинком и селеном» принимают один раз в день во время еды (лучше за завтраком). Эти БАД могут применяться в комплексном лечении и профилактике ХИН и других заболеваний глаз. Учитывая хроническое течение ишемической оптической нейропатии и основываясь на результатах проведенного исследования, рекомендуем принимать БАД «Доппельгерц® актив Витамины для глаз с хромом, цинком и селеном» во время первого приема пищи курсом 2 мес 3 раза в год, так как они являются дополнительным источником витаминов и микроэлементов, необходимых организму и способных оказывать протективное действие на структуры глаза при оксидативном стрессе.

Литература/References

1. Иванов Д.О., Орел В.И., Александрович Ю.С., Пшенищев К.В., Ломовцева Р.Х. Заболевания сердечно-сосудистой системы как причина смертности в Российской Федерации: пути решения проблемы. Медицина и организация здравоохранения. 2019; 4 (2): 4–12. [Ivanov D.O., Orel V.I., Aleksandrovich Yu.S., Pshenishnev K.V., Lomovtseva R.H. Diseases of the cardiovascular system as the leading cause of death in Russian Federation: ways of problem solution. Medicine and healthcare organization. 2019; 4 (2): 4–12 (in Russian)].
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии, по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 21 (3): 144–59. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Diabetes

- mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. Diabetes mellitus. 2018; 21 (3): 144–59 (In Russian)]. <https://doi.org/10.14341/DM9686>
3. Киселева Т.Н., Тарасова Л.Н., Фокин А.А. Глазной ишемический синдром. Москва: Медицина; 2003. [Kiseleva T.N., Tarasova L.N., Fokin A.A. Ocular ischemic syndrome. Moscow: Medicine; 2003 (In Russian)].
 4. Talks S.J., Chong N.H., Gibson J.M., Dodson P.M. Fibrinogen, cholesterol and smoking as risk factors for non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. Eye (Lond). 1995; 9 (Pt 1): 85–8. doi: 10.1038/eye.1995.13
 5. Heggerick P.A., Hedges T.R. Color Doppler imaging of the eye and orbit. J. Ophthalmic Nurs. Technol. 1995 Nov-Dec; 14 (6): 249–54. PMID: 8537965
 6. Karacostas D., Terzidou C., Voutas S., et al. Isolated ocular ischemic syndrome with no cerebral involvement in common carotid artery occlusion. Eur. J. Ophthalmol. 2001; 11 (1): 97–101. doi: 10.1177/112067210101100121
 7. Jonas J.B., Niessen A. Ophthalmodynamometric diagnosis of unilateral ischemic ophthalmopathy. Am. J. Ophthalmol. 2002; 134 (6): 911–2. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01813-5
 8. Berguer R. Idiopathic ischemic syndromes of the retina and optic nerve and their carotid origin. J. Vasc. Surg. 1985; 2 (5): 649–53. doi: 10.1067/mva.1985.avs0020649
 9. Фролов М.А., Алык К.М. Проявление глазного ишемического синдрома у больных с атеросклеротическим стенозом сонных артерий. Вестник РУДН. 2013; 4: 58–63. [Frolov M.A., Al'kam K.M. Manifestation of ocular ischemic syndrome in patients with atherosclerotic carotid stenosis. Vestnik RUDN. 2013; 4: 58–63 (in Russian)].
 10. Bioussé V., Schaison M., Touboul P.J., D'Anglejan-Chatillon J., Bousser M.G. Ischemic optic neuropathy associated with internal carotid artery dissection. Arch. Neurol. 1998; 55 (5): 715–9. doi:10.1001/archneur.55.5.715
 11. Tomsak R.L., Zakov Z.N. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with macular edema: visual improvement and fluorescein angiographic characteristics. J. Neuroophthalmol. 1998 Sep; 18 (3): 166–8. PMID: 9736197
 12. Basile C., Addabbo G., Montanaro A. Anterior ischemic optic neuropathy and dialysis: role of hypotension and anemia. J. Nephrol. Sep-Oct 2001; 14 (5): 420–3. PMID: 11730278
 13. Hu H.H., Sheng W.Y., Yen M.Y., Lai S.T., Teng M.M. Color Doppler imaging of orbital arteries for detection of carotid occlusive disease. Stroke. 1993; 24 (8): 1196–203. doi: 10.1161/01.str.24.8.1196
 14. Hayreh S.S., Jonas J.B. Optic disc morphology after arteritis anterior ischemic optic neuropathy. Ophthalmology. 2001; 108 (9): 1586–94. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00649-2
 15. Hayreh S.S., Joos K.M., Podhajsky P.A., Long C.R. Systemic diseases associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am. J. Ophthalmol. 1994; 118 (6): 766–80. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72557-7
 16. Archer E.L., Pepin S. Obstructive sleep apnea and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: evidence for an association. J. Clin. Sleep. Med. 2013; 9 (6): 613–8. doi: 10.5664/jcsm.2766
 17. Foroozan R. Visual dysfunction in migraine. Int. Ophthalmol. Clin. 2009. 49 (3): 133–46. doi:10.1097/IIO.0b013e3181a8d36a
 18. Гавриленко А.В., Сашина А.В., Киселева Т.Н. и др. Современные методы оценки гемодинамики глаза при атеросклеротическом поражении сонных артерий. Ангиология и сосудистая хирургия. 2005; 4: 23–6. [Gavrilenko A.V., Sashina A.V., Kiseleva T.N., et al. Modern methods for assessing the hemodynamics of the eye in atherosclerotic lesions of the carotid arteries. Angiology and vascular surgery. 2005; 4: 23–6 (in Russian)].
 19. Шершевская С.Ф., Левина Ф.Г., Еременко А.И. и др. Клинические формы сосудистых оптических нейропатий у лиц пожилого и старческого возраста. Офтальмологический журнал. 1981; 1: 23–6. [Shershevskaya S.F., Levina F.G., Eremenko A., et al. Clinical forms of vascular optic neuropathies in elderly and senile persons. Oftal'mologicheskij Zhurnal. 1981; 1: 23–6 (in Russian)].
 20. Кацельсон Л.А., Форофорова Т.И., Бунин А.А. Сосудистые заболевания глаза. Москва: Медицина; 1990. [Katsnelson L.A., Foronova T.I., Bunin A.A. Vascular diseases of the eye. Moscow: Medicine; 1990 (in Russian)].
 21. Малишевская Т.Н., Долгова И.Г., Шатских С.В. и др. Эффективность и безопасность применения витаминно-минерального комплекса «Фокус Форте» в коррекции метаболических нарушений сетчатки у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и возрастной макулярной дегенерацией. Клиническая офтальмология. 2012; 4 (13): 134–8. [Malishevskaya T.N., Dolgova I.G., Shatskikh S.V., et al. Efficacy and safety of the Focus Forte vitamin and mineral complex in the correction of retinal metabolic disorders in patients with primary open-angle glaucoma and age-related macular degeneration. Klinicheskaya Oftal'mologiya. 2012; 4 (13): 134–8 (in Russian)].
 22. Малишевская Т.Н., Долгова И.Г., Ортенберг Э.А. Изучение влияния препаратов Стрикс и Стрикс Форте на зрительные функции больных с возрастной патологией сетчатки и зрительного нерва. Клиническая офтальмология. 2008; 1: 20–4. [Malishevskaya T.N., Dolgova I.G., Ortenberg E.A. The investigation of Strix and Strix forte effect on visual functions of patients

- with retinal and optic nerve pathology. *Clinical ophthalmology*. 2008; 1: 20–4 (in Russian)].
23. *Гветадзе А.А., Рабаданова М.Г.* К вопросу о клинических исследованиях каротиноидов и витаминно-минеральных комплексов в офтальмологии. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2019; 19 (1): 38–41. [Gvetadze A.A., Rabadanova M.G. On the issue of clinical studies of carotenoids and vitamin-mineral complexes in ophthalmology. *RMZH. Klinicheskaya oftal'mologija*. 2019; 19 (1): 38–41 (in Russian)].
 24. *Егоров Е.А., Ставицкая Т.В., Стрижкова А.В.* Изучение эффективности применения препарата Миртиллене Форте у больных с возрастной макулярной дегенерацией. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2005; 4: 163–5. [Egorov E.A., Stavitskaya T.V., Strizhkova A.V. The study of the effectiveness of the drug Myrtilene Forte in patients with age-related macular degeneration. *RMZH. Klinicheskaya oftal'mologija*. 2005; 4: 163–5 (in Russian)].
 25. *Воробьева И.В.* Современные данные о роли антоцианозидов и флавоноидов в лечении заболеваний глаз. *Вестник офтальмологии*. 2015; 131 (5): 104–10. [Vorob'eva I.V. Current data on the role of anthocyanosides and flavonoids in the treatment of eye diseases. *Vestnik oftal'mologii*. 2015; 131 (5): 104–10 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma20151315104-108>
 26. *San Giovanni J.P., Chew E.Y., Clemons T.E., et al.* The relationship of dietary carotenoids and vitamin A, E, and C intake with Age-Related Macular Degeneration in a case-control study: AREDS Report 22. *Arch. Ophthalmol*. 2007; 125 (9): 1225–32. doi: 10.1001/archophth.125.9.1225
 27. *Mervat A.A., Eman M.A., Amal E.* Effectiveness of selenium on acrylamide toxicity to retina. *Int. J. Ophthalmol*. 2014; 7 (4): 614–20. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2014.04.05
 28. *Zhang X., Li Q., Zhao J., et al.* Effects of combination of statin and calcium channel blocker in patients with cardiac syndrome X. *Coron. Artery Dis*. 2014; 25 (1): 40–3. doi: 10.1097/MCA.000000000000054
 29. *Киселева Т.Н., Чудин А.В., Щипанова А.И., Хорошилова-Маслова И.П.* Влияние ресвератрола на микроциркуляцию и структурные изменения глаза при моделировании ишемии-реперфузии сетчатки в эксперименте. *Российский офтальмологический журнал*. 2016; 9 (3): 66–74. [Kiseleva T.N., Chudin A.V., Shchipanova A.I., Khoroshilova-Maslova I.P. The impact of resveratrol on ocular microcirculation and structural changes in an experimental model of ischemia-reperfusion of the retina. *Russian ophthalmological journal*. 2016; 9 (3): 66–74 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-3-66-74>
 30. *Киселева Т.Н., Судовская Т.В., Зайцев М.С., Луговкина К.В.* Влияние антоцианозидов на микроциркуляцию и ретробульбарный кровоток при офтальмопатологии. *Офтальмология*. 2019; 16 (3): 360–5. [Kiseleva T.N., Sudovskaya T.V., Zaitsev M.S., Lugovkina K.V. The Effect of anthocyanins on microcirculation and retrobulbar blood flow in ocular pathology. *Ophthalmology in Russia*. 2019; 16 (3): 360–5 (in Russian)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-3-360-365>
 31. *Киселева Т.Н., Тарасова Л.Н.* Дифференцированное консервативное лечение глазного ишемического синдрома. *Вестник офтальмологии*. 2001; 5: 27–9. [Kiseleva T.N., Tarasova L.N. Differentiated conservative treatment of ocular ischemic syndrome. *Vestnik oftal'mologii*. 2001; 5: 27–9 (in Russian)].
 32. *Zavarise G.* Effect of prolonged treatment with anthocyanosides on light sensitivity. *Ann. Ottalmol. Clin. Ocul*. 1968; 94 (2): 209–14.
 33. *Mozaffarieh M., Flammer J.* Is there more to glaucoma treatment than lowering IOP? *Surv. Ophthalmol*. 2007; 52 (2): 174–9. doi: 10.1016/j.survophthal.2007.08.013
 34. *Cammalleri M., Dal Monte M., Amato R., et al.* A dietary combination of Forskolin with Homotaurine, Spearmint and B vitamins protects injured retinal ganglion cells in a rodent model of hypertensive glaucoma. *Nutrients*. 2020; 12 (4): 1189. <https://doi.org/10.3390/nu12041189>
 35. *Эскина Э.Н., Белокурова А.В., Степанова М.А.* Клиническая эффективность применения препарата Нутроф Тотал у пациентов с сухой формой возрастной макулярной дегенерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2016; 9 (2): 90–5. [Eskina E.N., Belogurova A.V., Stepanova M.A. Clinical effectiveness of NutroTotal supplement for dry age-related macular degeneration. *Russian ophthalmological journal*. 2016; 9 (2): 90–5 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-2-90-95>
 36. *Егорова Т.Е.* Антиоксиданты в лечении и профилактике сухой формы возрастной макулярной дегенерации: обзор литературы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2010; 2: 60–3. [Egorova T.E. Antioxidants in the treatment and prevention of the dry form of age-related macular degeneration: a literature review. *breast cancer*. *RMZH. Klinicheskaya oftal'mologija*. 2010; 2: 60–3 (in Russian)].
 37. *Ставицкая Т.В.* Современные риски развития ВМД и методы их профилактики. *Глаз*. 2017; 19 (2): 21–5. [Stavitskaya T.V. Modern risks of AMD development and methods of the prevention. *Glaz*. 2017; 19 (2): 21–5 (in Russian)].
 38. *Mukhtar S., Ambati B.K.* The value of nutritional supplements in treating age-related macular degeneration: a review of the literature. *Int. Ophthalmol*. 2019; 39 (12): 2975–83. doi:10.1007/s10792-019-01140-6
 39. *Гузун О.В., Храменко Н.И., Духаер Ш., Бушуева Н.Н.* Лазерная стимуляция при нутриентной поддержке в лечении аккомодативной астении у студентов с вегетативной дисфункцией. *Офтальмология. Восточная Европа*. 2020; 10 (3): 407–16. [Guzun O.V., Khramenko N.I., Dukhaer Sh., Bushueva N.N. Laser stimulation with nutritional support in the treatment of accommodative asthenopia in students with autonomic dysfunction. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2020; 10 (3): 407–16 (in Russian)]. doi: 10.34883/PI.2020.10.3.026
 40. *Судовская Т.В.* Оценка эффективности применения антиоксиданта Стрикс® Кидс в лечении миопии и спазма accommodation у детей. *Клиническая офтальмология*. 2006; 4: 163–5. [Sudovskaya T.V. Evaluation of the effectiveness of the antioxidant Strix® Kids in the treatment of myopia and accommodation spasm in children. *RMZH. Klinicheskaya oftal'mologija*. 2006; 4: 163–5 (in Russian)].
 41. *Кац Д.В.* Возможности применения комплексных препаратов, включающих антоцианозиды, в лечении и профилактике офтальмологических заболеваний. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2014; 3: 180–3. [Katz D.V. Possibilities of using complex preparations, including anthocyanosides, in the treatment and prevention of ophthalmic diseases. *RMZH. Klinicheskaya oftal'mologija*. 2014; 3: 180–3 (in Russian)].
 42. *Иомдина Е.Н., Тарутта Е.П.* Антиоксиданты и микроэлементы в лечении прогрессирующей миопии и других заболеваний глаз. *Вестник оптометрии*. 2005; 1: 28–30. [Iomdina E.N., Tarutta E.P. Antioxidants and trace elements in the treatment of progressive myopia and other eye diseases. *Vestnik optometrii*. 2005; 1: 28–30 (in Russian)].
 43. *Matos A.L., Bruno D.F., Ambrósio A.F., Santos P.F.* The benefits of flavonoids in diabetic retinopathy. *Nutrients*. 2020; 12 (10): 3169. <https://doi.org/10.3390/nu12103169>
 44. *Миленка Т.М.* Эффективность применения антоцианозидов в лечении больных с непролиферативной диабетической ретинопатией. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2008; 4: 159. [Milenkaja T.M. The effectiveness of anthocyanosides in the treatment of patients with non-proliferative diabetic retinopathy. *RMZH. Klinicheskaya oftal'mologija*. 2008; 4: 159 (in Russian)].
 45. *Нероев В.В., Судовская Т.В.* Изучение эффективности и безопасности биологически активной добавки к пище Стрикс® Кидс у детей в комплексных схемах лечения ретинопатии недоношенных с формированием миопической рефракции. *Клиническая офтальмология*. 2007; 1: 23–5. [Neroev V.V., Sudovskaya T.V. Study of the effectiveness and safety of the biologically active food supplement Strix® Kids in children in complex treatment regimens for retinopathy of prematurity with the formation of myopic refraction. *RMZH. Klinicheskaya oftal'mologija*. 2007; 1: 23–5 (in Russian)].
 46. *Sánchez-Vallejo V., Benlloch-Navarro S., López-Pedrajas R., et al.* Neuroprotective actions of progesterone in an in vivo model of retinitis pigmentosa. *Pharmacol. Res*. 2015; 99: 276–88. doi:10.1016/j.phrs.2015.06.019
 47. *Li C.P., Qiu G.Z., Liu B., Chen J.L., Fu H.T.* Neuroprotective effect of lignans extracted from *Eucommia ulmoides* Oliv. on glaucoma-related neurodegeneration. *Neurol Sci*. 2016 May; 37 (5): 755–62. doi: 10.1007/s10072-016-2491-3
 48. *Schlieve C.R., Lieven C.J., Levin L.A.* Biochemical activity of reactive oxygen species scavengers do not predict retinal ganglion cell survival. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2006; 47 (9): 3878–86. doi: 10.1167/iovs.05-1010
 49. *Masuda T., Shimazawa M., Hara H.* Retinal diseases associated with oxidative stress and the effects of a free radical scavenger (edaravone). *Oxid. Cell Longev*. 2017; 2017: 1–14. doi:10.1155/2017/9208489
 50. *Cimaglia G., Votruba M., Morgan J., et al.* Potential therapeutic benefit of NAD⁺ supplementation for glaucoma and age-related macular degeneration. *Nutrients*. 2020; 12 (9): 2871. doi: 10.3390/nu12092871
 51. *Wang P., Chin E., Almeida D.* Antioxidants for the treatment of retinal disease: summary of recent evidence. *Clin. Ophthalmol*. 2021; 15: 1621–8. doi:10.2147/OPTH.S307009
 52. *Sepahi S., Mohajeri S.A., Hosseini S.M., et al.* Effects of crocin on diabetic maculopathy: a placebo-controlled randomized clinical trial. *Am. J. Ophthalmol*. 2018; 190: 89–98. doi:10.1016/j.ajo.2018.03.007
 53. *Yang X., Huo F., Liu B., et al.* Crocin inhibits oxidative stress and pro-inflammatory response of microglial cells associated with diabetic retinopathy through the activation of PI3K/Akt signaling pathway. *J. Mol. Neurosci*. 2017; 61 (4): 581–89. doi:10.1007/s12031-017-0899-8
 54. *Rodríguez-Carrizalez A.D., Castellanos-González J.A., Martínez-Romero E.C., et al.* The antioxidant effect of ubiquinone and combined therapy on mitochondrial function in blood cells in non-proliferative diabetic retinopathy: a randomized, double-blind, phase IIA, placebo-controlled study. *Redox Rep*. 2016; 21 (4): 190–5. doi: 10.1179/1351000215Y.0000000032
 55. *Оганян А.А., Неелова О.В.* Биологическая роль хрома, применение дихромата калия в фармацевтическом анализе. *Успехи современного естествознания*. 2011; 8: 227. [Ohanyan A.A., Neelova O.V. The biological role of chromium, the use of potassium dichromate in pharmaceutical analysis. *The successes of modern natural science*. 2011; 8: 227 (in Russian)].

56. *Реутин С.В.* Роль хрома в организме человека. Вестник РУДН. Серия «Экология и безопасность жизнедеятельности». 2009; 4: 50–5. [*Reutin S.V.* The role of chromium in the human body. Bulletin of the RUDN. Series "Ecology and life safety". 2009; 4: 50–5 (in Russian)].
57. *Preedy V.R.* B vitamins and folate chemistry, analysis, function and effects. London: R.S.C; 2013.
58. *Djuric D., Jakovljevic V., Rasic-Markovic A., Djuric A., Stanojlovic O.* Homocysteine, folic acid and coronary artery disease: possible impact on prognosis and therapy. Indian J Chest Dis Allied Sci. 2008 Jan-Mar; 50 (1): 39–48. PMID: 18610689
59. *Luscock M.* Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. Mol. Genet. Metab. 2000; 71 (1–2): 121–38. doi: 10.1006/mgme.2000.3027
60. *Молчанова О.В., Кочкарев В.И., Покровский М.В. и др.* Фармакологические эффекты альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты. Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. 2012; 22–3 (141): 24–9. [*Molchanova O.V., Kochkarev V.I., Pokrovsky M.V., et al.* Pharmacological effects of alpha-lipoic (thioctic) acid. Scientific statements. Series Medicine. Pharmacy. 2012; 22–3 (141): 24–9 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: М.А. Фролов — концепция и дизайн исследования, редактирование текста рукописи; К.А. Казакова — обработка материала, редактирование текста рукописи; Н.А. Саховская — сбор и обработка материала, написание текста рукописи, В.С. Лучин — концепция и дизайн исследования, сбор материала.

Поступила: 01.11.2021. Переработана: 15.01.2022. Принята к печати: 18.01.2022
Originally received: 01.11.2021. Final revision: 15.01.2022. Accepted: 18.01.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ул. Бакинская, д. 26, Москва, 115516, Россия

² Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-клиника», Старопетровский проезд, д. 7, Москва, 121359, Россия

Михаил Александрович Фролов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой глазных болезней¹, ORCID: 0000-0002-9833-6236

Ксения Александровна Казакова — канд. мед. наук, ассистент кафедры глазных болезней¹, главный врач², ORCID: 0000-0002-2747-1852

Наталья Анатольевна Саховская — аспирант кафедры глазных болезней¹, врач-офтальмолог², ORCID: 0000-0002-2637-4700

ООО «Квайссер Фарма», Октябрьский переулок, д. 8, строение 1, Москва, 127018, Россия

Вадим Сергеевич Лучин — руководитель отдела обучения, ORCID: 0000-0002-1182-0069

Для контактов: Наталья Анатольевна Саховская,
natata-s-a@yandex.ru

¹ FSAEIoFHE "Peoples' Friendship University of Russia", 26, Bakinskayast., Moscow, 115516, Russia

² Multidisciplinary medical holding SM-clinic, 7, Staropetrovsky proezd, Moscow, 121359, Russia

Mikhail A. Frolov — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of ophthalmology¹, ORCID: 0000-0002-9833-6236

Ksenia A. Kazakova — Cand. of Med. Sci., assistant professor, chair of ophthalmology¹, chief physician, ophthalmologist², ORCID: 0000-0002-2747-1852

Natalya A. Sakhovskaya — Ph D student¹, ophthalmologist², ORCID: 0000-0002-2637-4700

Kweisser Pharma, 8, building 1, Oktyabrsky lane, Moscow, 127018, Russia

Vadim S. Luchin — head of the training department, ORCID: 0000-0002-1182-0069

Contact information: Natalya A. Sakhovskaya,
natata-s-a@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-99-104>



Изменение аберраций высших порядков после фоторефракционной кератэктомии (ФРК) и ФемтоЛАСИК

Н.В. Ходжабекян, А.Т. Ханджян, Е.П. Тарутта, С.Г. Арутюнян ✉, М.Д. Сенгаева

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

Цель работы — сравнительное изучение динамики роговичных и общих аберраций волнового фронта глаза после фоторефракционной кератэктомии (ФРК) и ФемтоЛАСИК. **Материал и методы.** Роговичные и общие аберрации исследованы на абберрометре OPD-Scan III (Nidek) у 63 пациентов (126 глаз) с миопией средней и высокой степени, в том числе у 44 пациентов (88 глаз) до и после ФемтоЛАСИК (FemtoLDV, Ziemer + Nidek-Quest, Japan) и у 19 пациентов (38 глаз) до и после ФРК (Nidek-Quest, Japan). Сферическую аберрацию (SA) оценивали как сумму Z4 + Z8 + Z12. **Результаты.** Коэффициент асферичности роговицы Q после обоих вмешательств изменился в сторону положительных значений. Роговичный RMS НОА увеличился как в группе ФемтоЛАСИК, так и в группе ФРК. Роговичный tilt 1 после ФемтоЛАСИК увеличился, после ФРК перешел в отрицательные значения, роговичный tilt 2 после ФемтоЛАСИК перешел в отрицательные значения, а после ФРК — в положительные значения. Вертикальный трейлоид достоверно не изменился в группе ФемтоЛАСИК и уменьшился в группе ФРК. Вертикальная и горизонтальная комы (coma 7, coma 8) изменились синхронно. Роговичная SA после ФемтоЛАСИК увеличилась, а после ФРК стала отрицательной. Общие аберрации (НОА) изменились меньше, и эти изменения не были синхронны с роговичными: RMS НОА в группе Фемто уменьшился с $0,28 \pm 0,05$ до $0,19 \pm 0,05$, в то время как роговичный RMS достоверно увеличился, а в группе ФРК RMS НОА увеличился, но гораздо слабее роговичного: с $0,25 \pm 0,07$ до $0,62 \pm 0,02$ мкм. Общая SA увеличилась с $0,11 \pm 0,03$ до $0,27 \pm 0,02$ в группе Фемто и недостоверно уменьшилась с $0,09 \pm 0,03$ до $0,03 \pm 0,01$, оставаясь положительной, в группе ФРК. **Заключение.** Изменения волнового фронта после ФемтоЛАСИК и ФРК достоверны и различны. Выявленные различия динамики роговичных аберраций соответствуют разным профилям передней поверхности роговицы, формирующимся после ФемтоЛАСИК и ФРК. Внутренняя оптика глаза частично компенсирует индуцированные эксимер-лазерным воздействием роговичные аберрации.

Ключевые слова: миопия; ФРК; ФемтоЛАСИК; аберрации волнового фронта

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Ходжабекян Н.В., Ханджян А.Т., Тарутта Е.П., Арутюнян С.Г., Сенгаева М.Д. Изменение аберраций высших порядков после фоторефракционной кератэктомии (ФРК) и ФемтоЛАСИК. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 99-104. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-99-104>

Changes of high order aberrations after photorefractive keratectomy (PRK) and FemtoLASIK

Narine V. Khodzhabekyan, Anush T. Khandzhyan, Elena P. Tarutta, Sona G. Harutyunyan ✉, Maria D. Sengaeva

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

arutyunyang@mail.ru

Purpose: a comparative study of corneal and total wavefront aberration changes after traditional PRK and FemtoLASIK. **Material and methods.** Corneal and total wavefront aberrations were studied on OPD-Scan III aberrometer (Nidek) in 63 patients (126 eyes) with moderate and high myopia before and after FemtoLASIK (Ziemer + Nidek-Quest, Japan) (44 patients, 88 eyes) and PRK (Nidek-Quest, Japan)

(19 patients, 38 eyes). Spherical aberration (SA) was considered as the sum $Z4 + Z8 + Z12$. **Results.** The corneal asphericity coefficient Q changed to positive values after both types of intervention. Corneal RMS HOA increased in both Femto and PRK groups. Corneal Tilt 1 increased after FemtoLASIK and moved to negative values after PRK, corneal tilt 2 moved to negative values after Femto and to positive values after PRK. The vertical trefoil showed no significant change in the Femto group and dropped in the PRK group. The vertical and horizontal coma (coma 7, coma 8) changed synchronously. Corneal SA increased after Femtolasik, and became negative after PRK. The total aberrations showed a lesser change and the changes were not synchronized with the corneal ones: in particular, the RMS HOA fell from 0.28 ± 0.05 to 0.19 ± 0.05 in the Femto group, while the corneal RMS increased significantly. In the PRK group, the corneal RMS HOA showed some increase, but it was much less than corneal RMS: from 0.25 ± 0.07 to $0.62 \pm 0.02 \mu\text{m}$. The total SA increased from 0.11 ± 0.03 to 0.27 ± 0.02 in the Femto group and showed an insignificant drop from 0.09 ± 0.03 to 0.03 ± 0.01 , while remaining positive in the PRK group. **Conclusions.** The changes of the wavefront after FemtoLASIK and PRK are both significant and different. The revealed differences in the changes of corneal aberrations correspond to different profiles of the anterior surface of the cornea formed after FemtoLASIK and PRK. The internal optics of the eye partially compensates the corneal aberrations induced by excimer laser surgery.

Keywords: myopia; PRK; FemtoLASIK; wavefront aberrations

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: Khodzhabekyan N.V., Khandzhyan A.T., Tarutta E.P., Harutyunyan S.G., Sengaeva M.D. Changes of high order aberrations after photorefractive keratectomy (PRK) and FemtoLASIK. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 99-104 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-99-104>

Исправление аномалий рефракции, обеспечение высоких зрительных функций со стабильным и долгосрочным рефракционным эффектом — задачи современной кераторефракционной хирургии. В то же время лазерное ремоделирование роговицы, в том числе высокотехнологичными методами, так или иначе индуцирует погрешности волнового фронта оптической системы. Каким образом меняется волновой фронт в зависимости от метода коррекции и применяемого профиля абляции, рассмотрим по данным литературных источников.

Большое число исследований показывает, что методы эксимерной лазерной коррекции с лоскутной технологией (ЛАСИК, ФемтоЛАСИК) с применением традиционного профиля абляции высокоэффективны в коррекции миопии. Однако устраняя aberrации низших порядков (дефокус и астигматизм), эти вмешательства нередко повышают уровень aberrаций высших порядков, особенно комы и сферической aberrации [1]. Хорошо известно, что до 30% пациентов отмечают нарушения ночного зрения после ЛАСИК и ФемтоЛАСИК: глэр-эффект, гало-эффект, снижение контрастной чувствительности. Эти явления вызваны повышением aberrаций высших порядков (НОА) [2]. Факторами, обуславливающими повышение НОА после операции, могут служить различные элементы проведения flap-технологий: формирование роговечного лоскута, несимметричное уплощение стромы роговицы в результате абляции, незначительная децентрация последней, проблемы заживления, в частности эпителиальная гиперплазия, а также протрузия роговицы [3].

Физиологическая форма неоперированной роговицы отличается от сфероида и является эллипсоидом. Степень эллиптичности характеризует коническая константа Q , в среднем, по данным литературы, равная $-0,53$ [4]. После стандартной лазерной операции по коррекции миопии формируется более плоская поверхность, которая может остаться сферической или приобрести форму сплюснутого эллипсоида. Это приводит к возникновению сферических aberrаций, которые индуцированы вновь сформированной поверхностью роговицы и усиливаются при расширении зрачка, что наиболее значительно сказывается на качестве сумеречного и ночного зрения [5, 6].

В программном обеспечении современных лазеров существуют два подхода к устранению данной проблемы: оптимизированный по волновому фронту асферический

профиль абляции (WFO) и кастомизированная по Q -фактору абляция, формирующая на роговице индивидуальную асферическую линзу с персонализированным Q -фактором.

Концепция персонализированного, или управляемого по волновому фронту (wavefront-guided), профиля абляции в кераторефракционной хирургии была предложена М. Mrochen и соавт. в 2000 г. [7]. Авторы сообщали о суперзрении (некорригированной остроте зрения (НКОЗ) $> 20/10$) после кастомизированного ЛАСИК в 16% глаз. По данным авторов, кастомизированный ЛАСИК может уменьшать количество индуцированных aberrаций и даже частично исправлять существовавшие до вмешательства [8].

В работе М. Rana и соавт. [9] показано, что wavefront-guided-ЛАСИК обеспечивает большую эффективность, безопасность, предсказуемость и сохранение качества зрения у пациентов с миопией высокой степени, чем оптимизированный по волновому фронту профиль абляции (wavefront-optimized) ЛАСИК. Wavefront-guided-профиль имеет преимущества — индуцирует меньшее количество общих роговичных НОА и сферических aberrаций и уменьшает послеоперационные coma и trefoil [9].

Аналогичные результаты демонстрирует работа R. Nuijts и соавт. [10]: операции, выполняемые с применением персонализированного профиля абляции, высокоэффективны, предсказуемы и безопасны при коррекции aberrаций и низших, и высших порядков, обеспечивают послеоперационную НКОЗ 1,0 и выше, снижают вероятность возникновения гало- и глэр-эффектов, сохраняют высокое качество зрения и контрастную чувствительность у пациентов.

В то же время другие авторы не получили такой разницы и отмечают одинаковый уровень НКОЗ и aberrаций после традиционной и кастомизированной абляции [11].

C. Du Chi-xin и соавт. [12] провели сравнительное исследование динамики НОА после традиционного и кастомизированного ЛАСИК на парных глазах у пациентов с миопией. Обнаружено достоверное увеличение T. coma, T. trefoil и сферической aberrации (SA) в группе традиционного ЛАСИК. Авторы отмечают, что различные паттерны aberrаций могут быть обусловлены различиями формирования лоскута, диаметра зрачка и зоны абляции, методами aberрометрии, изменениями корнеального эпителия [12]. Другие авторы сравнивали результаты стандартной и оптимизированной (OATz) технологии ЛАСИК и получили следующее: RMS НОА в первой группе (стандартная

технология абляции) был достоверно выше, чем во второй (оптимизированная технология абляции) — $0,70 \pm 0,28$ и $0,51 \pm 0,15 \mu\text{m}$ соответственно. То же касалось SA ($0,38 \pm 0,23$ и $0,22 \pm 0,17 \mu\text{m}$ соответственно) и комы. Статистически достоверных различий величин трефойла, тетрафойла и вторичного астигматизма не было выявлено [13]. S. Agarwal и соавт. [14], оценивая результаты ФемтоЛАСИК с применением wavefront-optimized treatment профиля абляции при миопии менее 4,0 дптр и астигматизме менее 2,0 дптр, отметили достоверное повышение RMS HOA с $0,32 \pm 0,11$ до $0,45 \pm 0,14 \mu\text{m}$ и SA с $0,16 \pm 0,06$ до $0,25 \pm 0,10 \mu\text{m}$. Достоверных изменений вертикальной и горизонтальной комы не было отмечено.

В другом исследовании I. Сох и соавт. [15] изучали, что влияет на aberrации оптической системы глаза после стандартного ЛАСИК с механическим формированием лоскута: формирование лоскута с помощью микрокератома, подъем лоскута или лазерная абляция стромы. Оказалось, что формирование лоскута с помощью микрокератома не влияет на уровень HOAs, подъем лоскута увеличивает уровень aberrаций на 30%, последующая лазерная абляция стромы еще больше увеличивает HOAs, особенно SA, пропорционально величине корригируемой миопии.

X. Chen и соавт. [16] сравнивали HOAs после SMILE (Small Incision Lenticule Extraction) и wavefront-guided (WFG) FS-LASIK и не обнаружили статистически достоверных различий в величине трефойла, горизонтальной комы, SA и общих HOAs между двумя группами. Изменение вертикальной комы было единственным исключением. Более высокие значения вертикальной комы были выявлены именно в группе пациентов после SMILE, что, вероятно, является следствием децентрации лентикулы по вертикальной оси. В отличие от WFG FS-LASIK, при процедуре SMILE не применялись системы слежения и регистраторы радужки, что могло привести к менее аккуратной центровке и объяснить более высокие значения вертикальной комы. Авторами обнаружена достоверная корреляция между индуцированной вертикальной комой и предоперационным сферическим эквивалентом рефракции в группе SMILE, а также достоверная корреляция между индуцированной горизонтальной комой и предоперационным сферическим эквивалентом рефракции в группе WFG FS-LASIK [16]. Эти данные совпадают с полученными ранее A. Guirao и соавт. [17], которые демонстрируют корреляцию между амплитудой индуцированной комы, величиной корригируемой аномалии рефракции и величиной децентрации. Даже применение систем слежения не исключает вероятности децентрации. Коррекция более высокой миопии увеличивает время процедуры, что может быть причиной потери фиксации со стороны пациента, и, таким образом, индуцирует большую aberrацию [18]. По мнению X. Chen и соавт. [16], следует также учитывать немаловажную роль разной ответной реакции на заживление раны роговицы. Во-первых, при WFG FS-LASIK формируется лоскут, при SMILE формируется маленький разрез, поэтому после SMILE сохраняется большая целостность роговицы. Во-вторых, чем больше степень корригируемой миопии, тем больше сила затраченной энергии и время экспозиции эксимерного лазера при абляции в ходе выполнения WFG FS-LASIK.

Величина индуцированной SA как после SMILE, так и после WFG FS-LASIK коррелировала с величиной предоперационной аномалии рефракции. Авторы предполагают, что увеличение SA вызвано изменением асферичности роговицы после рефракционной хирургии. Естественная асферическая вытянутая (prolate) архитектура роговицы

изменяется на сплюснутую (oblate) поверхность после коррекции миопии, что отражается на увеличении SA. Операция по методике SMILE имеет преимущества по сравнению с ЛАСИК: уменьшается площадь денервации, быстрее исчезает синдром сухого глаза, меньше нарушается биомеханика роговицы, отсутствуют риски, связанные с формированием лоскута. После SMILE индуцируется меньшее, чем при традиционном ЛАСИК, количество HOAs [19, 20].

Таким образом, кераторефракционные вмешательства, изменяя преломляющую силу, форму, кривизну, толщину и в ряде случаев — прозрачность роговицы, оказывают ожидаемый эффект на роговичные aberrации. Изменения общих (и внутренних) aberrаций оптической системы глаза мало описаны.

ЦЕЛЬЮ настоящего исследования явилось сравнительное изучение динамики роговичных и общих aberrаций волнового фронта после традиционных фоторефракционных кератэктомий (ФРК) и ФемтоЛАСИК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследовали роговичные и общие aberrации у 63 пациентов (126 глаз) с миопией средней и высокой степени, в том числе у 44 пациентов (88 глаз) до и после ФемтоЛАСИК (FemtoLDV, Ziemer + Nidek-Quest, Japan) и у 19 пациентов (38 глаз) до и после ФРК (Nidek-Quest, Japan). Диаметр оптической зоны составлял 6,5 мм, диаметр транзитной зоны — 7 мм; диаметр фемтолооскута — $9,0 \pm 0,5$ мм; остаточная толщина стромального ложа — не менее 300 μm (рассчитывали по формуле Santhiago PTAReport). Aberrации оптической системы глаза исследовали на абберометре OPD-Scan III (Nidek). SA оценивали как сумму Z4 + Z8 + Z12.

Перед обследованием все пациенты получили полную информацию согласно Хельсинкской декларации и подписали информированное согласие. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца.

Эксимер-лазерную коррекцию зрения проводили под местной инстилляционной анестезией. Роговичный лоскут формировали с помощью фемтосекундного хирургического лазера Femto LDV (Ziemer, Швейцария), заявленная толщина лоскута составила 100 мкм, диаметр лоскута — $9,0 \pm 0,5$ мм; ножка лоскута — на 12 ч. Абляцию роговицы осуществляли на лазерной установке NAVEX Quest (Nidek, Япония). Ни у одного пациента не возникло интраоперационных осложнений при формировании, отделении и подъеме фемтолооскута. При ФРК проводили скарификацию эпителия роговицы вручную с помощью хирургического скребка, абляцию роговицы осуществляли на лазерной установке NAVEX Quest (Nidek, Япония).

Клинико-функциональные исследования проводили до и через 3 мес после операции.

Статистическую обработку материала выполняли на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа Biostatistics 6,0 for Windows (Statsoft Inc., USA). Для оценки достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После эксимер-лазерной коррекции миопии коэффициент асферичности роговицы Q изменился в сторону положительных значений: с $-0,22 \pm 0,02$ до $0,28 \pm 0,03$ после ФемтоЛАСИК и с $-0,19 \pm 0,02$ до $0,35 \pm 0,03$ после ФРК ($p < 0,01$) (рис. 1). Это соответствует oblate (сплюснутый эллипсоид) форме роговицы.

Роговичный RMS HOA увеличился с $0,15 \pm 0,03$ до $0,46 \pm 0,03 \mu\text{m}$ в группе ФемтоЛАСИК и с $0,18 \pm 0,02$

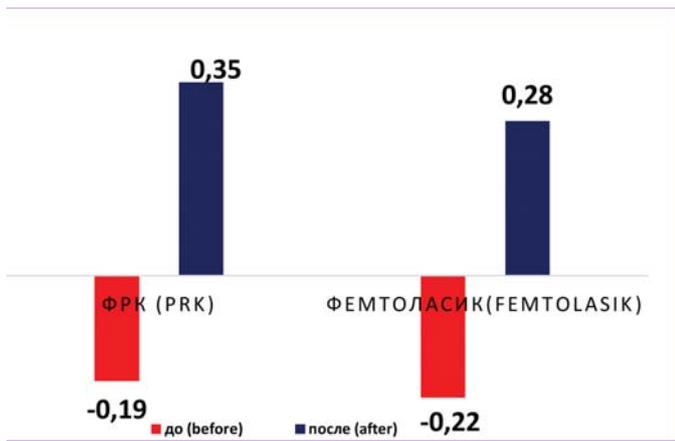


Рис. 1. Коэффициент асферичности роговицы (Q) до и после ФРК и ФемтоЛАСИК

Fig. 1. The corneal asphericity coefficient Q before and after PRK and FemtoLasik

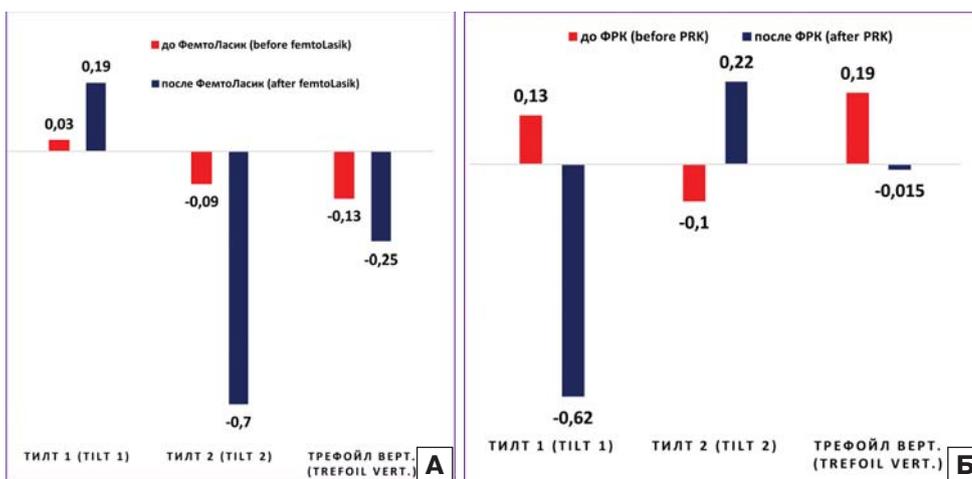


Рис. 2. Роговичные tilt 1, tilt 2 и Trefoil vertical до и после ФемтоЛАСИК (А) и ФРК (Б)

Fig. 2. Corneal tilt 1, tilt 2 and vertical Trefoil before and after FemtoLasik (A) and PRK (B)

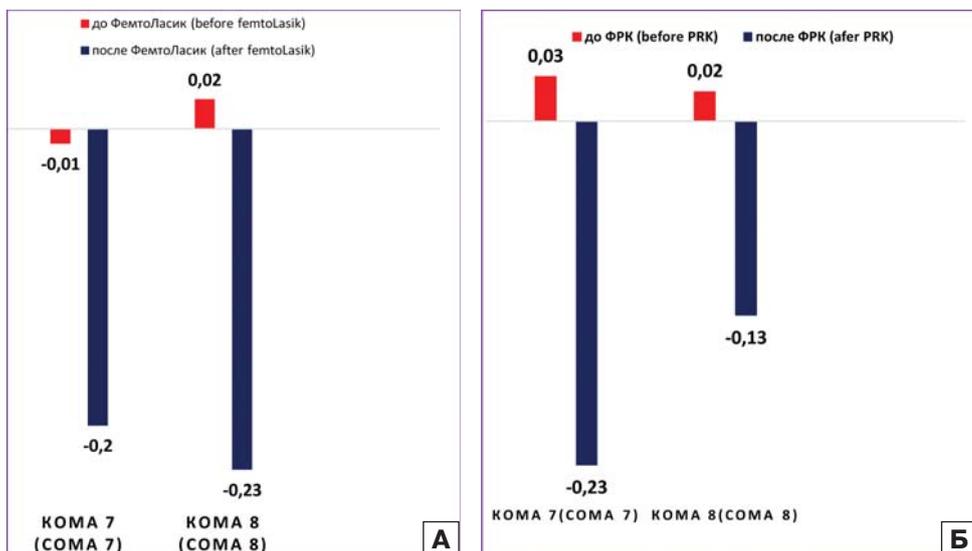


Рис. 3. Роговичные coma 7 и coma 8 до и после ФемтоЛАСИК (А) и ФРК (Б)

Fig. 3. Corneal coma 7 and coma 8 before and after FemtoLasik (A) and PRK (B)

до $1,05 \pm 0,06 \mu\text{m}$ в группе ФРК, разница между группами достоверна ($p < 0,05$). Роговичная SA после ФемтоЛАСИК увеличилась с $0,01 \pm 0,01$ до $0,20 \pm 0,01 \mu\text{m}$, а после ФРК стала отрицательной, изменившись с $0,03 \pm 0,01$ до $-0,38 \pm 0,01 \mu\text{m}$ ($p < 0,05$). Очевидно, это различие связано с разным профилем абляции и влиянием края лоскута на результаты aberromетрии в 6-мм зоне зрачка.

По-разному изменились роговичные вертикальный и горизонтальный Тилт (tilt 1 и tilt 2) и вертикальный трейфол. Tilt 1 после ФемтоЛАСИК увеличился, после ФРК перешел в отрицательные значения; tilt 2 после ФемтоЛАСИК изменился с $-0,09 \pm 0,01$ до $-0,70 \pm 0,02$, а после ФРК — с $-0,10 \pm 0,02$ до $0,22 \pm 0,04$, с переходом в положительные значения. Вертикальный трейфол достоверно не изменился в группе ФемтоЛАСИК и уменьшился с $0,19 \pm 0,03$ до $-0,015 \pm 0,010 \mu\text{m}$ в группе ФРК ($p < 0,05$) (рис. 2).

Вертикальная и горизонтальная комы (coma 7, coma 8) изменились синхронно: соответственно с $-0,01 \pm 0,01$ до $-0,20 \pm 0,02 \mu\text{m}$ и с $0,02 \pm 0,01$ до $-0,23 \pm 0,02 \mu\text{m}$ после ФемтоЛАСИК и с $0,03 \pm 0,02$ до $-0,23 \pm 0,02 \mu\text{m}$ и с $0,02 \pm 0,01$ до $-0,13 \pm 0,01 \mu\text{m}$ после ФРК ($p < 0,05$) (рис. 3).

Общие аберрации изменились меньше, и эти изменения не были синхронны с роговичными. Так, RMS НОА в группе ФемтоЛАСИК уменьшился с $0,28 \pm 0,05$ до $0,19 \pm 0,05 \mu\text{m}$ (в то время как роговичный RMS достоверно увеличился с $0,15 \pm 0,03$ до $0,46 \pm 0,03 \mu\text{m}$, $p < 0,05$), а в группе ФРК увеличился, но гораздо слабее роговичного: с $0,25 \pm 0,07$ до $0,62 \pm 0,02 \mu\text{m}$ и $0,18 \pm 0,02$ до $1,05 \pm 0,06 \mu\text{m}$, ($p < 0,05$) соответственно (рис. 4, А, Б).

Общая SA увеличилась с $0,11 \pm 0,03$ до $0,27 \pm 0,02$ ($p < 0,05$) в группе ФемтоЛАСИК и недостоверно уменьшилась с $0,09 \pm 0,03$ до $0,03 \pm 0,01$, оставаясь позитивной, в группе ФРК (рис. 5, А, Б).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения волнового фронта после ФемтоЛАСИК и ФРК достоверны и различны. Выявленные различия динамики роговичных аберраций соответствуют разным профилям передней поверхности роговицы, формирующимся после ФемтоЛАСИК и ФРК. Разная динамика роговичных и общих НОА после обоих видов эксимерлазерной коррекции миопии свидетельствует об активном участии внутренней оптики глаза в компенсации индуцированных хирургическим вмешательством оптических погрешностей.

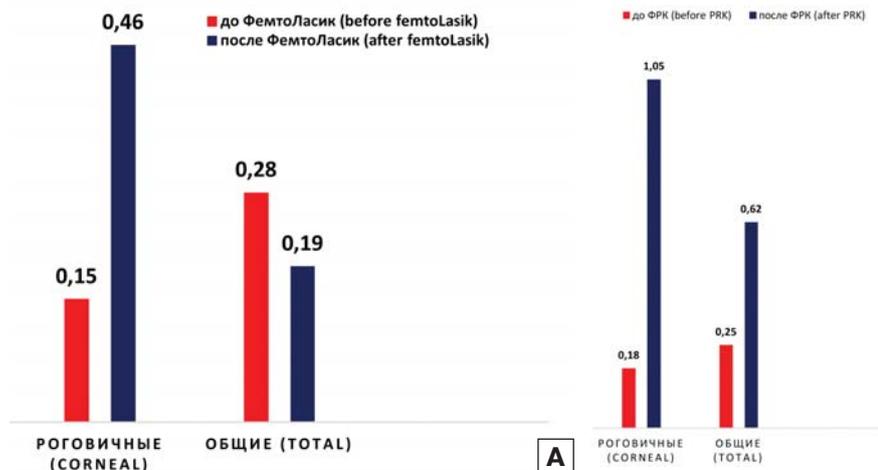


Рис. 4. Динамика роговичных и общих НОА до и после ФемтоЛАСИК (А) и ФРК (Б)
 Fig. 4. The dynamics of corneal and total HOAs before and after FemtoLasik (A) and PRK (Б)

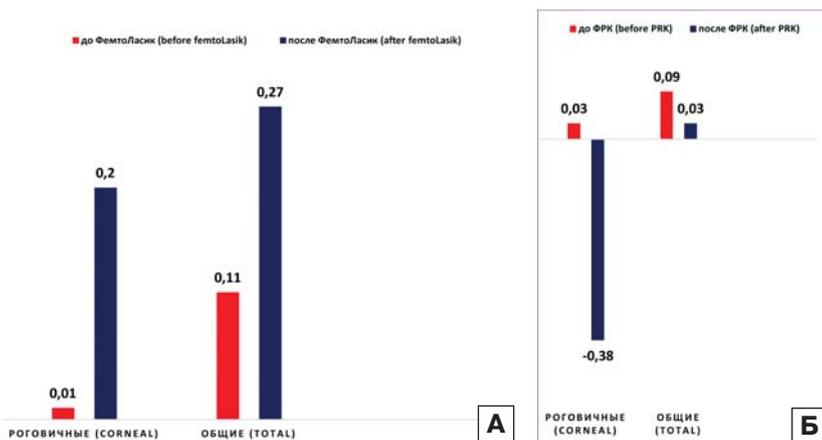


Рис. 5. Динамика роговичных и общих НОА до и после ФемтоЛАСИК (А) и ФРК (Б)
 Fig. 5. The dynamics of corneal and total HOAs before and after FemtoLasik (A) and PRK (Б)

Литература/References

- Oshika T., Klyce S.D., Applegate R.A., Howland H.C., El Danasoury M.A. Comparison of corneal wavefront aberrations after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *Am. J. Ophthalmol.* 1999 Jan; 127 (1): 1–7. doi: 10.1016/s0002-9394(98)00288-8
- Moreno-Barriuso E., Lloves J.M., Marcos S., et al. Ocular aberrations before and after myopic corneal refractive surgery: LASIK-induced changes measured with laser ray tracing. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001; 42 (6): 1396–1403. doi: 10.1016/s0002-9394(98)00288-8
- Baek T., Lee K., Kagaya F., et al. Factors affecting the forward shift of posterior corneal surface after laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology.* 2001; 108 (2): 317–20. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00502-9
- Calossi A. Corneal asphericity and spherical aberrations. *J. of Refract. Surg.* 2007; 23 (5): 505–14. doi: 10.3928/1081-597X-20070501-15
- Applegate R.A., Marsack J.D., Ramos R., Sarver E.J. Interaction between aberrations to improve or reduce visual performance. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2003; 29 (8): 1487–95. doi: 10.1016/s0886-3350(03)00334-1
- Holladay J.T., Janes J.A. Topographic changes in corneal asphericity and effective optical zone after laser in situ keratomileusis. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2012; 28 (6): 942–47. doi: 10.1016/s0886-3350(02)01324-x

- Mrochen M., Kaemmerer M., Seiler T. Wavefront-guided laser in situ keratomileusis: early results in three eyes. *J. Refract. Surg.* 2000; 16 (2): 116–21. doi: 10.3928/1081-597X-20000301-03
- Mrochen M., Kaemmerer M., Seiler T. Clinical results of wavefront-guided laser in situ keratomileusis 3 months after surgery. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2001; 27 (2): 201–7. doi: 10.1016/s0886-3350(00)00827-0
- Rana M., Gebriel A., El-Lakwa A.F., Zaky M. Corneal wavefront-guided versus aberration free transepithelial photorefractive keratectomy in patients with myopia with high pre-existing corneal higher order aberrations. *Menoufia medical Journal.* 2019; 32 (2): 683–9.
- Nuijts R.M., Nabar V., Hamant W.J., Eggink F.A. Wavefront-guided versus standard laser in situ keratomileusis to correct low to moderate myopia. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2002; 28 (11): 1907–13. doi: 10.1016/s0886-3350(02)01511-0
- Phusitphoykai N., Tungsiripat T., Siriboonkoom J., Vongthongsri A. Comparison of conventional versus wavefront-guided laser in situ keratomileusis in the same patient. *J. Refract. Surg.* 2003; 19 (2 Suppl.): 217–20. doi: 10.3928/1081-597X-20030302-08
- Du C.X., Shen Y., Wang Y. Comparison of high order aberration after conventional and customized ablation in myopic LASIK in different eyes of the same patient. *J. Zhejiang Univ. Sci.* 2007; 8 (3): 177–80. doi: 10.1631/jzus.2007.B0177
- Kosaki R., Maeda N., Hayashi H., Fujikado T., Okamoto S. Effect of NIDEK optimized aspheric transition zone ablation profile on higher order aberrations during LASIK for myopia. *J. Refract. Surg.* 2009; 25 (4): 331–8. doi: 10.3928/1081597X-20090401-06
- Agarwal S., Thornell E., Hodge C., Sutton G., Hughes P. Visual outcomes and higher order aberrations following LASIK on eyes with low myopia and astigmatism. *Open Ophthalmology Journal.* 2018; 12 (1): 84–93. doi: 10.2174/1874364101812010084
- Cox I., MacRae S., Porter J., et al. What causes the increase in higher order aberrations after LASIK? The cut, the flap manipulation and/or the ablation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004; 45: 211.
- Chen X., Wang Y., Zhang J., et al. Comparison of ocular higher-order aberrations after SMILE and wavefront-guided femtosecond LASIK for myopia. *BMC Ophthalmol.* 2017; 17 (1): 42. doi: 10.1186/s12886-017-0431-5
- Guirao A., Williams D.R., Cox I.G. Effect of rotation and translation on the expected benefit of an ideal method to correct the eye's higher-order aberrations. *J. Opt. Soc. Am A Opt. Image Sci. Vis.* 2001; 18 (5): 1003–15. doi: 10.1364/josaa.18.001003
- Padmanabhan P., Mrochen M., Vismanathan D., Basuthkar S. Wavefront aberrations in eyes with decentered ablations. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2009; 35: 695–702. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.12.022
- Ganesh S., Gupta R. Comparison of visual and refractive outcomes following femtosecond laser-assisted LASIK with SMILE in patients with myopia or myopic astigmatism. *J. Refract. Surg.* 2014; 30 (9): 590–6. doi: 10.3928/1081597X-20140814-02
- Lin F., Xu Y., Yang Y. Comparison of the visual results after SMILE and femtosecond laser-assisted LASIK for myopia. *J. Refract. Surg.* 2014; 30 (4): 248–54. doi: 10.3928/1081597X-20140320-03

Вклад авторов в работу: Н.В. Ходжабекян — концепция исследования, выполнение хирургических манипуляций, написание и научное редактирование статьи; А.Т. Ханджян — выполнение хирургических манипуляций, анализ и интерпретация данных; Е.П. Тарутта — концепция исследования, научное редактирование, формулировка выводов; С.Г. Арутюнян — сбор данных, написание текста, статистическая обработка; М.Д. Сенгаева — анализ клинического материала, статистическая обработка данных.

Authors' contribution: N.V. Khodzhabekyan — concept of the study, performing of surgical manipulations, writing and editing of the article; A.T. Khandzhyan — performing of surgical manipulations, data analysis and interpretation; E.P. Tarutta — concept of the study, formulation of the conclusions, editing of the article; S.G. Harutyunyan — data collection and statistical processing, writing of the article; M.D. Sengaeva — data collection, analysis and statistical processing.

Поступила: 25.01.2021. Переработана: 27.02.2021. Принята к печати: 02.03.2021

Originally received: 25.01.2021. Final revision: 27.02.2021. Accepted: 02.03.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

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

Сона Гришаевна Арутюнян — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Мария Дмитриевна Сенгаева — аспирантка отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Для контактов: Сона Гришаевна Арутюнян,
arutyunyansg@mail.ru

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

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

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

Elena P. Tarutta — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

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

Maria D. Sengaeva — PhD student, department of retinal and optic nerve pathology

Contact information: Sona G. Harutyunyan,
arutyunyansg@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-105-108>



Генетические варианты врожденной глаукомы. Анализ литературы и описание клинического случая

Л.А. Катаргина¹, В.В. Кадышев², А.А. Сорокин¹ ✉, А.В. Плескова¹, Р.А. Зинченко^{2, 3}

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

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

³ ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко» Минздрава России, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1, Москва, 105064, Россия

Цель работы — описание клинического случая пациента с врожденной глаукомой (ВГ) и мутациями в гене *CYP1B1* с учетом анализа данных литературы. **Материалы и методы.** Кроме стандартного офтальмологического обследования, пациенту провели электрофизиологическое исследование (зрительные вызванные потенциалы на вспышку, мультифокальная и ритмическая электроретинография), фоторегистрацию глазного дна и молекулярно-генетическое исследование гена *CYP1B1* в венозной крови методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. **Результаты.** Представлен клинический случай ВГ у ребенка с ранней (с рождения) манифестацией, на момент обследования в далеко зашедшей стадии (в возрасте 2 года 6 мес). Выявлены выраженные клиническо-функциональные и структурные изменения со стороны глаз, а также изменения электрофизиологических показателей. В гене *CYP1B1* обнаружены ранее описанные патогенные варианты нуклеотидной последовательности 1330C>T (p.Arg444*) и с.1405C>T (Arg469Trp) в компаунд-гетерозиготном состоянии. **Заключение.** Тяжесть клинического течения ВГ в описанном клиническом случае предположительно обусловлена мутациями в гене *CYP1B1*. Своевременный междисциплинарный подход к диагностике является ключевым для успешного лечения глаукомы у детей.

Ключевые слова: врожденная глаукома; генетика; *CYP1B1*

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Благодарность: молекулярно-генетическое исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ, проект № 17-15-01051, и по государственному заданию Министерства образования и науки РФ.

Для цитирования: Катаргина Л.А., Кадышев В.В., Сорокин А.А., Плескова А.В., Зинченко Р.А. Генетические варианты врожденной глаукомы. Анализ литературы и описание клинического случая. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 105-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-105-108>

Genetic variants of congenital glaucoma. Analysis of the literature and description of the clinical case

Ludmila A. Katargina¹, Vitaly V. Kadyshchev², Aleksandr A. Sorokin¹ ✉, Alla V. Pleskova¹, Rena A. Zinchenko^{2, 3}

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

² Research Centre for Medical Genetics Moskvorechie str., 1, Moscow, 115522, Russia

³ N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, 12-1, Vorontsovo Pole str., Moscow, 105064, Russia
a.a.sorokin@inbox.ru

Purpose. Description of a clinical case of a patient with congenital glaucoma and mutations in the *CYP1B1* gene, taking into account the analysis of literature data. **Material and methods.** The following methods were used to examine the patient: standard ophthalmological

examination, EPI (VEP for flash, mERG and rERG) and fundus photoregistration, molecular genetics study of the CYP1B1 gene. DNA research was carried out by the method of direct automatic sequencing according to Sanger (the biomaterial was used — venous blood). **Results.** The article describes a clinical case of congenital glaucoma in a child with an early (from birth) manifestation of glaucoma, a distant stage at the time of examination, at the age of 2 years 6 months. Revealed pronounced clinical, functional and structural changes in the eyes, as well as changes in electrophysiological parameters. The previously described pathogenic variants of the nucleotide sequence 1330C>T (p.Arg444 *) and c.1405C>T (Arg469Trp) in heterozygous states were found in the CYP1B1 gene. **Conclusion.** The severity of the clinical course of congenital glaucoma in the described clinical case is presumably due to mutations in the CYP1B1 gene. A timely, interdisciplinary approach to diagnosis is key to successful treatment of glaucoma in children.

Keywords: congenital glaucoma; genetics; CYP1B1

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.

Acknowledgment: Molecular genetics research was carried out with financial support of Russian Science Foundation (project No. 17-15-01051) grant and state task of the Ministry of education and science of Russia.

For citation: Katargina L.A., Kadshev V.V., Sorokin A.A., Pleskova A.V., Zinchenko R.A. Genetic variants of congenital glaucoma. Analysis of the literature and description of the clinical case. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 105-8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-105-108>

Первичная врожденная глаукома (ПВГ) — редкое и тяжелое генетически гетерогенное заболевание, которое приводит к слепоте и слабовидению при несвоевременном и неправильном лечении. В большинстве случаев заболевание манифестирует на первом году жизни, но возможна и отсроченная манифестация. Частота выявления в различных регионах варьирует от 1:1250 до 1:38 000 новорожденных. Она значительно выше на Ближнем Востоке и в тех странах, где распространены близкородственные браки [1, 2]. Эпидемиологический анализ показал поражение преимущественно мужчин, как в западных, так и в азиатских странах, — 65% [2, 3]. Заболевание чаще всего носит спорадический характер, при этом от 10 до 40% случаев являются генетически обусловленными [1, 2].

В основе патогенеза лежит недоразвитие структур угла передней камеры (УПК) — изолированный иридогониодисгенез, который затрудняет отток внутриглазной жидкости, что приводит к повышению внутриглазного давления (ВГД), с дальнейшим изменением структур глаза и развитием глаукомной оптической нейропатии [4, 5]. По срокам манифестации ПВГ делится на: неонатальную (0–1 мес), инфантильную (1–24 мес) и отсроченно манифестирующую (> 24 мес). Чем более выражены изменения в путях оттока, тем раньше наступает манифестация процесса, что в свою очередь определяет более неблагоприятный прогноз и снижает эффективность лечения. В некоторых работах описаны гено-фенотипические корреляции и межсемейный клинический полиморфизм. В частности отмечено, что дети с ПВГ и мутациями в гене CYP1B1 имеют более тяжелое клиническое течение [6–8], однако в других работах такой закономерности не выявлено [9–11].

Наиболее распространен аутосомно-рецессивный тип наследования ПВГ, но также описаны случаи аутосомно-доминантного наследования. ПВГ является генетически гетерогенной, в ее развитии принимают участие патогенные изменения в различных генах: CYP1B1, LTBP2, TEK, FOXC1, MYOC, GPAT3 [1, 2, 6, 12–16]. Семейные формы имеют вариативную экспрессию в 40–100% случаев [1, 2].

Аутосомно-рецессивные мутации в гене CYP1B1 являются наиболее распространенной причиной развития семейной формы ПВГ, особенно в семьях с близкородственными браками. Во всем мире идентифицировано более 500 различных вариантов мутаций в этом гене [17]. Мутации гена CYP1B1 являются этиологическим фактором развития 87% семейных случаев ПВГ [1]. По данным S. Abdolrahimzadeh и соавт. [1], в 27% спорадических случаев ПВГ обнаружены мутации именно в этом гене. Их частота значительно

варьирует в зависимости от этнической принадлежности. Доказано, что белок CYP1B1 участвует в развитии переднего сегмента глаза, в частности в развитии и функционировании трабекулярной сети в период роста плода, либо через субстрат, либо через метаболит, полученный в результате его ферментативного действия [18]. В подавляющем большинстве случаев ПВГ в различных популяциях выявляются специфические для конкретной популяции мутации CYP1B1 [10]. Мутации CYP1B1 в редких случаях могут сочетаться с рядом других фенотипов, включая дисгенез переднего сегмента глаза, аномалию Петерса, синдром Аксенфельда — Ригера, ювенильную открытоугольную (ОУГ) и первичную глаукому (ПОУГ) [1, 2].

В настоящее время для поиска мутаций в гене CYP1B1 используется секвенирование по Сэнгеру, однако, учитывая генетическую гетерогенность ПВГ, при отсутствии изменений в CYP1B1 проводят полноэкзомное исследование [19].

Клинический случай. Ребенок И., 2 года 6 мес с диагнозом: «ОУ — врожденная далеко зашедшая некомпенсированная глаукома». Пациенту выполнено комплексное рутинное, инструментальное и функциональное офтальмологическое обследование.

Анамнез жизни: ребенок от первой беременности, роды в срок, масса при рождении — 3060 г, неонатальный период без особенностей. Рост и развитие ребенка — в соответствии с возрастными нормами. В I триместре беременности мать пробанда перенесла ОРВИ, терапию не получала. Отец и мать соматически здоровы, офтальмопатологии не выявлено. Наследственный анамнез неотягощен. Близкородственных браков в семье не зафиксировано.

Анамнез заболевания: мать с рождения заметила увеличение обоих глаз в размере, однако при осмотре в родильном доме глазной патологии не выявлено. С 4 мес появилось помутнение роговицы правого глаза, по месту жительства поставлен диагноз «увеит» и проведен курс консервативной противовоспалительной терапии — без положительной динамики. В 7 мес после повторного обследования поставлен диагноз: «ОУ — врожденная глаукома», назначен медикаментозный режим. В возрасте 2 года 5 мес в связи с декомпенсацией ВГД медикаментозный режим был усилен, и ребенок был направлен на консультацию в ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца.

На момент обращения на основании данных анамнеза, жалоб и результатов клинического обследования поставлен диагноз: «ОУ — врожденная далеко зашедшая некомпенсированная глаукома».

Острота зрения: ОУ — предметное зрение с 1 м (Vis < 0,01). Глаза спокойны, роговица прозрачная, увели-

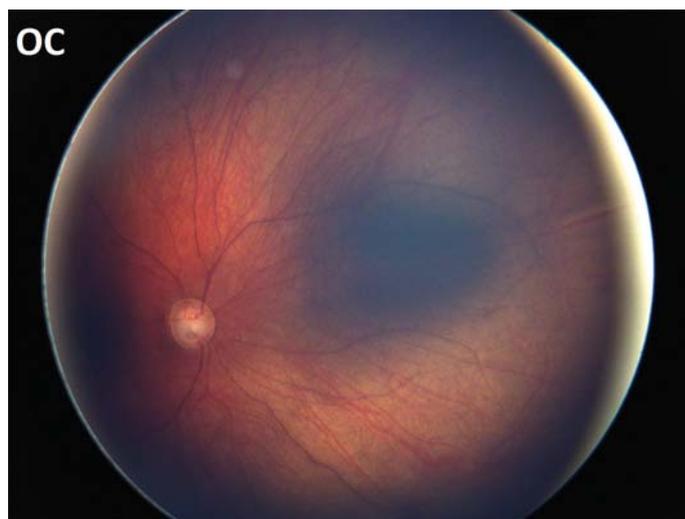
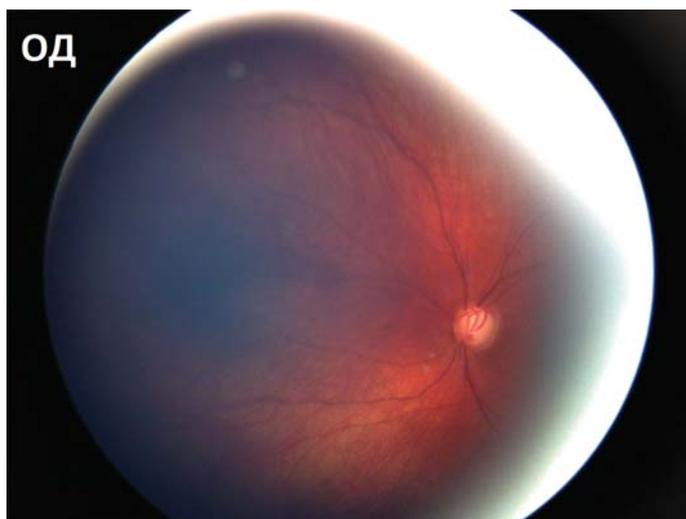


Рисунок. Глазное дно пациента с первичной врожденной глаукомой (атрофия зрительных нервов, сдвиг сосудистого пучка в височную сторону)

Figure. Ocular fundus of a patient with primary congenital glaucoma (atrophy of the optic nerves, shift of the vascular bundle to the temporal side)

чена в размере (OD = 14,5 мм, OS = 13,5 мм), единичные трещины десцеметовой мембраны, локальное эндотелиальное помутнение в параоптической зоне, лимб растянут (OD = 2,0 мм, OS = 1,5 мм). Радужка субатрофичная, рисунок сглажен. Зрачок круглый, в центре, диаметр — 3 мм, реакция на свет сохранена. Хрусталик прозрачный, стекловидное тело структурное. Глазное дно: ДЗН тотально бледный, субтотальная глаукоматозная экскавация, сдвиг сосудистого пучка в височную сторону, сосуды сужены, макулярный рефлекс сглажен, периферия без патологических изменений (рисунок). Гониоскопия: гониодисгенез II степени (переднее прикрепление радужки, трабекулодисгенез), остатки мезодермальной ткани по всей окружности. Авторефрактометрия: OD — сф -3,00 дптр, цили -2,00 дптр, ось 80°, OS — сф -2,25 дптр, цили 1,00 дптр, ось 115°. ВГД OD = 27,2 мм рт. ст., OS = 23,1 мм рт. ст. (методом точечной контактной тонометрии). Размер глаз по данным УЗИ: OD = 25,2 мм, OS = 25,5 мм. По результатам определения зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) на вспышку обоих глаз зарегистрировано снижение амплитуды пиков, однако латентность в пределах нормальных значений. Общая электроретинограмма (ЭРГ) показывает снижение амплитуды b-волны, ритмическая ЭРГ — в пределах нормальных значений.

Семья направлена на прием к врачу-генетику в ФГБНУ «МГНЦ» для уточнения клинико-генетической формы ПВГ. Проведено молекулярно-генетическое обследование. При исследовании биоматериала (венозная кровь) методом прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру в экзоне 3-го гена *CYP11B1* обнаружены ранее описанные патогенные варианты нуклеотидной последовательности 1330C>T (p.Arg444*) и с.1405C>T (Arg469Trp) в компаунд-гетерозиготном состоянии. Нонсенс-мутация 1330C>T (p.Arg444*) встречается с частотой 0,0002, миссенс-мутация с.1405C>T (Arg469Trp) — с частотой 0,00005, описаны при аномалиях развития переднего сегмента глаза и врожденной глаукоме.

В связи с декомпенсацией ВГД правого глаза на максимальном гипотензивном режиме проведено хирургическое лечение OD — синустрабекулэктомия (СТЭ). В левый глаз подобран гипотензивный режим. Ребенок выписан с компенсированным ВГД на OU.

В апреле 2020 г. в связи с декомпенсацией ВГД повторно проведена СТЭ на OD. Для оценки состояния в динамике

была назначена повторная госпитализация в июле 2020 г. Пациент на госпитализацию не явился.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая клиническую картину заболевания и наличие двух описанных ранее патогенных мутаций в гене *CYP11B1*, можно предположить, что именно они определяют тяжесть клинического течения вследствие первичного дисгенеза УПК. Данный генетический вариант фенотипически проявлялся ранней манифестацией ПВГ (к моменту рождения) с выраженными структурными нарушениями в путях оттока влаги, растяжением глаза с увеличением диаметра роговицы и передне-задней оси, а также резким снижением зрения вследствие комплекса причин: атрофии зрительного нерва, трещин десцеметовой мембраны, локального эндотелиального помутнения роговицы, аметропии средней степени, а также быстрым прогрессированием процесса. В приведенном клиническом случае неблагоприятный прогноз по зрительным функциям обусловлен как ранней манифестацией, так и поздней диагностикой глаукомы. При диагностике ПВГ необходим комплексный междисциплинарный подход, с применением офтальмологических инструментальных, функциональных и молекулярно-генетических методов. Своевременный корректный алгоритм диагностики предопределяет успех терапии глаукомы у детей.

Литература/References

1. *Abdolrahimzadeh S., Fameli V., Mollo R., et al.* Rare diseases leading to childhood glaucoma: epidemiology, pathophysiology, and management. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 781294. doi: 10.1155/2015/781294
2. *Cascella R., Strafella C., Germani C., et al.* the genetics and the genomics of primary congenital glaucoma. *Biomed. Res. Int.* 2015; 2015: 321291. doi: 10.1155/2015/321291
3. *Fung D.S., Roensch M.A., Kooner K.S., Cavanagh H.D., Whitson J.T.* Epidemiology and characteristics of childhood glaucoma: results from the Dallas Glaucoma Registry. *Clinical Ophthalmology.* 2013; 7: 1739–46. doi: 10.2147/OPTH.S45480
4. *Катаргина Л.А., Тарасенков А.О., Мазанова Е.В.* К вопросу о классификации врожденной глаукомы по стадиям. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2016; 11 (4): 179–83. [Катаргина Л.А., Тарасенков А.О., Мазанова Е.В. On the problem of the classification of congenital glaucoma. *Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya.* 2016; 11 (4): 179–83 (in Russian)].
5. *Катаргина Л.А., Тарасенков А.О., Мазанова Е.В., Хватова А.В.* Оценка морфометрических параметров диска зрительного нерва при различных стадиях врожденной глаукомы у детей. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2014; 1: 22–6. [Катаргина Л.А., Тарасенков А.О., Мазанова Е.В.,

- Khvatoa A.V.* Evaluation of morphometric parameters of the optic nerve head at various stages of congenital glaucoma in children. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya*. 2014; 1: 22–6 (in Russian)].
6. *Abu-Amero K.K., Osman E.A., Mousa A., et al.* Screening of CYP1B1 and LTBP2 genes in Saudi families with primary congenital glaucoma: genotype-phenotype correlation. *Mol. Vis.* 2011; 17: 2911–9. PMID:2212823
 7. *Al-Haddad C., Abdulaal M., Badra R., et al.* Genotype/phenotype correlation in primary congenital glaucoma patients in the Lebanese population: a pilot study. *Ophthalmic genetics*. 2016; 37 (1): 31–6. doi: 10.3109/13816810.2014.924015
 8. *Song N., Leng L., Yang X.J., et al.* Compound heterozygous mutations in CYP1B1 gene leads to severe primary congenital glaucoma phenotype. *Int. J. Ophthalmol.* 2019; 12 (6): 909–14. doi: 10.18240/ijo.2019.06.05
 9. *García-Antón M.T., Salazar J.J., de Hoz R., et al.* Goniodysgenesis variability and activity of CYP1B1 genotypes in primary congenital glaucoma. *PLoS One*. 2017; 12 (4): e0176386. doi: 10.1371/journal.pone.0176386
 10. *Coêlho R.E.A., Sena D.R., Santa Cruz F., et al.* CYP1B1 gene and phenotypic correlation in patients from northeastern Brazil with primary congenital glaucoma. *J. Glaucoma*. 2019; 28 (2): 161–4. doi: 10.1097/IJG.0000000000001132
 11. *Cardoso M.S., Anjos R., Vieira L., et al.* CYP1B1 gene analysis and phenotypic correlation in Portuguese children with primary congenital glaucoma. *European journal of ophthalmology*. 2015; 25 (6): 474–7.
 12. *Souma T., Tompson S.W., Thomson B.R., et al.* Angiopoietin receptor TEK mutations underlie primary congenital glaucoma with variable expressivity. *J. Clin. Invest.* 2016; 126 (7): 2575–87. doi: 10.1172/JCI85830
 13. *Kabra M., Zhang W., Rathi S., et al.* Angiopoietin receptor TEK interacts with CYP1B1 in primary congenital glaucoma. *Hum. Genet.* 2017; 136 (8): 941–9. doi: 10.1007/s00439-017-1823-6
 14. *Ferre-Fernández J.J., Aroca-Aguilar J.D., Medina-Trillo C., et al.* Whole-exome sequencing of congenital glaucoma patients reveals hypermorphic variants in GPATCH3, a new gene involved in ocular and craniofacial development. *Sci. Rep.* 2017; 7: 46175. doi: 10.1038/srep46175
 15. *Medina-Trillo C., Aroca-Aguilar J.D., Méndez-Hernández C.D., et al.* Rare FOXC1 variants in congenital glaucoma: identification of translation regulatory sequences. *Eur. J. Hum. Genet.* 2016; 24 (5): 672–80. doi: 10.1038/ejhg.2015.169
 16. *Lim S.H., Tran-Viet K.N., Yanovitch T.L., et al.* CYP1B1, MYOC, and LTBP2 mutations in primary congenital glaucoma patients in the United States. *Am. J. Ophthalmol.* 2013; 155 (3): 508–17; e5. doi: 10.1016/j.ajo.2012.09.012
 17. COVID-19 Information. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
 18. *Chouiter L., Nadifi S.* Analysis of CYP1B1 gene mutations in patients with primary congenital glaucoma. *J. Pediatr. Genet.* 2017; 6 (4): 205–14. doi: 10.1055/s-0037-1602695
 19. *Zhao Y., Sorenson C.M., Sheibani N.* Cytochrome P4501B1 and primary congenital glaucoma. *J. Ophthalmic. Vis. Res.* 2015; 10 (1): 60–7. doi: 10.4103/2008-322X.156116

Вклад авторов в работу: Л.А. Катаргина — концепция и дизайн исследования, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования; В.В. Кадышев, Р.А. Зинченко — существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания; А.А. Сорокин — сбор данных, их анализ и интерпретация, подготовка статьи; А.В. Плескова — редактирование статьи.

Authors' contribution: L.A. Katargina — concept and design of the study, critical revision of the article in terms of significant intellectual content, editing and final approval of the article for publication, V.V. Kadyshchev, R.A. Zinchenko — concept and design of the study, critical revision of the article in terms of significant intellectual content, A.A. Sorokin — clinical data collection and analysis, writing of the article, A.V. Pleskova — editing of the article.

Поступила: 01.05.2021. Переработана: 16.05.2021. Принята к печати: 21.05.2021
Originally received: 01.05.2021. Final revision: 16.05.2021. Accepted: 21.05.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Людмила Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, начальник отдела патологии глаз у детей

Александр Александрович Сорокин — аспирант отдела патологии глаз у детей

Алла Вячеславовна Плескова — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей

¹ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

² ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко» Минздрава России, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1, Москва, 105064, Россия

Виталий Викторович Кадышев — канд. мед. наук, руководитель научно-клинического центра генетики глазных болезней, заведующий кафедрой офтальмогенетики Института высшего и дополнительного образования, старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, врач-офтальмолог, врач-генетик¹, ORCID 0000-0001-7765-3307

Рена Абульфазовна Зинченко — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научно-клинической работе¹, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии²

Для контактов: Александр Александрович Сорокин,
a.a.sorokin@inbox.ru

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

Ludmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director, head of the department of children's eye pathology

Aleksandr A. Sorokin — PhD student, department of children's eye pathology

Alla V. Pleskova — Dr. of Med. Sci., senior researcher of the department of children's eye pathology

¹ Research Centre for Medical Genetics Moskvorechie str., 1, Moscow, Russia, 115522

² N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, 105064, 105064, Vorontsovo Pole str., 12-1, Moscow, Russia

Vitaly V. Kadyshchev — Cand. of Med. Sci., head of research and clinical center of genetics of eye diseases, head of chair of ophthalmogenetics of Institute of higher and additional professional education, senior researcher of genetic epidemiology laboratory, geneticist, ophthalmologist¹, ORCID 0000-0001-7765-3307

Rena A. Zinchenko — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director¹, head of the laboratory of genetic epidemiology²

Contact information: Aleksandr A. Sorokin,
a.a.sorokin@inbox.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-109-112>

Некоторые анатомические параметры глаз у больных с различными стадиями глаукомного процесса

О.А. Короев¹ ✉, А.О. Короев^{1, 2}, Н.Т. Хабалова²

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, ул. Пушкинская, д. 40, Владикавказ, 362019, Россия

² ГАУЗ «Республиканский офтальмологический центр» Минздрава РСО-А, ул. Иристонская, д. 45а, Владикавказ, 362013, Россия

Цель работы — провести исследование морфологических структур глаз больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и выявить характерные для этого заболевания изменения. **Материал и методы.** Обследованы 90 пациентов с различными стадиями ПОУГ и компенсированным офтальмотонусом, а также 50 пациентов без глаукомы с офтальмопатологией, не связанной с нарушениями гидродинамики глаза (группа контроля), в возрасте от 40 до 81 года и старше. Помимо стандартного офтальмологического обследования, всем пациентам исследовали кривизну передней поверхности роговицы и ее толщину, глубину передней камеры в центре и толщину хрусталика, длину оси глаза, толщину слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и состояние диска зрительного нерва (ДЗН). Для обследования применялась офтальмометрия, кератотопография, исследование на анализаторе переднего сегмента глаза (Pentacam, OCULUS, США), ультразвуковая биометрия (UD-6000 Tomeu, Япония), оптическая когерентная томография (ОКТ). **Результаты.** Достоверных различий в показателях ультразвуковой биометрии и пахиметрии группы контроля и больных с ПОУГ не получено. Единственными данными, характеризующими глаукомный процесс, оказались измененные параметры ДЗН и перипапиллярной зоны сетчатки, а именно толщина СНВС. В 81,1 % глаукомных глаз выявлена темпоральная экскавация, среднее значение толщины СНВС по височному сегменту ДЗН составило $44,2 \pm 3,0$ мкм. **Заключение.** Офтальмоскопия и ОКТ ДЗН и СНВС являются основными методами исследования, позволяющими получить неоспоримые данные о морфологических изменениях, характерных для ПОУГ. Указанные исследования должны стать обязательными в диагностике глаукомного процесса и мониторинге пациентов с ПОУГ.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома; ультразвуковые исследования; пахиметрия; оптическая когерентная томография

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Короев О.А., Короев А.О., Хабалова Н.Т. Некоторые анатомические параметры глаз у больных с различными стадиями глаукомного процесса. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 109-12. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-109-112>

Some anatomical parameters of the eyes of patients with different stages of glaucoma

Oleg A. Koroev¹ ✉, Aleksey O. Koroev^{1, 2}, Nino T. Khabalova²

¹ North Ossetian State Medical Academy, 40, Pushkinskaya St., Vladikavkaz, 362019, Russia

² Republican Ophthalmological Center, 45a, Iristonskaya St., Vladikavkaz, 362013, Russia
okoroev@ya.ru

Purpose: to study the morphological structures of the eyes of patients with primary open-angle glaucoma (POAG) and to identify the changes characteristic of this disease. **Material and methods.** We examined 90 patients with various stages of POAG and compensated ophthalmic tonus and 50 patients without glaucoma with ophthalmic pathology not associated with eye hydrodynamic disorders (control group),

aged 40 to 81 years and older. In addition to the standard ophthalmological examination, all patients were examined for the curvature of the anterior surface of the cornea and its thickness, the depth of the anterior chamber and the thickness of the lens, the length of the eye axis, the thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL) and the condition of the optic nerve head (ONH), using ophthalmometry, keratotopography, anterior segment analyzer (Pentacam, OCULUS, USA), ultrasound biometry (UD-6000 Tomey, Japan), and optical coherence tomography (OCT). **Results.** No significant differences in the parameters of ultrasound biometry and pachymetry were revealed between the control group and POAG patients. The only types of data characterizing the glaucoma process were altered parameters of the optic disc and the peripapillary zone of the retina, namely, the thickness of the RNFL. In 81.1 % of glaucoma eyes, temporal excavation was detected, the average RNFL thickness in the temporal segment of the ONH was $44.2 \pm 3.0 \mu\text{m}$. **Conclusion.** Ophthalmoscopy and OCT of the ONH and RNFL are the main diagnostic methods that allow obtaining indisputable data on the morphological changes characteristic of POAG. These studies should become mandatory in the diagnosis of glaucoma and monitoring of patients with POAG.

Keywords: primary open-angle glaucoma; ultrasound; pachymetry; 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: Korojev O.A., Korojev A.O., Khabalova N.T. Some anatomical parameters of the eyes of patients with different stages of glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 109-12 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-109-112>

Одной из ведущих причин необратимой слепоты и первичной инвалидности в мире является глаукома [1]. Эпидемиологические исследования, проведенные в последнее время в разных странах, свидетельствуют о значительном росте заболеваемости глаукомой как в мире, так и в большинстве регионов России, где ежегодно вновь заболевает один человек из 1000, при этом число больных с возрастом увеличивается. Если в 40–45 и 50–60 лет ею страдают соответственно 0,1 и 1,5–2,0 % населения, то в группе старше 80 лет этот показатель достигает 14 %. Общая пораженность населения РФ в возрастной группе старше 40 лет составляет 1,5 % [2]. Популяционные исследования документально подтвердили преобладание в мире первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), составляющей от 75 до 90 % от всей первичной глаукомы [3].

Хорошо известно, что определенные морфологические особенности глаза предрасполагают к развитию первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ), в частности уменьшенный размер глазного яблока, абсолютное и/или относительное увеличение толщины хрусталика и уменьшение расстояния от передней поверхности хрусталика до задней поверхности роговицы, т. е. уменьшение глубины передней камеры глаза [4]. Аналогичных анатомических изменений в отношении ПОУГ в литературе практически не описано.

ЦЕЛЬ работы — провести исследование морфологических структур глаз больных ПОУГ и выявить характерные для этого заболевания изменения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Группу контроля (группа I) составили 50 добровольцев (100 глаз), не страдающих глаукомой, а обратившихся к офтальмологу по поводу другой патологии, не связанной с нарушениями гидродинамики глаза, или для подбора очков. В основную группу (группа II) включены 90 больных с различными стадиями ПОУГ (по 30 пациентов с I, II и III стадией) и медикаментозно контролируемым нормальным офтальмотонусом. Критерием исключения были терминальная стадия заболевания и гипотензивные оперативные вмешательства в анамнезе. Пациенты основной группы и группы контроля не имели значительных аномалий рефракции (выше 2,0 дптр). Из сопутствующей патологии в основной группе отмечена в 86 (47,8 %) глазах начальная катаракта и в 42 (23,3 %) глазах — возрастная макулодистрофия («сухая» форма). Из соматических заболеваний у 63 (70,0 %) человек зафиксирована гипертоническая болезнь с относительно компенсированным артериальным давлением, 41 (45,6 %) пациент страдал сахарным диабетом II типа в стадии стабилизации процесса, у 6 (3,9 %) мужчин диагностирована аденома простаты.

Основная и контрольная группы были практически идентичными по антропометрическим показателям (таблица).

Комплексное обследование включало стандартные методы, а именно визометрию с коррекцией, периметрию, скотометрию, рефрактометрию, биомикроскопию, гони-

Таблица. Распределение больных с различными стадиями ПОУГ и группы контроля по возрасту и полу

Table. Distribution of patients with various stages of POAG and control group by age and gender

Группа Group	Пол Gender	40-50 лет years	51-60 лет years	61-70 лет years	71-80 лет years	81 и старше and older	Total	
I Контроль I Control	Мужской (М) Male	1	4	5	7	1	18	
	Женский (Ж) Female (F)	—	6	8	15	3	32	
II ПОУГ II POAG	1-я подгруппа subgroup	М	—	2	7	6	—	15
		Ж F	1	3	6	3	2	15
	2-я подгруппа subgroup	М	—	2	5	4	4	15
		Ж F	3	3	6	3	—	15
	3-я подгруппа subgroup	М	2	5	4	2	3	16
		Ж F	2	4	4	4	—	14
Итого Total		9	29	45	44	13	140	

оскопию, офтальмоскопию, тонометрию и тонографию. Кроме того, исследовали кривизну передней поверхности роговицы и ее толщину, глубину передней камеры (ГПК) в центре и толщину хрусталика; длину оси глаза, толщину слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и состояние диска зрительного нерва (ДЗН). Для обследования применялась офтальмометрия, кератотопография, исследование на анализаторе переднего сегмента глаза (Pentacam, OCULUS, США), ультразвуковая биометрия (UD-6000 Tomey, Япония), оптическая когерентная томография.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ГПК у группы пациентов, не страдающих глаукомой (группа I), в среднем составила 3,142 мм, а у больных с ПОУГ (группа II) — несколько меньше: 2,867 мм. При этом существенных различий показателей ГПК глаз с различными стадиями глаукомы не обнаружено. Вместе с тем показатели ГПК как при ПОУГ, так в группе контроля коррелировали с наличием и выраженностью хрусталиковых помутнений. При исследовании параметров хрусталика мы получили следующие усредненные показатели: в I группе толщина линзы составляла 3,23 мм, а во II — 3,56 мм. Здесь также обнаружена прямая зависимость толщины хрусталика от наличия в нем помутнений. Что касается длины оси глаза, то она у пациентов обеих групп была практически одинаковой: соответственно 23,64 и 23,65 мм. Таким образом, убедительных данных о различии в биометрических параметрах здоровых лиц и больных с ПОУГ не получено. Эти показатели кардинально отличаются от соответствующих показателей глаза при ПЗУГ, которая характеризуется уменьшением ГПК и короткой анатомической осью глаза.

Практически не выявило никаких различий между группой с ПОУГ и группой контроля и исследование роговицы. Средняя величина центральной толщины роговицы (ЦТР) по данным пахиметрии для нормальных глаз находится в пределах 510–578 мкм, составляя в среднем 534 мкм [5]. В нашей работе среднее значение ЦТР для группы здоровых пациентов (50 человек, 100 глаз) составило для правого глаза $536,2 \pm 40,1$ мкм, для левого глаза — $538,1 \pm 41,3$ мкм ($p > 0,5$). Большая часть здоровых лиц имели ЦТР в диапазоне 520–580 мкм, что совпало со средними данными других авторов [6]. При исследовании ЦТР у больных глаукомой нами получены практически аналогичные результаты. Среднее значение ЦТР составило для правого глаза $538,2 \pm 40,4$ мкм, для левого — $538,1 \pm 41,6$ мкм.

Полученные результаты не позволяют считать показатели ЦТР характерными для ПОУГ. В то же время ЦТР имеет большое значение для оценки внутриглазного давления (ВГД), поскольку оказывает влияние на показатели офтальмотонуса.

Одним из основных факторов патогенеза ПОУГ является затруднение оттока внутриглазной жидкости через дренажную систему глаза. Ее исследование мы проводили с использованием гониобиомикроскопии. Визуально нами практически не было выявлено никаких изменений в углу передней камеры (УПК). Лишь у 27 % пациентов отмечалось усиление пигментации трабекулярной зоны.

Мы также провели измерения ширины бухты УПК у больных с ПОУГ и здорового контингента. Убедительных данных об изменении этого показателя вследствие глаукомного процесса нами не получено. Имеющиеся изменения по аналогии можно соотнести с изменениями ГПК вследствие развития катаракты.

Безусловно, основным морфологическим признаком ПОУГ является состояние головки зрительного нерва. Мар-

кером глаукомного процесса является гибель ганглиозных клеток сетчатки вследствие повреждения их аксонов на уровне ДЗН [7]. Возникновение данного феномена, безусловно, связано с изменениями решетчатой пластинки склеры (РПС). Электронно-микроскопические исследования Н. Quigley и соавт. [8] выявили, что при постоянном воздействии на нее повышенного офтальмотонуса происходит повреждение аксонов ганглиозных клеток. J. Albon и соавт. [9], применив методику сканирующей электронной микроскопии, пришли к выводу, что ее устойчивость снижается с возрастом. В связи с этим она становится особенно податливой при повышении ВГД. Проведенное Е. Н. Иомдиной и соавт. [10] с помощью нелинейно-оптической микроскопии и классической гистологии исследование позволяет предположить, что ремоделирование матрикса глаукомной склеры может быть одним из предрасполагающих факторов развития глаукомы, так как оно обнаруживается уже на I стадии болезни. В дальнейшем сами структурные изменения склеры могут быть ответом на повышение ВГД выше толерантных значений.

Трактовка размеров экскавации, формы и глубины РПС по данным офтальмоскопического исследования является достаточно субъективной. Более точные данные можно получить с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ). Безусловными являются нарушения биомеханических свойств РПС при глаукомном процессе [11]. Уровень поперечной связанности коллагена склеры глаукомных глаз растет по мере развития глаукомного поражения [12]. Естественно, что глаукомная оптикопатия имела у всех наших пациентов, составлявших основную группу. В контрольной группе нами отмечалась лишь физиологическая экскавация. Параметры изменений головки зрительного нерва напрямую коррелировали со стадией глаукомного процесса. Классически различают 4 формы глаукоматозной экскавации ДЗН: 1) темпоральную экскавацию, 2) экскавацию с выемкой около верхнего или нижнего полюса; 3) экскавацию с перекрытием; 4) колбовидную экскавацию. В наших исследованиях в подавляющем большинстве (146 глаз, 81,1 %) мы имели дело с экскавацией I типа.

Кроме того, безусловное влияние на величину экскавации имели размеры ДЗН. Большая величина глаукомной оптической нейропатии наблюдалась у пациентов со значительными размерами ДЗН.

Остановимся на состоянии перипапиллярной зоны. У больных ПОУГ, в отличие от лиц контрольной группы, по данным офтальмоскопии определялась нейрохориоретинальная дистрофия (НХРД). Нами так же, как и в исследованиях С. В. Балалина и В. П. Фокина [13], были выделены 2 степени НХРД: I степень — наличие зон а и в перипапиллярной НХРД в сочетании со слабым прогибом нейроглиального пояса ДЗН без просвечивания внутренней границы склерального кольца.

Проведение ОКТ ДЗН дало возможность обнаружить уменьшение толщины СНВС. При НХРД II степени наличие перипапиллярной хориоретинальной дистрофии (α , β) сочетается со II степенью прогиба нейроглиального пояса ДЗН и просвечиванием внутренней границы склерального кольца. Эти данные говорят о более выраженном уменьшении толщины СНВС.

Среднее значение толщины СНВС по височному сегменту ДЗН составило $44,2 \pm 3,0$ мкм. Корреляционный анализ выявил уменьшение толщины СНВС у всех больных основной группы.

Наличие перипапиллярной хориоретинальной атрофии в сочетании с феноменом западения нейроглиального ободка, просвечиванием внутренней границы склерального кольца, а также уменьшением толщины слоя нервных во-

локон в перипапиллярной зоне сетчатки является важным морфологическим признаком у больных ПОУГ [14]. Применение ОКТ для оценки состояния ДЗН и СНВС позволяет проводить раннюю диагностику ПОУГ.

Использование в научных исследованиях SE-биомаркера (surrogate endpoints (SE) — предиктора клинического исхода) оптимизирует процесс, сокращая время научной разработки. Идеальным SE-биомаркером следовало бы считать измеряемую величину, имеющую прогностическое значение, демонстрирующую ответ на терапевтическое вмешательство и взаимосвязанную с хорошо изученным патогенетическим механизмом заболевания [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Офтальмоскопия и ОКТ ДЗН и СНВС являются основными методами исследования, позволяющими получить неоспоримые данные о морфологических изменениях, характерных для ПОУГ. Вышеуказанные исследования должны стать обязательными в диагностике и наблюдении за динамикой глаукомного процесса.

Литература/References

1. Курешева Н.И. Глаукома: оптическая нейропатия. Москва: Медпресс-информ; 2006. [Kuryseva N.I. Glaucoma: optic neuropathy. Moscow: Medpress-inform; 2006 (in Russian)].
2. Нестеров А.П. Первичная открытоугольная глаукома: патогенез и принципы лечения. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2000; 1(1): 4. [Nesterov A.P. Primary open-angle glaucoma: pathogenesis and treatment principles. RMJ. Klinicheskaja oftalmologija. 2000; 1(1): 4 (in Russian)].
3. Quigley H.A., Broman A. 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
4. Ремесников И.А. Сравнительный анализ различных методов оценки анатомической предрасположенности к развитию первичной закрытоугольной глаукомы. Вестник Волгоградского медицинского университета. 2007; 22(2): 70–3. [Remesnikov I.A. Comparative analysis of various methods for assessing anatomical predisposition to the development of primary angle-closure glaucoma. Vestnik Volgogradskogo meditsinskogo universiteta. 2007; 22(2): 70–3 (in Russian)].
5. Doughty M.J., Zaman M.L. Human corneal thickness and its impact on intraocular pressure measures: a review and meta-analysis approach. Surv. Ophthalmol. 2000; 44(5): 367–408. doi: 10.1016/S0039-6257(00)00110-7
6. Shan S., Chatterjee A., Mathai M., et al. Relationship between corneal thickness and measured intraocular pressure in a general ophthalmology clinic. Ophthalmology. 1999; 106(11): 2154–60. doi: 10.1016/S0161-6420(99)90498-0
7. Еричев В.П., Егоров Е.А. Патогенез первичной открытоугольной глаукомы. Вестник офтальмологии. 2014; 130(6): 98–105. [Erichiev V.P., Egorov E.A. Pathogenesis of primary open-angle glaucoma. Vestnik oftalmologii. 2014; 130(6): 98–105 (in Russian)].

8. Quigley H.A., Dunkelberger G.R., Green W.R. Retinal ganglion cells atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 1989; 107(5): 453–64. doi: 10.1016/0002-9394(89)90488-1
9. Albon J., Purslow P.P., Karwatowski W.S., et al. Age related compliance of the lamina cribrosa in human eyes. Br. J. Ophthalmol. 2000; 84(3): 318–23. https://doi.org/10.1136/bjo.84.3.318
10. Иомдина Е.Н., Игнатьева Н.Ю., Арутюнян Л.Л. и др. Изучение коллагеновых и эластических структур склеры глаз при глаукоме с помощью нелинейно-оптической (мультифотонной) микроскопии и гистологии. Российский офтальмологический журнал. 2015; 8(1): 50–8. [Iomdina E.N., Ignatieva N.Yu., Arutyunyan L.L., et al. Study of collagen and elastic structures of the sclera of eyes in glaucoma using nonlinear optical (multiphoton) microscopy and histology. Russian ophthalmological journal. 2015; 8(1): 50–8 (in Russian)].
11. Киселева О.А., Иомдина Е.Н., Якубова Л.В., Хозиев Д.Д. Решетчатая пластинка склеры при глаукоме: биомеханические особенности и возможности клинического контроля. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11(3): 76–83. [Kiseleva O.A., Iomdina E.N., Yakubova L.V., Khoziev D.D. Lamina cribrosa in glaucoma: biomechanical properties and possibilities of their clinical control. Russian ophthalmological journal. 2018; 11(3): 76–83 (in Russian)]. doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-3-76-83
12. Иомдина Е.Н., Арутюнян Л.Л., Игнатьева Н.Ю. Сравнительное изучение возрастных особенностей уровня поперечной связанности коллагена склеры пациентов с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2016; 9(1): 19–26. [Iomdina E.N., Arutyunyan L.L., Ignatieva N.Yu. A comparative study of age-related level of sclera collagen crosslinking in patients with different stages of primary open angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2016; 9(1): 19–26 (in Russian)]. doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-1-19-26
13. Балалин С.В., Фокин В.П. Анализ эффективности современных методов диагностики начальной стадии первичной глаукомы. Практическая медицина. 2012; 1(4): 166–70. [Balalin S.V., Fokin V.P. Analysis of the effectiveness of modern diagnostic methods for the initial stage of primary glaucoma. Prakticheskaja medicina. 2012; 1(4): 166–70 (in Russian)].
14. Петров С.Ю., Ловпаче Дж.Н. Принципы современной диагностики глаукомы согласно IV изданию Европейского глаукомного руководства. Аналитический комментарий. Российский офтальмологический журнал. 2015; 8(3): 70–9. [Petrov S.Yu., Lovpache D.N. The principles of modern glaucoma diagnostics according to the 4th edition of the terminology and guidelines for glaucoma of the European Glaucoma Society (analytical comments). Russian ophthalmological journal. 2015; 8(3): 70–9 (in Russian)].
15. Киселева О.А., Балацкая Н.В., Бессмертный А.М., Котелин В.И. Возможности диагностики и мониторинга оптической нейропатии при первичной открытоугольной глаукоме. Сообщение 1. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12(2): 74–82. [Kiseleva O.A., Balatskaya N.V., Bessmertny A.M., Kotelin V.I. Facilities of diagnosis and monitoring of optic neuropathy in primary open-angle glaucoma. Part 1. Russian ophthalmological journal. 2019; 12(2): 74–82 (in Russian)]. doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-2-74-82

Вклад авторов в работу: О.А. Короев — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, в сборе данных и их интерпретации, написание статьи, финальная подготовка проекта статьи к публикации; А.О. Короев — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, в сборе данных и их интерпретации, написание статьи; Н.Т. Хабалова — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, в сборе данных и их интерпретации.

Author's contribution: O.A. Koroev — concept and design of research, data collection and interpretation, final preparation of the article for publication; A.O. Koroev — concept and design of research, data collection and interpretation, writing of the article; N.T. Khabalova — concept and design of research, data collection and interpretation.

Поступила: 01.12.2020. Переработана: 07.12.2020. Принята к печати: 08.12.2020
Originally received: 01.12.2020. Final revision: 07.12.2020. Accepted: 08.12.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/ INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, ул. Пушкинская, д. 40, Владикавказ, 362019, Россия

² ГБУЗ «Республиканский офтальмологический центр» Минздрава РСО-А, ул. Иристонская, д. 45а, Владикавказ, 362013, Россия

Олег Алексеевич Короев — канд. мед. наук, доцент кафедры оториноларингологии с офтальмологией¹

Алексей Олегович Короев — канд. мед. наук, доцент кафедры оториноларингологии с офтальмологией¹, заведующий глазным отделением²

Нино Тимуровна Хабалова — ординатор глазного отделения²

Для контактов: Олег Алексеевич Короев,
okoroev@ya.ru

¹ North Ossetian State Medical Academy, 40, Pushkinskaya St., Vladikavkaz, 362019, Russia

² Republican Ophthalmological Center, 45a, Iristonskaya St., Vladikavkaz, 362013, Russia

Oleg A. Koroev — Cand. of Med. Sci, associate professor, chair of otorhinology with ophthalmology¹

Aleksey O. Koroev — Cand. of Med. Sci, associate professor, chair of otorhinology with ophthalmology¹, head of ophthalmological department²

Nino T. Khabalova — resident, ophthalmological department²

Contact information: Oleg A. Koroev,
okoroev@ya.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-113-116>

Алгоритм принятия решений при наследственных дистрофиях сетчатки, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*, в клинической практике врача-офтальмолога

Э.И. Сайдашева¹ ✉, В.В. Кадышев², В.В. Бржеский³, Н.А. Малиновская¹, К.К. Шефер^{1, 4}

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, 191015, Россия

² ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия

⁴ СПб филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Я. Гашека, д. 21, Санкт-Петербург, 192283, Россия

Наследственные дистрофии сетчатки (НДС) включают широкий спектр генетически и фенотипически гетерогенных заболеваний, которые приводят к прогрессирующей потере зрения. С развитием генотерапии появилась возможность лечения двух форм НДС, вызванных биаллельными мутациями гена RPE65: это изолированный пигментный ретинит (ИПР) 20-го типа и врожденный амавроз Лебера (ВАЛ) 2-го типа. Данные нозологии включены в перечень орфанных заболеваний Минздрава России. Фактором успеха применения генной терапии НДС является ранняя стадия болезни, когда сохранена жизнеспособность клеток сетчатки. Междисциплинарный подход в диагностике позволяет своевременно установить клиничко-генетический вариант НДС и направить пациента на таргетную терапию. В статье представлена схема маршрутизации пациентов с НДС, включая этапы клиничко-функционального офтальмологического обследования и молекулярно-генетического тестирования, принятая на совместном (офтальмологов и медицинских генетиков) заседании совета экспертов Северо-Западного федерального округа РФ. Для оптимизации качества диагностики пациентов с ИПР и ВАЛ утверждены региональные центры экспертизы НДС на базе двух федеральных медицинских учреждений Санкт-Петербурга.

Ключевые слова: врожденный амавроз Лебера; пигментный ретинит; генетика; гетерогенность; *RPE65*; диагностика; маршрутизация пациентов

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Сайдашева Э.И., Кадышев В.В., Бржеский В.В., Малиновская Н.А., Шефер К.К. Алгоритм принятия решений при наследственных дистрофиях сетчатки, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*, в клинической практике врача-офтальмолога. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 113-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-113-116>

A decision making algorithm for inherited retinal dystrophies, caused by biallelic mutations in the *RPE65* gene, in the clinical practice of an ophthalmologist

Elvira I. Saidasheva¹ ✉, Vitaly V. Kadyshchev², Vladimir V. Brzheskiy³, Natalia A. Malinovskaya¹, Kristina K. Shefer^{1, 4}

¹ I. I. Mechnikov, North-Western State Medical University, 41, Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

² Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia

⁴ St. Petersburg branch of the S. Fedorov Eye Microsurgery Complex, 21, J. Gasheka St., Saint Petersburg, 192283, Russia
esaidasheva@mail.ru

Inherited retinal dystrophies (IRD) include a wide range of genetically and phenotypically heterogeneous diseases that lead to progressive loss of vision. With the development of gene therapy, it has become possible to treat two forms of IRD caused by biallelic mutations in the RPE65 gene: isolated retinitis pigmentosa (IRP) type 20 and Leber's congenital amaurosis (LCA) type 2. These nosologies are included in the list of orphan diseases of the Russian Ministry of Health. The success factor for the use of IRD gene therapy is the early stage of the disease, when the viability of retinal cells is preserved. An interdisciplinary approach to diagnostics makes it possible to timely establish the clinical and genetic variant of IRD and refer the patient to targeted therapy. Therefore, at a joint meeting of the Council of Experts of the North-Western Federal District of the Russian Federation, which included ophthalmologists and medical geneticists, a scheme for managing patients with IRD was accepted, including the stages of clinical and functional ophthalmological examination and molecular genetic testing. In addition, regional centers of expertise for IRD were approved in two federal medical institutions in St. Petersburg, whose task is to optimize the quality of diagnosing patients with IRP and LCA.

Keywords: Leber congenital amaurosis; retinitis pigmentosa; genetics; heterogeneity; *RPE65*; diagnostics; patient routing

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: Saidasheva E.I., Kadyshchev V.V., Brzheskiy V.V., Malinovskaya N.A., Shefer K.K. A decision making algorithm for inherited retinal dystrophies, caused by biallelic mutations in the *RPE65* gene, in the clinical practice of an ophthalmologist. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 113-6 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-113-116>

Наследственные дистрофии сетчатки (НДС) включают широкий спектр генетически и фенотипически гетерогенных заболеваний, которые приводят к прогрессирующей потере функции фоторецепторов, сопровождающейся потерей зрения [1]. НДС могут манифестировать в разном возрасте, а также иметь схожие признаки и симптомы, что затрудняет раннюю диагностику [2–3]. К развитию НДС приводят мутации более чем в 300 генах. Появление патогенетически обоснованного способа лечения НДС, вызванных бialлельными мутациями в гене *RPE65*, ставит перед офтальмологами задачу выделения именно этих форм наследственных патологий. В настоящее время выделяют две фенотипические формы НДС, вызванных бialлельными мутациями в гене *RPE65*: аутосомно-рецессивный изолированный (несиндромальный) пигментный ретинит (ИПР) 20-го типа, который не является симптомом полиорганного поражения человека, и врожденный амавроз Лебера (ВАЛ) 2-го типа.

В 2021 г. в РФ создан фонд «Круг добра» для поддержки детей с тяжелыми, жизнеугрожающими и хроническими, в том числе редкими, заболеваниями. В июле 2021 г. нозология НДС и препарат воретиген непарводек включены в перечень медицинского обеспечения за счет средств данного фонда. Препарат производится в форме суспензии для субретинального введения [2]. В 2021 г. в России на базе НМИЦ ГБ им. Гельмгольца создан и сертифицирован специализи-

рованный центр генной терапии, где первые пациенты уже получили лечение.

Однако фактором успеха в использовании генной терапии (препаратом воретиген непарводек) является ранняя стадия болезни. Этот аспект актуален в связи с тем, что по мере прогрессирования наследственного заболевания происходит гибель клеток сетчатки за счет накопления цитотоксических метаболитов зрительного цикла. На поздних стадиях заболевания жизнеспособных клеток сетчатки остается критически мало, поэтому применение генной терапии для восстановления функции поврежденного гена будет неэффективно [4, 5]. Междисциплинарный подход позволяет своевременно установить клинико-генетический вариант НДС и направить пациента на таргетную терапию. Алгоритм офтальмологического обследования пациентов, у которых предполагается НДС, должен включать современные информативные инструментальные и электрофизиологические (ЭФИ) методы: оптическую когерентную томографию (ОКТ), ОКТ-ангио, кинетическую периметрию (КП), аутофлюоресценцию (АФ) глазного дна, электроокулографию (ЭОГ), а также общую и мультифокальную электроретинографию (ЭРГ). Молекулярно-генетическая диагностика НДС, вызванных бialлельными мутациями в гене *RPE65*, является двухэтапной. Генетическая диагностика первого этапа включает поиск патогенных мутаций в генах,

связанных с рассматриваемой патологией, методом высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing, NGS). На втором этапе проводится определение цис- и трансположения пар гетерозиготных мутаций методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Оно является валидирующим и подтверждает то, что было обнаружено методом NGS. Второй этап является обязательным при положительном результате первого этапа. Этот этап включает также семейный сегрегационный анализ, помогающий определить биаллельность у пациента и подтвердить эти мутации у его родителей.

В связи с вышеизложенным актуализация работы по НДС представляется весьма значимой и необходимой. 11 марта 2021 г. состоялся совет экспертов (СЭ) «Перспективы генной терапии НДС, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*» (председатели: главный офтальмолог МЗ РФ академик РАН В.В. Нероев и главный медицинский генетик МЗ РФ член-корр. РАН С.И. Куцев, модератор — главный детский офтальмолог МЗ РФ профессор Л.А. Катаргина). В соответствии с принятой резолюцией СЭ [2] ключевыми направлениями работы, требующими концентрации усилий в регионе, являются:

- налаживание междисциплинарного взаимодействия между офтальмологами и генетиками для определения алгоритма обследования пациентов;
- внедрение молекулярно-генетической диагностики в практику врачей-офтальмологов;
- создание федеральных и региональных центров экспертизы;
- развитие сотрудничества врачебного и пациентского сообществ;
- организация междисциплинарных образовательных мероприятий для врачей.

С целью исполнения вышеперечисленных положений, в частности, для обсуждения алгоритма принятия решений при НДС в регионе 16 октября 2021 г. было организовано заседание междисциплинарного регионального СЭ Северо-Западного федерального округа РФ (СЗФО) (председатель — главный детский офтальмолог МЗ РФ в СЗФО, д. м. н. Э.И. Сайдашева) с участием всех главных детских офтальмологов субъектов и ведущих детских офтальмологов Санкт-Петербурга, медицинских генетиков федерального и регионального уровня, а также председателя межрегиональной общественной организации поддержки и помощи пациентам «Чтобы видеть!». Основными направлениями работы СЭ СЗФО стали:

- определение регионспецифических особенностей распределения нозологических форм наследственной патологии органа зрения и генетических вариантов этой группы заболеваний;
- анализ фактической ситуации по выявлению пациентов с НДС;
- оценка возможностей клинического дообследования пациентов с НДС с целью ранней диагностики заболевания;
- организация маршрута пациента: от клинического к клинико-генетическому диагнозу.

В результате анализа фактической ситуации по выявлению пациентов с НДС были установлены типичные проблемы офтальмологов первичного звена в отношении диагностики данной нозологии в СЗФО:

- недостаточная информированность офтальмологов в вопросах клиники и диагностики НДС;
- отсутствие обучающих научно-практических мероприятий по теме НДС;
- недостаточное оснащение оборудованием (ОКТ, ЭФИ и др.) и специалистами, необходимыми для комплексной диагностики НДС;

- сложности в верификации диагноза;
- отсутствие взаимодействия с детскими неврологами и медицинскими генетиками;
- недоступность или недостаточная информированность о ресурсах молекулярно-генетического тестирования из-за отсутствия врачей-генетиков и/или медико-генетических центров в большинстве субъектов СЗФО;
- низкая мотивация офтальмологов и родителей пациентов к установлению диагноза НДС ввиду отсутствия эффективной терапии.

Учитывая указанные сложности, — в первую очередь в диагностическом процессе НДС, — связанные с организацией работы на уровне первичного звена (оснащение оборудованием, кадровый ресурс и др.) в субъектах СЗФО, для оптимизации качества и повышения доступности медицинской помощи были утверждены региональные центры экспертизы (РЦЭ) НДС на базе СПб филиала ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» и офтальмологической клиники ФГБОУ ВО «СПб ГПМУ», где имеются все диагностические возможности (оборудование экспертного класса, подготовленные специалисты) для высококачественного обследования и корректной единой интерпретации полученных результатов. Учитывая федеральный уровень учреждений, пациенты с НДС из СЗФО могут быть направлены в рамках ОМС.

Результатом деятельности РЦЭ стала разработка, одобрение экспертов и представление информационного письма (далее — Письмо) для врачей — детских офтальмологов и врачей-генетиков субъектов СЗФО РФ о необходимости междисциплинарного подхода к диагностике и детальной маршрутизации пациентов с целью обозначения приоритетной роли молекулярно-генетических исследований при планировании лечения пациентов с НДС. В частности, Письмо содержит следующие положения.

1. Критерии отбора пациентов для участия в I этапе программы:

- подозрение на аутосомно-рецессивный ИПР или ВАЛ — наличие минимум одного из мажорных симптомов и минимум одного из вспомогательных симптомов дистрофии:
 - *мажорные симптомы*: никталопия, характеризующаяся поиском источника света для пациентов до 3 лет, ночной слепотой для пациентов старше 3 лет; увеличение времени темновой адаптации;
 - *вспомогательные симптомы*: нистагм; нормальное глазное дно или наличие характерного перераспределения пигмента; розовый/нормальный диск зрительного нерва; наличие плоской/ угасающей/нерегистрируемой ЭРГ (по возможности);
 - отсутствие ранее установленной генетической причины заболевания;
 - отсутствие сопутствующей соматической патологии (потеря слуха, почечная недостаточность, полидактилия, нарушение психомоторного развития и др.).

2. Маршрутизация пациентов детского возраста (0–17 лет) в СЗФО РФ:

- в регионе — тщательное клинико-функциональное обследование пациента с подозрением на НДС; консультация врача-генетика и детского невролога для исключения синдромальной наследственной патологии; медико-генетическое консультирование семьи по результатам молекулярно-генетической диагностики;
- направление (главным детским офтальмологом) пациента из региона в один из РЦЭ НДС на базе федеральных медицинских учреждений Санкт-Петербурга (СПб филиал

ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова», ФГБОУ ВО «СПб ГПМУ»): функциональное дообследование (ОКТ, ОКТ-ангио, ЭФИ, АФ и др.) и/или консультация специалистов; включение в программу генетической диагностики целевых пациентов для прохождения молекулярно-генетического обследования; направление на генетическую диагностику в ФГБНУ «МГНЦ».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Считаем, что представленная организационная модель маршрутизации пациентов с НДС в СЗФО будет способствовать: оптимизации диагностического процесса, повышению доступности для пациентов инновационных технологий — генной терапии, снижению детской инвалидности по зрению с раннего детства — и может быть использована в других ФО РФ.

Литература/References

1. Recommendations on Clinical Assessment of Patients with Inherited Retinal Degenerations - 2016. <https://www.aaof.org/clinical-statement/recommendations-on-clinical-assessment-of-patients>. Available at: <https://www.aaof.org/clinical-statement/recommendations-on-clinical-assessment-of-patients>.

[org/clinical-statement/recommendations-on-clinical-assessment-of-patients](https://www.aaof.org/clinical-statement/recommendations-on-clinical-assessment-of-patients). (accessed 14.10.2021).

2. *Нероев В.В., Катаргина Л.А., Кадышев В.В., Зольникова И.В., Куцев С.И.* Перспективы диагностики и генной терапии наследственных дистрофий сетчатки, вызванных биаллельными мутациями в гене RPE65. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (3): 78–82. [Neroev V.V., Katargina L.A., Kadyshchev V.V., Zolnikova I.V., Kutsev S.I. Prospects for the diagnosis and gene therapy of inherited retinal dystrophies caused by biallelic mutations in the RPE65 gene. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (3): 78–82 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-78-82>
3. *Chung D. C., Bertelsen M., Lorenz B., et al.* The natural history of inherited retinal dystrophy due to biallelic mutations in the RPE65 gene. *Am. Journ. Ophthalmol.* 2019; 199: 58–70. doi: 10.1016/j.ajo.2018.09.024
4. *Russell S., Bennett J., Wellman J.A., et al.* Efficacy and safety of voretigene neparovoc (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 390 (10097): 849–60. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31868-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31868-8)
5. *Bennett J., Wellman J., Marshall K.A., et al.* Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. *Lancet*. 2016; 388(10045): 661–72. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30371-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30371-3)

Вклад авторов в работу: Э.И. Сайдашева — разработка концепции, написание статьи; В.В. Кадышев — разработка концепции, написание статьи; В.В. Бржеский — анализ литературы, финальное редактирование; Н.А. Малиновская — финальное редактирование; К.К. Шефер — написание статьи.

Author's contribution: E.I. Saidasheva — concept, writing of the article; V.V. Kadyshchev — concept, writing of the article; V.V. Brzheskiy — analysis of the literature, final editing of the article; N.A. Malinovskaya — final editing of the article; K.K. Shefer — writing of the article.

Поступила: 14.01.2022. Переработана: 16.01.2022. Принята к печати: 17.01.2022

Originally received: 14.01.2022. Final revision: 16.01.2022. Accepted: 17.01.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, 191015, Россия

² ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр "Межотраслевой научно-технический комплекс "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова», СПб филиал, Минздрава России, ул. Я. Гашека, д. 21, Санкт-Петербург, 192283, Россия

Эльвира Ирековна Сайдашева — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии¹, ORCID 0000-0003-4012-7324

Наталья Антоновна Малиновская — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии¹

Кристина Константиновна Шефер — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии¹, заведующая детским отделением², ORCID 0000-0003-0568-6593

ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

Виталий Викторович Кадышев — канд. мед. наук, руководитель научно-клиническим центром генетики глазных болезней, заведующий кафедрой офтальмогенетики Института ВидПО ФГБНУ «МГНЦ», старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, врач-генетик, офтальмолог, ORCID 0000-0001-7765-3307

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия

Владимир Всеволодович Бржеский — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии, ORCID 0000-0001-7361-0270

Для контактов: Эльвира Ирековна Сайдашева,
esaidasheva@mail.ru

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41, Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia

² St. Petersburg branch of FGAU the S. Fedorov Eye Microsurgery Complex, 21, J. Gasheka St., Saint Petersburg, 192283, Russia

Elvira I. Saidasheva — Dr. of Med. Sci., professor of the chair of ophthalmology¹, ORCID 0000-0003-4012-7324

Natalia A. Malinovskaya — Cand. of Med. Sci., assistant professor of chair of ophthalmology¹

Kristina K. Shefer — Cand. of Med. Sci., assistant professor of the chair of ophthalmology¹, head of children's department², ORCID 0000-0003-0568-6593

Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

Vitaly V. Kadyshchev — Cand. of Med. Sci., head of research and clinical center of genetics of eye diseases, head of chair of ophthalmogenetics of Institute of higher and additional professional education, senior researcher of genetic epidemiology laboratory, geneticist, ophthalmologist, ORCID 0000-0001-7765-3307

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2, Litovskaya St., Saint Petersburg, 194100, Russia

Vladimir V. Brzheskiy — Dr. of Med. Sci., professor, head of the chair of ophthalmology, ORCID 0000-0001-7361-0270

Contact information: Elvira I. Saidasheva,
esaidasheva@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-117-121>



Кросслинкинг как метод лечения инфекционной кристаллической кератопатии

С.В. Труфанов, И.А. Рикс, С.С. Папанян, М. Эзугбая, Р. Бутаба✉

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

Инфекционная кристаллическая кератопатия (ИКК) — редкое поражение роговицы, которое проявляется серо-белыми древовидными или игольчатыми стромальными помутнениями с минимальными признаками воспаления. Заболевание обусловлено колонизацией микроорганизмов стромы роговицы и образованием ими биопленки, что делает их чрезвычайно устойчивыми к лечению антибиотиками и к иммунному ответу хозяина. Наиболее важным фактором риска развития ИКК обычно считается наличие иммунодефицитного состояния роговицы при длительной местной стероидной терапии, стандартно назначаемой после кератопластики. Представлены два клинических случая ИКК, в которых уменьшение глюкокортикостероидов местно и назначение форсированных инстилляций антибиотика не привели к положительной клинической динамике. Только после проведения процедуры акселерированного РАСК-СХЛ в зоне микробной инвазии исчезли игольчатые помутнения и появились признаки инфильтрации, свидетельствующие о восстановлении местной иммунной реакции. Подобное явление, вероятно, связано с разрушением биопленки и самих микробных агентов, что в дальнейшем способствовало более эффективному воздействию антибактериального препарата. Комбинированное лечение привело к резорбции воспалительного очага с формированием локального помутнения. Эффективность РАСК-СХЛ при инфекционных процессах объясняется действием как рибофлавина, так и ультрафиолетового излучения. В доступной литературе нет упоминаний о применении кросслинкинга для лечения ИКК. По нашему мнению, кросслинкинг в ранние сроки возникновения ИКК у пациентов, перенесших кератопластику, оправдан из-за невозможности в ряде случаев полностью отменить глюкокортикостероидную терапию, так как это значительно увеличит риск отторжения и помутнения трансплантата. РАСК-СХЛ может быть эффективным способом разрушения биопленки в строме роговицы.

Ключевые слова: инфекционная кристаллическая кератопатия; грибы; бактерии; кросслинкинг; РАСК-СХЛ; дефект эпителия; кератопластика; кератит; роговица

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Труфанов С.В., Рикс И.А., Папанян С.С., Эзугбая М., Бутаба Р. Кросслинкинг как метод лечения инфекционной кристаллической кератопатии. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 117–21. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-117-121>

Crosslinking as a treatment for infectious crystalline keratopathy

Sergey V. Trufanov, Inna A. Riks, Sanasar S. Papanyan, Maggie Ezugbaya, Rafik Boutaba✉

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8, L'va Tolstogo St., Saint Petersburg, 197022, Russia
boutabarafik@yahoo.fr

Infectious crystalline keratopathy (ICK) is a rare cornea disease, manifested by gray-and-white tree-like or needle-like stromal opacities with minimal signs of inflammation. The disease is caused by the colonization of microorganisms on the corneal stroma and their formation of biofilms, making them extremely resistant to treatment with antibiotics and to the immune response of the patient. Typically, the most important risk factor for ICK development is the presence of an immunodeficiency cornea condition with long-term topical steroid therapy, which is normally prescribed after keratoplasty. Two clinical cases of ICK are discussed in which the reduction of topical glucocorticoids and the

intensive use of antibiotics did not result in positive clinical changes. Only after an accelerated crosslinking procedure (PACK-CXL), needle-like opacities disappeared in the area of microbial invasion and signs of infiltration appeared, indicating the restoration of the local immune response. This phenomenon is likely due to the destruction of the biofilm and the microbial agents themselves, which afterwards contributed to a more effective impact of the antibacterial drug. This combined treatment led to resorption of the inflammatory focus with the formation of local opacification. The effectiveness of PACK-CXL in infectious processes is explained by the effects of both riboflavin and ultraviolet radiation. No literature references on the use of cross-linking in the treatment of ICK are available. In our opinion, cross-linking in early ICK patients after keratoplasty is justified by the inability, in some cases, to completely discontinue glucocorticosteroid therapy, as this will greatly increase the chances of rejection and graft failure. PACK-CXL can be an effective way of destroying the biofilm in the corneal stroma.

Keywords: infectious crystalline keratopathy; fungi; bacteria; cross-linking; PACK-CXL; epithelium defect; keratoplasty; keratitis; cornea

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Trufanov S.V., Rihs I.A., Papanyan S.S., Ezugbaya M., Boutaba R. Crosslinking as a treatment for infectious crystalline keratopathy. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 117-21 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-117-121>

Инфекционная кристаллическая кератопатия (ИКК) — это редкое поражение роговицы, которое проявляется серо-белыми древовидными или игольчатыми стромальными помутнениями с минимальными признаками воспаления. Предполагается, что оно связано с длительной местной стероидной терапией и чаще всего встречается у пациентов, ранее перенесших кератопластику. Заболевание обусловлено колонизацией микроорганизмами, как правило кокками, слоя стромы роговицы и образованием ими биопленки, что делает их чрезвычайно устойчивыми к лечению антибиотиками и к иммунному ответу хозяина.

Первый случай ИКК был описан М. Gorovoy и соавт. [1] в 1983 г. Авторы описали игольчатые помутнения в строме трансплантата после сквозной кератопластики. Гистологический анализ удаленного донорского лоскута продемонстрировал врастание эпителия вдоль шовного тракта и колонии грамположительных кокков, рассеянных по всей строме роговицы. Несмотря на бактериальную колонизацию, гистологические признаки воспаления в этих зонах отсутствовали [1]. Позднее появились и другие работы, описывающие ИКК с иными возбудителями [2].

Считается, что целый ряд микроорганизмов, включая грибковые и бактериальные, могут быть причиной ИКК. Однако наиболее распространенным является альфа-гемолитический *Streptococcus viridians* [3].

В качестве возбудителей также выявлены *Streptococcus pneumoniae*, коагулаза-негативный *Staphylococcus*, *Peptostreptococcus*, *Haemophilus species*, *Mycobacterium species*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, *Citrobacter*, *Acinetobacter*, *Alternaria*, *Acanthamoeba*, *Enterobacter*, *Enterococcus species*, *Candida species*, *Serratia marcescens*, *Gemella haemolysans*, *Actinomyces species* [4].

Как правило, наиболее важным фактором риска развития ИКК считается наличие иммунодефицитного состояния роговицы при длительной местной стероидной терапии, которая стандартно назначается после кератопластики. Другими факторами риска являются ношение контактных линз и разнообразные операции на роговице, включая послабляющие разрезы, LASIK, удаление птеригиума, кросслинкинг, экстракция катаракты. Описаны также случаи возникновения ИКК на фоне злоупотребления местными анестетиками или в случае акантамебного кератита [4].

Одной из важных особенностей ИКК является наличие биопленки, которая крайне редко наблюдается при других формах инфекционного бактериального кератита. Предполагается, что биопленка обеспечивает минимальную воспалительную реакцию и приводит к трудностям, связанным

с эрадикацией возбудителя даже при вовремя назначенном лечении [4]. Кроме того, считается, что бактерии получают доступ в строму через дефект эпителия или его врастание, часто связаны с шовной фиксацией или эпителиальной эрозией [1].

Жалобы пациента могут варьировать от легкого дискомфорта до сильной боли, снижения зрения, покраснения глаза, светобоязни [5]. При осмотре характерным является наличие переднего стромального, игольчатого, ветвящегося бело-серого кристаллического помутнения, которое биомикроскопически выглядит как снежинка [5]. В отдельных случаях помутнение располагается в задних слоях роговичной стромы [6]. Эпителий при этом на момент осмотра может оставаться интактным. В передней камере, как правило, нет признаков воспаления. Однако сообщалось и о случаях гипопиона [5].

При подозрении на ИКК можно назначить микробиологическое исследование. К сожалению, если имеется интактный эпителий, соскоб роговицы часто не информативен. Более целесообразной является диагностическая кератэктомия с микробиологическим и цитологическим исследованием [5].

ИКК плохо поддается терапии. Во многих случаях ИКК остается невосприимчивой к медикаментозному лечению, и для эрадикации инфекции может потребоваться кератопластика [7]. Считается, что устойчивость таких микроорганизмов связана с формированием ими биопленки. Биопленка защищает основной патоген как от местных, так и от системных антибиотиков [8]. При лечении ИКК сначала необходимо восстановить местный иммунитет, отменив или существенно уменьшив стероидную терапию. Форсированное применение антибиотиков, включая фторхинолоны, цефалоспорины и ванкомицин, не всегда дает желаемый результат. В некоторых работах сообщается об эффективном использовании для лечения ИКК линезолида 0,2 % местно [9–11].

В литературе есть данные о способности лазерного излучения разрушать биологические пленки. Описаны эффективные случаи применения эксимерного и Nd:YAG-лазера [12, 13]. В большинстве же ситуаций для эрадикации возбудителя приходилось выполнять сквозную кератопластику [14]. Хотя была описана и возможность рецидива заболевания после трансплантации роговицы [15].

Клинический случай 1. Пациентка С. 74 лет обратилась с жалобами на снижение остроты зрения, периодическое жжение, слезотечение левого глаза. В анамнезе 2 года назад выполнена сквозная субтотальная кератопластика (СКП) по поводу псевдофакичной буллезной кератопатии. После

рецидива хронического отека на трансплантате из-за эндотелиальной декомпенсации успешно проведена трансплантация десцеметовой мембраны (ДМЕК), после которой острота зрения повысилась до 0,7. В связи с выполненной эндотелиальной кератопластикой пациентка продолжала инстилляцию стероидов в левый глаз.

На момент обращения острота зрения OD = 0,8 н/к; OS = 0,1 н/к. Правый глаз: глазная щель обычной ширины. Подвижность глазного яблока сохранена в полном объеме. Конъюнктив спокойна, роговица прозрачна, ИОЛ в задней камере, центрирована, ангиосклероз сетчатки. Левый глаз: глазная щель обычной ширины. Подвижность глазного яблока сохранена в полном объеме. Конъюнктив спокойна, на роговице в области сквозного трансплантата парацентрально на 5 ч имеется округлый дефект эпителия около 1,5 мм в диаметре. В передних слоях стромы определяется помутнение, по краю которого расположены множественные игольчатые белесые образования в виде снежинок. Имеется круговой послеоперационный рубец после СКП. Остальные отделы роговицы прозрачны. В глубже лежащих отделах глаза признаки воспаления отсутствуют (рис. 1).

На основании анамнеза и характерной клинической картины поставлен следующий диагноз: правый глаз — «артифакция, ангиосклероз сетчатки», левый глаз — «инфекционная кристаллическая кератопатия, состояние после СКП, артифакция, ангиосклероз сетчатки».

Микробиологическое и цитологическое исследование соскоба поверхности роговицы над зоной поражения микрофлоры не обнаружило. Консервативное лечение с применением частых инстилляций фторхинолона четвертого поколения в течение нескольких дней и отмена глюкокортикостероидов не привели к улучшению состояния. В связи с этим было принято решение о выполнении акселерированного (ускоренного) кросслинкинга.

Процедуру кросслинкинга выполняли в условиях операционной, под местной инстилляционной анестезией. Механическим путем удалили эпителий на всей площади поверхности роговицы, после чего инстиллировали раствор гипертонического рибофлавина (0,1 % рибофлавин и 20 % декстран) по 1–2 капли каждые 3 мин в течение 30 мин (10 инстилляций). Затем настроили фокусировку излучения (расстояние между излучателем и роговицей пациента — 5 см), диаметр зоны облучения на роговице (избегали лимба) и провели УФ-воздействие. Нами использовалась система УФ-излучения UV-X, версия 2000 (IROC AG, Швейцария) с длиной волны 365 нм, мощностью излучения 9,0 мВт/см²

и экспозиционной дозой 5,4 Дж/см². Одновременно продолжили инстилляцию рибофлавина (1–2 капли каждые 2 мин). Продолжительность УФ-облучения составила 10 мин, после чего закапали антибактериальный препарат. Мягкую контактную линзу не устанавливали для максимального эффекта местной медикаментозной терапии.

В послеоперационном периоде пациентка продолжала применение антибиотика Сигницеф® (Sentiss, Швейцария), фторхинолонового антибиотика (действующее начало — левофлоксацин), 4 раза в день местно. Через 3 дня после кросслинкинга игольчатые помутнения исчезли, превратившись в округлую зону инфильтрации (рис. 2). В последующие 3 нед на медикаментозном лечении эпителиальный дефект полностью зажил, на месте инфильтрации начало формироваться помутнение. Через 3 мес наблюдения признаков бактериальной колонизации роговичного трансплантата не наблюдалось. Сформировалось облачковидное парацентральное помутнение. Появился умеренный отек роговицы, свидетельствующий о повторной декомпенсации эндотелиального слоя (рис. 3), в связи с чем пациентке в дальнейшем планируется проведение сквозной рекератопластики.

Клинический случай 2. У пациента Т. 72 лет был выяснен следующий анамнез заболевания. В 2017 г. на правом глазу в плановом порядке была проведена факоэмульсификация с имплантацией ИОЛ. После операции острота зрения была высокой. Будучи на рыбалке, пациент получил удар рыбьим хвостом по прооперированному глазу. После контузии из-за ухудшения зрения обратился к своему хирургу, который диагностировал дислокацию ИОЛ, в связи с чем заднекамерная ИОЛ была фиксирована швами за радужку. Через 6 мес развилась буллезная кератопатия, по поводу чего была проведена СКП правого глаза. Через 3 нед после операции пациент заболел новой коронавирусной инфекцией. Болел в тяжелой форме и длительно — около 2 мес. Когда пациент обратился в клинику с жалобами на низкую остроту зрения и боли в правом глазу, он продолжал инстилляцию глюкокортикостероидов 4 раза в день. На момент обращения острота зрения OD = 0,05 н/к; OS = 0,7 н/к.

Правый глаз: глазная щель обычной ширины. Подвижность глазного яблока сохранена в полном объеме. Конъюнктив спокойна, на роговице в области сквозного трансплантата в оптической зоне и парацентрально на 3 ч имеется округлый дефект эпителия около 5 мм в диаметре. В передних слоях стромы определяется помутнение, по краю которого расположены множественные игольчатые белесые образования в виде снежинок, отек стромы роговицы



Рис. 1. Инфекционная кристаллическая кератопатия
Fig. 1. Infectious crystalline kerato-pathy

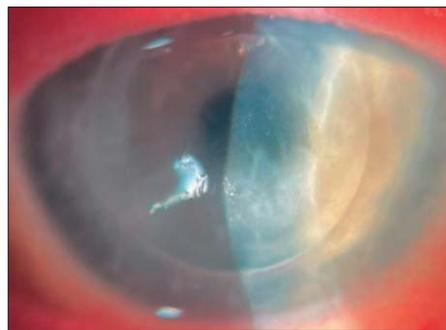


Рис. 2. Формирование инфильтрата через 3 дня после кросслинкинга
Fig. 2. Formation of the infiltrate 3 days after the cross-linking

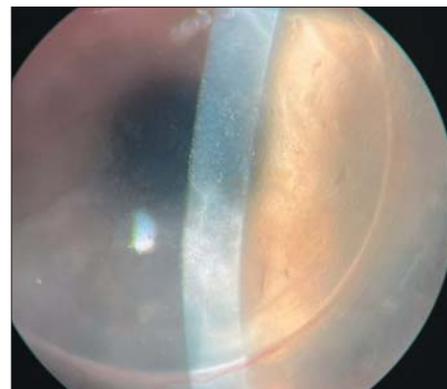


Рис. 3. Локальное помутнение через 3 мес после кросслинкинга
Fig. 3. Localized opacity 3 months after cross-linking

диаметром 6 мм. Имеется круговой послеоперационный рубец после СКП. Остальные отделы роговицы прозрачны. В глубже лежащих отделах глаза признаки воспаления отсутствуют (рис. 4).

Левый глаз: глазная щель обычной ширины. Подвижность глазного яблока сохранена в полном объеме. Конъюнктива спокойна, роговица прозрачна, ИОЛ центрирована, ангиосклероз сетчатки.

На основании анамнеза и характерной клинической картины был поставлен следующий диагноз: правый глаз — «инфекционная кристаллическая кератопатия, состояние после СКП, артефакция»; левый глаз — «артефакция, ангиосклероз сетчатки».

По данным микробиологического и цитологического исследования роговицы, никакой микрофлоры не обнаружено. Консервативное лечение с применением частых инстилляций фторхинолона Сигницеф® (Sentiss, Швейцария) в течение нескольких дней и снижении кратности инстилляций глюкокортикостероидов не привели к улучшению состояния. В связи с чем было принято решение о выполнении акселерированного кросслинкинга.

Процедуру кросслинкинга проводили способом, описанным в первом клиническом случае.

В послеоперационном периоде были назначены инстилляциии антибиотика Сигницеф® (Sentiss, Швейцария) 4 раза в день. Через 5 дней после кросслинкинга игольчатые помутнения стали постепенно исчезать, сохранялся незначительный отек стромы и инфильтрация (рис. 5). Лечение каплями продолжалось около 3 нед, к этому сроку сформировалось помутнение по типу macula. Затем возобновили инстилляциии глюкокортикостероидов (ГКС) с 1 раза до 2 раз в день и лубрикантов до 6 раз. За время последующего наблюдения в течение 4 мес рецидива заболевания не отмечено. После снятия шва с роговицы (после СКП) острота зрения правого глаза составила 0,4 (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение стандартных протоколов кросслинкинга для лечения инфекционных кератитов на 9-м Международном конгрессе по кросслинкингу роговицы (9th International Congress of Corneal Cross Linking) в 2013 г. стали называть PASC-CXL: Photo Activated Chromophore for Keratitis Corneal Cross Linking. Эффективность метода при инфекционных процессах объясняется действием как рибофлавина, так и

УФ-излучения. При фотоактивации рибофлавин проявляет антимикробный эффект в результате высвобождения активных форм кислорода, воздействующих на нуклеиновые кислоты (ДНК и РНК) и клеточные мембраны микроорганизмов. УФ-излучение, в свою очередь, также обладает выраженным антимикробным действием, повреждающим ДНК и РНК микроорганизмов, препятствует их размножению. Антимикробное действие УФ-излучения на протяжении многих десятилетий используется для уничтожения патогенов при дезинфекции поверхностей, воды, воздуха, а также при стерилизации крови и ее компонентов перед переливанием. Кроме того, CXL подавляет лизис роговичной ткани [7, 16]. В литературе не описаны случаи применения PASC-CXL при лечении ИКК.

Отмена или существенное уменьшение ГКС местно и назначение форсированных инстилляций антибиотика в представленных клинических случаях не привели к положительному результату. И только после проведения процедуры акселерированного PASC-CXL в зоне микробной инвазии исчезли игольчатые помутнения и появились признаки инфильтрации, свидетельствующие о восстановлении местной иммунной реакции. Подобное явление, вероятно, связано с разрушением биопленки и самих микробных агентов, что в дальнейшем способствовало более эффективному воздействию антибактериального препарата. Такое комбинированное лечение привело к резорбции воспалительного очага с формированием локального помутнения.

По нашему мнению, применение кросслинкинга в ранние сроки возникновения ИКК у пациентов, перенесших кератопластику, оправданно из-за невозможности в ряде случаев полностью отменить ГКС-терапию, так как это значительно увеличит шансы отторжения и помутнения трансплантата. Поэтому в лечении таких больных всегда возникает непростая задача: попытаться сохранить кератотрансплантат при одновременной необходимости отмены иммуносупрессивной терапии, что важно для эрадикации микробов в роговице.

После проведения кросслинкинга рационально использовать антибиотики широкого спектра действия, такие как фторхинолоны; в данном случае использовали глазные капли Сигницеф® (Sentiss, Швейцария).

В качестве хорошей альтернативы дексаметазона в каплях возможно применение так называемого «мягкого кортикостероида». Фторметолон является доступным



Рис. 4. Правый глаз — ИКК (описание в тексте)
Fig. 4. Right eye — infectious crystalline keratopathy (description in the text)

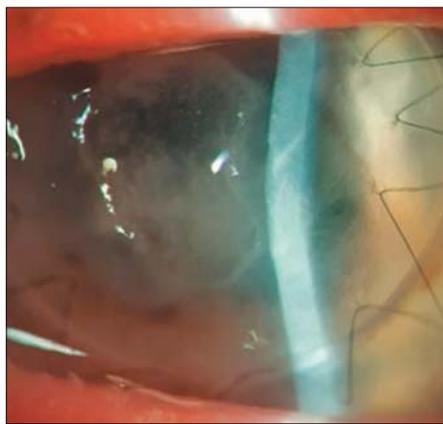


Рис. 5. Состояние после кросслинкинга (описание в тексте)
Fig. 5. State after cross-linking (description in the text)



Рис. 6. Состояние через 4 мес после кросслинкинга и снятия шва с роговицы
Fig. 6. Condition 4 months after crosslinking and removing stitches from the cornea

непатентованным препаратом с противовоспалительным действием активностью до 50 раз выше, чем гидрокортизон, при этом обладает более низкой внутриглазной проницаемостью, чем другие ГКС. Это позволяет избежать или значительно снизить побочные эффекты стандартно назначаемого дексаметазона, таких как повышение ВГД, катарактогенное действие, ухудшение эпителизации роговицы и усиление вирусных и бактериальных инфекций. В настоящее время на фармацевтическом рынке РФ появился новый препарат Флоас-Т[®], комбинация фторметалона ацетата 1,0 мг и антибиотика тобрамицина 0,3 % (Sentiss, Швейцария). При ИКК назначение глазных капель Флоас-Т[®] будет, несомненно, полезным и целесообразным, так как у больных после кератопластики необходимо сохранение ГКС-терапии, а антибиотик, входящий в состав данного препарата, крайне необходим при инфекционном процессе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекционная кристаллическая кератопатия — заболевание, связанное с межслойной колонизацией микроорганизмами стромы роговицы и образованием ими биопленки, что делает их чрезвычайно устойчивыми к медикаментозному воздействию и иммунному ответу хозяина. Одним из необходимых условий борьбы с ИКК является отмена или уменьшение местной иммуносупрессивной терапии. Кросслинкинг роговицы может быть эффективным способом хирургического лечения вышеупомянутого поражения роговицы, способствующим эрадикации инфекции и потенцирующим влияние антимикробной терапии.

Литература/References

1. Gorovoy M.S., Stern G.A., Hood C.I., Allen C. Intrastromal noninflammatory bacterial colonization of a corneal graft. *Arch. Ophthalmol.* 1983; 101 (11): 1749–52. doi: 10.1001/archophth.1983.01040020751018
2. Meisler D.M., Langston R.H., Naab T.J., et al. Infectious crystalline keratopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 1984; 97 (3): 337–43. doi: 10.1016/0002-9394(84)90633-0
3. Bowling B., Kanski J.J. *Kanski's clinical ophthalmology: a systematic approach.* Edinburgh: Elsevier; 2016.
4. Mannis M.J., Holland E.J. *Cornea, Surgery of the Cornea and Conjunctiva.* Fourth Edition: Elsevier; 2017.

5. Kinota S., Wong K.W., Biswas J., Rao N.A. Changing patterns of infectious keratitis: overview of clinical and histopathologic features of keratitis due to acanthamoeba or atypical mycobacteria, and of infectious crystalline keratopathy. *Indian J. Ophthalmol.* 1993; 41 (1): 3–14.
6. Mesiwala N.K., Chu C.T., Raju L.V. Infectious crystalline keratopathy predominantly affecting the posterior cornea. *Int. J. Clin. Exp. Pathol. eCollection.* 2014; 7 (8): 5250–3.
7. Труфанов С.В., Шахбазян Н.П., Зайцев А.В., Розинова В.Н. Хирургические методы лечения инфекционных кератитов. *Вестник офтальмологии.* 2021; 137 (4): 128–35. [Trufanov S.V., Shakhbazyan N.P., Zaitsev A.V., Rozinova V.N. Surgical management of infectious keratitis. *Vestnik oftal'mologii.* 2021; 137 (4): 128–35 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137041128>
8. Fulcher T.P., Dart J.K., McLaughlin-Borlace L., et al. Demonstration of biofilm in infectious crystalline keratopathy using ruthenium red and electron microscopy. *Ophthalmology.* 2001; 108 (6): 1088–92. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00561-9
9. Tu E.Y., Jain S. Topical linezolid 0.2 % for the treatment of vancomycin-resistant or vancomycin-intolerant gram-positive bacterial keratitis. *Am. J. Ophthalmol.* 2013; 155 (6): 1095–8. e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.01.010>
10. Farooq A.V., Hou J.H., Jassim S., et al. Biofilm formation on bandage contact lenses worn by patients with the Boston type 1 keratoprosthesis: a pilot comparison study of prophylactic topical Vancomycin 15 mg/mL and Linezolid 0.2. *eye contact lens.* 2018; 44 (1): 106–9. doi: 10.1097/ICL.0000000000000337
11. Haas W., Pillar C.M., Torres M., Morris T.W., Sahn D.F. Monitoring antibiotic resistance in ocular microorganisms: results from the Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular microorganisms (ARMOR) 2009 surveillance study. *Am. J. Ophthalmol.* 2011; 152 (4): 567–74. e3. doi: 10.1016/j.ajo.2011.03.010
12. Eiferman R.A., Forgey D.R., Cook Y.D. Excimer laser ablation of infectious crystalline keratopathy. *Arch. Ophthalmol.* 1992; 110 (1): 18. <https://doi.org/10.1001/archophth.1992.01080130020011>
13. Masselos K., Tsang H.H., Ooi J.L., et al. Laser corneal biofilm disruption for infectious crystalline keratopathy. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2009; 37 (2): 177–80. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2008.01912.x>
14. Sharma N., Vajpayee R.B., Pushker N., Vajpayee M. Infectious crystalline keratopathy. *CLAO J.* 2000; 26 (1): 40–3. PMID: 10656309
15. Touzeau O., Bourcier T., Borderie V.M., Laroche L. Recurrent infectious crystalline keratopathy caused by different organisms in two successive corneal grafts in the same patient. *Br. J. Ophthalmol.* 2003; 87 (8): 1053. <https://doi.org/10.1136/bjo.87.8.1053>
16. Астахов С.Ю., Новиков С.А., Папанян С.С., Рикс И.А. Оценка эффективности ускоренного коллагенового кроссликинга в лечении эндотелиальной декомпенсации роговицы. *Офтальмология.* 2020; 17 (4): 699–704. [Astakhov S.Yu., Novikov S.A., Papanyan S.S., Riks I.A. Evaluation the effectiveness of accelerated collagen crosslinking in the treatment of corneal endothelial decompensation. *Ophthalmology in Russia.* 2020; 17 (4): 699–704 (in Russian)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-4-699-704>

Вклад авторов в работу: С.В. Труфанов — идея и разработка дизайна исследования, финальное редактирование статьи; И.А. Рикс — идея и разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация полученных данных, написание статьи; С.С. Папанян, М. Эзугбая, Р. Бутаба — обзор литературы, обследование пациентов, анализ полученных данных.

Authors' contributions: S.V. Trufanov — idea and design of the study, final editing of the article; I.A. Riks — idea and design of the study, analysis and interpretation of the data obtained, writing of the article, S.S. Papanyan, M. Ezugbaya, R. Boutaba — literature review, patients examination, analysis of the data obtained.

Поступила: 09.12.2021. Переработана: 15.01.2022. Принята к печати: 20.01.2022
Originally received: 09.12.2021. Final revision: 15.01.2022. Accepted: 20.01.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Сергей Владимирович Труфанов — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии с клиникой

Инна Александровна Рикс — канд. мед. наук, ассистент кафедры офтальмологии с клиникой

Санасар Сурикович Папанян — канд. мед. наук, врач-офтальмолог клиники офтальмологии

Мэги Эзугбая — аспирант кафедры офтальмологии с клиникой

Рафик Бутаба — аспирант кафедры офтальмологии с клиникой

Для контактов: Рафик Бутаба,
boutabarafik@yahoo.fr

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, 6–8, L'va Tolstogo st., Saint Petersburg, 197022, Russia

Sergey V. Trufanov — Dr. of Med. Sci., professor, chair of ophthalmology with clinic

Inna A. Riks — Cand. of Med. Sci., Assistant, chair of ophthalmology with clinic

Sanasar S. Papanyan — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, chair of ophthalmology with clinic

Maggie Ezugbaya — PhD student, chair of ophthalmology with clinic

Rafik Boutaba — PhD student, chair of ophthalmology with clinic

Contact information: Rafik Boutaba,
boutabarafik@yahoo.fr

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-122-127>



Primary choroidal melanoma followed by two metachronous ipsilateral ocular metastases

Paul T. Finger^{1, 2, 3} ✉, Claire T. Yin¹, Anna C. Pavlick⁴, Nada Farhat³

¹ The New York Eye Cancer Center, 115 East 61st Street, New York, NY 10065, USA

² New York University Grossman School of Medicine, 550 First Avenue, New York, NY 10016, USA

³ New York Eye and Ear Infirmary of Mount Sinai, 310 E. 14th Street, New York, NY 10003, USA

⁴ Weill Cornell School of Medicine, 1300 York Avenue, New York, NY 10065, USA

pfinger@eyecancer.com

Purpose. To describe two ipsilateral, metachronous, ocular choroidal melanoma metastases. **Material and methods.** A 64-year-old choroidal melanoma patient was initially treated with palladium-103 ophthalmic plaque brachytherapy which induced local control of the primary cancer. Seven years later, ophthalmic findings of a second, ipsilateral, discrete choroidal melanoma prompted restaging which revealed new hepatic and nodal metastases. Systemic immunotherapy (ipilimumab 3 mg/kg with nivolumab 1 mg/kg IV every 3 weeks × 4 doses) resulted in intraocular tumor regression and was followed by maintenance nivolumab 480 mg IV every 4 weeks with follow-up ophthalmic examinations. **Results.** Three years after initiation of systemic immunotherapy, the patient was found to have a second ipsilateral local recurrence of choroidal melanoma. It presented with retinal detachment, uveitis, and optic neuritis. Then, due to its anterior uveal location, extrascleral tumor extension was amenable to a diagnostic biopsy. Overall, 3 years after onset of metastatic uveal melanoma and 2 months after her second ocular metastasis, the patient died. This was 10 years after the initial diagnosis of choroidal melanoma. **Conclusions.** Metastatic choroidal melanoma can present twice in the same eye as the primary tumor. Ophthalmic and systemic examinations allowed for immunotherapy to affect initial systemic regression, vision sparing, and globe salvage.

Keywords: metastasis; choroidal; melanoma; immunotherapy; palladium-103; plaque; brachytherapy; metachronous; ipsilateral

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Financial disclosure: The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: this study was supported by the Eye Cancer Foundation, Inc.

For citation: Finger P.T., Yin C.T., Pavlick A.C., Farhat N. Primary choroidal melanoma followed by two metachronous ipsilateral ocular metastases. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 122-7. (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-122-127>

Первичная меланома хориоидеи с двумя последующими метакронными ипсилатеральными глазными метастазами

Поль Т. Фингер^{1, 2, 3} ✉, Клэр Т. Йин¹, Анна К. Павлик⁴, Нада Фархат³

¹ Нью-Йоркский глазной онкологический центр, 115, 61-я Ист-стрит, Нью-Йорк, 10065, США

² Нью-Йоркский университет, Школа медицины им. Гроссмана, 550 1-ая Авеню, Нью-Йорк, 10016, США

³ Нью-Йоркская глазная и ушная клиника Маунт Синай, 310 Е, 14 улица, Нью-Йорк, 10003, США

⁴ Школа медицины Вейла Корнелла, 1300, Йорк Авеню, Нью-Йорк, 10065, США

Цель работы — описать клинический случай меланомы хориоидеи с двумя ипсилатеральными метакронными метастазами. **Материал и методы.** 64-летней пациентке с меланомой хориоидеи была проведена брахитерапия офтальмологических бляшек с палладием-103, в результате которой был достигнут локальный контроль первичного рака. Семь лет спустя была обнаружена вторая ипсилатеральная дискретная меланома хориоидеи, что обусловило повторное обследование, которое выявило метастазы в печени и лимфоузлах. Системная иммунотерапия (ипилимумаб 3 мг/кг с ниволумабом 1 мг/кг внутривенно каждые 3 нед × 4 дозы) привела к регрессии внутриглазной опухоли, затем была назначена поддерживающая терапия ниволумабом

480 мг внутривенно каждые 4 нед с последующим офтальмологическим обследованием. **Результаты.** Через 3 года после начала системной иммунотерапии у пациентки был выявлен еще один ипсилатеральный локальный рецидив меланомы хориоидеи. Он проявлялся отслойкой сетчатки, увеитом и невритом зрительного нерва. Благодаря переднему увеальному расположению и экстрасклеральному прорастанию опухоли удалось провести диагностическую биопсию. Затем, через 3 года после появления метастатической увеальной меланомы и через 2 мес после ее второго метастаза в глаз, пациентка умерла. Это случилось через 10 лет после первого выявления хориоидальной меланомы. **Заключение.** Метастатическая меланома хориоидеи может дважды обнаруживаться в одном и том же глазу в виде первичной опухоли. Офтальмологическое и системное обследование дало возможность провести иммунотерапию, способствовавшую системной регрессии заболевания, сохранению зрения и глазного яблока.

Ключевые слова: метастазы; хориоидея; меланома; иммунотерапия; палладий-103; брахитерапия; метакронный; ипсилатеральный

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы заявляют о финансовой поддержке исследования The Eye Cancer Foundation, Inc.

Для цитирования: Фингер П.Т., Йин К.Т., Павлик А.К., Фархат Н. Первичная меланома хориоидеи с двумя последующими метакронными ипсилатеральными глазными метастазами. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15(1): 122-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-122-127>

Primary uveal melanoma presents as a solitary unifocal tumor with a North American incidence of 6 cases per million per year [1]. Bilateral uveal melanomas are much less common, in fact H. Shammas and R. Watzke [2] estimated a lifetime prevalence of 1 in 50 million, or a single case of bilateral uveal melanoma every 18 years in the United States. Unilateral multifocal uveal melanomas have been reported in the context of ocular or oculodermal melanocytosis and retino-invasive melanoma [1, 3–5]. The latter was defined as primary tumor-seed invasion of the retina at a non-contiguous location [5]. In these cases, an ipsilateral multifocal uveal melanoma was not diagnosed at presentation and there should be no evidence of systemic metastatic disease. Then, should second, ipsilateral intraocular melanoma present, the differential diagnosis should include recurrence, a second primary tumor, or intraocular metastasis.

Metastasis from primary uveal melanoma metastasis typically manifests within 5 years and rarely more than 10 years following treatment [1, 6]. The most commonly reported areas to which uveal melanoma metastasizes are: liver (95%), lungs (24%), bone (16%), and skin (11%) [1, 6]. However, reports on patients presenting with Stage-IV uveal melanoma suggests that whole-body imaging [e.g. positron-emission tomography / computed tomography (PET/CT)] will more likely to reveal extrahepatic metastatic disease and that patients with larger American Joint Committee on Cancer (AJCC) T-size uveal melanomas were more likely to present at Stage-IV [7–11]. While the incidence of ipsilateral ocular metastasis is unknown; there exist reported cases where a second independent primary tumor or an intraocular metastasis occurred [12–17].

PURPOSE of this work is to describe the clinical case of two ipsilateral, metachronous, ocular choroidal melanoma metastases.

MATERIAL AND METHODS

Ethics Committee Statement. Patient permission was obtained to publish this patient's health care information. Thus, this work conforms to the Tenets of the Declaration of Helsinki and the Health Insurance Privacy and Portability Act of The United States of America.

In this case, a patient with choroidal melanoma presented with both ipsilateral uveal and systemic metastasis 7.5 years after radiation-plaque induced local control of her primary tumor. All recurrent disease was controlled with immunotherapy for 3 years until the patient presented again with an additional ipsilateral uveal metastasis with anterior extrascleral extension. Systemic restaging revealed new hepatic and nodal metastases and an episcleral biopsy confirmed the second ipsilateral choroidal melanoma metastasis.

The Primary Choroidal Melanoma. In 2010, a 63-year-old female was referred to The New York Eye Cancer Center for evaluation of a choroidal mass in her left eye. Ophthalmic oncology evaluation revealed a best corrected visual acuity of 20/25, an intraocular pressure of 17 mm Hg and no anterior segment manifestation of tumor. Indirect ophthalmoscopy revealed a dome-shaped, melanotic melanoma with a secondary exudative retinal detachment in the supertemporal quadrant. 20 MHz B-scan ultrasound imaging was used to measure basal tumor dimensions of 8.6 × 7.8 mm and an apical height of 2.4 mm. Thus, the tumor was clinically diagnosed as an AJCC T1-sized choroidal melanoma [10]. Systemic staging with PET/CT was negative for metastatic disease. Palladium-103 (¹⁰³Pd) ophthalmic plaque brachytherapy was employed followed by delimiting laser around the tumor's inferior margins [18]. At 10 months status post plaque brachytherapy, an inactive appearing tumor residual had stabilized at 1.5 mm in apical height. Systemic surveillance for metastatic disease involved abdominal magnetic resonance imaging (MRI) scans every 6 months for the first 5 years, then at yearly intervals [1].

The First Ipsilateral Ocular Metastasis. At 7.5 years after treatment and 7 months after her last abdominal imaging study, indirect ophthalmoscopy revealed a new, discrete choroidal melanoma in the ipsilateral eye (Figure 1).

Ultrasonography revealed moderate internal reflectivity and measured tumor dimensions of 6.6 mm (height) and 14.5 × 12.3 mm (base). Discovery of the new tumor prompted restaging with PET/CT which revealed several fluorodeoxyglucose (FDG) avid low attenuation liver tumors. The left hepatic lobe exhibited 1 tumor with a specific uptake value (SUV) of 4.9, and dimensions 2.0 × 1.3 cm. Three tumors were noted in the right hepatic lobe, with an SUV of 4.0, and dimensions of 1.0 × 0.8 cm, an SUV of 4.5, and dimensions of 2.0 × 1.2 cm, and an SUV of 6.6, and dimensions 0.6 × 0.5 cm respectively. A liver biopsy confirmed the diagnosis of GNA11 mutated, metastatic melanoma. The diagnosis of systemic uveal melanoma affirmed the diagnosis of choroidal metastasis and therefore, ocular treatment was deferred to systemic immunotherapy. Systemic treatment involved induction with a combination ipilimumab (3mg/kg) and nivolumab (1mg/kg) intravenous (IV) every 3 weeks for 4 cycles, followed by maintenance every 4 weeks with nivolumab (480 mg, IV). After both induction therapy with ipilimumab and nivolumab and after 8 weeks of nivolumab maintenance, follow-up radiographic imaging demonstrated a significant shrinkage of all metastatic sites, including the eye. Of note, a recent phase II trial of ipilimumab and nivolumab followed by nivolumab maintenance demonstrated an overall response rate of 18% [19]. After 14 months of systemic immunotherapy, ultrasound imaging

Fig. 1. Top: fundus photography reveals the darkly pigmented regressed primary choroidal melanoma (blue arrow) and a new metastatic pigmented choroidal melanoma (red arrow). Bottom left: ultrasonographic images of the choroidal metastatic tumor in the left eye at the 2:30 o'clock meridian. Bottom right: ultrasound imaging at 14 months after systemic immunotherapy demonstrates tumor regression (measured from 6.6 mm to 1.5 mm in apical height). Local control of the first metastatic lesion was noted throughout follow up

Рис. 1. Вверху: на фотографии глазного дна видна темная пигментированная регрессирующая первичная меланома хориоидеи (синяя стрелка) и новая метастатическая пигментированная меланома хориоидеи (красная стрелка). Внизу слева: УЗИ новой метастатической опухоли хориоидеи в левом глазу на меридиане 2,5 ч. Внизу справа: УЗИ через 14 мес после системной иммунотерапии демонстрирует регрессию опухоли (с 6,6 до 1,5 мм в апикальной высоте). Состояние глаза после первого метастатического поражения контролировалось на протяжении всего периода наблюдения

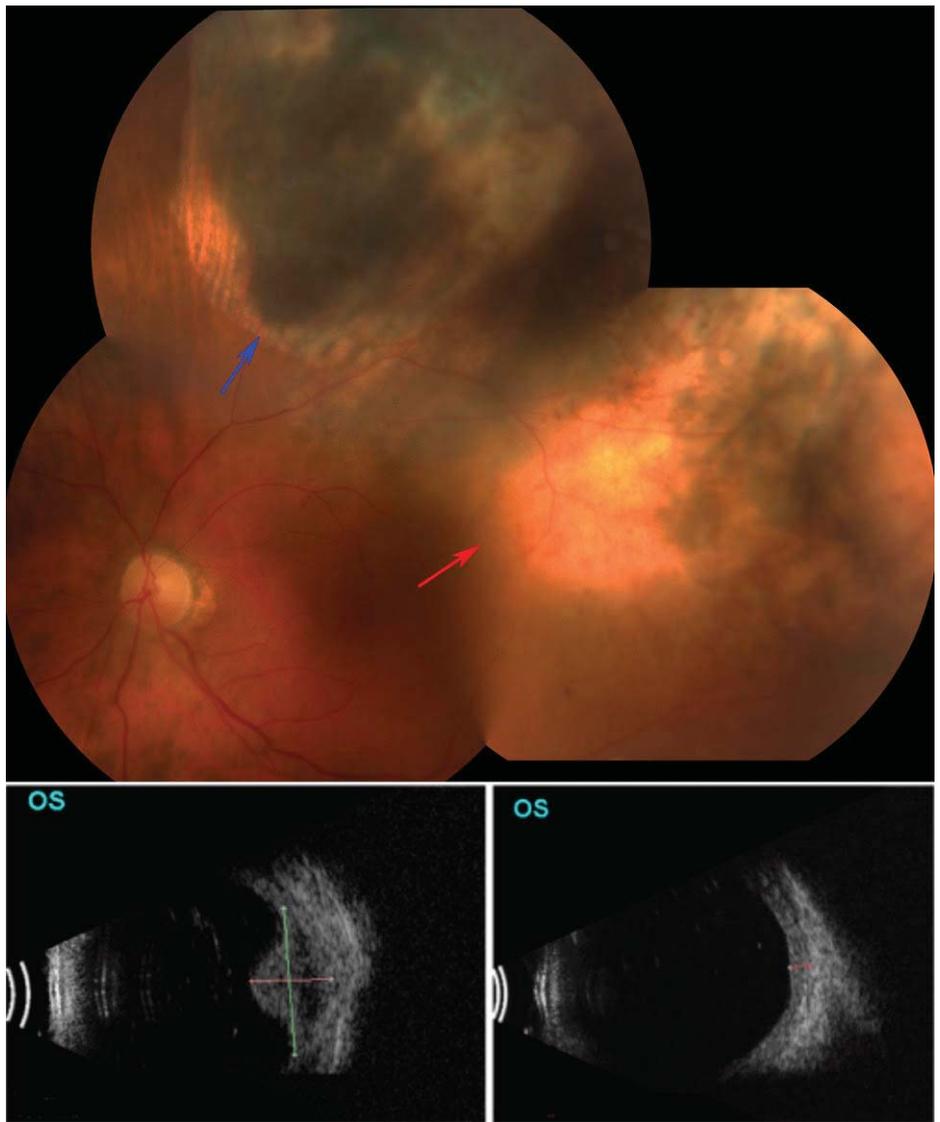


Fig. 2. Slit-lamp photographs at presentation of the second, ipsilateral metastasis. Center: a combination of tumor and blood fill 20% of the inferior anterior chamber. Left and Right: images reveal multiple epibulbar, extrascleral metastatic uveal melanomas. The superotemporal tumor was chosen for biopsy (see Figure 4)

Рис. 2. Фотографии с щелевой лампой второго ипсилатерального метастаза. В центре: опухоль и кровь заполняют 20% нижней части передней камеры. Слева и справа: видны множественные эпibuльбарные экстрасклеральные метастатические увеальные меланомы. Для биопсии была выбрана верхневисочная опухоль (см. рис. 4)

revealed regression, then stabilization of the choroidal metastasis. The metastasis tumor height changed from 6.6 to 1.5 mm without any additional local intervention (Figure 1, bottom right).

The Second Ipsilateral Ocular Metastasis. Three years after initiation of immunotherapy, new epibulbar tumors and a pigmented hyphema were noted (Figure 2).

High frequency ultrasound imaging revealed that a ring-like anterior metastatic melanoma was separate from both the primary and first metastatic posterior choroidal tumors (Figure 3).

Biopsy of the temporal subconjunctival tumor revealed malignant melanoma (Figure 4). Histomorphologic features of the tumor shows an expansile nodule formed of confluent nests

of tumor cells underlying a thinned conjunctival epithelium containing mucocytes. Tumor nests are formed of epithelioid cells with vesicular cytoplasm, hyperchromatic nuclei with prominent, cherry-red macronucleoli, and numerous mitotic figures. Immunohistochemical studies show positive and strong labeling for SOX-10, HMB45, Mel-A and a KI-67 labeling index of approximately 60%.

Two months later, our patient died of hepatic-failure related to metastatic uveal melanoma. This was 10-years after the initial diagnosis of choroidal melanoma.

DISCUSSION

This rare case teaches that it was possible for a primary uveal melanoma tumor to twice metastasize to the same eye. This event was made possible (in part) due to successful systemic tumor suppression with immunotherapy. Prior cases of metachronous ipsilateral uveal melanomas often cannot determine whether the second melanoma is a second primary tumor or an intraocular metastasis. Retino-invasive choroidal melanomas are considered multifocal, due to intraocular seeding, transretinal seeding of the primary tumor [15]. Therefore, differentiation of unilateral multifocal uveal melanoma from ipsilateral uveal melanoma metastasis largely rests upon the timing of clinical presentation of the intraocular tumors and as they relate to the detection of synchronous systemic metastasis.

At the time of our patient's first ipsilateral metastasis we found hepatic and nodal metastases. Confirmatory liver biopsy demonstrated a GNA11-mutated melanoma. Both the systemic and intraocular metastases synchronously responded to systemic immunotherapy. This evidence confirmed that the first secondary intraocular tumor was metastatic [12]. Others might suggest that metastasis is a stochastic and time-dependent process, and thus intraocular and distant metastasis may not occur simultaneously, particularly in cases of ocular melanosis, the Nevus of Ota and dysplastic nevus syndrome [1, 4].

This case uniquely demonstrates that a second ipsilateral late local recurrence can follow successful local treatment of the primary and ipsilateral metastatic ocular melanoma. Evidence of successful local control of our patient's primary tumor include: the lack of growth local growth over 7-years follow-up as well as our centers' near-real-time measured and published outcome data (see <https://eyecancer.com/results>) [20]. This continually updated doctor reported outcome (DRO) data has shown that as of the writing of this case report, our methods of radiation plaque treatment has resulted in a very high, 99.7% local tumor control rate [21]. This is not the same for all centers. The AJCC Ophthalmic Oncology Task Force registry found that local tumor recurrence (failure of local control) was associated with a significantly higher risk of systemic metastasis. Of 3217 patients with posterior uveal melanoma at a median follow-up of 3.7 years, 152 (4.7%) experienced local recurrence [22]. Furthermore, local tumor recurrence increased the risk of systemic metastasis by a hazard ratio (HR) of 6.28 (95% CI, 4.4–8.9; $p < 0.001$). In addition, local recurrence events were detected up to 9.8 years after primary treatment [22].

Chemotherapy, immunotherapy, or liver-directed treatments for uveal melanoma metastasis may prolong life, but do not typically prevent cancer related death [1, 6, 19, 23]. This contrasts to recent improvements in immunotherapy outcomes for patients with metastatic cutaneous melanoma. This difference has been thought to be partially related to genetic differences between these two types of melanomas. For example, mutations in the GNAQ or GNA11 genes are common in uveal but not in cutaneous melanoma [23–26]. Conversely, BRAF and NRAS are common in cutaneous melanoma but extremely rare in uveal melanoma [24–27]. These differences highlight the lack of similarity between

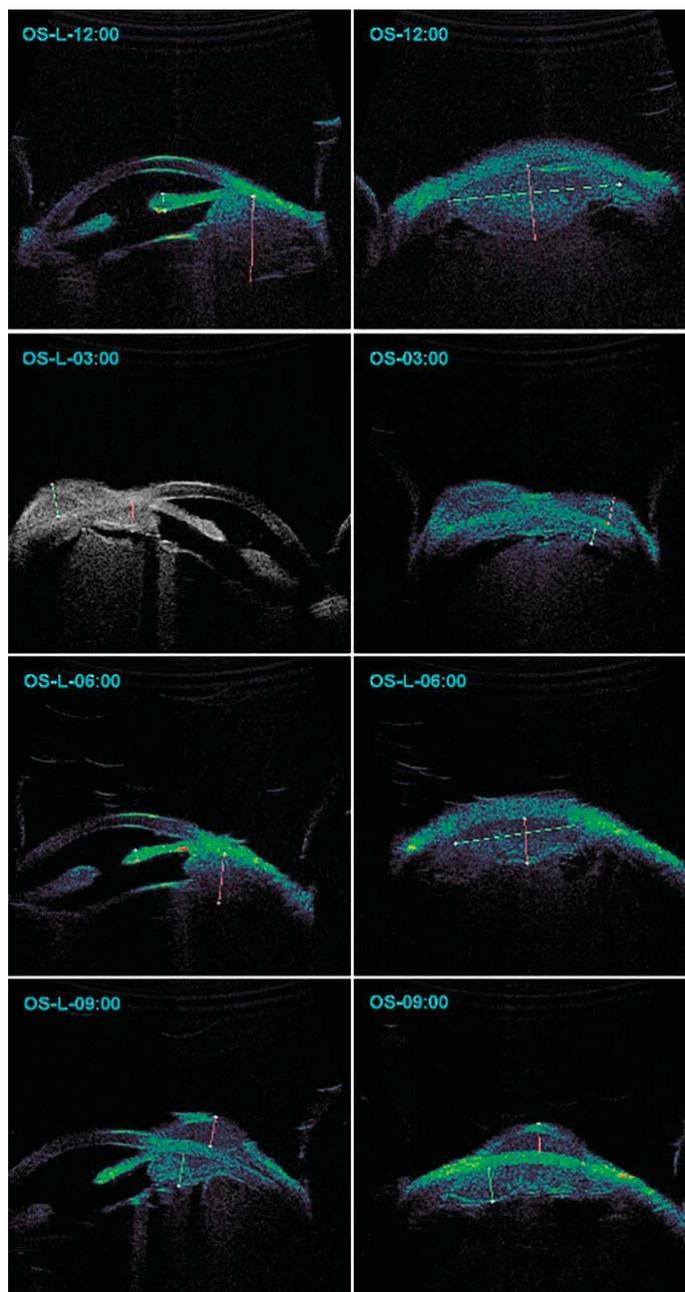


Fig. 3. A 35 MHz high-frequency ultrasound examination was performed in movie mode. Selected still images were recorded and collected at sequential clock hours (12:00, 3:00, 6:00 and 9:00). They reveal the tumor's anterior, ring configuration, multiple epibulbar extrascleral extensions as well as the tumors moderately to low internal reflectivity (inside and outside the eye)

Рис. 3. Высокочастотное ультразвуковое исследование с частотой 35 МГц было выполнено в режиме видеосъемки. Выбранные статические изображения были записаны и собраны в последовательные изображения на отдельных меридианах (12:00, 3:00, 6:00 и 9:00). Они выявляют переднюю кольцевую конфигурацию опухоли, множественные эпibuльбарные экстрасклеральные расширения, а также опухоли со средней или низкой внутренней отражательной способностью (внутри и снаружи глаза)

these two tumors as demonstrated by their different response to immunotherapy. In our case, the first ipsilateral and synchronous systemic metastases was found to respond to immunotherapy as it induced a dramatic, durable reduction of the metastatic intraocular tumor size as well as 3-years of local metastasis control. However,

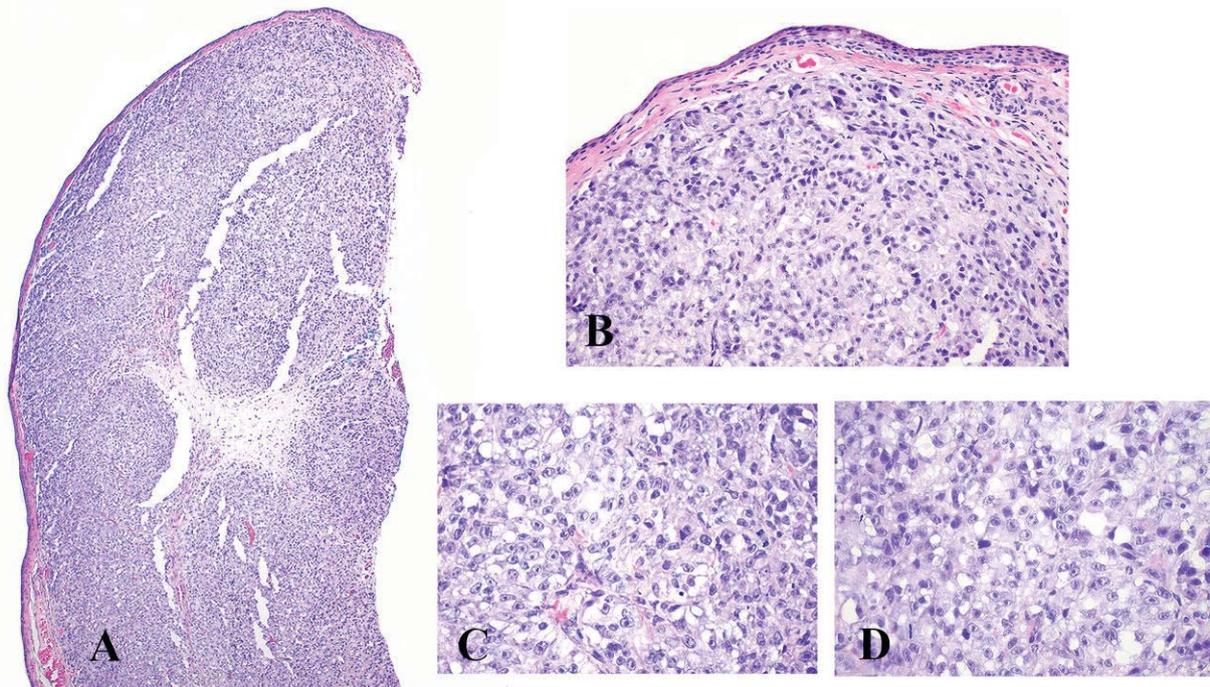


Fig. 4. Histopathologic evaluation of the temporal nodule shave biopsy was performed. A — low magnification image shows a nodule of malignant melanoma cells arranged in a sheet-like, confluent pattern (H&E; $\times 20$). B — a thin rim of conjunctival mucosa with mucocytes is seen overlying the tumor (H&E; $\times 40$). C — higher magnification shows tumor cells are round shaped with vesicular cytoplasm, hyperchromatic nuclei, and prominent nucleoli. D — numerous mitotic figures are seen throughout the tumor (H&E; $\times 40$)

Рис. 2. Проведена гистологическая оценка бритвенной биопсии височного узелка. А — изображение с малым увеличением показывает узелок клеток злокачественной меланомы, расположенных в виде листообразного, сливающегося паттерна (H&E; $\times 20$). В — над опухолью виден тонкий ободок слизистой оболочки конъюнктивы с мукоцитами (H&E; $\times 40$). С — большее увеличение показывает, что опухолевые клетки имеют округлую форму с везикулярной цитоплазмой, гиперхромными ядрами и выступающими ядрышками. D — по всей опухоли видны многочисленные митотические фигуры (H&E; $\times 40$)

it was not ultimately capable of preventing a second ipsilateral metastasis or preservation of life.

CONCLUSIONS

This case demonstrates the possibility of two metachronous choroidal melanoma metastases to the same eye. The primary choroidal melanoma exhibited excellent local control for all 10 years after ^{103}Pd plaque brachytherapy. The first intraocular metastasis was located separate from the primary melanoma. The second intraocular metastasis presented as an anterior uveal tumor with extra scleral extension. This case thus emphasizes the importance of both ophthalmic and systemic periodic surveys during long-term metastatic surveillance of uveal melanoma patients.

Литература/References

1. Finger P.T., Pavlick A.C. Intraocular melanoma. In: Devita V.T. Jr., Lawrence T.S., Rosenberg S.A., eds. Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles practice of oncology. 11th ed. Philadelphia: Wolters and Kluwer; 2019: 1899–909.
2. Shammas H.F., Watzke R.C. Bilateral choroidal melanomas. Arch. Ophthalmol. 1977; 95 (4): 617–23. doi:10.1001/archoph.1977.04450040083012
3. Sabates F.N., Yamashita T. Congenital melanosis oculi. Arch. Ophthalmol. 1967; 77 (6): 801–3. doi:10.1001/archoph.1967.00980020803018
4. Glaser T., Thomas A.S., Materin M.A. Successive uveal melanomas with different gene expression profiles in an eye with ocular melanocytosis. Ocular Oncology and Pathology. 2018; 4 (4): 236–9. doi:10.1159/000484937
5. Milman T., Hu D.N., McCormick S.A., et al. Expression of neurotrophin receptors by retinoinvasive uveal melanoma. Melanoma Res. 2012; 22 (2): 164–8. doi: 10.1097/CMR.0b013e32835175ec
6. Pavlick A.C., Finger P.T. Systemic evaluation and management of patients with metastatic uveal melanoma. In: Ryan's Retina. 6th edn. Elsevier, 2018: 2608–12.
7. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. Arch Ophthalmol. 2001; 119 (5): 670–6. doi: 10.1001/archoph.119.5.670
8. Freton A., Chin K.J., Raut R., et al. Initial PET/CT staging for choroidal melanoma: AJCC correlation and second nonocular primaries in 333 patients. Eur. J. Ophthalmol. 2012; 22 (2): 236–43. doi: 10.5301/ejo.5000049
9. Garg G., Finger P.T., Kivelä T.T., et al. Patients presenting with metastases: stage IV uveal melanoma, an international study. Br. J. Ophthalmol. 2021 Jan 15: bjophthalmol-2020-317949. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317949
10. Kivela T., Simpson E.R., Grossniklaus H.E., et al. Uveal melanoma. In: Amin M.B., Edge S.B., Greene F.L., et al., eds. AJCC cancer staging manual. 8th ed. New York: Springer; 2016: 805–13.
11. AJCC Ophthalmic Oncology Task Force. International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. JAMA Ophthalmol. 2015; 133 (4): 376–83. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.5395
12. Morkos M., Jain P., Pavlick A.C., Finger P.T. Ipsilateral metastatic choroidal melanoma responds to systemic immunotherapy. Eur. J. Ophthalmol. 2019; 30 (5): 69–73. doi:10.1177/1120672119839925
13. Condon R.A., Mullaney J. Multiple malignant melanoma of the uveal tract in one eye. Br. J. Ophthalmol. 1967; 51 (10): 707–11. doi:10.1136/bjo.51.10.707
14. Holck D.E., Dutton J.J., Pendergast S.D., Klintonworth G.K. Double choroidal malignant melanoma in an eye with apparent clinical regression. Surv. Ophthalmol. 1998; 42 (5): 441–8. doi:10.1016/s0039-6257(97)00136-7
15. Blumenthal E.Z., Pe'er J. Multifocal choroidal malignant melanoma: at least 3 melanomas in one eye. Arch. Ophthalmol. 1999; 117 (2): 255–8. doi:10.1001/archoph.117.2.255
16. Dithmar S., Völcker H.E., Grossniklaus H.E. Multifocal intraocular malignant melanoma. Ophthalmology. 1999; 106 (7): 1345–8. doi:10.1016/s0161-6420(99)00722-8
17. Prager A.J., Habib L.A., Busam K.J., Marr B.P. Two uveal melanomas in one eye: a choroidal nevus giving rise to a melanoma in an eye with a separate large choroidal melanoma. Ocular Oncology and Pathology. 2018; 4 (6): 355–8. doi:10.1159/000486682
18. Finger P.T., Kurli M. Laser photocoagulation for radiation retinopathy after ophthalmic plaque radiation therapy. Br. J. Ophthalmol. 2005; 89 (6): 730–8.

- doi: 10.1136/bjo.2004.052159
19. *Pelster M.S., Gruschkus S.K., Bassett R., et al.* Nivolumab and Ipilimumab in metastatic uveal melanoma: results from a Single-Arm Phase II Study. *J. Clin. Oncol.* 2021; 39 (6): 599–607. doi: 10.1200/JCO.20.00605
 20. *Maheshwari A., Finger P.T.* Regression patterns of choroidal melanoma: After palladium-103 (¹⁰³Pd) plaque brachytherapy. *Eur. J. Ophthalmol.* 2018; 28 (6): 722–30. doi: 10.1177/1120672118776146
 21. *Finger P., Maheshwari A., Malpani A., et al.* Doctor reported outcomes: Real-world data from a tertiary eye cancer center. *Indian Journal of Ophthalmology.* 2021; 69 (1): 135–9. doi:10.4103/ijo.ijo_257_20
 22. *Chang M.Y., McCannel T.A.* Local treatment failure after globe-conserving therapy for choroidal melanoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2013; 97: 804–11. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302490
 23. Ophthalmic Oncology Task Force. Local recurrence significantly increases the risk of metastatic uveal melanoma. *Ophthalmology.* 2016; 123 (1): 86–91. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.09.014
 24. *Schank T.E., Hassel J.C.* Immunotherapies for the treatment of uveal melanoma — history and future. *Cancers.* 2019; 11 (8): 1048. doi:10.3390/cancers11081048
 25. *Raamsdonk C.D.V., Bezrookove V., Green G., et al.* Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature.* 2008; 457 (7229): 599–602. doi:10.1038/nature07586
 26. *Van Raamsdonk C.D., Griewank K.G., Crosby M.B., et al.* Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *The New England Journal of Medicine.* 2010; 363 (23): 2191–9. doi:10.1056/NEJMoa1000584
 27. *Wong C.W., Fan Y.S., Chan T.L., et al.* BRAF and NRAS mutations are uncommon in melanomas arising in diverse internal organs. *J. Clin. Pathol.* 2005; 58 (6): 640–4. doi:10.1136/jcp.2004.022509

Author’s contribution: Paul T. Finger — carried out provided patient care, initiated the research project, wrote, and reviewed the manuscript; Claire T. Yin — collected the data and wrote the manuscript, Anna C. Pavlick — provided medical oncology care and critically reviewed the manuscript; Nada Farhat — provided pathology images and analysis as well as critical review of the manuscript.

Вклад авторов в работу: П.Т. Фингер — лечение пациента, идея и дизайн исследования, написание и редактирование статьи; К.Т. Йин — сбор данных, написание статьи; А.К. Павлик — оказание медицинской онкологической помощи, редактирование статьи; Н. Фархат — подготовка изображений и их анализ, редактирование статьи.

Originally received: 03.10.2021. Final revision: 16.10.2021. Accepted: 17.10.2021
Поступила: 03.10.2021. Переработана: 16.10.2021. Принята к печати: 17.10.2021

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS/ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

¹ *The New York Eye Cancer Center, 115 East 61st Street, New York, NY 10065, USA*

² *New York University Grossman School of Medicine, 550 First Avenue, New York, NY 10016, USA*

³ *New York Eye and Ear Infirmary of Mount Sinai, 310 E. 14th Street, New York, NY 10003, USA*

⁴ *Weill Cornell School of Medicine, 1300 York Avenue, New York, NY 10065, USA*

Paul T. Finger — MD, Director of Ocular Tumor Services, the New York Eye Cancer Center¹, Clinical Professor of Ophthalmology², and Adjunct Clinical Professor³, ORCID 0000-0002-8111-3896

Claire T. Yin — Medical Student¹

Nada Farhat — Assistant Professor of Pathology, Molecular and Cell-based Medicine³

Anna C. Pavlick — BSN, MSc, DO, MBA, Professor of Medicine, Division of Hematology & Medical Oncology⁴, ORCID 0000-0001-7088-0742

Contact information: Paul T. Finger,
 pfinger@eyecancer.com;
 Claire T. Yin,
 claire.yin1998@gmail.com;
 Anna C. Pavlick,
 acp9008@med.cornell.edu;
 Nada Farhat,
 nfarhat@nyee.edu.

¹ *Нью-Йоркский глазной онкологический центр, 115, 61-я Ист-стрит, Нью-Йорк, 10065, США*

² *Нью-Йоркский университет, Школа медицины им. Гроссмана, 550 1-ая Авеню, Нью-Йорк, 10016, США*

³ *Нью-Йоркская глазная и ушная клиника Маунт Синай, 310 Е, 14 улица, Нью-Йорк, 10003, США*

⁴ *Школа медицины Вейла Корнелла, 1300, Йорк Авеню, Нью-Йорк, 10065, США*

Поль Т. Фингер — д-р медицины, директор службы глазных опухолей¹, профессор отделения клинической офтальмологии², адъюнкт-профессор³, ORCID 0000-0002-8111-3896

Клэр Т. Йин — студент¹

Нада Фархат — ассистент, отделение патологии, молекулярной и клеточной медицины³

Анна К. Павлик — профессор медицины, отделение гематологии и медицинской онкологии⁴, ORCID 0000-0001-7088-0742

Для контактов: Поль Т.Фингер,
 pfinger@eyecancer.com;
 Клэр Т. Йин,
 claire.yin1998@gmail.com;
 Анна К. Павлик,
 acp9008@med.cornell.edu;
 Нада Фархат,
 nfarhat@nyee.edu.

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-128-132>



Клиническая ценность исследования оптической плотности макулярного пигмента

М.М. Бикбов, Э.Л. Усубов, Н.Б. Зайнуллина, Е.Н. Матюхина, И.П. Пономарев✉

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», ул. Пушкина, д. 90, Уфа, 450008, Россия

Плотность макулярного пигмента в центральной области сетчатки образована суммарной концентрацией лютеина, зеаксантина и мезозеаксантина. В норме среднее значение оптической плотности макулярного пигмента (ОПМП) может значительно варьировать, поскольку зависит от образа жизни человека, общего количества пигмента в организме, питания, пола, возраста, а также таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет, ожирение, гипертоническая болезнь. Выявлены различия в уровне ОПМП у населения разных стран, показано снижение его уровня при патологии сетчатки, катаракте, глаукоме, близорукости, макулодистрофиях, диабетическом макулярном отеке. Уровень макулярного пигмента может быть использован в качестве диагностического критерия при многих офтальмопатологиях, поэтому необходимо дальнейшее изучение этого показателя.

Ключевые слова: оптическая плотность макулярного пигмента; глаукома; катаракта; миопия; возрастная макулярная дегенерация сетчатки; диабетический макулярный отек

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Бикбов М.М., Усубов Э.Л., Зайнуллина Н.Б., Матюхина Е.Н., Пономарев И.П. Клиническая ценность исследования оптической плотности макулярного пигмента. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 128-32. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-128-132>

Determination of the optical density of macular pigment: clinical value

Mukharram M. Bikbov, Emin L. Usubov, Nelly B. Zaynullina, Ekaterina N. Matyukhina, Ildar P. Ponomarev✉

Ufa Eye Research Institute, 90, Pushkin St., Ufa, Bashkortostan, 450008, Russia
il-darin@mail.ru

The density of macular pigment in the central retina is the total concentration of lutein, zeaxanthin and meso-zeaxanthin. Normally, the average value of the optical density of macular pigment can vary significantly as it depends on the person's lifestyle, the total amount of pigment in the body, nutrition, gender, age, as well as concomitant diseases such as diabetes, obesity, arterial hypertension. Differences in the level of optical density of macular pigment between different countries were revealed and it was showed that this parameter drops in cases of retinal pathology, cataract, glaucoma, myopia, macular degeneration, or diabetic macular edema. The level of macular pigment may be considered as a significant diagnostic criterion in many ophthalmic pathologies, so any changes of this parameter require attentive consideration.

Keywords: macular pigment optical density; glaucoma; cataract; myopia; age-related macular degeneration; diabetic macular edema

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: Bikbov M.M., Usubov E.L., Zaynullina N.B., Matyukhina E.N., Ponomarev I.P. Determination of the optical density of macular pigment: clinical value. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 128-32 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-128-132>

К социально значимым заболеваниям глаз во всем мире относятся катаракта, глаукома, аномалии рефракции, возрастная макулярная дегенерация (ВМД) и диабетическая ретинопатия (ДР) [1]. В докладе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (октябрь 2019 г.) к 2020 г. прогнозировался рост частоты таких глазных заболеваний, как пресбиопия — 826 млн чел., ВМД (30–97 лет) — 196 млн; ДР — 146 млн; нарушения рефракции — 124 млн; катаракта — 65 млн; глаукома (40–80 лет) — 6,9 млн [2]. В то же время, по данным ВОЗ, 80 % всех нарушений зрения можно предотвратить или излечить, проводя раннюю диагностику [1].

Существенным этиологическим фактором слепоты и плохого зрения являются заболевания сетчатки, в том числе ВМД и диабетическая ангиоретинопатия. Заболеваемость поздними стадиями ВМД сетчатки, приводящей к инвалидности в старших возрастных группах, составляет в мире 15 и выше на 1000 человек [3]. Подобный уровень инвалидности на мировом уровне свидетельствует о недостаточной эффективности лечения [4].

Внедрение в клиническую практику неинвазивных методов исследования структур сетчатки и макулярной области у пациентов разных возрастов способствует более полной, ранней и своевременной диагностике офтальмопатологии, а также правильному профессиональному отбору лиц на различные работы.

Заболевания сетчатки в основном связаны с изменениями в макулярной зоне: толщины макулы, структуры слоев сетчатки, а также плотности макулярного пигмента (МПП), которую образуют суммарная концентрация лютеина, зеаксантина и мезозеаксантина в центральной области сетчатки [5, 6]. Основная локализация макулярного пигмента (МП) — волокна Генле, фовеола и внутренний ядерный слой, парафовеа [7–10].

Плотность мезозеаксантина в центральной области сетчатки значительно выше плотности лютеина и зеаксантина, тогда как на периферии ситуация обратная [11, 12]. В середине 1980-х гг. была определена химическая структура ретинальных каротиноидов (лютеин, зеаксантин). Установлено, что лютеин существует в качестве одного стереоизомера, его молекулярная формула — $C_{40}H_{56}O_2$, систематическое название — β , ϵ -каротин-3,3'-диол [5, 13–15].

Важными функциями МП центральной зоны сетчатки являются следующие: 1) поглощение света с длиной волны 430–490 нм (максимум поглощения — 465 нм), в результате чего уменьшаются хроматические зрительные aberrации; 2) экранирование; 3) выполнение антиоксидантной функции — защита макулы от свободных радикалов, перекисного окисления липидов и т. д. [16–20].

Лютеин и зеаксантин в основном поступают с пищей, тогда как мезозеаксантин не встречается в продуктах питания [21–23]. Согласно одной из гипотез, мезозеаксантин является продуктом конверсии лютеина и синтезируется исключительно в сетчатке глаза, что подтвердили опыты *in vitro* [8, 14]. У пациентов с ВМД после приема лютеинсодержащих препаратов наблюдается улучшение остроты зрения. У курящих людей выявлено снижение плотности МП более чем на 25 % по сравнению с некурящими [16, 24].

Клинические исследования доказывают, что оптическая плотность МП (ОПМП) в здоровой популяции зависит от образа жизни человека, питания, возраста, пола, расовой принадлежности. Однако ОПМП снижается не только с возрастом, но и вследствие заболеваний глаза: ВМД, первичной открытоугольной глаукомы, диабетического макулярного отека, а также при таких общесоматических заболеваниях,

как сахарный диабет, ожирение, гипертоническая болезнь и другие [6, 16, 25–30].

Исследования ОПМП проводятся во всем мире (США, Европе, Канаде, Азии и т. д.), доказывая причинно-следственную связь развития офтальмопатологии с изменением плотности МП. Поэтому определение ОПМП имеет большое клиническое значение для профилактики развития глазных заболеваний. В США при определении нетрудоспособности принимают во внимание концентрацию МП и показатели контрастной чувствительности, так как их снижение может отрицательно влиять на такие повседневные виды деятельности, как вождение, мобильность, распознавание лиц, скорость чтения [31–33].

По мнению ряда авторов, методика определения ОПМП является субъективной, зависящей от интеллекта пациента и его психофизиологических особенностей [24, 34]. Однако, по мнению большинства исследователей, методику определения ОПМП необходимо использовать в тех случаях, когда традиционные методики обследования не выявляют изменений в макулярной области, а также для мониторинга пациентов в диагностических и динамических исследованиях. Концентрация ОПМП отражает сохранность макулярной зоны, а именно состояние наружных слоев сетчатки, поэтому необходимо регулярное и объективное измерение ОПМП при патологии центрального отдела сетчатки.

Как правило, денситометрию (оценку ОПМП) осуществляют с помощью высокоточной цифровой фундус-камеры VISUCAM 500 (Carl Zeiss, Германия), денситометра Mrod MPS 1000 (Tinsley Precision Instruments, Великобритания), работающего на основе гетерохроматической фликкер-фотометрии. Основу методики гетерохроматической фликкер-фотометрии составляет обнаружение пациентом мерцания статического огонька-метки. С этой целью используется эффект слияния двух мелькающих вспышек при определенных пространственных, временных и яркостных соотношениях. Если частота вспышек низкая, то стимулы воспринимаются как две разные по яркости и цвету вспышки; если частота вспышек повышается, то происходит цветовая фузия, стимулы кажутся одного смешанного цвета [10–11, 25–27, 35–38].

Приведенные ниже результаты клинических исследований показывают, что в разных популяциях ОПМП имеет существенные различия. Так, у англичан и европейцев плотность пигмента в макулярной зоне в 2 раза выше, чем у американцев. Для здорового населения Великобритании (11–87 лет) значение ОПМП составило в среднем $0,40 \pm 0,165$ du (density units, условная единица плотности), Австралии (21–84 года) — $0,41 \pm 0,20$ du, при этом не выявлено достоверной связи с полом, курением и весом. Среди здоровых жителей США показатель плотности МП составил в среднем $0,21 \pm 0,13$ du [16]. У здоровых добровольцев в России (20–66 лет) средний показатель ОПМП варьировал от $0,30 \pm 0,12$ до $0,33 \pm 0,12$ du [35].

Установлено, что в центральной зоне сетчатки у людей смуглой расы содержание МП на 30 % больше, чем у светлоглазых. В частности, у здорового населения Китая (17–85 лет) уровень ОПМП составил $0,56 \pm 0,19$ du [36, 37].

Среди населения Южной Азии, Сингапура, Индии выявлены различия в уровне ОПМП у мужчин и женщин. Так, у мужчин здоровой популяции Южной Азии уровень ОПМП составил $0,47 \pm 0,13$ du, у женщин — $0,41 \pm 0,14$ du, у жителей Сингапура (21–68 лет) соответственно $0,61 \pm 0,21$ и $0,52 \pm 0,17$ du [39, 40]. Среди здорового населения Индии (20–60 лет) уровень ОПМП составил $0,64 \pm 0,23$ du, при этом определялась корреляция не только с полом, но и с возрастом: наиболее высокий уровень плотности пигмента наблю-

дался у мужчин в возрасте 40–49 лет и у женщин в возрасте 50–59 лет [41]. В популяции здоровых жителей Японии (22–48 лет) среднее значение ОПМП составило $0,625 \pm 0,036$ du у мужчин и $0,555 \pm 0,031$ du у женщин, при этом отсутствовали достоверные гендерные различия [42]. Следует отметить, что существует значительная вариабельность значений ОПМП в норме у представителей различных этнических групп: от 0,22 до 0,56 du, что значительно затрудняет интерпретацию его значений в плане оценки нормы или патологии. В то же время уровень содержания МП в глазу определяет предрасположенность каждого человека к определенным заболеваниям органа зрения.

Известно, что ВМД сетчатки относится к числу наиболее распространенных заболеваний у лиц старше 40 лет и представляет собой хронический дистрофический процесс в пигментном эпителии, хориокапиллярном слое, мембране Бруха. В экономически развитых странах ВМД является ведущей причиной необратимой потери центрального зрения. Плотность МП у здоровых людей с возрастом снижается [40], при этом у пациентов с ВМД уровень ОПМП еще ниже, чем в здоровой популяции, но данные о корреляции с возрастом на данный момент остаются противоречивыми [41, 43].

Другим не менее важным заболеванием сетчатки и сосудистой оболочки, приводящим к слепоте или необратимому снижению зрения у лиц трудоспособного возраста в экономически развитых странах, является ДР [44]. У пациентов с сахарным диабетом I типа и пролиферативными изменениями на глазном дне уровень ОПМП значительно ниже, чем у здоровых пациентов, что имеет диагностическое значение при определении прогрессирования заболевания [45]. Проявлением сахарного диабета II типа является поражение сетчатки в виде диабетического макулярного отека (ДМО), приводящего к снижению остроты зрения, изменениям сетчатки во внутреннем ядерном и внутреннем сетчатом слоях, снижению показателей ОПМП [11]. Проведенные исследования свидетельствуют о необходимости изучения показателей МП у пациентов с ВМД и сахарным диабетом как можно раньше с целью выявления диабетических изменений сетчатки, а также для определения лиц с высокой степенью риска развития ВМД при отсутствии клинических проявлений болезни [26, 46].

Установлено снижение уровня ОПМП у пациентов с прогрессирующей глаукомой, у которых, по данным оптической томографии, определялось снижение толщины комплекса ганглиозных клеток в макуле, перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки и экскавации диска зрительного нерва. Данный факт связывают с постоянным хроническим окислительным стрессом, который при прогрессировании глаукомы истощает уровень МП вплоть до критических значений [29, 30, 34].

Значения ОПМП уменьшаются также при осевой миопии, особенно при прогрессирующем течении заболевания [35]. В работе N. Tong и соавт. [47] определена обратная корреляция между плотностью МП и степенью миопии при длине передне-задней оси (ПЗО) глаза более 26,0 мм. При миопии различной степени у повторно беременных выявлено достоверное снижение данного показателя к III триместру [38].

Традиционно считается, что при увеличении ПЗО за счет растяжения оболочек глазного яблока происходит истончение хориоидеи, выполняющей трофическую функцию по отношению к ретинальному пигментному эпителию и фоторецепторам, в результате чего данные структуры подвергаются дистрофическим изменениям. В то же время значимой корреляции между показателем ОПМП и толщиной хориоидеи не выявлено [35, 48].

Исследования уровня ОПМП в трех различных группах пациентов от 30 до 70 лет с катарактой до и после операции показали, что в среднем значение ОПМП до операции составило $0,511 \pm 0,192$ du, при этом прослеживалась обратная связь между плотностью катаракты и уровнем МП. Существенное снижение уровня ОПМП выявлено в группе пациентов старше 50 лет после операции факэмульсификации (ФЭК) [3, 49]. В аналогичных исследованиях выявлено, что уровни ОПМП снижаются более чем на 10 % каждые 10 лет после ФЭК [31, 50]. Многими учеными предлагается определять показатель ОПМП в качестве скрининга в раннем послеоперационном периоде после ФЭК, так как обнаружено, что уменьшающийся уровень ОПМП коррелирует со снижением контрастной чувствительности и скорректированной остроты зрения вдаль и вблизи [49, 51–53]. В работе T. Verdina и соавт. [54] выявлено, что через месяц после фемтосекундной лазерной хирургии катаракты толщина МП пациентов не изменилась, при этом после стандартной бимануальной ФЭК показатель плотности МП снизился, а толщина центральной области макулы увеличилась. Согласно данному исследованию, безопасной для пациентов оказалась методика фемтосекундной лазерной хирургии катаракты [50, 54].

Таким образом, высокая распространенность заболеваний глаз, таких как катаракта, глаукома, близорукость, ВМД, ДР, обуславливает необходимость исследований, направленных на их профилактику, включая изучение уровня ОПМП и его диагностической значимости.

ВЫВОДЫ

1. Показатель ОПМП является индивидуальным и зависит от многих факторов: расовой и национальной принадлежности, возраста, пола, образа жизни, питания, сопутствующей соматической патологии.

2. Уровень ОПМП является четким прогностическим маркером — данный показатель снижается при заболеваниях сетчатки, патологии хрусталика, нарушениях дренажной функции глаза, а также после различных хирургических вмешательств.

3. Плотность МП является надежным ранним критерием изменений в макулярной зоне при динамическом наблюдении различной офтальмопатологии.

Литература/References

1. Bikhov M., Zainullin R., Gilmanshin T., et al. Prevalence and associated factors of age-related macular degeneration in a Russian Population: The Ural Eye and Medical Study. *Am. Journal of Ophthalmology*. 2020; 210: 146–57. doi: 10.1016/j.ajo.2019.10.004
2. World report on vision World Health Organization. 2019. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/documents/publications/world-vision-report-accessible.pdf>.
3. Komar B., Georgia Rauscher F., Wiedemann R., Dawczynski J. Macular Pigment Optical Density Measurements by One-Wavelength Reflection Photometry—Influence of Cataract Surgery on the Measurement Results. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2014; 252 (11): 1717–27. doi: 10.1007/s00417-014-2627-1
4. Бадимова А.В. Особенности эпидемиологии заболеваемости и инвалидности в связи с болезнями органов зрения в России и за рубежом. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2020; 8 (2): 261–8. [Badimova A.V. Epidemiological features of eye disorders morbidity and disability in russia and abroad. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium)*. 2020; 8 (2): 261–8 (in Russian)]. doi:10.23888/HMJ202082261-268
5. Wald G. Human vision and the spectrum. *Science*. 1945; 101: 653–8. doi: 10.1126/science.101.2635.653
6. Bressler N.M., Bressler S.B., Childs A.L. Surgery for hemorrhagic choroidalneovascular lesions of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2004; 111 (11): 1993–2006. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.07.023
7. Бикбов М.М., Фаизрахманов Р.Р. Влияние антивазопролиферативной терапии на морфофункциональные особенности классической хориоидальной неоваскуляризации у пациентов с возрастной макулярной

- дегенерацией. Вестник Российской военной-медицинской академии. 2016; 2 (54): 111–5. [Bikbov M.M., Fayzrahmanov R.R. Influence of antiangioproliferative therapy on morphological and functional features classic choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii. 2016; 2 (54): 111–5 (in Russian)].
8. Bone R.A., Landrum J.T., Friedes L.M., et al. Distribution of lutein and zeaxanthin stereoisomers in the human retina. *Exp Eye Res.* 1997; 64 (2): 211–8. doi: 10.1006/exer.1996.0210
 9. Trieschmann M., van Kuijk F.J., Alexander R., et al. Macular pigment in the human retina: histological evaluation of localization and distribution. *Eye (Lond).* 2008; 22 (1): 132–7. doi: 10.1038/sj.eye.6702780
 10. Snodderly D.M., Brown P.K., Delori F.C., Aurian J.D. The macular pigment. I. Absorbance spectra, localization, and discrimination from other yellow pigments in primate retinas. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 1984; 25 (6): 660–73.
 11. Воробьева И.В., Деметьева А.А., Дзгбуадзе А. К вопросу о состоянии сетчатки при сочетанной патологии глазного дна под влиянием антиоксидантов, ангиопротекторов, витаминов. РМЖ «Клиническая Офтальмология». 2020; 2: 104–9. [Vorob'eva I.V., Dement'eva A.A., Dzebuadze A. The effects of antioxidants, angioprotective agents, and vitamins on retina in complex retinal diseases. *RMZh "Klinicheskaja Oftal'mologija"*. 2020; 2: 104–9 (in Russian)]. doi: 10.32364/2311-7729-2020-2-104-109
 12. Landrum J.T., Bone R.A., Moore L.L., Gomez C.M. Analysis of zeaxanthin distribution within individual human retinas. *Methods Enzymol.* 1999; 299: 457–67. doi: 10.1016/S0076-6879(99)99043-2.
 13. Bone R.A., Landrum J.T., Fernandez L., Tarsis S.L. Analysis of the Macular Pigment by HPLC: Retinal Distribution and Age Study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1988; 29: 843–9.
 14. Bone R.A., Landrum J.T., Hime G.W., Cains A., Zamor J. Stereochemistry of the human macular carotenoids. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1993; 34: 2033–40.
 15. Bone R.A., Landrum J.T., Tarsis S.L. Preliminary identification of the human macular pigment. *Vision Res.* 1985; 25: 1531–5. doi: 10.1016/0042-6989(85)90123-3
 16. Зак П.П., Бухтияров И.В., Прокофьев А.Б. и др. Разработка рефлектометрического измерительного комплекса для оценки оптической плотности макулярных пигментов и концентрации фототоксических соединений в сетчатке глаза. Медицина труда и промышленная экология. 2009; 7: 31–6. [Zak P.P., Bukhtiyarov I.V., Prokofev A.B., et al. Specification of reflectometric measurement complex to evaluate optic density of macular pigments and concentration of phototoxic chemicals in retina. *Meditina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2009; 7: 31–6 (in Russian)].
 17. Chucair A.J., Rotstein N.P., Sangiovanni J.P., et al. Lutein and zeaxanthin protect photoreceptors from apoptosis induced by oxidative stress: relation with docosahexaenoic acid. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007; 48 (11): 5168–77. doi: 10.1167/iovs.07-0037
 18. Bone R.A., Landrum J.T., Cains A. Optical density spectra of the macular pigment in vivo and in vitro. *Vision Res.* 1992; 32 (1): 105–10. doi: 10.1016/0042-6989(92)90118-3
 19. Beatty S., Koh H.H., Phil M., Henson D., Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol.* 2000; 45: 115–34. doi: 10.1016/S0039-6257(00)00140-5
 20. Bone R.A., Landrum J.T. Macular pigment in Henle fiber membranes a model for Haidinger's brushes. *Vision Res.* 1984; 24: 103–8. doi: 10.1016/0042-6989(84)90094-4
 21. Stahl W. Macular carotenoids: lutein and zeaxanthin. *Dev. Ophthalmol.* 2005; 38: 70–88. doi: 10.1159/000082768
 22. Nolan J.M., Meagher K., Kashani S., Beatty S. What is meso-zeaxanthin, and where does it come from? *Eye (Lond).* 2013; 27 (8): 899–905. doi: 10.1038/eye.2013.98
 23. Müller H. [Daily intake of carotenoids (carotenes and xanthophylls) from total diet and the carotenoid content of selected vegetables and fruit]. *Z. Ernährungswiss.* 1996; 35 (1): 45–50 [in German]. doi: 10.1007/BF01612027
 24. Papis A., Toulitou E., Augustin A.J. Macular pigment optical density in a Central European population. *Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging Retina.* 2013; 44 (3): 260–7. doi: 10.3928/23258160-20130503-09
 25. Werner J.S., Donnelly S.K., Kliegl R. Aging and human macular pigment density: Appended with translations from the work of Max Schultze and Ewald Hering. *Vision Res.* 1987; 27 (2): 257–68. doi: 10.1016/0042-6989(87)90188-x
 26. Бикбов М.М., Зайнуллин Р.М., Файзрахманов Р.Р. Изменение оптической плотности макулярного пигмента как показатель формирования диабетического макулярного отека. Современные технологии в медицине. 2015; 7 (3): 73–6. [Bikbov M.M., Zainullin R.M., Fayzrahmanov R.R. Macular pigment optical density alteration as an indicator of diabetic macular edema development. *Sovremennye tekhnologii v medicine*. 2015; 7 (3): 73–6 (in Russian)].
 27. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Зайнуллин Р.М., Каланов М.Р., Зайнетдинов А.Ф. Особенности динамики состояния макулярного пигмента и светочувствительности центральной зоны сетчатки на фоне витреоретинальной хирургии при диабетическом макулярном отеке. Офтальмохирургия. 2018; 1: 26–30. [Bikbov M.M., Fayzrahmanov R.R., Zainullin R.M., Kalanov M.R., Zaynetdinov A.F. Features in dynamics of macular pigment status and central retinal sensitivity in vitreoretinal surgery for diabetic macular edema. *Fyodorov Journal of Ophthalmology*. 2018; (1): 26–30 (in Russian)]. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2018-1-26-30>
 28. Зыкова А.В., Юшкова И.С., Рзаев В.М., Эскина Э.Н. Возможности ранней диагностики и динамического наблюдения течения возрастной макулярной дегенерации. Вестник офтальмологии. 2014; 3: 60–6. [Zykova A.V., Jushkova I.S., Rzaev V.M., Eskina Je.N. Possibilities for early diagnosis and monitoring of age-related macular degeneration. *Vestnik oftal'mologii*. 2014; 3: 60–6 (in Russian)].
 29. Эскина Э.Н., Зыкова А.В. Ранние критерии риска развития глаукомы у пациентов с близорукостью. Офтальмология. 2014; 11 (2): 59–63. [Eskina E.N., Zykova A.V. Early glaucoma risk factors in myopia. *Ophthalmology in Russia*. 2014; 11 (2): 59–63 (in Russian)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2014-2-59-63>
 30. Igras E., Loughman J., Ratzlaff M., et al. Evidence of lower macular pigment optical density in chronic open angle glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2013; 97 (8): 994–8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-30315
 31. Dennison J., Beatty S., O'Regan G., et al. Impact of macular pigment on visual performance. *Actual. Optometry.* 2013; 2: 28–33.
 32. Nolan J.M., Loughman J., Akkali M.C., et al. The impact of macular pigment augmentation on visual performance in normal subjects: COMPASS. *Vision Research.* 2011; 51 (5): 459–69. doi: 10.1016/j.visres.2010.12.016
 33. Loughman J., Davison P.A., Nolan J.M. Macular pigment and its contribution to visual performance and experience. *Optometry.* 2010; 3 (2): 74–90.
 34. Siah, W.F.; Loughman, J.; O'Brien C. Lower macular pigment optical Density in foveal-involved glaucoma. *Ophthalmology.* 2015; 122 (10): 2029–37. doi: 10.1016/j.optha.2015.06.028
 35. Эскина Э.Н., Егоров Е.А., Белогурова А.В., Гветадзе А.А., Степанова М.А. Роль измерения оптической плотности макулярного пигмента в диагностике глазных заболеваний. РМЖ «Клиническая Офтальмология». 2016; 4: 197–200. [Eskina E.N., Egorov E.A., Belogurova A.V., Gvetadze A.A., Stepanova M.A. The role of the macular pigment optical density measurement in the diagnosis of eye diseases. *RMZh "Klinicheskaja Oftal'mologija"*. 2016; 4: 197–200 (in Russian)].
 36. Yu J., Johnson E.J., Shang F., et al. Measurement of macular pigment optical density in a healthy Chinese population sample. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53 (4): 2106–11. doi: 10.1167/iovs.11-8518
 37. Abell R.G., Hewitt A.W., Andric M., et al. The use of heterochromatic flicker photometry to determine macular pigment optical density in a healthy Australian population. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2014; 252 (3): 417–21. doi: 10.1007/s00417-013-2554-6
 38. Хомякова Е.Н., Сергушев С.Г., Рябцева А.А., Андрияхина О.М. Определение оптической плотности макулярного пигмента у повторно беременных. Альманах клинической медицины. 2013; 29: 14–22. [Khomjakova E.N., Sergushev S.G., Ryabceva A.A., Andryukhina O.M. Detection of optical density of the macular pigment in secondary gestation. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2013; 29: 14–22 (in Russian)].
 39. Neelam K., Ho H., Yip C.C., Li W., Eong Kah-Guan Au. The spatial profile of macular pigment in subjects from a Singapore Chinese population. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55 (4): 2376–83. doi: 10.1167/iovs.13-13470
 40. Howells O., Eperjesi F., Bartlett H. Macular pigment optical density in young adults of South Asian origin. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (4): 2711–9. doi: 10.1167/iovs.12-10957
 41. Raman R., Rajan R., Biswas S., Vaitheeswaran K., Sharma T. Macular pigment optical density in a South Indian population. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (11): 7910–6. doi: 10.1167/iovs.11-7636
 42. Nagai N., Asato T., Minami S., et al. Correlation between macular pigment optical density and neural thickness and volume of the retina. *Nutrients.* 2020; 12 (4): 888. doi: 10.3390/nu12040888
 43. Ren X.T., Gu H., Han X., et al. Measurement of macular pigment optical density among healthy Chinese people and patients with early-stage age-related macular degeneration. *Int. J. Ophthalmol.* 2015; 8 (6): 1190–5. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.06.20
 44. Bikbov M., Gilmanshin T., Zainullin R., et al. Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy in a Russian Population. The Ural eye and medical study. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2021 Dec 3; 14: 4723–34. doi: 10.2147/DMSO.S340211.
 45. Cennamo G., Lanni V., Abbate R., et al. The relationship between macular pigment and vessel density in patients with type 1 diabetes mellitus. *Ophthalmic. Res.* 2019; 61 (1): 19–25. doi: 10.1159/000492897
 46. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Зайнуллин Р.М. Структурно-функциональный анализ центральной зоны сетчатки у пациентов с диабетическим макулярным отеком. Сахарный диабет. 2015; 18 (4): 99–104. [Bikbov M.M., Fayzrahmanov R.R., Yarmuhametova A.L., Zainullin R.M. Analysis of the central zone of the retina in patients with diabetic

- macular edema. *Diabetes mellitus*. 2015; 18 (4): 99–104 (in Russian)]. <https://doi.org/10.14341/DM7126>
47. *Tong N., Zhang W., Zhang Z., et al.* Inverse relationship between macular pigment optical density and axial length in Chinese subjects with myopia. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013; 251 (6): 1495–500. doi: 10.1007/s00417-012-2225-z
 48. *Czepita M., Karczewicz D., Safranow K., Czepita D.* Macular pigment optical density and ocular pulse amplitude in subjects with different axial lengths and refractive errors. *Med. Sci. Monit.* 2015; 21: 1716–20. doi: 10.12659/MSM.893225
 49. *Demirel S., Bilici S., Batoglu F., Ozmert E.* The effect of age and cataract surgery on macular pigment optic density: a cross-sectional, comparative study. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2014; 252 (2): 213–8. doi: 10.1007/s00417-013-2424-2
 50. *Obana A., Gohto Y., Tanito M., et al.* Effect of age and other factors on macular pigment optical density measured with resonance Raman spectroscopy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2014; 252 (8): 1221–8. doi: 10.1007/s00417-014-2574-x
 51. *Sasamoto Y., Gomi F., Sawa M., et al.* Effect of cataract in evaluation of macular pigment optical density by autofluorescence spectrometry. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (2): 927–32. doi: 10.1167/iovs.10-5664
 52. *Obana A., Gohto Y., Sasano H., et al.* Grade of cataract and its influence on measurement of macular pigment optical density using autofluorescence imaging. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018; 59 (7): 3011–19. doi: 10.1167/iovs.17-23699
 53. *Лаврик Н.С., Мусса М., Гуржий Ю.М.* Исследование связи показателя оптической плотности макулярного пигмента с функциональными показателями глаз после операции ФЭК. *Офтальмология. Восточная Европа*. 2014; 4 (23): 76–81. [*Lavrik N.S., Moussa M., Gurgy Ju. M.* Research of the relationship between the values of macular pigment optical density index and visuals performance after phacoemulsification. *Oftal'mologija. Vostochnaja Evropa*. 2014; 4 (23): 76–81 (in Russian)].
 54. *Verdina T., Date P., Benatti C., et al.* Evaluation of macular pigment optical density following femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Clinical Ophthalmology*. 2019; 13: 821–8. doi: 10.2147/OPTH.S196061

Вклад авторов в работу: И.П. Пономарев, Е.Н. Матюхина — разработка концепции и дизайна обзора, сбор данных литературы и их интерпретация; Н.Б. Зайнуллина, Э.Л. Усубов, М.М. Бикбов — написание и финальная подготовка статьи к публикации.

Author's contribution: I.P. Ponomarev, E.N. Matyukhina — concept and design of the review, literature data collection and interpretation; N.B. Zaynullina, E.L. Usubov, M.M. Bikbov — writing and final preparation of the article for publication.

Поступила: 18.09.2020. Переработана: 02.02.2021. Принята к печати: 04.02.2021
Originally received: 18.09.2020. Final revision: 02.02.2021. Accepted: 04.02.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан», ул. Пушкина, д. 90, 450008, Уфа, Россия
Мухаррам Мухтарамович Бикбов — д-р мед. наук, профессор, директор

Эмин Логман оглы Усубов — канд. мед. наук, заведующий отделением хирургии роговицы и хрусталика

Нелли Булатовна Зайнуллина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургии роговицы и хрусталика

Екатерина Николаевна Матюхина — врач-офтальмолог взрослого консультативно-поликлинического отделения

Ильдар Петрович Пономарев — врач-офтальмолог 1-го микрохирургического отделения

Для контактов: Ильдар Петрович Пономарев,
 il-darin@mail.ru

Ufa Eye Research Institute, 90, Pushkin St., Ufa, Bashkortostan, 450008, Russia

Mukharram M. Bikbov — Dr. of Med. Sci, professor, director
Emin L. Usubov — Cand. of Med. Sci., head of corneal and lens surgery unit
Nelly B. Zaynullina — Cand. of Med. Sci., senior researcher of the department of corneal and lens surgery

Ekaterina N. Matyukhina — ophthalmologist of the adult consultative polyclinic department

Ildar P. Ponomarev — ophthalmologist of the #1 microsurgery department

Contact information: Ildar P. Ponomarev,
 il-darin@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-133-139>



Хирургия катаракты у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией: вопросы и противоречия

Е.И. Дмитриева¹, А.Ж. Фурсова^{1, 2} ✉, И.Ф. Никулич^{1, 2}, Т.Ю. Ким¹, Ю.А. Гамза^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

² ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

Проблема хирургического лечения катаракты у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) является актуальной в связи с высокой распространенностью коморбидного течения этих заболеваний. Вопросы эффективности выполнения факоэмульсификации катаракты (ФЭК) у лиц с ВМД, ее влияния на течение ВМД, характеристики зрительных функций, качества жизни пациентов продолжают оставаться дискуссионными. Изучение факторов риска развития хориоидальной неоваскуляризации, влияния особенностей хирургического лечения, а также количества инъекций на частоту интраоперационных осложнений представляется достаточно актуальным для понимания возможных механизмов прогрессирования ВМД после ФЭК. Оно поможет разработке мероприятий по предупреждению реактивации патологического процесса, улучшению зрительных функций и качества жизни пациентов после оперативного лечения катаракты. Спектр противопоказаний для выполнения ФЭК у пациентов с неоваскулярной ВМД (нВМД) достаточно узкий, а продолжение анти-VEGF терапии останавливает активную экссудацию и увеличивает остроту зрения у пациентов с нВМД. Сохранение функциональных показателей, улучшение периферического зрения, контрастной чувствительности, улучшение качества визуализации при оптической когерентной томографии дают значимые преимущества как для зрения пациента, так и для контроля заболевания и повышения точности его мониторинга.

Ключевые слова: катаракта; возрастная макулярная дегенерация; факоэмульсификация; оптическая когерентная томография; хориоидальная неоваскуляризация

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Дмитриева Е.И., Фурсова А.Ж., Никулич И.Ф., Ким Т.Ю., Гамза Ю.А. Хирургия катаракты у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией: вопросы и противоречия. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 133-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-133-139>

Cataract surgery in patients with age-related macular degeneration: questions and controversies

Elena I. Dmitrieva¹, Anzhella Zh. Fursova^{1, 2} ✉, Ida F. Nikulich^{1, 2}, Tatyana J. Kim¹, Julia A. Gamza^{1, 2}

¹ Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

² Novosibirsk State Regional Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia
anzhellafursova@yandex.ru

The issue of surgical treatment of cataracts in patients with age-related macular degeneration (AMD) is important due to a high incidence of the comorbid course of the two diseases. The effectiveness of phacoemulsification of cataract (FEC) in patients with AMD, its influence on the course of AMD, the characteristics of visual functions, and the quality of life of these patients are still controversial. The study of risk factors for the development of choroidal neovascularization, the influence of the characteristics of surgical treatment and the number

of injections on the incidence of intraoperative complications seems to be quite relevant for understanding the possible mechanisms of AMD progression after FEC. This study is instrumental in the development of measures preventing the reactivation of the pathological process, improving visual functions and the quality of life of patients after surgical treatment of cataracts. The range of contraindications for FEC in patients with neovascular AMD is rather limited, and continuation of anti-VEGF therapy stops active exudation and increases visual acuity in patients with neovascular AMD. Maintaining functional parameters, improving peripheral vision, contrast sensitivity, improving the quality of OCT imaging provides both significant benefits for the patient and boosts the control of the disease, increasing the accuracy of monitoring.

Keywords: cataract; age-related macular degeneration; phacoemulsification; optical coherence tomography; choroidal neovascularization

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: Dmitrieva E.I., Fursova A.Zh., Nikulich I.F., Kim T.J., Gamza Yu.A. Cataract surgery in patients with age-related macular degeneration: questions and controversies. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 133-9 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-133-139>

Катаракта и возрастная макулярная дегенерация (ВМД) являются основными причинами слепоты и слабовидения у пожилых людей [1]. Операция по удалению катаракты — единственное экономически эффективное и наиболее часто выполняемое во всем мире хирургическое вмешательство для повышения зрительных функций и улучшения качества жизни. Возможности современной ультразвуковой факоэмульсификации катаракты (ФЭК), позволяющие малотравматично удалить хрусталик любой степени плотности у пациентов, в том числе с сопутствующими офтальмологическими заболеваниями, высокие функциональные результаты, способствовали значительному увеличению количества таких операций во всем мире [2]. ВМД является установленным фактором риска плохого зрительного исхода после оперативного лечения катаракты. Несмотря на то, что антиангиогенная терапия произвела революцию в лечении неоваскулярной ВМД (нВМД), высокая стоимость и хроническое течение заболевания являются тяжелым экономическим и социальным бременем. Более того, не существует эффективного лечения атрофической формы ВМД. В связи с этим хирургия катаракты у пациентов с ВМД продолжает оставаться предметом дискуссии, учитывая необходимость повышения зрения за счет восстановления прозрачности оптических сред и возможность повышенного риска прогрессирования макулярной дегенерации. Детальное изучение данного вопроса представляется достаточно актуальным для понимания возможных механизмов развития ВМД и разработки мероприятий, способствующих ее предупреждению.

Риск развития и прогрессия ВМД. Изучению взаимосвязи хирургии катаракты и ВМД посвящено большое количество исследований, результаты которых весьма противоречивы. В 1989 г. I. Liu и соавт. [3] при наблюдении за 3087 пациентами показали увеличение риска развития хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) в 4,6 раза при отсутствии имплантации интраокулярной линзы (ИОЛ), S. Cugati и соавт. [4] констатировали увеличение риска развития в 3,4 раза, A. Pollack и соавт. [5] показали увеличение частоты развития нВМД в 19,1 % оперированных глаз против 4,3 %. J. Wang и соавт. [6], сравнивая парные глаза, доказали, что экстракция катаракты (ЭК) не повлияла на развитие ВМД, в то время как наличие друз было наиболее важным фактором риска ее прогрессии. E. Freeman и соавт. [7], объединив результаты трех популяционных исследований, показали высокий риск развития ВМД после хирургии катаракты, подтвержденный 10-летним исследованием Blue Mountain Eye, определившим более высокий риск развития как нВМД, так и географической атрофии [8]. F. Ferris и соавт. [9] показали, что при наличии друз риск развития поздней ВМД достигает 50 % через 5 лет.

Факторы риска и их роль в прогрессии ВМД. Существует несколько предполагаемых механизмов повышения риска развития ВМД после оперативного лечения катаракты. Немаловажной является роль генетического фактора. Так, J. Но и соавт. [10] сообщили об увеличении вероятности развития нВМД в 2–3 раза через 5 лет после экстракции катаракты в южнокорейской популяции по сравнению с неоперированными пациентами, что может быть связано с различным генетическим полиморфизмом ВМД у азиатов и европейцев. С. Cheng и соавт. [11] обнаружили более высокий риск развития всех типов ВМД для гомозиготных носителей CFH Y402H. I. Kaiserman и соавт. [12] полагают, что физиологические или генетические факторы, способствующие нарушению прозрачности хрусталика, являются одновременно причиной развития дегенерации макулы. Большое значение придается роли патологического воздействия инфракрасного света на структуры сетчатки, что получило подтверждение в работах I. Liu и соавт. [3], связавших увеличение послеоперационного риска развития ВМД с повреждением сетчатки продуктами перекисного окисления, свободными радикалами, образовавшимися в результате светового воздействия. Нативный хрусталик способен более эффективно обеспечивать защиту от коротковолнового излучения по сравнению с ИОЛ. Световая токсичность дополняется увеличением светового воздействия на сетчатку во время операции [13]. Так, M.A. Mainster [14] констатировал усиление пигментации сетчатки и депигментации ретинального пигментного эпителия (РПЭ) при длительном течении операции. Сама операция по удалению катаракты может напрямую влиять на прогрессирование ранней ВМД из-за светового повреждения сетчатки, вызванного операционным микроскопом [15], механическим повреждением или изменением внутриглазного давления (ВГД), вызывающими травму сетчатки и/или сосудистой оболочки глаза, особенно при наличии признаков ранней ВМД, когда мембрана Бруха изменена [13–15], что облегчает развитие неоваскуляризации сетчатки. Третьим возможным фактором, индуцированным хирургией катаракты, является внутриглазное воспаление. Одним из провокационных факторов, усугубляющих течение данного патологического процесса, является изменение содержания воспалительных цитокинов во влаге передней камеры и в слезной жидкости после ФЭК, с которым связывают возникновение ишемии сетчатки и развитие макулярного отека. Показана роль острого или хронического послеоперационного воспаления в нарушении гематоретинального барьера, увеличения сосудистой проницаемости, активации факторов системы комплемента, индукции макрофагов и провоспалительных гемокинов, действующих как дополнительный ангиогенный

стимул, ведущий к увеличению толщины сетчатки и развитию макулярногo отека [16–18].

Влияние ФЭК на параметры оптической когерентной томографии (ОКТ) и их колебания в послеоперационном периоде. Возможная триггерная роль оперативного лечения на изменение сетчатки и хориоидеи широко дискутируется. Исследования С. Lobo и соавт. [19] продемонстрировали локальный ликедж флуоресцеина из сетчатки в стекловидное тело в результате нарушения гематоретинального барьера, сопровождающегося увеличением центральной толщины сетчатки (ЦТС). В работе Т. Yilmaz и соавт. [20] показано увеличение ЦТС и хориоидеи при отсутствии кистозного макулярногo отека в группе пациентов с неосложненной ФЭК с полным регрессом через 6 мес. Авторы предположили роль воспалительного процесса как возможного триггера развития поздней ВМД. Y. Noda и соавт. [21] обнаружили статистически значимое увеличение толщины субфовеальной хориоидеи в первый месяц после операции и его сохранение до 6 мес. Показано статистически значимое увеличение толщины хориоидеи (ТХ) и ЦТС с первого дня, которая не регрессировала до предоперационных значений в течение 3 мес наблюдения [22]. Н. Ohnogi и соавт. [23] отметили статистически значимое увеличение ТХ субфовеально и в нижних перифовеолярных отделах. М. Falcao и соавт. [24] отметили незначительное увеличение перипапиллярной и субфовеальной ТХ при контрольном наблюдении через месяц после операции. В то же время Y. Liu и соавт. [3] не отметили развития ВМД ни у одного пациента за 12 мес наблюдения, но толщина субфовеальной хориоидеи продолжала увеличиваться. Авторы связывают этот феномен со значительным снижением ВГД, ими получена отрицательная корреляция между уровнем ВГД и ТХ. Влияние мощности и количественных показателей средней энергии ультразвука во время ФЭК и ее длительность не вызывают сомнений, но использование местных противовоспалительных препаратов в рутинной клинической практике для подавления воспаления не позволяет точно оценить влияние операции на динамику этих показателей [25]. Тем не менее по данным ОКТ диагностировано увеличение ЦТС в макулярной области у 41 % оперированных больных с катарактой, что расценивается как субклиническая стадия макулярногo отека. Утолщение сетчатки в макулярной зоне даже на 10 мкм приводит к снижению контрастной чувствительности, что может стать препятствием для получения полноценных функциональных результатов [20].

Показано усиление риска развития макулярногo отека с увеличением числа интраоперационных осложнений: травмы радужной оболочки, разрыва задней капсулы хрусталика (РЗК), потери стекловидного тела или дислокации хрусталика [26]. Z. Nagy и соавт. [27] сообщили о снижении риска развития отека при фемтосекундном лазерном сопровождении ФЭК за счет уменьшения манипуляций на переднем сегменте и, как следствие, выброса простагландинов. Нельзя исключить неправильную диагностику или определение стадии ВМД из-за помутнения хрусталика, более травматичную технологию экстракапсулярной ЭК по сравнению с современной операцией ФЭК (из-за более резкого изменения ВГД и более выраженного послеоперационного воспаления). Представляет интерес исследование Y. Weill и соавт. [28], где всем пациентам в обязательном порядке выполнялась спектральная ОКТ перед операцией по поводу катаракты. Сканы были сопоставлены с результатами биомикроскопического исследования глазного дна. В целом лечение 107 (26,0 %) из 411 пациентов было изменено из-за результатов ОКТ в макулярной области, которые были либо

пропущены (22,8 %), либо недооценены (3,2 %). Изменения в дооперационном ведении пациентов включали изменение вариантов коррекции пресбиопии (73 глаза, 17,8 %) и направление к ретинологу (34 глаза, 8,3 %) [28].

Данные ряда авторов свидетельствуют о значительном увеличении плотности макулярных сосудов у пациентов после ФЭК: E. Pilotto и соавт. [26] сообщили об увеличении на 3–5 % плотности среднего и глубокого капиллярногo сплетения; Z. Zhao и соавт. [29] обнаружили повышение плотности парафовеальных сосудов на 5 % через месяц после ФЭК. X. Jia и соавт. [30] на большом количестве пациентов с неосложненной ФЭК показали, что параметры кровотока в области макулы постепенно увеличиваются и стабилизируются через неделю после операции. Параметры, связанные с фовеальной аваскулярной зоной (ФАЗ), были стабильны до и после операции. Основные параметры ФЭК не показали статистически значимой корреляции с изменениями макулярной гемодинамики. Кроме того, не установлено статистически значимой корреляции между послеоперационной максимально скорректированной остротой зрения (МКОЗ) и плотностью макулярных сосудов, включая артериолы, венулы и капилляры. По мнению Z. Wang и соавт. [31], пациенты с сахарным диабетом (СД) являются более уязвимой категорией при выполнении ФЭК, что проявляется более выраженными и длительными нарушениями сосудистой плотности глубокого капиллярногo сплетения и развитием послеоперационногo отека в области макулы. Так, при анализе 21 глаза 21 пациента с СД и 21 глаза пациентов контрольной группы, не страдающих СД, отмечено, что изменение плотности парафовеальных сосудов глубокого сплетения сетчатки у пациентов с СД ($-1,90 \pm 2,61$ %) значительно отличалось от такового в группе контроле ($1,31 \pm 2,61$ %, $p < 0,001$).

Особое внимание исследователей уделяется ФАЗ, которая имеет решающее значение для центральной зрительной функции и, будучи затронутой, может способствовать дальнейшему развитию нВМД. Показано, что увеличение площади ФАЗ может быть обусловлено окклюзией капилляров и отсутствием перфузии в макулярной области сетчатки, кроме того, отмечено, что площадь ФАЗ у пациентов после ФЭК уменьшается на 27 % через 3 мес после оперативного вмешательства и это сопровождается хорошим восстановлением остроты зрения [29].

Влияние ФЭК на активность ХНВ и функциональные результаты. В работах самых последних лет не обнаружено никакой связи между хирургией катаракты и прогрессированием ВМД. Исследования AREDS1 и AREDS2 выявили среднее улучшение на +4 и +11 букв logMAR у пациентов с ВМД средней степени тяжести, перенесших операцию по удалению катаракты, при этом у пациентов с исходной МКОЗ выше 0,5 ее послеоперационные значения были такими же, как в контрольной группе [32]. В рандомизированном исследовании С. Ноорег и соавт. [33] подтверждено значительное повышение остроты зрения в прооперированной группе, проведение ФАГ (до и через 6 мес после операции) показало наличие активизации ХНВ только у одного из 27 пациентов. Даже при отсутствии достоверного повышения МКОЗ при необратимой деструкции нейросенсорной сетчатки, расположенной в фовеа (географическая атрофия), в послеоперационном периоде возможно улучшение контрастной чувствительности, периферического и цветового зрения, а соответственно, и качества жизни [34]. Так, согласно данным В. Теh и соавт. [35], риск падений снизился на 54 % после операции на одном глазу и на 73 % после операции парного глаза, уменьшение частоты которых коррелировало с улучшением

бинокулярной МКОЗ и контрастной чувствительности. Опубликованный Н. Casparis и соавт. [36] в 2012 г. метаобзор двух рандомизированных исследований демонстрирует, что, несмотря на улучшение МКОЗ у пациентов с ВМД после оперативного лечения катаракты, долгосрочных результатов нет. Тем не менее по этическим соображениям нельзя отказать пациенту в операции или отложить ее на несколько лет [36]. Другой систематический обзор С. Qian и соавт. [37], включавший различные дизайны исследований, показал, что связь между хирургией катаракты и ВМД остается сомнительной из-за ограниченности доступных доказательств. Не менее важным вопросом дискуссии остается вопрос о влиянии ФЭК на активность ХНВ. Когортное исследование Н. Hogg и соавт. [38] 327 пациентов с нВМД Национального офтальмологического регистра Объединенного Королевства Великобритании, получавших лечение ингибиторами ангиогенеза, не показало выраженного усиления активности ХНВ после ФЭК, при этом не было значимым даже увеличение количества инъекций. Уверенность в клинической нерелевантности любого незначительного влияния ФЭК на активность заболевания также доказывается возможностью искусственного интеллекта точно определять динамику объемов жидкостей сетчатки для определения возможного субклинического воздействия [39].

Регистр Fight Retinal Blindness (FRB) анализировал результаты лечения 124 пациентов после операции по поводу катаракты и 372 пациентов контрольной группы. Среднее повышение МКОЗ составило 10,6 буквы (7,8, 13,2; $p < 0,001$) через 12 мес после операции; 26,0 % набрали ≥ 3 строк и 1,6 % потеряли ≥ 3 строк. МКОЗ через 12 мес после операции была выше, чем в контроле: 65,8 (17,1) против 61,3 (20,8) буквы ($p = 0,018$). Доля посещений, при которых ХНВ была признана активной, а также среднее количество инъекций было одинаковым до и после операции, тогда как эти показатели снизились в контрольной группе, что позволило предположить, что ЭК увеличила уровень активности ХНВ. Прооперированные пациенты в течение первых 6 мес терапии анти-VEGF чаще теряли, чем улучшали зрение (снижение МКОЗ у 20,8 против 12,8 %, $p = 0,023$). Возраст, инъекция препарата за 2 нед до операции и тип ХНВ не имели значимой связи с исходами [40].

Эффективность анти-VEGF и лучший контроль ВГД, обеспечиваемый ФЭК, позволили в настоящее время более безопасно проводить операцию по удалению катаракты. Хирургия катаракты на фоне медикаментозного сопровождения антиангиогенными препаратами стала золотым стандартом у пациентов с нВМД и предметом многочисленных исследований. С. Furino и соавт. [41] анализировали результаты ФЭК у пациентов с активной нВМД и интравитреальным введением бевацизумаба в конце операции и сообщили о значительном увеличении МКОЗ и уменьшении ЦТС через месяц. По данным Н. Tabandeh и соавт. [42], операция по удалению катаракты улучшила МКОЗ у пациентов, получающих терапию анти-VEGF, без увеличения реактивации во время последующего наблюдения. В ретроспективном исследовании S. Saraf с соавт. [43] также показано, что ЭК улучшает МКОЗ и не влияет на прогрессирование ВМД. Подводя итоги 5-летнего наблюдения пациентов с нВМД после ФЭК, S. Suñi и соавт. [44] сделали выводы о возможности хирургического лечения катаракты в сочетании с введением ингибиторов ангиогенеза с целью повышения функциональных показателей. Так, повышение МКОЗ в группе оперированных пациентов составило $0,46 \pm 0,29$, в группе наблюдения — $0,28 \pm 0,31$ ($p = 0,026$), изменение ЦТС — 59 ± 45 и 92 ± 97 мкм ($p = 0,135$), среднее количество инъекций за год — $6,2 \pm 1,9$

и $5,7 \pm 1,8$ ($p = 0,271$) соответственно. В конце первого года субретинальная жидкость наблюдалась у 3 (13 %) пациентов и у 5 (10,2 %) пациентов ($p = 0,721$), а интравитреальная жидкость — у 3 (13 %) пациентов и у 4 (8,2 %) ($p = 0,515$) [44]. Некоторые авторы придерживаются тактики интравитреального введения анти-VEGF во время операции по удалению катаракты для снижения риска активации ХНВ и сообщают о хороших результатах. При этом регистр FRB не обнаружил взаимосвязи между инъекцией за 2 нед до операции и МКОЗ, в отличие от диабетического макулярного отека, где показана эффективность даже интраоперационного введения [45]. E. Choi и соавт. [46] оценили отдаленные результаты и прогностические факторы хирургического вмешательства по поводу катаракты в глазах с экссудативной ВМД. Ретроспективное когортное исследование, включавшее 65 глаз (61 пациент), которые получали анти-VEGF в течение 6 мес до операции, выявило, что через 6 мес после операции МКОЗ улучшилась на 0,23 logMAR по сравнению с дооперационной, улучшение сохранялось до 3 лет наблюдения. После операции интервал между инъекциями анти-VEGF увеличился в 3,4 раза ($p = 0,001$), а средний период без экссудации увеличился почти в 4 раза. Факторами риска плохой МКОЗ были низкий уровень зрения до операции ($p < 0,001$) и длительность заболевания нВМД ($p = 0,003$), которые коррелировали с более частой потребностью в инъекциях ($p = 0,028$ и $p = 0,003$ соответственно). Авторы сделали вывод о безопасности оперативного лечения и благоприятных долгосрочных результатах. Важной представляется роль интраоперационных осложнений, связанных со значительно худшими функциональными результатами [46].

По результатам Королевского колледжа офтальмологов Англии в период с 2010 по 2018 г. средняя частота разрыва задней капсулы составила чуть менее 1 % [47]. Показано, что количество предшествующих интравитреальных инъекций является предиктором повышения риска РЗК во время ФЭК. Анализ результатов 65 836 операций, из которых в 1935 (2,9 %) глаз ранее были выполнены интравитреальные инъекции, показал увеличение риска РЗК в 2,6 раза при количестве 10 и более инъекций [48].

Роль ИОЛ в профилактике развития и прогрессии ВМД. Изучение вопроса эффективности выполнения одномоментной ФЭК с имплантацией ИОЛ и интравитреального введения анти-VEGF препарата с целью лечения ВМД является актуальной проблемой. Вопрос выбора ИОЛ широко дискутируется. Использование асферических ИОЛ, исключаящих положительные сферические aberrации, определяет их преимущество благодаря улучшению контрастной чувствительности и светочувствительности. Недостатком мультифокальных ИОЛ, направленных на устранение пресбиопии, является сниженная контрастная чувствительность и большое количество aberrаций по сравнению с монофокальными моделями, что является относительным противопоказанием для их имплантации [49]. ИОЛ, блокирующие энергию УФ-света вне видимого спектра, достигающего макулы, широко доступны и показаны для использования у всех пациентов. Менее понятным остается вопрос фильтрации коротковолнового синего света в видимом спектре в дополнение к ультрафиолетовому и имитации естественного хрусталика. В 1991 г. были представлены ИОЛ с фильтром синего света, которые сегодня используются в 25 % операций в мире, но количество исследований, подтверждающих их роль в предотвращении развития ВМД, ограничено. Исследование *in vitro* показало, что ИОЛ, поглощающая ультрафиолет и синий свет, демонстрирует значительно лучшую защиту от индуцированного светом

окислительного стресса, старения и структурного повреждения ПЭС, чем ИОЛ, поглощающая ультрафиолет [50]. Небольшое ретроспективное исследование A. Papis и соавт. [51] показало, что через год прогрессия географической атрофии в группе ИОЛ, блокирующих УФ-излучение, была значительно выше, чем в группе комбинированных ИОЛ, блокирующих УФ-излучение и синий свет. При этом в ряде работ показана роль синего света в улучшении скотопического зрения, подавлении мелатонина и регуляции циркадных ритмов, что вызвало опасения по поводу нарушения ночного зрения, нарушения сна и влияния на качество зрения, но это не было доказано [52]. В когортном исследовании на основе Шведского национального реестра катаракты и макулы с 2010 по 2017 г. проводился анализ влияния ИОЛ с синим фильтром на развитие и прогрессирование нВМД после ЭК. Авторы пришли к выводу, что если использование ИОЛ с блокировкой синего света обеспечивает какую-либо защиту от нВМД после операции по удалению катаракты, то такой эффект должен быть очень небольшим [53]. Н. Nagai и соавт. [54] провели проспективное исследование с участием 174 пациентов, основной целью которого было сравнение изменений аутофлуоресценции глазного дна через 2 года после имплантации желтоотонированных или бесцветных ИОЛ. Они не обнаружили новых или аномальных аутофлуоресценций глазного дна в группе с желтыми ИОЛ (блокирующими синий свет), но в 12 (15,2 %) глазах в группе с бесцветными ИОЛ были выявлены прогрессирующие аномальные аутофлуоресценции ($p = 0,0016$).

Влияние ФЭК на качество жизни пациентов с ВМД. Исследования, изучающие результаты ФЭК в отношении зрительных функций и качества жизни (КЖ), в основном сосредоточены на пациентах с легкой и умеренной ВМД. Наиболее дискуссионным остается вопрос КЖ пациентов с далеко зашедшей ВМД и сниженной остротой зрения [54, 55].

Большинство исследователей едины во мнении, что ФЭК способствует значительному улучшению зрительных функций и КЖ для большинства пациентов. Но количество исследований у пациентов с поздней стадией ВМД остается немногочисленным. Согласно результатам исследования в течение 1–10 мес после операции с помощью опросника Daily Living Tasks Dependent on Vision, основными критериями, по которым наблюдалась положительная динамика, являются: просмотр телевизора, различение черт лица человека на расстоянии вытянутой руки, приспособление к свету после пребывания в темноте и чтение уличных знаков и имен [55]. Y. Ma и соавт. [56] с помощью китайской версии опросника Low Vision Quality of Life также показали улучшение остроты зрения и КЖ после операции по удалению катаракты у пациентов с поздней стадией ВМД и умеренным нарушением остроты зрения. У пациентов повысилась психологическая адаптация, повседневная активность, они отмечали повышение возможности чтения, выполнения работы на близком расстоянии в течение 3-месячного периода наблюдения [56]. Недавнее исследование пациентов с поздней стадией ВМД после ФЭК, проведенное M. Dag и соавт. [57] с помощью опросника NEI VFQ-25, свидетельствует об улучшении показателя КЖ и остроты зрения. В исследовании были включены 10 пациентов с тяжелым нарушением зрения из-за развитой двусторонней ВМД. Пациентам, не получавшим активного лечения нВМД, была проведена двусторонняя операция по удалению катаракты с целевой эметропической рефракцией. Качество жизни, связанное со зрением, оценивалось у пациентов в возрасте $82,5 \pm 6,2$ года с помощью опросника Национального института зрения-25

(NEI VFQ-25) до операции и через 3 мес и год после нее. Средний общий суммарный балл NEI VFQ-25 изменился с $44,0 \pm 7,1$ до $54,9 \pm 13,7$ через 3 мес и до $56,9 \pm 15,6$ через год ($p = 0,045$, критерий Фридмана) после операции. В течение года наблюдалось улучшение показателей, отражающих проблемы с периферическим зрением, симптомы психического здоровья и ролевые трудности, связанные со зрением ($p < 0,05$) [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, вопрос эффективности и безопасности ФЭК у пациентов с ВМД является актуальным и при определении показаний к оперативному лечению должен решаться, основываясь на возможности повышения остроты зрения, профилактики реактивации неоваскуляризации и повышения КЖ пациентов. В настоящее время, с учетом наличия современных неинвазивных технологий и возможностей ангиогенной терапии, противопоказания для выполнения оперативного лечения у пациентов с нВМД минимальные, при этом оно позволяет значимо повысить остроту зрения. В ходе предоперационной подготовки необходимо обсудить с пациентом все возможные перспективы и ограничения в достижении функциональных показателей, преимущества в виде возможности улучшения периферического зрения, контрастной чувствительности, КЖ, а также визуализации сетчатки при ОКТ для контроля заболевания и повышения точности его мониторинга. Детальное изучение данного вопроса является перспективным направлением современной офтальмологии, позволяющим разработать персонализированный подход к лечению нарушений зрительных функций.

Литература/References

1. Pascolini D., Mariotti S.P. Global estimates of visual impairment. 2010. Br. J. Ophthalmol. 2012; 96 (5): 614–8. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-300539>
2. Иошин И.Э., Толчинская А.И., Багиров А.М. Состояние сетчатки макулярной области после фактоэмульсификации катаракты на двух глазах по данным оптической когерентной томографии. Современные технологии в офтальмологии. 2019; 1: 71–3. [Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Bagirov A.M. The state of the retina of the macular region after phacoemulsification of cataracts in two eyes according to optical coherence tomography. Modern technologies in ophthalmology. 2019; 1: 71–3 (in Russian)]. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2019-1-71-73>
3. Liu I.Y., White L., LaCroix A.Z. The association of age-related macular degeneration and lens opacities in the aged. Am. J. Public Health. 1989; 79 (6): 765–9. <https://doi.org/10.2105/ajph.79.6.765>
4. Cugati S., Mitchell P., Rochtchina E., et al. Cataract surgery and the 10-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. Ophthalmology. 2006; 113 (11): 2020–5. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.05.047>
5. Pollack A., Marcovich A., Bukelman A., et al. Age-related macular degeneration after extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation. Ophthalmology. 1996; 103 (10): 1546–54. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(96\)30464-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(96)30464-8)
6. Wang J.J., Klein R., Smith W., et al. Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy: pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains eye studies. Ophthalmology. 2003; 110 (10): 1960–7. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(03\)00816-9](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(03)00816-9)
7. Freeman E.E., Munoz B., West S.K., et al. Is there an association between cataract surgery and age-related macular degeneration? Data from three population-based studies. Am. J. Ophthalmol. 2003; 135 (6): 849–56. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(02\)02253-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(02)02253-5)
8. Klein R., Klein B.E., Wong T.Y., et al. The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam eye study. Arch. Ophthalmol. 2002; 120 (11): 1551–8. <https://doi.org/10.1001/archophth.120.11.1551>
9. Ferris F.L., Davis M.D., Clemons T.E., et al. Age-Related Eye Disease Study (AREDS) Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. Arch. Ophthalmol. 2005; 123 (11): 1570–4. <https://doi.org/10.1001/archophth.123.11.1570>
10. Ho J.D., Xirasagar S., Kao L.T., et al. Neovascular age-related macular degeneration is associated with cataract surgery. Acta Ophthalmol. 2018; 96 (2): e213–7. <https://doi.org/10.1111/aos.13511>

11. Cheng C.Y., Yamashiro K., Chen L.J., et al. New loci and coding variants confer risk for age-related macular degeneration in East Asians. *Nat Commun.* 2015; 6: 6063. <https://doi.org/10.1038/ncomms7063>
12. Kaiserman I., Kaiserman N., Elhayany A., et al. Cataract surgery is associated with a higher rate of photodynamic therapy for age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2007; 114 (2): 278–82. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.10.019>
13. Smith B.T., Belani S., Ho A.C. Light energy, cataract surgery, and progression of age-related macular degeneration. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2005; 16 (3): 166–9. <https://doi.org/10.1097/01.icu.0000163030.33401.3d>
14. Mainster M.A. Violet and blue light blocking intraocular lenses: photoprotection versus photoreception. *Br. J. Ophthalmol.* 2006; 90 (6): 784–92. doi: 10.1136/bjo.2005.086553
15. Kleinmann G., Hoffman P., Schechtman E., et al. Microscope-induced retinal phototoxicity in cataract surgery of short duration. *Ophthalmology.* 2002; 109 (2): 334–8. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(01\)00924](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(01)00924)
16. Baatz H., Darawsha R., Ackermann H., et al. Phacoemulsification does not induce neovascular age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49 (3): 1079–83. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-0557>
17. Donoso L.A., Kim D., Frost A., et al. The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2006; 51 (2): 137–52. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2005.12.001>
18. Miyake K., Ibaraki N. Prostaglandins and cystoid macular edema. *Surv. Ophthalmol.* 2002; 47 (1): 203–18. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(02\)00294-1](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(02)00294-1)
19. Lobo C.L., Faria P.M., Soares M.A., et al. Macular alterations after small-incision cataract surgery. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2004; 30 (4): 752–60. [https://doi.org/10.1016/S0886-3350\(03\)00582-0](https://doi.org/10.1016/S0886-3350(03)00582-0)
20. Yilmaz T., Karci A.A., Yilmaz I., et al. Long-Term Changes in subfoveal choroidal thickness after cataract surgery. *Med. Sci. Monit.* 2016; 22: 1566–70. <https://doi.org/10.12659/msm.898714>
21. Noda Y., Ogawa A., Toyama T.U., et al. Long-term increase in subfoveal choroidal thickness after surgery for senile cataracts. *Am. J. Ophthalmol.* 2014; 158 (3): 455–59. doi: 10.1016/j.ajo.2014.05.016
22. Pierru A., Carles M., Gstaald P., et al. Measurement of subfoveal choroidal thickness after cataract surgery in enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55 (8): 4967–74.
23. Ohsugi H., Ikuno Y., Ohara Z., et al. Changes in choroidal thickness after cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 2014; 40 (2): 184–91. doi: 10.1016/j.jcrs.2013.07.036
24. Falcao M.S., Goncalves N.M., Freitas-Costa P., et al. Choroidal and macular thickness changes induced by cataract surgery. *Clin. Ophthalmol.* 2014; 8: 55–60 doi: 10.2147/OPHTH.S53989
25. Liu Y., Cai Q. Does cataract surgery improve the progression of age-related macular degeneration? A Meta-Analysis. *J. Ophthalmol.* 2020; 2020: 7863987. <https://doi.org/10.1155/2020/7863987>
26. Pilotto E., Leonardi F., Stefanon G., et al. Early retinal and choroidal OCT and OCT angiography signs of inflammation after uncomplicated cataract surgery. *Br. J. Ophthalmol.* 2019; 103 (7): 1001–7. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-312461>
27. Nagy Z.Z., Ecsedy M., Kovács I., et al. Macular morphology assessed by optical coherence tomography image segmentation after femtosecond laser-assisted and standard cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 2012; 38 (6): 941–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2012.02.031>
28. Weill Y., Hanhart J., Zadok D., et al. Patient management modifications in cataract surgery candidates following incorporation of routine preoperative macular optical coherence tomography. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2021; 47 (1): 78–82. <https://doi.org/10.1097/j.jcrs.0000000000000389>
29. Zhao Z., Wen W., Jiang C., et al. Changes in macular vasculature after uncomplicated phacoemulsification surgery: Optical coherence tomography angiography study. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2018; 44 (4): 453–8. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2018.02.014>
30. Jia X., Wei Y., Song H. Optical coherence tomography angiography evaluation of the effects of phacoemulsification cataract surgery on macular hemodynamics in Chinese normal eyes. *International Ophthalmology.* 2021; 41 (12): 4175–85. doi:10.1007/s10792-021-01987-8
31. Wang Z., Wang E., Chen Y. Transient reduction in macular deep capillary density on optical coherence tomography angiography after phacoemulsification surgery in diabetic patients. *BMC Ophthalmol.* 2020; 20 (1): 335. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01605-8>
32. Rosenfeld P.J., Shapiro H., Ehrlich J.S., et al. MARINA and ANCHOR Study Groups. Cataract surgery in ranibizumab-treated patients with neovascular age-related macular degeneration from the phase 3 ANCHOR and MARINA trials. *Am. J. Ophthalmol.* 2011; 152 (5): 793–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.04.025>
33. Hooper C.Y., Lamoureux E.L., Lim L., et al. Cataract surgery in high-risk age-related macular degeneration: a randomized controlled trial. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2009; 37 (6): 570–6. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2009.02095.x>
34. Lundström M., Brege K.G., Florén I., et al. Cataract surgery and quality of life in patients with age related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.* 2002; 86 (12): 1330–5. <https://doi.org/10.1136/bjo.86.12.1330>
35. Teh B.L., Megaw R., Boroah S., et al. Optimizing cataract surgery in patients with age-related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol.* 2017; 62 (3): 346–56. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2016.12.003>
36. Casparis H., Lindsley K., Kuo I.C., et al. Surgery for cataracts in people with age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 6 (6): CD006757. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006757.pub3>
37. Qian C.X., Young L.H. The impact of cataract surgery on AMD development and progression. *Semin. Ophthalmol.* 2014; 29 (5–6): 301–11. <https://doi.org/10.3109/08820538.2014.962166>
38. Hogg H.D.J., Chung N., Reed J., et al. An observational clinical study of the influence of phacoemulsification on choroidal neovascular membrane activity in age related macular degeneration. *Eye (Lond).* 2021 Jun 25 <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01653-4>
39. Кузнецов А.А., Тур Е.В., Зурочка А.В., Рыкун В.С. Эффективность применения афлиберцепта у лиц с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией в сочетании с хирургией катаракты. *Российский офтальмологический журнал.* 2017; 10 (4): 20–8. [Kuznetsov A.A., Tur E.V., Zurochka A.V., Rykun V.S. Efficacy of aflibercept in patients with neovascular age-related macular degeneration when combined with cataract surgery. *Russian ophthalmological journal.* 2017; 10 (4): 20–8 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-4-20-28>
40. Daien V., Nguyen V., Morlet N., et al. Fight Retinal Blindness! Study Group. Outcomes and predictive factors after cataract surgery in patients with neovascular age-related macular degeneration. *The Fight Retinal Blindness! Project. Am. J. Ophthalmol.* 2018; 190: 50–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.03.012>
41. Furino C., Ferrara A., Cardascia N., et al. Combined cataract extraction and intravitreal bevacizumab in eyes with choroidal neovascularization resulting from age-related macular degeneration. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2009; 35 (9): 1518–22. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2009.04.032>
42. Tabandeh H., Chaudhry N.A., Boyer D.S., et al. Outcomes of cataract surgery in patients with neovascular age-related macular degeneration in the era of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2012; 38(4): 677–82. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2011.10.036>
43. Saraf S.S., Ryu C.L., Ober M.D. The effects of cataract surgery on patients with wet macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2015; 160 (3): 487–92; e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.06.006>
44. Sül S., Karalezli A., Karabulut M. First-year outcomes of cataract surgery combined with intravitreal ranibizumab injection in wet age-related macular degeneration. *Turk. J. Ophthalmol.* 2019; 49 (1): 15–19. <https://doi.org/10.4274/tjo.galenos.2018.76429>
45. Bhandari S., Biechl A.C., Nguyen V., et al. Outcomes of cataract surgery in eyes with diabetic macular oedema: data from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2020; 48 (4): 462–9. <https://doi.org/10.1111/ceo.13707>
46. Choi E.Y., Kim T.Y., Lee C.S. Predictive factors for long-term outcomes of cataract surgery in patients receiving active treatment for neovascular age-related macular degeneration. *C.S.J. Clin. Med.* 2021; 10 (14): 3124. doi: 10.3390/jcm10143124.
47. Sparrow J.M., Taylor H., Qureshi K., et al. UK EPR user group. The Cataract National Dataset electronic multi-centre audit of 55,567 operations: risk indicators for monocular visual acuity outcomes. *Eye (Lond).* 2012; 26 (6): 821–6. <https://doi.org/10.1038/eye.2012.51>
48. Buchan J.C., Donachie P.H.J., Cassels-Brown A., et al. The Royal College of Ophthalmologists' National Ophthalmology Database study of cataract surgery: Report 7, immediate sequential bilateral cataract surgery in the UK: Current practice and patient selection. *Eye (Lond).* 2020; 34 (10): 1866–74. <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0761-z>
49. Alio J.L., Plaza-Puche A.B., Fernández-Buenaga R., et al. Multifocal intraocular lenses: An overview. *Surv. Ophthalmol.* 2017; 62 (5): 611–34. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.03.005>
50. Kernt M., Walch A., Neubauer A.S., et al. Filtering blue light reduces light-induced oxidative stress, senescence and accumulation of extracellular matrix proteins in human retinal pigment epithelium cells. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2012; 40 (1): e87–97. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2011.02620.x>
51. Pipis A., Toulouli E., Pillunat L.E., et al. Effect of the blue filter intraocular lens on the progression of geographic atrophy. *Eur. J. Ophthalmol.* 2015; 25 (2): 128–33. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000520>
52. Aarnisalo E.A. Effects of yellow filter glasses on the results of photopic and scotopic photometry. *Am. J. Ophthalmol.* 1988; 105 (4): 408–11. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(88\)90307-8](https://doi.org/10.1016/0002-9394(88)90307-8)
53. Westborg I., Albrecht S., Granstam E., et al. Treatment of age-related macular degeneration after cataract surgery: a study from the Swedish National Cataract and Macula Registers. *Acta Ophthalmol.* 2021; 99 (1): e124–9. <https://doi.org/10.1111/aos.14519>
54. Nagai H., Hirano Y., Yasukawa T., et al. Prevention of increased abnormal fundus autofluorescence with blue light-filtering intraocular lenses. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2015; 41 (9): 1855–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2015.01.017>

55. *Lundström M., Barry P., Henry Y., et al.* Visual outcome of cataract surgery; study from the European Registry of Quality Outcomes for Cataract and Refractive Surgery. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2013; 39 (5): 673–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2012.11.026>
56. *Ma Y., Huang J., Zhu B., et al.* Cataract surgery in patients with bilateral advanced age-related macular degeneration: Measurement of visual acuity and quality of life. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2015; 41 (6): 1248–55. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.09.046>
57. *Dag M.Y., Afrashi F., Nalcaci S., et al.* The efficacy of “IOL-Vip Revolution” telescopic intraocular lens in age-related macular degeneration cases with senile cataract. *Eur. J. Ophthalmol.* 2019; 29 (6): 615–20. <https://doi.org/10.1177/1120672118803831>

Вклад авторов в работу: А.Ж. Фурсова — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование статьи; Е.И. Дмитриева, И.Ф. Никулич, Т.Ю. Ким, Ю.А. Гамза — сбор и анализ литературы, написание и редактирование статьи.

Author’s contribution: A.Zh. Fursova — concept and design of the review, writing and editing of the article; E.I. Dmitrieva, I.F. Nikulich, T.Yu. Kim, Yu.A. Gamza — literature data collection and analysis, writing and editing of the article.

Поступила: 19.12.2021. Переработана: 10.01.2022. Принята к печати: 12.01.2022

Originally received: 19.12.2021. Final revision: 10.01.2022. Accepted: 12.01.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

² ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

Елена Игоревна Дмитриева — ассистент кафедры офтальмологии¹

Анжелла Жановна Фурсова — д-р мед. наук, зав. кафедрой офтальмологии¹, зав. офтальмологическим отделением²

Ида Фаритовна Никулич — канд. мед. наук, ассистент кафедры офтальмологии¹, врач-офтальмолог²

Татьяна Юрьевна Ким — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии¹

Юлия Александровна Гамза — канд. мед. наук, ассистент кафедры офтальмологии¹, врач-офтальмолог²

Для контактов: Анжелла Жановна Фурсова,
anzhellafursova@yandex.ru

¹ Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

² Novosibirsk State Regional Hospital, 130 Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

Elena I. Dmitrieva — assistant professor of chair of ophthalmology¹

Anzhella Zh. Fursova — Dr. of Med. Sci., head of chair of ophthalmology¹, head of ophthalmology department²

Ida F. Niculich — Cand. of Med. Sci., assistant professor, chair of ophthalmology¹, ophthalmologist²

Tatyana J. Kim — Cand. of Med. Sci., assistant professor, chair of ophthalmology¹

Julia A. Gamza — Cand. of Med. Sci., assistant professor, chair of ophthalmology¹, ophthalmologist²

Contact information: Anzhella Zh. Fursova,
anzhellafursova@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-140-145>



Внутриглазное давление, глазная боль и гемодиализ

Е.В. Козина, П.М. Балашова✉, С.В. Ивлиев

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

Представлены данные о влиянии программного гемодиализа на состояние внутриглазного давления (ВГД) у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Лечение гемодиализом сопровождается различными эффектами: от понижения ВГД до развития офтальмогипертензии с болевым синдромом. Состояние радужно-роговичного угла, неоваскуляризация структур дренажной системы глаза, наличие глаукомного процесса являются значимыми, но не бесспорными факторами риска болевой диализной офтальмогипертензии. Их сочетание с влиянием на осмолярный баланс диализной терапии повышает вероятность формирования глазного гипертензионного синдрома. Проблемы устранения диализной глазной боли и возможности прогрессирования глаукомного процесса, обусловленного диализными колебаниями ВГД, сохраняют свою актуальность.

Ключевые слова: внутриглазное давление; глаукома; офтальмогипертензия; глазная боль; хроническая болезнь почек; гемодиализ; диализ; осмолярность сыворотки

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Козина Е.В., Балашова П.М., Ивлиев С.В. Внутриглазное давление, глазная боль и гемодиализ. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 140-5. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-140-145>

Intraocular pressure, eye pain and hemodialysis

Elena V. Kozina, Polina M. Balashova✉, Sergey V. Ivliev

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia
doctor-polly@mail.ru

The review presents data on the effect of program hemodialysis on the state of intraocular pressure in patients with terminal chronic renal failure. Treatment with hemodialysis is accompanied by various effects: from intraocular pressure drop to the development of ophthalmic hypertension with pain syndrome. The state of the iris-corneal angle, neovascularization of the structures of the eye drainage system and the presence of glaucoma are significant, but not indisputable, risk factors for pain-related dialysis ophthalmic hypertension. Their combination with the effect on the osmolar balance of dialysis therapy increases the possibility of the formation of ocular hypertension syndrome formation. The need to eliminate dialysis eye pains and the chance of glaucoma progression due to dialysis-affected fluctuations of intraocular pressure remains relevant.

Keywords: intraocular pressure; glaucoma; ocular hypertension; eye pain; chronic renal failure; haemodialysis; dialysis; serum osmolality

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: Kozina E.V., Balashova P.M., Ivliev S.V. Intraocular pressure, eye pain and hemodialysis. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 140-5 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-140-145>

Программный гемодиализ (ГД) является одним из методов заместительной почечной терапии. Число пациентов, получающих данный вид лечения и гемодиализацию (ГДФ), ежегодно увеличивается в России на 5–10 % [1]. При длительном сроке нахождения на гемодиализе у пациентов к основному заболеванию нередко присоединяются болезни и состояния, не имеющие отношения к почечной патологии.

Известно, что проблема возникновения «глазной боли» во время проведения ГД дискутируется в течение нескольких десятилетий [2–8]. Основными направлениями обсуждения являются: причины и механизмы возникновения болевого синдрома, группы риска по его развитию, меры профилактики развития «глазной боли» и методы борьбы с диализным болевым синдромом.

Одной из наиболее полных работ, посвященных данному вопросу, является обзор англоязычной литературы за 1964–2003 г. J. Levy и соавт. [9], опубликованный в 2005 г. Обобщая описания отдельных клинических случаев и результаты групповых исследований (медиана числа пациентов — 17,5 чел.), авторы говорят о таких факторах риска интрадиализной боли, как сахарный диабет [7], эксфолиативная глаукома [10], узкий угол передней камеры (УПК) [11, 12]. При этом повышение внутриглазного давления (ВГД) вследствие блокады передних путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) выступает в качестве основной причины ее возникновения [9].

Вместе с тем в статье отмечена целесообразность продолжения исследований по данному вопросу из-за существенной разноречивости представленных данных, необходимости более полной оценки диализного состояния ВГД, ассоциированного с его сдвигами, и индуцированных ГД местных глазных и системных соматических изменений. Для анализа результатов новых научных исследований и клинических наблюдений мы сочли целесообразным провести обзор доступной нам литературы по этой проблеме за 2004–2020 гг.

Интрадиализное состояние ВГД и факторы, на него влияющие. Согласно данным литературы, поведение ВГД во время ГД неоднозначно. Как и прежде, часть исследователей установили наличие «диализной офтальмогипертензии», которую считают непосредственным источником глазного болевого синдрома [13–17], другие авторы выявили «диализное снижение ВГД», по представлению третьих, процедура ГД не оказывает какого-либо влияния на офтальмотонус.

О неизменяемости офтальмотонуса сообщает значительное число авторов [14, 18], при этом некоторые отмечают отсутствие каких-либо корреляций между состоянием ВГД и наличием таких факторов риска, как сахарный диабет и закрытый УПК [19–22]. Кроме того, по данным A. Samsudin и соавт. [14], у 8 % пациентов с заблокированным УПК произошло снижение ВГД, в среднем на 3,63 мм рт. ст. в сравнении с 92 % пациентов с открытым УПК, у которых уровень ВГД во время диализа не изменился. Сравнивая влияние ГД и ГДФ на состояние ВГД, группа мексиканских исследователей также не отметила изменений уровня давления ни при одном из указанных видов лечения [23].

Статистически значимое снижение давления в глазах без глаукомы в группах из 49–95 пациентов в разные годы отмечено в нескольких исследованиях [14, 24–28]. Исходно нормальное ВГД (13,9–17,5 мм рт. ст.) после диализа снижается незначительно, в среднем на 1,7–2,4 мм рт. ст. [25, 29–33].

A. Abdallah и соавт. [28], подтвердив статистически, но не клинически значимое снижение ВГД на 80 глазах во время

сеанса ГД, отметили отсутствие существенного и устойчивого понижения ВГД через полгода после лечения программным ГД. При этом состояние ВГД при ГД не зависело от возраста, пола и длительности диализа.

По результатам многих исследований снижение ВГД сопряжено прежде всего с понижением системного артериального давления, уменьшением массы тела и находится в обратной корреляционной зависимости с величиной коллоидно-осмотического давления плазмы крови [24, 32, 34]. A. Kilavuzoglu и соавт. [34] приводят данные о понижении ВГД с $16,71 \pm 2,51$ до $15,23 \pm 2,73$ мм рт. ст. на фоне увеличения значений гематокрита. E. Chelala и соавт. [25] отмечают достоверную корреляцию снижения ВГД с додиализным уровнем сывороточного альбумина ($r = 0,3$, $p = 0,008$).

По данным R. Afshar и соавт. [26], снижение ВГД сильнее выражено у пациентов с исходно более высоким содержанием глюкозы в крови. В работе E. Chelala и соавт. [25] также указано на несколько большее снижение ВГД у больных диабетом в сравнении с пациентами, страдающими гипертоническим нефросклерозом, и больными с иными причинами терминальной хронической почечной недостаточности: $2,31 \pm 0,44$; $1,65 \pm 0,41$; $1,37 \pm 0,38$ мм рт. ст. соответственно. При этом A. Samsudin и соавт. [14] отрицают влияние сахарного диабета и диабетической ретинопатии на значительные диализные изменения офтальмотонуса.

Однако наибольший интерес вызывает остро развивающаяся офтальмогипертензия, так как именно с ней ассоциируют развитие выраженного болевого глазного синдрома, часто некупируемого и не позволяющего завершить сеанс гемодиализа, что побуждает нефрологов привлекать окулистов для ведения данных пациентов [8, 35–37].

В 2006 г. W. Song и соавт. [38] представили случай интрадиализного повышения ВГД у пациента с неоваскулярной глаукомой, развившейся вследствие непроходимости центральной вены сетчатки. Во время диализа у больного отмечались повторяющиеся приступы сильной глазной боли. Позднее на неоваскулярную глаукому как на причину интрадиализного болевого синдрома ссылались и другие авторы [2–4, 16, 37, 39–41]. Чаще первопричиной неоваскуляризации являлось диабетическое поражение органа зрения.

Рецидивирующую глазную гипертензию с подъемом ВГД до 54 мм рт. ст., сопровождающуюся сильной болью в глазу у 47-летнего пациента, описывают S. Lim и соавт. [5]. Особенностью данного случая авторы считают повышение ВГД на увеальном глазу без гониосинехий и признаков неоваскуляризации дренажной системы глаза у больного, страдающего сахарным диабетом и артериальной гипертензией.

Однако чаще развитие офтальмогипертензии связывают именно с наличием у пациента исходно узкого или закрытого УПК глаза, обуславливающего затруднение оттока ВГЖ [11, 17]. И если в среднем в ходе сеанса диализа ВГД повышается на 0,35–8,1 мм рт. ст. [42, 43], то у больных с «недостаточно» открытым УПК выявляют максимальный интрадиализный прирост ВГД — 7,8–12,5 мм рт. ст. [11]. O. Olawoue и соавт. [17] сообщили о зафиксированном через 15 мин после окончания диализа повышении ВГД (до 48 и 74 мм рт. ст.) у 34-летней женщины, страдающей хронической болезнью почек (ХБП), развившейся вследствие хронического гломерулонефрита. Больная предъявляла жалобы на боль, небольшое затуманивание зрения и покраснение обоих глаз. При осмотре отмечена инъекция глазных яблок, мелкие передние камеры и двустороннее, подтвержденное гониоскопически закрытие их углов [17].

При этом Y. Shin и соавт. [31], основываясь на результатах оптической когерентной томографии переднего отдела

глаза, предполагают самостоятельное влияние гемодиализа на структурную организацию переднего сегмента глаза в сторону сужения УПК даже на здоровых глазах. По их данным, показатели раскрытия УПК — длины перпендикуляра между поверхностью роговицы и поверхностью радужки, опущенного из точки, расположенной в 750 и 500 мкм от склеральной шпоры (AOD 750 и 500), и площади трабекулярно-радужного пространства — пространства между трабекулой и радужкой в 750 и 500 мкм от склеральной шпоры (TISA 750 и 500) — в ходе диализа уменьшаются, но при статистически значимом снижении ВГД с $17,5 \pm 3,4$ до $16,2 \pm 2,3$ мм рт. ст. после ГД [31].

Тем не менее с помощью тонографии определено, что значительное повышение ВГД у «диализных пациентов» происходит на глазах с грубыми нарушениями гидродинамики [44]. Косвенным доказательством этого предположения могут служить результаты исследования J. Ну и соавт. [42], сообщающих о значительном снижении ВГД во время сеанса ГД в общей группе исследования, но о повышении офтальмотонуса у пациентов с глаукомой. Вместе с тем, по данным А. Doshiro и соавт. [24], у глаукомных больных диализный прирост ВГД невелик — $0,4 \pm 2,1$ мм рт. ст. и статистически незначим. При этом авторы отмечают устойчивую тенденцию к увеличению ВГД в группе пациентов, лечившихся ГД более 12 лет, вне зависимости от наличия у них глаукомного процесса. В среднем изменение ВГД у этих больных составило $0,7$ мм рт. ст. ($n = 24$) против снижения на аналогичную величину у больных, получавших ГД менее указанного периода ($n = 164$). Данный эффект исследователи объясняют «возможностью патологических отложений» в трабекуле вследствие длительного лечения ГД, в результате чего нарушается отток водянистой влаги через дренажную систему [24].

Когда в ходе сеанса ГД начинает увеличиваться ВГД? Определенно говорить о времени начала повышения ВГД не представляется возможным, что, вероятно, обусловлено кратностью измерений ВГД в ходе исследований. При двукратном измерении (до и после сеанса ГД) офтальмогипертензию и/или глазную боль фиксируют по завершении лечения [17, 35, 43], при пятикратных измерениях — как правило, через 2 ч после начала диализа [3, 5, 45].

А.П. Ермолаев [2] при изучении причин развития болевого синдрома у больных вторичной неоваскулярной терминальной болевой глаукомой с высоким (более 40 мм рт. ст.) ВГД, получающих диализную терапию по поводу ХБП V стадии вследствие хронического гломеруло-нефрита и злокачественной гипертензии, отмечает появление боли через 50–80 мин после начала сеанса, постепенное ее нарастание в ходе лечения и самопроизвольное купирование после ГД.

В целом суточный мониторинг ВГД у диализных больных, не имеющих патологии глаз и получающих 4-часовой ГД трижды в неделю, показал более высокий уровень давления в день проведения ГД в сравнении с «днем отдыха» ($15,4 \pm 2,7$ против $14,1 \pm 2,2$ мм рт. ст., $p = 0,025$), более высокий пик 24-часового ВГД ($18,5 \pm 3,5$ против $15,8 \pm 2,5$ мм рт. ст.; $p = 0,003$) и более выраженные колебания ВГД ($6,2 \pm 2,3$ против $4,0 \pm 1,9$ мм рт. ст.; $p = 0,001$) [43].

Патогенетические аспекты интрадиализной офтальмогипертензии. Как правило, в случаях открытого радужно-роговичного угла развитие офтальмогипертензии ассоциируют с быстрым снижением осмолярности/осмоляльности сыворотки крови, что ведет к усиленному осмотическому переносу воды из плазмы крови в полость глаза, подобно происходящему при синдроме диализного дисбаланса (СДД) [цит. по 9] или дизэквилибриум-синдроме, когда в процессе сеанса ГД концентрация растворенных в плазме

веществ уменьшается, плазма становится гипотоничной по отношению к клеткам мозга и вода перемещается из плазмы в ткани мозга [46]. По мнению R. Vign [47], возникновение офтальмогипертензии в ходе ГД является локальным признаком СДД, т. е. частным проявлением отека головного мозга. Однако автор считает, что непрерывным условием существенного роста ВГД является нарушение функционирования дренажной системы глаза, значительно затрудняющее отток ВГЖ. При сохранности путей оттока подъем ВГД незначительный и не сопровождается болевым синдромом.

Для подтверждения влияния неадекватного интрадиализного распределения мочевины в биологических жидкостях организма на формирование офтальмогипертензии А.П. Ермолаев [2] оценил содержание азота мочевины в стекловидном теле, взятом интраоперационно в одном случае через 3 ч после диализа, во втором случае — через 24 ч и сравнил полученные результаты с концентрацией азота мочевины крови до и после сеанса ГД. Автором установлено быстрое и значимое (в 4–5 раз) интрадиализное снижение концентрации мочевины в крови. При этом содержание мочевины в стекловидном теле было в 0,56–0,78 раза ниже, чем додиализная концентрация мочевины в крови и в 1,23–2,56 раза выше, чем ее постдиализный уровень.

Объясняя возможный механизм формирования болевого офтальмологического синдрома, автор говорит о постепенном выравнивании концентрации мочевины в крови и стекловидном теле в ходе диализа с последующим закономерным снижением ее уровня в крови и накоплением в жидкостях глаза. Ощущение боли у пациента может возникать вследствие «напряжения цилиарных отростков», формирующегося в ответ на изменение градиента осмотически активных веществ по разные стороны их стенок.

Вместе с тем необходимым условием развития данного состояния является блокада передних путей оттока ВГЖ, так как при сохранной глазной гидродинамике и нормальной пассаже жидкости через глаз офтальмогипертензия и болевой синдром не развиваются, а концентрация мочевины в жидкостях глазных структурах снижается пропорционально снижению ее концентрации в крови, что согласуется с результатами более ранних исследований [2, 47].

Помимо этого, В. Reveg и соавт. [48] предполагали, что в случаях офтальмогипертензии в глазу имеется высокое содержание «идиогенных осмолей» (подобно таковому при СДД), в результате чего снижается внутриглазное рН, что способно оказывать местное воздействие на образование водянистой влаги. Costagliola С. и соавт. [49] также определили значимую отрицательную корреляцию между ВГД и рН, обосновывающую оптимальность бикарбонатного ГД. В дальнейшем на практике они не обнаружили какой-либо связи между изменениями ВГД и применением данного вида диализа [50].

Некоторые авторы не подтверждают данные о влиянии на ВГД осмолярности крови как таковой [9]. Не исключено, что основную роль играет не собственно снижение осмолярности, а величина и скорость ее изменения. Так, V. Sitgrija и соавт. [51] отметили повышение ВГД при скорости снижения осмолярности 11 мосм/л/ч и не обнаружили каких-либо значительных изменений офтальмотонуса при скорости снижения, равной 8,5 мосм/л/ч. J. Ну и соавт. [42], определив в ходе сеанса ГД повышение ВГД на 3,1 мм рт. ст., существенное снижение средней осмолярности плазмы на 15,9 мосм/л и среднюю скорость изменения ее осмолярности в 4,5 мосм/л/ч, не выявили достоверных корреляций между изменениями ВГД или перфузионного давления с этими параметрами.

В то же время J. Ramsell и соавт. [52] не обнаружили подъема ВГД при уменьшении осмолярности сыворотки крови со скоростью 31 мосм/л/ч. Современный ГД предусматривает более медленный процесс, обуславливающий и более медленное изменение осмолярности крови, что объясняет увеличение количества случаев ГД, сопровождающихся понижением уровня ВГД или его неизменяемостью [42].

Лечебно-профилактические мероприятия при болевой интрадиализной офтальмогипертензии. Решением проблемы диализной глазной боли является эффективная борьба с развивающейся офтальмогипертензией. Ввиду развития болевого синдрома преимущественно у больных с органической блокадой дренажной системы глаза местную медикаментозную терапию считают недостаточно результативной [3–5, 39, 53]. Например, в случае неоваскулярной глаукомы, описанном P. Frezzotti и соавт. [3], ВГД, исходно сниженное до 15–16 мм рт. ст. посредством инстилляций фиксированной комбинации ингибитора карбоангидразы дорзоламида 2 % и неселективного β -блокатора тимолола 0,5 % (косопта), аналога простагландина травопроста 0,004 % (траватана), альфа-2-агониста бримонидина (альфагана) и пилокарпина гидрохлорида 2 %, через 2 ч после начала ГД повышалось вдвое, сохранялось декомпенсированным до окончания сеанса, что сопровождалось болью и жалобами на затуманивание зрения. В то же время около 20 лет назад Y. Choong и M. Menage [13] установили, что с встречающейся на здоровых глазах интрадиализной симптоматической офтальмогипертензией можно успешно бороться посредством двукратных ежедневных инстилляций левобунолола 0,5 %. Свой вывод авторы подтверждают наблюдением за 45-летним пациентом с ХБП С5д вследствие гломерулонефрита, у которого топическое применение данного β -блокатора понизило ВГД с 42/36 до 24/18 мм рт. ст. и купировало клинические проявления гипертензии. Незначительный против ожидания подъем ВГД после ГД у 62,5 % больных глаукомой A. Doshiro и соавт. [24] связывают с применением пациентами местных гипотензивных средств.

Относительно системной гипотензивной терапии высказываемые мнения также противоречивы. Ряд современных авторов в качестве эффективной и безопасной стратегии рассматривают пероральный прием 250 мг ацетазоламида при условии тщательного системного мониторинга [37]. Однако ранее S. De Marchi и соавт. [11], изучив влияние недельного курса терапии ацетазоламидом (500 мг в сутки перорально) на показатели ВГД у пациентов с диализным повышением офтальмотонуса (все пациенты имели узкий УПК), определили его способность снижать ВГД в среднем на 8,1 мм рт. ст., но не возвращать ВГД к нормальному уровню после диализа. Кроме того, во всех случаях ацетазоламидная терапия вызывала выраженный метаболический ацидоз (рН крови снизился с $7,38 \pm 0,02$ до $7,24 \pm 0,03$, $p < 0,001$; концентрация бикарбоната — с $21,0 \pm 2,5$ ммоль/л до $12,3 \pm 2,4$ ммоль/л, $p < 0,001$). При повышении диализного ВГД более чем на 6 мм рт. ст. S.G. Seo и соавт. [53] рекомендовали пероральный прием глицерина. По их мнению, применение глицерина безопасно и обуславливает более выраженный гипотензивный эффект в сравнении с ацетазоламидом и инстилляциями топического ингибитора карбоангидразы — дорзоламида 2 % (трусопта).

В 2014 г. T. Saritas и соавт. [4] сообщили о гипотензивном эффекте внутривенного введения 20%-ного раствора глюкозы (100 мл/ч) как средства, предотвращающего гиперсекрецию водянистой влаги за счет изменения осмолярности сыворотки крови. Применение данной методики на каждом сеансе диализа позволило стабилизировать уровень

ВГД и справиться с двусторонним глазным болевым синдромом. Но следует отметить, что коррекцию глюкозой проводили пациентке с сахарным диабетом, и авторы акцентируют внимание на высоком уровне гипергликемии как одном из ограничений к данному виду терапии.

P. Frezzotti и соавт. [3], преследуя цель уменьшения степени васкуляризации структур УПК в случае неоваскулярной недиабетической глаукомы, усилили эффект внутривенных вливаний глюкозы последующим панретинальным аргон-лазерным воздействием на ишемизированную периферию сетчатки. По их мнению, синергизм двух методов лечения, один из которых направлен на снижение выработки водянистой влаги, а другой — на улучшение ее оттока, позволил предотвратить развитие офтальмогипертензии, уменьшить местную гипотензивную медикаментозную нагрузку и увеличить продолжительность ГД.

Данные об эффективности хирургического и лазерного гипотензивного лечения также неоднозначны. Аргон-лазерная трабекулопластика привела к нормализации ВГД в случае эксфолиативной глаукомы у 75-летнего пациента, предъявлявшего жалобы на понижение зрения и его затуманивание в ходе диализа [10]. Проведение трабекулэктомии позволило нормализовать и стабилизировать уровень ВГД у пациентки с диабетической ретинопатией и состоянием авитрии [54]. S.H. Lim и соавт. [5] сообщают об эффективности трабекулэктомии с митомицином С у пациента с увеитом на фоне диабета, ранее перенесшего факовитректомию по поводу пролиферативной диабетической ретинопатии. Ими отмечено снижение ВГД с 40 до 10–14 мм рт. ст. S. Babiker и соавт. [40] подтверждают целесообразность данного вида вмешательства при неэффективности топических гипотензивных препаратов и наличии противопоказаний к системной гипотензивной терапии.

В то же время описан лишь кратковременный гипотензивный эффект имплантации клапана Ахмеда у молодого диализного пациента с постстромботической глаукомой. Дополнительное лечение внутривенным введением маннитола, пероральным приемом ингибиторов карбоангидразы, инстилляциями гипотензивных средств и субконъюнктивальными инъекциями 5-фторурацила не позволили достичь желаемого результата, в связи с чем была произведена эвисцерация глазного яблока [38].

Следовательно, изменение передних путей оттока ВГЖ как причина диализной офтальмогипертензии сохраняет вопросы сроков, видов, показаний к хирургическому лечению и продолжительности его гипотензивного эффекта открытыми.

Значимой мерой профилактики болевой офтальмогипертензии считают тип проводимого диализа. В 80-е годы прошлого столетия дискутировали относительно преимущества бикарбонатного ГД, так как, в отличие от ацетатного, способного приводить к длительному состоянию ацидоза, бикарбонатный ГД ассоциирован с увеличением рН крови, позволяет более оперативно корректировать внутриглазную ацидоз, нормализовать гидродинамику глаза и таким образом обеспечивать полноценную продолжительность диализной терапии [9].

В настоящее время предпочтение отдают высокопоточному ГД либо ГДФ. Применение высокопоточных мембран и ГДФ прежде всего ассоциируется с лучшим выведением средне- и высокомолекулярных уремических токсинов, а также с лучшей выживаемостью диализных пациентов [1]. Применение высокопоточного ГД и ГДФ не влияет на выведение низкомолекулярных веществ, к которым, в частности, относится мочевины. Их влияние на осмолярный баланс не

отличается от такового при низкопоточном ГД, тем самым не предотвращает существенные подъемы ВГД. Соответственно, этого может быть недостаточно для пациентов с уже имеющейся офтальмопатологией, в том числе с различными формами глауком, прогрессирование которых может быть сопряжено с интрадиализными колебаниями ВГД [55].

Таким образом, история изучения ответа гидродинамической системы глаза в виде изменения ВГД на процедуру гемодиализа не окончена. В развитии диализного офтальмогипертензионного синдрома могут принимать совместное участие внутриглазные изменения, особенности гомеостатических нарушений в целом, нюансы и эффекты диализного лечения. Определение фактической доли влияния каждого из факторов и своевременное его устранение или ослабление могут быть полезными для решения рассматриваемой проблемы, что требует дальнейшего исследования.

Литература/References

1. *Строков А.Г., Гуревич К.Я., Ильин А.П. и др.* Лечение пациентов с хронической болезнью почек V стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиализации. Клинические рекомендации. Нефрология. 2017; 21 (3): 92–111. [Strokov G.A., Gurevich K.Y., Ilyin A.P., et al. Treatment of patients with chronic kidney disease stage 5 (CKD 5) by hemodialysis and hemodiafiltration. Clinical guidelines. Nephrology (Saint-Petersburg). 2017; 21 (3): 92–111 (in Russian)]. doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-92-111
2. *Ермолаев А.П.* Развитие болевого синдрома в глазах у пациентов с глаукомой в терминальной стадии, получающих гемодиализ. Российские медицинские вести. 2012; 17 (1): 73–7. [Ermolaev A.P. Development eye pain in patients with terminal glaucoma receiving hemodialysis. Rossiiskie meditsinskie vesti. 2012; 17 (1): 73–7 (in Russian)].
3. *Frezzotti P., Menicacci C., Bagaglia S.A., et al.* Management of intraocular pressure elevation during hemodialysis of neovascular glaucoma: a case report. BMC Ophthalmol. 2016; 16: 23. doi: 10.1186/s12886-016-0199-z
4. *Saritas T., Koutsonas A., Walter P., Floege J., Krüger T.* Management of intraocular hypertension during hemodialysis by intravenous glucose administration. Am. J. Kidney Dis. 2014; 63 (3): 500–2. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.034
5. *Lim S.H., Son J., Cha S.C.* Recurrent symptomatic intraocular pressure spikes during hemodialysis in a patient with unilateral anterior uveitis. BMC Ophthalmol. 2013; 13: 3. doi: 10.1186/1471-2415-13-3
6. *Yoon Y.H., Sohn J.H., Lee S.E., et al.* Increases in intraocular pressure during hemodialysis in eyes during early postvitrectomy period. Ophthalmic Surg. Lasers. 2000; 31(6): 467–73. doi: 10.3928/1542-8877-20001101-06
7. *Minguela I., Andonegui J., Aurrekoetxea B., Ruiz De Gauna R.* Prevention of intraocular pressure elevations during hemodialysis. Am. J. Kidney Dis. 2000; 36 (1): 197–8. doi.org/10.1053/ajkd.2000.8294
8. *Jindal N., Misra M.* Eyeing the complications of hemodialysis in the eye. Hemodial. Int. 2014; 18 (51): 48–51. doi: 10.1111/hdi.12224
9. *Levy J., Tovbin D., Lifshitz T., Zlotnik M., Tessler Z.* Intraocular pressure during haemodialysis: a review. Eye (Lond). 2005; 19 (12): 1249–56. doi: 10.1038/sj.eye.6701755
10. *Masuda H., Shibuya Y., Ohira A.* Markedly increased unilateral intraocular pressure during hemodialysis in a patient with ipsilateral exfoliative glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 2000; 129 (4): 534–6. doi.org/10.1016/s0002-9394(99)00438-9
11. *De Marchi S., Cecchin E., Tesio F.* Intraocular pressure changes during hemodialysis: prevention of excessive dialytic rise and development of severe metabolic acidosis following acetazolamide therapy. Ren Fail. 1989; 11 (2–3): 117–24. doi.org/10.3109/08860228909066953
12. *Dujić M., Marković P., Jovanović D., Dragičević P., Radovanović L.* Changes in intraocular pressure during dialysis. Srp. Arh. Celok. Lek. 1997; 125 (9–10): 257–60.
13. *Choong Y.F., Menage M.J.* Symptomatic acute raised IOP following hemodialysis in a patient with end stage renal failure. Br. J. Ophthalmol. 1998; 82 (11): 1342. doi.org/10.1136/bjo.82.11.1339d
14. *Samsudin A., Mimiwati Z., Soong T., Fauzi M.S., Zabri K.* Effect of haemodialysis on intraocular pressure. Eye (Lond). 2010; 24 (1): 70–3. doi: 10.1038/eye.2009.33
15. *Ikeda N., Saito T., Hayasaka S., Hayasaka Y.* Unilateral symptomatic elevation of intraocular pressure and prevention using a hyperosmotic agent during hemodialysis. Jpn. J. Ophthalmol. 2001; 45 (6): 659–61. doi.org/10.1016/s0021-5155 (01)00408-7
16. *van Brussel M.S., Koppius P.W., Schut N.H.* Headache during hemodialysis - an uncommon cause for a common problem. Clin. Nephrol. 2008; 69 (3): 219–20. doi.org/10.5414/cnp69219
17. *Olawoye O.O., Ogunleye T., Sarimiye T.F., Bello T.O.* Acute angle closure following hemodialysis in a 34-year old Nigerian female. Niger. J. Clin. Pract. 2018; 21 (7): 942–4. doi: 10.4103/njcp.njcp_358_17
18. *Barbosa C.P., Stefanini F.R., Penha F., et al.* Intraocular pressure and ocular perfusion during hemodialysis. Arq. Bras. Oftalmol. 2011; 74 (2): 106–9. doi.org/10.1590/s0004-27492011000200007
19. *Vrabec R., Vatauvuk Z., Pavlović D., et al.* Ocular findings in patients with chronic renal failure undergoing haemodialysis. Coll. Antropol. 2005; 29 (Suppl. 1): 95–8.
20. *Çelikay O., Çalışkan S., Biçer T., Kabataş N., Gürdal C.* The acute effect of hemodialysis on choroidal thickness. J. Ophthalmol. 2015; 2015: 528681. doi: 10.1155/2015/528681
21. *Yüksel N., Duru N., Uz E., et al.* Evaluation of intraocular pressure by ocular response analyzer in patients undergoing hemodialysis. J. Glaucoma. 2016; 25(4): 355–8. doi: 10.1097/IJG.0000000000000364
22. *Sun G., Hao R., Zhang L., et al.* The effect of hemodialysis on ocular changes in patients with end stage renal disease. Ren Fail. 2019; 41 (1): 629–35. doi: 10.1080/0886022X.2019.1635494
23. *Saavedra-Fuentes N., Perez-Grovas H., Navarrete R., Lerma C.* Intraocular pressure changes during hemodialysis or hemodiafiltration in end-stage renal disease patients. Ther. Apher. Dial. 2018; 22 (6): 624–9. doi: 10.1111/1744-9987.12707
24. *Doshiro A., Ban Y., Kobayashi L., Yoshida Y., Uchiyama H.* Intraocular pressure change during hemodialysis. Am. J. Ophthalmol. 2006; 142(2): 337–9. doi.org/10.1016/j.ajo.2006.03.017
25. *Chelala E., Dirani A., Fadlallah A., et al.* Effect of hemodialysis on visual acuity, intraocular pressure, and macular thickness in patients with chronic kidney disease. Clin. Ophthalmol. 2015; 9 (9): 109–14. doi: 10.2147/OPHT.574481
26. *Afshar R., Ghasemi H., Shabpiray H., et al.* Monitoring of intraocular pressure and its correlation with systemic parameters before and after hemodialysis. Iran J. Kidney Dis. 2013; 7(1): 53–9.
27. *Tokuyama T., Ikeda T., Ishikawa H., Sato K.* Marked decrease in intraocular pressure in a neovascular glaucoma patient during hemodialysis. Jpn. J. Ophthalmol. 1997; 41 (2): 101–3. doi.org/10.1016/S0021-5155(97)00014-2
28. *Abdallah A., Gabr A., Mahmoud H., Gamal S.* Effect of hemodialysis on intraocular pressure. Egypt. J. Hosp. Med. 2020; 78 (1): 212–9. doi: 10.21608/ejhm.2020.69676
29. *Dinc U.A., Ozdek S., Aktas Z., Guz G., Onol M.* Changes in intraocular pressure, and corneal and retinal nerve fiber layer thickness during hemodialysis. Int. Ophthalmol. 2010; 30 (4): 337–40. doi: 10.1007/s10792-009-9339-2
30. *Chang I.B., Lee J.H., Kim J.S.* Changes in choroidal thickness in and outside the macula after hemodialysis in patients with end-stage renal disease. Retina. 2017; 37 (5): 896–905. doi: 10.1097/IAE.0000000000001262
31. *Shin Y.U., Kim J.H., Cho H., et al.* Effect of hemodialysis on anterior chamber angle measured by anterior segment optical coherence tomography. J. Ophthalmol. 2019; 2019: 2406547. doi: 10.1155/2019/2406547
32. *Jung J.W., Yoon M.H., Lee S.W., Chin H.S.* Effect of hemodialysis (HD) on intraocular pressure, ocular surface, and macular change in patients with chronic renal failure. Effect of hemodialysis on the ophthalmologic findings. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2013; 251(1): 153–62. doi: 10.1007/s00417-012-2032-6
33. *Caglayan M., Kosekahya P., Takmaz T., et al.* Effect of hemodialysis on corneal and anterior chamber morphometry and intraocular pressure in patients with end-stage renal disease. Arq. Bras. Oftalmol. 2017; 80 (3): 176–80. doi: 10.5935/0004-2749.20170043
34. *Kilavuzoglu A.E.B., Yurteri G., Guven N., et al.* Effect of hemodialysis on intraocular pressure. Adv. Clin. Exp. Med. 2018; 27 (1): 105–10. doi: 10.17219/acem/68234.
35. *Schäfer H.G., Kaczmarek K., Gockeln R., et al.* Intermittent ciliary block as a result of haemodialysis. Ophthalmologie. 2006; 103 (3): 221–3. doi.org/10.1007/s00347-005-1238-y
36. *Lippold C.L., Kalarn S.P., Swamy R.N., Patel A.M.* Ocular dialysis disequilibrium-management of intraocular pressure during hemodialysis of open angle glaucoma: A case report and review of the literature. Hemodial. Int. 2019; 23(3): 72–7. doi: 10.1111/hdi.12718
37. *Steeple L., Mercieca K., Sioras E.* Recurrent intradialytic elevation of intraocular pressure in a case of neovascular glaucoma. Eye (Lond). 2011; 25 (10): 1375. doi: 10.1038/eye.2011.155
38. *Song W.K., Ha S.J., Yeom H.Y., Seoung G.J., Hong Y.J.* Recurrent intraocular pressure elevation during hemodialysis in a patient with neovascular glaucoma. Korean J. Ophthalmol. 2006; 20 (2): 109–12. doi.org/10.3341/kjo.2006.20.2.109
39. *Fischer M.D., Fleischhauer J., Keusch G., Abegg M.H.* Rise in intraocular pressure during haemodialysis in a patient with reduced out flow facility. Br. J. Ophthalmol. 2007; 91 (8): 1091–3. doi.org/10.1136/bjo.2006.110072
40. *Babiker S., Elsayed M.E., Dhaygude A., Madgula I.* A complex case of haemodialysis induced increased intraocular pressure. Eur. J. Ophthalmol. 2019; 29 (Suppl 1): 15–7. doi: 10.1177/1120672119842481
41. *William J.H., Gilbert A.L., Rosas S.E.* Keeping an eye on dialysis: the association of hemodialysis with intraocular hypertension. Clin. Nephrol. 2015; 84 (5): 307–10. doi: 10.5414/CN108477

42. *Hu J., Bui K.M., Patel K.H., et al.* Effect of hemodialysis on intraocular pressure and ocular perfusion pressure. *JAMA Ophthalmol.* 2013; 131 (12): 1525–31. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.5599
43. *Panagiotou E.S., Liakopoulos V., Giannopoulos T., et al.* Twenty-Four-Hour Intraocular Pressure Monitoring in Normotensive Patients Undergoing Chronic Hemodialysis. *Eur. J. Ophthalmol.* 2016; 26 (1): 24–9. doi: 10.5301/ejo.5000651
44. *Tawara A., Kobata H., Fujisawa K., Abe T., Ohnishi Y.* Mechanism of intraocular pressure elevation during hemodialysis. *Curr. Eye Res.* 1998; 17: 339–47. doi: 10.1080/02713689808951214
45. *Elbay A., Altinisik M., Dinciyildiz A., et al.* Are the effects of hemodialysis on ocular parameters similar during and after a hemodialysis session? *Arq. Bras. Oftalmol.* 2017; 80 (5): 290–5. doi: 10.5935/0004-2749.20170071
46. *Даугирдас Д.Т., Блейк П.Д., Инг Т.С., ред.* Руководство по диализу. 5-е изд. Тверь: Триада; 2019. [*Daugirdas D.T., Blake P.G., Ing T.S., eds.* Handbook of Dialysis. 5th ed. Tver: Triada; 2019 (in Russian)].
47. *Burn R.A.* Intraocular pressure during hemodialysis. *Br. J. Ophthalmol.* 1973; 57: 511–3. doi: 10.1136/bjo.57.7.511
48. *Rever B., Fox L., Christensen R., Bar-Khayim Y., Nissenson A.R.* Adverse ocular effects of acetate hemodialysis. *Am. J. Nephrol.* 1983; 3: 199–204. doi: 10.1159/000166710
49. *Costagliola C., Cotticelli L., Di Benedetto A., et al.* The influence of hemodialysis on intraocular pressure: a study of the correlation of selected parameters. *Glaucoma.* 1989; 11: 142–5.
50. *Costagliola C., Mastropasqua L.* The influence of hemodialysis on intraocular pressure: III. Aqueous humor dynamics and tissue hydration. *Ann. Ophthalmol.* 1991; 23 (1): 31–4.
51. *Sitprija V., Holmes J.H., Ellis P.P.* Changes in intraocular pressure during hemodialysis. *Invest. Ophthalmol.* 1964; 3: 273–84.
52. *Ramsell J.R., Ellis P.P., Paterson C.A.* Intraocular pressure changes during hemodialysis. *Am. J. Ophthalmol.* 1971; 72: 926–30. doi.org/10.1016/0002-9394(71)91690-4
53. *Seo S.G., Kim Y.I., Kim Y.W., Yun I.H.* A study of intraocular pressure during hemodialysis in CRF patients. *J. Korean Ophthalmol. Soc.* 2002; 43: 1222–9.
54. *Sawaki W., Kinouchi R., Kato Y., et al.* Case in which the unilateral intraocular pressure before hemodialysis was higher than the day following hemodialysis. *Hokkaido Igaku Zasshi.* 2009; 84 (1): 5–8. PMID: 19227216
55. *Liakopoulos V., Demirtzi P., Mikropoulos D.G., et al.* Intraocular pressure changes during hemodialysis. *Int. Urol. Nephrol.* 2015; 47 (10): 1685–90. doi: 10.1007/s11255-015-1043-8

Вклад авторов в работу: Е.В. Козина — идея аналитического обзора, анализ литературы; П.М. Балашова — сбор и анализ литературы, написание статьи; С.В. Ивлиев — сбор и анализ литературы, редактирование статьи.

Author's contribution: E.V. Kozina — concept and design of the review, analysis of the literature; P.M. Balashova — literature data collection and analysis, writing of the article; S.V. Ivliev — literature data collection and analysis, editing of the article.

Поступила: 25.08.2020. Переработана: 12.09.2020. Принята к печати: 18.09.2020
Originally received: 25.08.2020. Final revision: 12.09.2020. Accepted: 18.09.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Елена Владимировна Козина — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой офтальмологии с курсом последипломного образования им. проф. М.А. Дмитриева

Полина Михайловна Балашова — ассистент кафедры офтальмологии с курсом последипломного образования им. проф. М.А. Дмитриева

Сергей Викторович Ивлиев — канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии института последипломного образования

Для контактов: Полина Михайловна Балашова,
doctor-polly@mail.ru

Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Elena V. Kozina — Dr. of Med. Sci., associate professor, head of the chair of ophthalmology

Polina M. Balashova — assistant professor, chair of ophthalmology

Sergey V. Ivliev — Cand. of Med. Sci., assistant professor, chair of therapy

Contact information: Polina M. Balashova,
doctor-polly@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-146-152>



Физические методы лечения в офтальмологии

Л.С. Патеюк¹✉, А.К. Дракон¹, В.М. Шелудченко¹, Н.Б. Корчажкина²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», ул. Россолимо, д. 11а, б, Москва, 119021, Россия

² ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», пер. Абрикосовский, д. 2, Москва, 119991, Россия

В обзоре рассмотрены методы клинического применения физических факторов в офтальмологии. Представлена физическая сущность и примеры использования электрического тока и электромагнитного поля, светового и лазерного излучения, механических сил и звуковых волн, высокой и низкой температур при разных видах офтальмопатологии. Отмечено, что для достоверной оценки эффективности физических методов лечения при различных заболеваниях и патологических состояниях необходимо внедрение протоколов, включающих объективные методики структурных и функциональных исследований зрительного анализатора. С учетом определения клинической эффективности дальнейшее развитие методов физического лечения предполагает совершенствование тех способов и техник, которые дают наиболее значимый практический результат.

Ключевые слова: физиотерапия; глазные болезни; офтальморезабилитация

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Патеюк Л.С., Дракон А.К., Шелудченко В.М., Корчажкина Н.Б. Физические методы лечения в офтальмологии. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 146-52. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-146-152>

Physical methods of treatment in ophthalmology

Liudmila S. Pateyuk¹✉, Alina K. Drakon¹, Vyacheslav M. Sheludchenko¹, Natalia B. Korchazhkina²

¹ Research Institute of Eye Diseases, 11a, b, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

² Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, 2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119991, Russia
sweethailtoyou@mail.ru

The review discusses the treatment methods based on physical phenomena in clinical ophthalmology. The physical nature and treatment techniques using electric current and electromagnetic field, light and laser radiation, mechanical energy and sound waves, high and low temperature in various ocular pathologies are considered. It is noted that reliable evaluation of the effectiveness of physical treatment methods for the different diseases and pathological conditions requires the implementation of protocols that include objective testing methods of the structure and functioning of the visual system. Once the clinical effectiveness of the particular physical treatment methods and techniques is confirmed, further development and improvement of the most efficient ones becomes possible.

Keywords: physical therapy; eye diseases; ophthalmorehabilitation

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: Pateyuk L.S., Drakon A.K., Sheludchenko V.M., Korchazhkina N.B. Physical methods of treatment in ophthalmology. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 146-52 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-146-152>

Современная медицинская практика располагает широким спектром методов лечения. Они направлены на устранение этиологических факторов и патологических процессов, нормализацию жизнедеятельности, предупреждение осложнений и прогрессирования заболевания, а также на восстановление или улучшение здоровья пациента, его трудоспособности и качества жизни [1, 2].

Традиционно методы лечения разделяют на хирургические и консервативные. Консервативные методы используют фармакологические средства или физические методы. Физические методы предполагают применение разного рода физических факторов, таких как электрические токи, электромагнитные поля и излучения, звуковые колебания и факторы механической природы, температурные воздействия. Согласно современным воззрениям, с целью достижения максимального лечебного эффекта от немедикаментозных методов консервативного лечения в офтальмологической практике следует придерживаться комплексного подхода — комплекса мероприятий, включающего физиотерапевтические процедуры, психотерапевтические методики и лечебно-педагогическую работу с пациентами. К настоящему времени для лечения пациентов с офтальмопатологией успешно применяется ряд общих и специальных физиотерапевтических методов, детально разработаны методики и предложены комплексные программы [1–4].

Актуальным в настоящее время является физиотерапевтическое направление в лечении пациентов с астигматическими явлениями и нарушениями аккомодации (при компьютерном зрительном синдроме и зрительно-напряженном труде), с воспалительными заболеваниями глаз и с болезнями сетчатки и зрительного нерва сосудистого и дегенеративно-дистрофического характера [5–10].

Методы локальной физиотерапии, применяемые в клинической практике для лечения глазных болезней, в зависимости от вида используемой физической силы (энергии) могут быть условно подразделены на следующие: 1) лечение факторами электромагнитной природы: электрический ток, электромагнитное поле (в т. ч. электромагнитное излучение радиоволнового диапазона), электромагнитное излучение (в т. ч. оптического диапазона и жесткое электромагнитное излучение); 2) лечение факторами механической природы: звуковые волны (в т. ч. ультразвуковые), давление атмосферного воздуха, массаж; 3) лечение термическими факторами (термолечение): теплотечение и криотерапия [5, 6, 11–14].

Электротерапия — это методы физиотерапии, основанные на дозированном воздействии на организм электрическим током или электромагнитным полем; в узком смысле под термином «электротерапия» принято понимать воздействие исключительно электрическим током. В физиотерапевтической практике применяют как постоянный, так и переменный электрический ток. Электрические токи могут быть использованы в непрерывном и импульсном режимах (модуляциях). В физиотерапии применяют токи низкого и высокого напряжения [3, 15, 16]. Электромагнитное поле имеет две составляющие: магнитное поле и электрическое поле. Возмущения электромагнитного поля в пространстве называют электромагнитными волнами, составляющими электромагнитное излучение. Электромагнитное излучение в зависимости от длины волны (частоты) подразделяется на радиоволны, свет (в т. ч. инфракрасного, видимого и ультрафиолетового диапазона) и жесткое излучение (рентгеновское и гамма) [17–19].

Электротерапия постоянным током. В физиотерапевтической практике применяют постоянный электрический ток низкого напряжения. При лечении пациентов

офтальмологического профиля используют «локальную методику» гальванизации. Гальванизация — метод электролечения постоянным электрическим током невысокого напряжения и небольшой силы (гальваническим током). Гальванический ток оказывает влияние на образование и обмен медиаторов (содержание ацетилхолина и гистамина, активность холинэстеразы); под действием гальванического тока усиливается регуляторная функция нервной системы, улучшаются трофические функции вегетативной нервной системы, усиливается кровообращение и лимфообращение, повышается фагоцитарная активность лейкоцитов и тканевых макрофагов, активируются метаболические процессы и процессы резорбции, ускоряется регенерация тканей, увеличивается проницаемость тканей глаза, повышается активность гуморальных факторов неспецифического иммунитета, усиливается выработка антител. При глазных болезнях этот метод электролечения для большей эффективности дополняют лекарственными средствами. Такой способ лечения носит название «лекарственный электрофорез» и относится к сочетанным физиофармакотерапевтическим методам, объединяющим в себе и медикаментозную терапию соответствующими лекарственными препаратами, и физиотерапевтическое воздействие постоянным электрическим током низкого напряжения [7, 11, 13, 14, 17].

Электротерапия переменным током низкого или высокого напряжения оказывает разностороннее влияние на клетки и ткани организма и имеет высокую клиническую эффективность, физическая сущность аналогична воздействию постоянным током. Однако в связи с эффектом биоадаптации живых тканей к воздействию электрическим током в современной физиотерапии широкое распространение получили методы электролечения токами в импульсном режиме (прерывисто, ритмично) [15–17].

Электротерапия импульсными токами осуществляется воздействием импульсами постоянного и/или переменного тока с различными параметрами напряжения (низкое или высокое), направления, силы, полярности, ритмичности, формы, частоты и длительности. Импульсный режим тока позволяет избежать общебиологических реакций адаптации, привыкания к терапии и повышения порога восприятия — лечебный эффект физиотерапии не снижается, а сохраняется. Основным лечебным эффектом является обезболивающий эффект (анальгезирующий эффект) за счет торможения болевой чувствительности по типу «нервной блокады» и формирования доминанты ритмического раздражения в ЦНС, перекрывающей доминанту боли. Под действием импульсного тока возникает раздражение вегетативных нервных волокон и ритмическое сокращение мышечных волокон, что приводит к стимуляции коллатерального кровообращения, нормализации тонуса сосудов, уменьшению спастических явлений, рассасыванию периневральных отеков, улучшению кровообращения и трофики — нейротрофический и стимулирующий эффект. К методам терапии импульсными токами в офтальмологии относятся: местная дарсонвализация, диадинамотерапия (диадинамические токи, ДДТ-терапия) и электростимуляция зрительного анализатора (сетчатки и зрительного нерва) (электроофтальмостимуляция, или офтальмоэлектростимуляция) и нейромышечного аппарата глаз (электронейромиостимуляция). Местную дарсонвализацию применяют как вспомогательную методику при некоторых офтальмопатологиях [13–17].

Диадинамические токи эффективно используют для снятия болевого синдрома и воспалительных явлений при различных заболеваниях глаз. Анальгезирующий эффект подтвержден при флегмоне слезного мешка, химическом

ожоге роговицы, проникающем ранении глаза, иридоциклите, воспалении конъюнктивы и век после различных операций, герпетическом кератоиридоциклите, гемофтальме и эндофтальмите. Обезболивающий эффект в большинстве случаев наступал с первой процедуры и держался в среднем 6–8 ч, наблюдали субъективное стихание болевой симптоматики, уменьшение интенсивности блефароспазма, уменьшение инъекции глазного яблока и воспалительных явлений. У пациентов с гемофтальмом дидинамотерапия приводила к заметному просветлению стекловидного тела. При кератоиридоциклите после дидинамотерапии ускорялась эпителизация роговицы, рассасывались инфильтраты [20].

Электроофтальмостимуляция (в т. ч. чрескожная — транспальпебральная, трансконъюнктивальная, трансорбитальная) — метод использования импульсных токов в целях воздействия на сенсорный аппарат глаза. Улучшение и сохранение зрительных функций происходит за счет активации клеток и нервных волокон сетчатки и зрительного нерва, находившихся в состоянии парабриоза из-за развившихся в них патологических процессов. В зрительных центрах головного мозга также возникают стойкие очаги повышенного возбуждения, что приводит к обратной афферентации зрительного нерва и сетчатки с нейротрофической стимуляцией и функциональным восстановлением их поврежденных элементов [7, 11, 13, 14].

Электроофтальмостимуляция относится к современным методам лечения пациентов с атрофией зрительного нерва (ЗН) различного генеза. По результатам исследований применение чрескожной электростимуляции оказалось эффективным в среднем в 70 % случаев. У пациентов с начальной атрофией ЗН положительный результат был получен в 100 % случаев. При частичной атрофии ЗН на фоне атеросклероза и гипертонической болезни улучшение зрительных функций наблюдали в 89 % случаев; при патологии сетчатки и ЗН вследствие нарушения кровообращения в ветвях центральной артерии сетчатки и сосудов ЗН — у 78 % пациентов; после перенесенного ретробульбарного неврита — в 58 % случаев; в группе больных с нисходящей атрофией ЗН постинфекционной и постинтоксикационной этиологии — в 35 % случаев [21].

Эффективность чрескожной электростимуляции зрительного анализатора у пациентов с нисходящей частичной атрофией ЗН по результатам курса физиотерапевтических процедур составила 91,7 % в виде положительной динамики остроты зрения, поля зрения, порога электрической чувствительности, электрической лабильности. Острота зрения в среднем повысилась на 0,14–0,2 ед. Средние показатели поля зрения увеличились на 17,8–51,4°. Средние значения порога электрической чувствительности снизились на 7,5–73,5 мкА. Средние значения электрической лабильности повысились на 2,2–4,9 Гц [22, 23].

В результате чрескожной электроофтальмостимуляции улучшение зрительных функций (увеличение остроты зрения и расширение границ поля зрения) наступало в 56,9 % случаев при атрофии ЗН, в 23,5 % — пигментной дегенерации сетчатки и в 19,6 % — макулодистрофии. Лучшие результаты были получены авторами у лиц относительно молодого возраста [24].

Электростимуляция сетчатки и ЗН при первичной открытоугольной глаукоме (ОУГ) в сочетании с нейропротекторной терапией позволила добиться улучшения остроты зрения у 83 % пациентов, расширения суммарного периферического поля зрения в среднем на 50° — у 91 % больных. В 94 % случаев электрочувствительность зрительной системы (порог электрической чувствительности; минимальная

величина тока, вызывающая феномен электрофосфена) снизилась в среднем на 120,8 мкА (31,6 %), а электролабильность (критическая частота слияния мельканий по феномену электрофосфена) возросла на 5,2 Гц (18,4 %) [25].

Электронейромиостимуляция — электростимуляция нервно-мышечного аппарата глаз (в том числе мионейромиостимуляция глазодвигательных мышц). Сущность этого метода заключается в повышении активности клеточных элементов и торможении процессов апоптоза. Лечебный эффект обусловлен индукцией анаболизма, что проявляется в активации репаративных процессов и процессов регенерации, в восстановлении работоспособности нервных и мышечных волокон [7, 11, 13, 14].

Данные об эффективности электронейромиостимуляции наружных прямых мышц глаза при сходящемся содружественном косоглазии у детей продемонстрировали уменьшение дисбаланса между наружной и внутренней прямыми мышцами [26].

При лечении детей с врожденным блефароптозом авторы пришли к выводу о возможности улучшения функциональных параметров леватора верхнего века в процессе электростимуляции [27].

Предложен ряд методик для электростимуляции цилиарной мышцы с целью увеличения запаса аккомодации, для восстановления аккомодации при ранней пресбиопии и для лечения прочих нарушений аккомодации. При лечении пациентов с пресбиопией в 96,3 % случаев отмечали улучшение остроты зрения и снижение астенопических жалоб [28–30].

Терапия электромагнитным полем и электромагнитным излучением радиоволнового диапазона включает лечение электромагнитным полем, электрическим полем и магнитным полем [15–17]. В офтальмологии применяют электромагнитное поле с излучением в сантиметроволновом диапазоне (сантиметроволновая терапия, СМВ-терапия), электрическое поле «ультравысокой частоты» (УВЧ-терапия) и магнитное поле (магнитотерапия постоянным, переменным или импульсным полями). СМВ и УВЧ применяют как вспомогательные методики при лечении широкого спектра заболеваний глаз и их придаточного аппарата [7, 11, 13, 14].

Магнитотерапия — лечебное воздействие на организм человека магнитным полем. Применяют низкочастотное поле. По значению (величине) вектора магнитной индукции магнитное поле может быть постоянным или переменным, генерироваться в непрерывном (постоянном) или прерывистом (импульсном) режиме, т. е. это может быть постоянное (статическое) магнитное поле (ПМП-терапия), переменное магнитное поле (ПеМП-терапия) и импульсное (пульсирующее) магнитное поле (ИмпМП-терапия) (в т. ч. «бегущее» ИмпМП). ИмпМП и «бегущее» ИмпМП обладают наиболее выраженным эффектом. Магнитное поле уменьшает тканевый отек, повышает оксигенацию клеток и тканей, интенсифицирует обменные процессы, восстанавливает трофические функции, улучшает функции периферических нервных проводников, микроциркуляцию и транскапиллярный обмен, оказывает трофикостимулирующий и регенераторный эффекты. В результате магнитотерапии возрастает скорость кровотока, увеличивается емкость сосудов, наблюдается разжижение крови и улучшение ее реологических свойств, происходит раскрытие резервных капилляров, анастомозов и шунтов, нормализуется проницаемость микрососудов, увеличивается мышечная работоспособность. Отличительная особенность действия магнитного поля — его следовой характер (последствие): эффект после курса терапии сохраняется от нескольких недель до нескольких месяцев. Воздействие магнитным полем на зрительный анализатор

принято называть магнитостимуляцией. Сочетанное применение магнитотерапии и фармакологических препаратов носит название «лекарственный магнитофорез», физические основы которого аналогичны таковым при электрофорезе [13, 14, 17].

Магнитотерапию применяют с целью более раннего достижения «давления цели» на фоне базовой гипотензивной терапии при глаукоме. По данным авторов, после магнитотерапии ВГД нормализовалось в 93 % случаев без дополнительного назначения гипотензивных препаратов, в 90 % случаев нормализация офтальмотонуса сохранялась на достаточно длительный срок — около 6 мес [31].

На фоне проводимых процедур у пациентов с многолетней ОУГ офтальмотонус снизился с $28,9 \pm 1,4$ до $17,9 \pm 1,1$ мм рт. ст. в течение 2–5 дней. У пациентов с впервые выявленной ОУГ ВГД уменьшилось с $32,6 \pm 1,8$ до $16–21$ мм рт. ст. в течение 3–9 дней. В контрольной группе у пациентов с некомпенсированной ОУГ снижение ВГД до «давления цели» достигали только через 11–14 дней после начала инстилляций гипотензивных средств [32].

При первичной ОУГ магнитотерапия в проекции шейных симпатических ганглиев способствовала активации гемодинамики с выраженным улучшением внутриглазного кровотока. У больных глаукомой III стадии скорости кровотока повысились с $9,2 \pm 0,72$ до $11,2 \pm 0,6$ см/с; индекс резистентности снизился с $0,84 \pm 0,04$ до $0,66 \pm 0,03$ [33].

Терапия электромагнитным излучением оптического спектра (светолечение, фототерапия) включает методики лечения с использованием электромагнитных волн оптического (светового) диапазона: инфракрасного, видимого и ультрафиолетового спектров. При поглощении энергии света тканями организма происходит ее трансформация в тепловую и химическую энергию, инициирующую множественные фотобиологические процессы [15, 16].

Инфракрасное облучение (ИК-терапия). Применение инфракрасного излучения приводит к увеличению внутренней энергии в тканях организма, что проявляется термообразованием. Подобное тепловое воздействие сопровождается противовоспалительным и рассасывающим эффектом с улучшением кровообращения и усилением регенераторных процессов при воспалительных заболеваниях век и кожи вокруг глаз [5, 6, 15–17].

Хромотерапия (цветолечение) — применение в лечебных целях электромагнитного излучения видимого диапазона. Видимое излучение имеет преимущественно сигнальный характер для зрительного анализатора, что наиболее часто используют для нейрорефлекторной стимуляции зрительного анализатора в импульсном режиме — фотостимуляции (светостимуляция; хромостимуляция, цветостимуляция) [7, 11, 13].

После курса фотостимуляции пациенты с компьютерным зрительным синдромом смогли вернуться к полноценной трудовой деятельности, не предъявляя астенопических жалоб, при этом острота зрения повышалась на $0,1–0,3$ ед. в 95 % случаев. После курса фотостимулирующей терапии у пациентов с начальной возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) в 88,2 % случаев повысилась острота зрения с $0,60 \pm 0,08$ до $0,80 \pm 0,05$. У пациентов с начальной и развитой стадией глаукомы острота зрения повысилась на 30 %, а при далеко зашедшей стадии — на 17 %. При начальной и развитой стадии глаукомы наблюдали уменьшение площади относительных и абсолютных скотом в среднем на 23,8 %, а у пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы отметили уменьшение площади скотом в среднем на 17 % [34].

Ультрафиолетовое облучение (УФО) зарекомендовало себя в качестве физиотерапевтического метода с высоким антибактериальным, иммуномодулирующим и регенераторным эффектом при некоторых воспалительных и инфекционных заболеваниях глаз. Ультрафиолетовому излучению присуще в основном фотохимическое действие [5–7, 11, 13].

Эффективность УФО при синдроме сухого глаза на фоне хронического блефарита с дисфункцией мейбомиевых желез проявлялась в виде снижения интегрального показателя субъективного дискомфорта на фоне терапии с $2,3 \pm 0,1$ до $0,40 \pm 0,02$; тест Ширмера увеличился с $9,2 \pm 0,5$ до $11,5 \pm 0,4$ мм; тест Норна — с $4,5 \pm 0,2$ до $7,9 \pm 0,1$ с; показатель тяжести дисфункции мейбомиевых желез уменьшился с $2,5 \pm 0,1$ до $1,30 \pm 0,05$; конъюнктивальный индекс снизился с $21,7 \pm 2,1$ до $12,1 \pm 1,1$; показатель ксероза конъюнктивы и роговицы — с $5,8 \pm 0,3$ до $3,9 \pm 0,2$ [35].

Лазеротерапия — применение с лечебной целью когерентного монохроматического излучения оптического спектра повышенной плотности. В офтальмологической практике применяют инфракрасные, ультрафиолетовые и видимые лучи определенных диапазонов отдельно или одновременно в виде лазерной терапии различных длин волн. Воздействие лазерного излучения на биологические ткани приводит к образованию электронных возбужденных состояний, изменению энергетической активности клеточных мембран, конформационным изменениям жидкокристаллических структур, образованию продуктов фотолиза — фотохимические и фотофизические явления трансформируются в фотобиологические процессы. Под влиянием лазерного излучения увеличивается степень проникновения медикаментозных препаратов в ткани глаза; на этом эффекте основан сочетанный метод фармакофизического лечения — лекарственный фотофорез. Фотостимуляцию нейрорецепторного аппарата зрительного анализатора лазерным излучением различных цветовых диапазонов именуют лазеростимуляцией (лазерная фотостимуляция, лазерная светостимуляция; лазерная цветостимуляция, лазерная хромостимуляция; цветоимпульсная терапия) сетчатки и ЗН. Широкое распространение получила стимуляция сетчатки и ЗН при помощи так называемых спеклов. Спекл-структуры (лазерные спеклы) — интерференционные картины, проецируемые на сетчатку с помощью лазерного излучения [7, 11, 13, 15–17].

Лазеротерапия импульсным видимым светом в настоящее время нашла применение при лечении пациентов с дисфункцией мейбомиевых желез. При помощи фототерапии добиваются сокращения сроков получения положительного эффекта от базовой терапии, заключавшейся в применении слезозаменителей и проведении гигиены век. Эффект терапии сохранялся около 6 мес. По окончании курса лечения в 88,33 % случаев (53 глаза 28 пациентов) отмечено увеличение времени разрыва слезной пленки [36].

Лазерные спеклы активно применяют в педиатрической практике при лечении пациентов с дисбинокулярной, анизометропической и рефракционной амблиопией. Подтверждена эффективность моно- и полихроматической лазерной спекл-стимуляции в комплексном плеоптическом лечении. Повышение остроты зрения составляло 15–27 %. Количество глаз с амблиопией высокой степени сократилось на 3–7 %, с амблиопией средней степени — на 5–8 % [37, 38].

Жесткое электромагнитное излучение включает в себя рентгеновское излучение и гамма-излучение. В физиотерапии применяют рентгеновское излучение. В частности, в офтальмологии возможно использование рентгенотерапии для антипролиферативного и противоотечного действия [13].

Рентгенотерапию орбит применяют при лечении эндокринной офтальмопатии уже на протяжении нескольких десятилетий. Положительный эффект наблюдали у 42,8–60 % пациентов. Отмечали улучшение сократимости глазодвигательных мышц и уменьшение выраженности диплопии, уменьшение экзофтальма в среднем на 2–3 мм [39, 40].

Терапия звуковыми волнами в физиотерапии реализована в виде ультразвуковой (УЗ) терапии — воздействия механических колебаний упругой среды с УЗ-частотой. Физическое действие УЗ-колебаний основано на поглощении УЗ-волны тканями и органами в зависимости от их акустических свойств. УЗ-терапия оказывает комплексное воздействие — тепловое, механическое, химическое и электрофизиологическое. УЗ-терапия приводит к расширению сосудов, ускорению процессов метаболизма, увеличению кровотока, повышению оксигенации, усилению регенерации тканей и трофики. Эффект кавитации УЗ (образование микропузырьков газа в растворе) приводит к увеличению проницаемости клеточных мембран, что в сочетании с медикаментозной терапией используется как лекарственный фонофорез [5–7, 11, 13–17].

Применение УЗ-терапии при обструктивной дисфункции мейбомиевых желез в сочетании с синдромом сухого глаза (ССГ) приблизило ремиссию заболевания в среднем на $4,82 \pm 0,12$ дня, количество функционирующих мейбомиевых желез увеличилось на $16,4 \pm 1,2$ [41].

Терапия давлением атмосферного воздуха называется баротерапией. Эффективность местной баротерапии обусловлена гидростатическими и гидродинамическими изменениями в тканях и сосудах. В офтальмологии этот метод нашел применение под названием «пневмомассаж глаз» [5, 6, 13, 15, 16].

Массаж век, глазной поверхности и глазного яблока вызывает изменение кровообращения и лимфообращения, усиление резервного капиллярного кровоснабжения и обмена веществ, улучшение трофики, удаление продуктов распада и обмена, размягчение и выведение секрета мейбомиевых желез, рассасывание кровоизлияний, рассасывание рубцов и помутнений, снижение болевой чувствительности. Массаж век относится к базовым методам лечения пациентов с блефаритами и дисфункцией мейбомиевых желез. Массаж способствует усилению диффузии лекарственных веществ, что может использоваться как сочетанное фармакофизическое лечение [7, 13, 42–44].

Термотерапия (термолечение) — методы физиотерапевтического воздействия на организм человека повышенной или пониженной температуры. **Термолечение** предполагает использование термолечебных сред в виде сухого тепла, паровых ванн или влажных согревающих компрессов. Сочетанное применение влажных согревающих компрессов вместе с медикаментозными средствами рассматривают как фармакофизический метод лечения. **Холодолечение (криотерапия)** основано на применении низких температур; в офтальмологии используют местную криотерапию [5–7, 13].

Применяют термолечение при блефарите с дисфункцией мейбомиевых желез. Паровые ванны позволяют получить увлажняющий и согревающий эффект, что устраняет закупорку мейбомиевых желез, увеличивает секрецию липидов, улучшает качество и восстанавливает стабильность слезной пленки [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Физические методы лечения получили широкое применение во всех областях медицины, в том числе и в

офтальмологии — при лечении и реабилитации пациентов с глазными заболеваниями. Применяемые при офтальмопатологии методы физиотерапии могут выступать в качестве основного лечения или в качестве вспомогательных или комPLEMENTАРНЫХ методик в дополнение к базисной терапии. В то же время довольно богатая история применения физических методов лечения в офтальмологии страдает отсутствием объективного анализа полученных результатов. Современные методы морфологических и функциональных исследований зрительного анализатора позволяют оценить клиническую эффективность проводимой терапии на более высоком уровне и должны быть использованы как в прикладных, так и научных целях, в первую очередь для определения приоритетных направлений в дальнейшем развитии и совершенствовании физических методов лечения.

Литература/References

1. *Петровский Б.В., ред.* Большая медицинская энциклопедия. 3-е изд. Москва: Советская энциклопедия. 1974–1989. [Petrovskiy B.V., ed. Big Medical Encyclopedia. 3-e izd. Moscow: Sovetskaya entsiklopediya; 1974–1989 (in Russian)].
2. *Покровский В.И., ред.* Малая медицинская энциклопедия. Москва: Медицинская энциклопедия; 1991–1996. [Pokrovskiy V.I., ed. Small Medical Encyclopedia. Moscow: Meditsinskaya entsiklopediya; 1991–1996 (in Russian)].
3. *Пономаренко Г.Н.* Общая физиотерапия. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2012. [Ponomarenko G.N. General physical therapy. Moscow: GEOTAR-Media; 2012 (in Russian)].
4. *Пономаренко Г.Н.* Медицинская реабилитация. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2014. [Ponomarenko G.N. Medical rehabilitation. Moscow: GEOTAR-Media; 2014 (in Russian)].
5. *Пономаренко Г.Н.* Частная физиотерапия. Москва: Медицина; 2005. [Ponomarenko G.N. Particular physical therapy. Moscow: Meditsina; 2005 (in Russian)].
6. *Ушаков А.А.* Практическая физиотерапия. Москва: МИА; 2013. [Ushakov A.A. Practical physical therapy. Moscow: MIA; 2013 (in Russian)].
7. *Сосин И.Н., Левченко О.Г.* Физиотерапия глазных болезней. Ташкент: Медицина; 1988. [Sosin I.N., Levchenko O.G. Physical therapy of ocular diseases. Tashkent: Meditsina; 1988 (in Russian)].
8. *Арутюнов О.В., Шакула А.В., Овечкин И.Г. и др.* Применение комплекса физиотерапевтических методов функциональной стимуляции органа зрения в оздоровительных целях. Москва: РНЦ ВМ и К; 2005. [Arutyunov O.V., Shakula A.V., Ovechkin I.G., et al. Application of a complex of physiotherapeutic methods of functional stimulation of the visual organ for health purposes. Moscow; 2005 (in Russian)].
9. *Овечкин И.Г., Белякин С.А., Будко А.А. и др.* Восстановительная офтальмология в условиях многопрофильного военно-медицинского реабилитационного центра. Москва; 2005. [Ovechkin I.G., Belyakin S.A., Budko A.A., et al. Recovery ophthalmology in a multidisciplinary military medical rehabilitation center. Moscow; 2005 (in Russian)].
10. *Разумов А.Н., Овечкин И.Г., Бобровицкий И.П. и др.* Восстановительная офтальмология. Москва: ВТИИ; 2006. [Razumov A.N., Ovechkin I.G., Bobrovitskiy I.P., et al. Recovery ophthalmology. Moscow; 2006 (in Russian)].
11. *Оковитов В.В.* Методы физиотерапии в офтальмологии. Москва; 1999. [Okovitov V.V. Methods of physiotherapy in ophthalmology. Moscow; 1999 (in Russian)].
12. *Егоров В.В., Смолякова Г.П., Борисова Т.В., Гохуа Т.И.* Физиотерапия в офтальмологии. Хабаровск; 2010. [Egorov V.V., Smolyakova G.P., Borisova T.V., Gokhua T.I. Physiotherapy in ophthalmology. Khabarovsk; 2010 (in Russian)].
13. *Полунин Г.С., Макаров И.А.* Физиотерапевтические методы в офтальмологии. Москва: МИА; 2015. [Polunin G.S., Makarov I.A. Physiotherapeutic methods in ophthalmology. Moscow: MIA; 2015 (in Russian)].
14. *Егоров В.В., Смолякова Г.П., Коленко О.В.* Физиотерапия в офтальмологии. Хабаровск; 2019. [Egorov V.V., Smolyakova G.P., Kolenko O.V. Physiotherapy in ophthalmology. Khabarovsk; 2019 (in Russian)].
15. *Улащик В.С., Лукомский И.В.* Общая физиотерапия. Минск: Книжный Дом; 2008. [Ulashchik V.S., Lukomskiy I.V. General physiotherapy. Minsk; Book house; 2008 (in Russian)].
16. *Улащик В.С.* Физиотерапия. Универсальная медицинская энциклопедия. Минск: Книжный дом; 2008. [Ulashchik V.S. Universal Medical Encyclopedia. Minsk; Book house; 2008 (in Russian)].
17. *Пономаренко Г.Н., Турковский И.И.* Биофизические основы физиотерапии. Москва: Медицина; 2006. [Ponomarenko G.N., Turkovskiy I.I. Biophysical foundations of physical therapy. Moscow: Meditsina; 2006 (in Russian)].

18. ГОСТ 24375-80. Радиосвязь. Термины и определения. Москва: Издательство стандартов; 1987. [State Standard 24375-80. Radio communication. Terms and definitions. Moscow: Standarts Inform. Publ.; 1987 (in Russian)].
19. Литвинов О.С., Горелик В.С. Электромагнитные волны и оптика. Москва: МГТУ им. Н.Э. Баумана; 2006. [Litvinov O.S., Gorelik V.S. Electromagnetic waves and optics. Moscow: Bauman MSTU; 2006 (in Russian)].
20. Валимухаметова Н.А., Федорова Н.В., Идиатова В.А. Лечение диадинамическими токами заболеваний глаз. Казанский медицинский журнал. 1979; 3: 48–9. [Valimukhametova N.A., Fedorova N.V., Idiayeva V.A. Treatment of eye diseases with diadynamic currents. Kazan medical journal. 1979; 3: 48–9 (in Russian)].
21. Рябцева А.А., Куман И.Г., Голубцов К.В. и др. Применение электрического тока в диагностике и лечении патологии зрительного нерва и сетчатки. Клиническая офтальмология. 2001; 2: 66–9. [Ryabtseva A.A., Kuman I.G., Golubtsov K.V., et al. Electric current use in diagnostic and treatment of optic nerve and retinal diseases. Clinical ophthalmology. 2001; 2: 66–9 (in Russian)].
22. Муслимова З.Р., Сафина З.М. Оценка эффективности метода чрескожной электростимуляции зрительного анализатора у пациентов с частичной атрофией зрительного нерва после удаления опухоли хиазмально-селлярной области. Точка зрения. Восток-Запад. 2016; 3: 90–3. [Muslimova Z.R., Safina Z.M. Evaluation of the efficiency of transcutaneous electrical stimulation of visual analyzer in patients with partial atrophy of optic nerve after tumors surgical removal. Point of view. East-West. 2016; 3: 90–3 (in Russian)].
23. Бикбов М.М., Муслимова З.Р., Сафин Ш.М. и др. Чрескожная электростимуляция у пациентов с частичной атрофией зрительного нерва вследствие опухоли хиазмально-селлярной области. Офтальмологические ведомости. 2014; 3: 77–83. [Bikbov M.M., Muslimova Z.R., Safin Sh.M., et al. The use of transcutaneous electric stimulation in patients with partial optic nerve atrophy due to chiasmo-sellar region tumors. Ophthalmologic vedomosti. 2014; 3: 77–83 (in Russian)].
24. Соловьева В.В., Маценко В.П., Мальковская Е.Е. Метод чрескожной электростимуляции в комплексном лечении сосудистой патологии органа зрения. Сибирский медицинский журнал. 1995; 3: 40–2. [Solov'eva V.V., Matsenko V.P., Mal'kovskaya E.E. The method of transcutaneous electrical stimulation in the complex treatment of vascular pathology of the visual organ. Siberian medical journal. 1995; 3: 40–2 (in Russian)].
25. Сорокина Е.В., Красногорская В.Н., Петрова А.А., Беккер А.А. Результаты электростимуляции зрительного нерва в сочетании с воздействием пептидного регулятора у больных глаукомой. Тихоокеанский медицинский журнал. 2019; 2: 88–91. [Sorokina E.V., Krasnogorskaya V.N., Petrova A.A., Bekker A.A. Results of optic nerve electrostimulation in combination with the use of peptide regulator in patients with glaucoma. Pacific medical journal. 2019; 2: 88–91 (in Russian)]. doi:10.17238/PmJ1609-1175.2019.2.88-91
26. Мазур В.П., Бойчук И.М. Изменения в нервно-мышечном аппарате прямых мышц глаз после курса электростимуляции у детей со сходящимся содружественным неакомодационным косоглазием. Офтальмологический журнал. 2017; 5: 3–7. [Mazur V.P., Boychuk I.M. Changes in the neuromuscular apparatus of the rectus muscles of the eyes after a course of electrical stimulation in children with convergent friendly non-accommodative strabismus. Ophthalmological journal. 2017; 5: 3–7 (in Russian)]. doi:10.31288/oftalmolzh2017537
27. Рябцева А.А., Кокорев В.Ю. Новое в диагностике и лечении врожденного блефароптоза. Клиническая офтальмология. 2009; 2: 76–8. [Ryabtseva A.A., Kokorev V.Yu. New in diagnostics and treatment of congenital blepharoptosis. Clinical ophthalmology. 2009; 2: 76–8 (in Russian)].
28. Гуськов А.Р., Васильев А.И., Оковитов В.В., Капитанов Е.Н. Способ формирования воздействия для электростимуляции цилиарной мышцы, электростимулятор цилиарной мышцы для лечения нарушения аккомодации и электронное устройство. Патент РФ № 2063199; 1989. [Gus'kov A.R., Vasil'ev A.I., Okovitov V.V., Kapitanov E.N. Method of forming action for electric stimulation of ciliary muscle, ciliary muscle electric stimulator for curing breakage of accommodation and electron unit. Patent RF # 2063199; 1989 (in Russian)].
29. Киричук В.Ф., Кузнецова Э.В., Бакуткин И.В. и др. Способ электростимуляции мышц цилиарного тела глаза человека. Патент РФ № 2449763; 2010. [Kirichuk V.F., Kuznetsova E.V., Bakutkin I.V. Method of electric stimulation of human eye ciliary body muscles. Patent RF # 2449763; 2010 (in Russian)].
30. Gualdi L., Gualdi F., Rusciano D., et al. Ciliary muscle electrostimulation to restore accommodation in patients with early presbyopia: preliminary results. J. Refract. Surg. 2017; 9: 578–83. doi:10.3928/1081597X-20170621-05
31. Строев Е.А., Соколов В.А., Федотов А.А., Юдаев Ю.А. Способ лечения глаукомы. Патент РФ № 2197926; 1999. [Stroev E.A., Sokolov V.A., Fedotov A.A., Yudaev Yu.A. Method for treating glaucoma cases. Patent RF # 2197926; 1999 (in Russian)].
32. Макаров И.А., Воронков Ю.И. Роль низкочастотной трансорбитальной магнитной стимуляции в нормализации внутриглазного давления у больных с первичной открытоугольной глаукомой. Офтальмология. 2016; 4: 273–7. [Makarov I.A., Voronkov Yu.I. The role of low-frequency trans-orbital magnetic stimulation in normalization of intraocular pressure in patients with primary open-angle glaucoma. Ophthalmology in Russia. 2016; (4): 273–7 (in Russian)]. doi:10.18008/1816-5095-2016-4-273-277
33. Каменских Т.Г., Веселова Е.В., Каменских И.Д. Сравнительный анализ результатов применения различных методов физиотерапевтического воздействия в лечении больных первичной открытоугольной глаукомой. Альманах клинической медицины. 2015; 36: 40–6. [Kamenskikh T.G., Veselova E.V., Kamenskikh I.D. Comparison of different methods of physiotherapy treatment in the management of primary open-angle glaucoma. Almanac of Clinical Medicine. 2015; 36: 40–6 (in Russian)]. doi:10.18786/2072-0505-2015-36-40-46
34. Шигина Н.А., Куман И.Г., Крутов С.В., Голубцов К.В. Особенности использования импульсного хроматического света в диагностике и лечении атрофии зрительного нерва. Клиническая офтальмология. 2002; 1: 37–40. [Shigina N.A., Kuman I.G., Krutov S.V., Golubtsov K.V. Peculiarities of usage of the impulse chromatic light in diagnostics and treatment of optical nerve atrophy. Clinical ophthalmology. 2002; 1: 37–40 (in Russian)].
35. Шипилов В.А., Янченко С.В., Сахнов С.Н., Малышев А.В., Каленич Л.А. Применение импульсного неинвазивного ультрафиолетового облучения в терапии изменений глазной поверхности. Кубанский научный медицинский вестник. 2014; 4: 145–9. [Shipilov V.A., Yanchenko S.V., Sakhnov S.N., Malyshev A.V., Kalenich L.A. Application of pulse noninvasive ultraviolet irradiation in therapy of ocular surface changes. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2014; 4: 145–9 (in Russian)].
36. Майчук Д.Ю., Лошкарева А.О., Цветкова Т.В. Алгоритм комплексной терапии синдрома сухого глаза с дисфункцией мейбомиевых желез интенсивным импульсным светом (IPL) в сочетании с гигиенией век и слезозамещением. Офтальмология. 2020; 17(3S): 640–7. [Maychuk D.Yu., Loshkareva A.O., Tsvetkova T.V. The complex treatment algorithm for dry eye syndrome with meibomian gland dysfunction. Combination of intense pulsed light (IPL) with eyelid hygiene and artificial tears. Ophthalmology in Russia. 2020; 17(3S): 640–7 (in Russian)]. doi:10.18008/1816-5095-2020-3S-640-647
37. Матросова Ю.В., Фабрикантов О.Л. Лазерные спеклы в лечении анизометропической амблиопии. Офтальмология. 2018; 15(2S): 52–7. [Matrosova Y.V., Fabrikantov O.L. Laser speckles in anisometropic amblyopia treatment. Ophthalmology in Russia. 2018; 15(2S): 52–7 (in Russian)]. doi:10.18008/1816-5095-2018-2S-52-57
38. Матросова Ю.В., Фабрикантов О.Л., Райгородский Ю.М. Применение полихроматической лазерной спекл-стимуляции в плеоптическом лечении амблиопии у детей. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2014; 3: 32–4. [Matrosova Ju.V., Fabrikantov O.L., Rajgorodskij Ju.M. The application of polychromatic laser speckle-stimulation for the pleoptic treatment of the children presenting with amblyopia. Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation. 2014; 3: 32–4 (in Russian)].
39. Камалов И.И., Гуляева И.В., Ахмедеев Р.Р. Сравнительная характеристика методов лечения эндокринной офтальмопатии. Вестник современной клинической медицины. 2010; 4: 50–2. [Kamalov I.I., Gulyaeva I.V., Akhmedeyev R.R. The comparative characteristic of treatments for thyroid eye disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2010; 4: 50–2 (in Russian)].
40. Древал А.В., Цыб А.Ф., Нечаева О.А. и др. Влияние лечения радиоактивным йодом на течение эндокринной офтальмопатии. Клиническая и экспериментальная нейроофтальмология. 2007; 3: 33–40. [Dreval A.V., Tsyb A.F., Nechaeva O.A., et al. Effects of radioiodine therapy on the natural history of Graves' ophthalmopathy. Clinical and experimental thyroidology. 2007; 3: 33–40. (in Russian)]. doi:10.14341/ket20073333-40
41. Макаров И.А., Сафонова Т.Н., Забегайло А.О. Роль ультразвуковой терапии в лечении обструктивной дисфункции мейбомиевых желез. Катарактальная и рефракционная хирургия 2013; 1: 35–9. [Makarov I.A., Safonova T.N., Zabegaylo A.O. Ultrasound care for the meibomian glands dysfunction. Cataract and refractive surgery. 2013; 1: 35–9 (in Russian)].
42. Сафонова Т.Н., Кинтوخина Н.П., Ярцев В.Д. Морфофункциональное обоснование проведения повторных курсов инвазивного лечения хронического блефарита. Вестник офтальмологии. 2021; 1: 21–7. [Safonova T.N., Kintukhina N.P., Yartsev V.D. Morphofunctional substantiation of repeated invasive treatment of chronic blepharitis. Vestnik oftal'mologii. 2021; 1: 21–7 (in Russian)]. doi:10.17116/oftalma202113701121
43. Рикс И.А., Труфанов С.В., Бутаба Р. Современные подходы к лечению дисфункции мейбомиевых желез. Вестник офтальмологии. 2021; 1: 130–6. [Riks I.A., Trufanov S.V., Boutaba R. Modern approaches to the treatment of meibomian gland dysfunction. Vestnik oftal'mologii. 2021; 1: 130–6 (in Russian)]. doi:10.17116/oftalma2021137011130
44. Сафонова Т.Н., Кинтوخина Н.П., Сидоров В.В. Лечение хронических блефаритов. Вестник офтальмологии. 2020; 1: 97–102. [Safonova T.N.,

Kintyukhina N.P., Sidorov V.V. Treatment of chronic blepharitis. *Vestnik Oftal'mologii.* 2020; 1: 97–102 (in Russian). doi:10.17116/oftalma202013601197

45. *Забегайло А.О., Сафонова Т.Н., Макаров И.А.* Способ лечения воспалительных состояний переднего отрезка глаза. Патент РФ, № 2513597; 2020. [*Zabegaylo A.O., Safonova T.N., Makarov I.A.* Method of treating inflammations of anterior eye segment. Patent RF # 2513597; 2020 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: Л.С. Патеюк — сбор и анализ литературы, написание и редактирование статьи; А.К. Дракон — сбор и анализ литературы; В.М. Шелудченко — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка статьи к публикации; Н.Б. Корчажкина — сбор и анализ литературы, редактирование статьи.

Author's contribution: L.S. Pateyuk — literature data collection, analysis and interpretation, writing and editing of the article; A.K. Drakon — literature data collection, analysis and interpretation; V.M. Sheludchenko — concept and design of research, final preparation of the article for publication; N.B. Korchazhkina — editing of the article.

Поступила: 13.04.2021. Переработана: 11.05.2021. Принята к печати: 24.05.2021
Originally received: 13.04.2021. Final revision: 11.05.2021. Accepted: 24.05.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», ул. Россолимо, д. 11а, б, Москва, 119021, Россия

Людмила Сергеевна Патеюк — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела офтальмореабилитации

Алина Константиновна Дракон — канд. мед. наук, доцент, научный сотрудник отдела современных методов лечения в офтальмологии

Вячеслав Михайлович Шелудченко — д-р мед. наук, профессор, зав. отделом офтальмореабилитации

ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», пер. Абрикосовский, д. 2, Москва, 119991, Россия

Наталья Борисовна Корчажкина — д-р мед. наук, профессор, руководитель Научно-образовательного центра

Для контактов: Людмила Сергеевна Патеюк,
sweethailtoyou@mail.ru

Research Institute of Eye Diseases, 11a, b, Rossolimo St., Moscow, 119021, Russia

Liudmila S. Pateyuk — Cand. of Med. Sci., senior researcher of the department of ophthalmorehabilitation

Alina K. Drakon — Cand. of Med. Sci., associate professor, researcher of the department of modern methods of treatment in ophthalmology

Viacheslav M. Sheludchenko — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of ophthalmorehabilitation

Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, 2, Abrikosovsky Lane, Moscow, 119991, Russia

Natalia B. Korchazhkina — Dr. of Med. Sci., professor, head of the scientific and educational center

Contact information: Liudmila S. Pateyuk,
sweethailtoyou@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-153-157>

Исследование качества жизни применительно к катарактальной хирургии: традиционные и перспективные подходы

Д.Ф. Покровский¹ ✉, Н.И. Овечкин², В.Е. Юдин³, И.Г. Овечкин⁴

¹ ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

² ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Волоколамское ш., д. 11, Москва, 125080, Россия

⁴ Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Волоколамское шоссе, д. 91, Москва, 125371, Россия

Обзор посвящен анализу традиционных и перспективных подходов к оценке качества жизни (КЖ) в катарактальной хирургии. Данные литературы свидетельствуют о статистически значимых корреляционных связях между КЖ и объективными показателями зрительной системы как при первичном обследовании пациента, так (что особенно важно) и в процессе проведения лечебных мероприятий. Традиционные подходы к исследованию КЖ в катарактальной хирургии характеризуют тенденция к разработке целевых опросников с оптимизацией психометрического тестирования вопросов и процедуры шкалирования ответов. Разработка перспективных опросников КЖ направлена на совершенствование сбора и оценки информации с учетом оригинального подхода к количественной оценке жалоб пациента с точки зрения эксперта-офтальмолога, который может с высокой достоверностью оценить их с позиции влияния на КЖ. Представляется также целесообразным применение «Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья», создание более «специфических» опросников, направленных на оценку современных аспектов хирургии катаракты, а также оптимизация собственно проведения исследования.

Ключевые слова: катаракта; качество жизни; офтальмологические опросники

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Покровский Д.Ф., Овечкин Н.И., Юдин В.Е., Овечкин И.Г. Исследование качества жизни применительно к катарактальной хирургии: традиционные и перспективные подходы. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 153-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-153-157>

Quality of life as viewed from cataract surgery: traditional and perspective approaches

Dmitry F. Pokrovsky¹ ✉, Nikolay I. Ovechkin², Vladimir E. Yudin³, Igor G. Ovechkin⁴

¹ Russian N.I. Pirogov Scientific Research Medical University 1, Ostrovityanova, St., Moscow, 117997, Russia

² Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

³ Moscow State University of Food Production, 11, Volokolamskoe Hgwy, Moscow, 125080, Russia

⁴ Academy of Postgraduate Education, 91, Volokolamskoe Hgwy, Moscow, 125371, Russia
dfpokrovskiy@gmail.com

The review presents an analysis of traditional and promising approaches to assessing the quality of life (QoL) in cataract surgery. Literature data indicate statistically significant correlations between QoL and objective indicators of the visual system both during the initial examination of the patient and, more importantly, in the course of therapy. Traditional approaches to the study of QoL in cataract surgery

reveal a trend towards the development of targeted questionnaires featuring optimized psychometric testing of questions and the procedure for scaling answers. New QoL questionnaires are developed in order to improve the collection and evaluation of information by taking into account the quantitative assessment of patient complaints made by an expert ophthalmologist, who can reliably evaluate their impact on QoL. It also seems appropriate to use the "International Classification of Functioning, Disabilities and Health", develop more targeted questionnaires aimed at assessing modern aspects of cataract surgery, and optimize the study itself.

Keywords: cataract; quality of life; ophthalmological questionnaires

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: Pokrovsky D.F., Ovechkin N.I., Yudin V.E., Ovechkin I.G. Quality of life as viewed from cataract surgery: traditional and perspective approaches. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (1): 153-7 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-153-157>

Нарушение зрения оказывает значительное влияние на продолжительность и качество жизни (КЖ) пациента [1]. Важно отметить, что на современном этапе развития офтальмологии, несмотря на практическое внедрение новых диагностических методов объективного исследования состояния зрения, оценка КЖ приобретает все большую актуальность. Данное положение связано как с общими, так и с конкретными аспектами. В общем плане актуальность исследования КЖ связана с потребностью современного общества в комплексной количественной оценке всех компонентов здоровья, которые определяются Всемирной организацией здравоохранения как «...восприятие индивидуумами своего положения в жизни в контексте культуры и системы ценностей той среды, в которой они живут, в неразрывной связи с их целями, ожиданиями, стандартами и заботами...», а также с переходом от патерналистской модели отношений врача и пациента к более мутуалистичным моделям таких отношений [2]. Конкретные аспекты связаны с присутствием достаточно большого объема данных, указывающих на наличие статистически значимых корреляционных связей между КЖ и объективными показателями зрительной системы как при первичном обследовании пациента, так (что особенно важно) и в процессе проведения лечебных мероприятий [3–6]. Высокая информативность разрабатываемых опросников объясняется методическими особенностями исследования КЖ, к числу которых относятся многомерность, позволяющая дифференцированно определять влияние болезни и лечения на состояние пациента; изменимость во времени, дающая возможность осуществления постоянного мониторинга состояния больного; участие пациента в оценке его состояния, позволяющее, наряду с традиционным медицинским заключением, составить максимально полную и объективную картину болезни и ее последствий [7]. При этом необходимо подчеркнуть наличие как в Российской Федерации («Международный центр исследования качества жизни», Санкт-Петербург), так и за рубежом (США, Франция) активно функционирующих организаций, обеспечивающих разработку, апробацию и внедрение опросников КЖ в различных областях медицинской практики [8, 9]. Наряду с этим следует отметить, что опросники оценки КЖ в офтальмологической практике делятся на общие и специальные. Общие опросники предназначены для оценки КЖ независимо от нозологии, тяжести заболевания, вида лечения и отображают общие аспекты профессиональной и бытовой жизнедеятельности пациента. Специальные опросники основаны на оценке жалоб, которые предъявляются пациентом при конкретном заболевании (или однотипной группе заболеваний) органа зрения [7, 10].

К настоящему моменту хирургия катаракты обеспечивает высококачественный послеоперационный рефракционный результат при минимальном уровне интра- и послеоперационных осложнений. В связи с этим, по мнению некоторых авторов, факоэмульсификация катаракты (ФЭК) по качеству зрения, получаемого пациентом после операции, может относиться к рефракционному типу вмешательств, что связано с внедрением новых технологий офтальмохирургии и разработкой высококачественных ИОЛ [11]. Анализ клинической эффективности ФЭК основан на результатах апробированного комплекса методов диагностики, включающих определение остроты зрения вдаль, вблизи (на различных расстояниях), рефракции, контрастной чувствительности и ряда других параметров. В то же время накопленный опыт указывает на то, что два пациента с практически однородными зрительными функциями после проведения ФЭК могут по-разному воспринимать «качество» своего зрения, что в целом определяет актуальность разработки опросников, оценивающих состояние зрения на различных расстояниях и в разных обстоятельствах, а также общую удовлетворенность зрением, включая предоперационные ожидания [12].

Традиционные подходы к исследованию КЖ в хирургии катаракты. Наиболее апробированным общим опросником оценки КЖ в хирургии катаракты является NEI-VFQ — National Eye Institute Visual Function Questionnaire («Анкета зрительных функций»), оценивающий по специальным 13 шкалам различные субъективные показатели: общее здоровье, зрение вдаль и вблизи, периферическое зрение, участие в общественной жизни, психическое здоровье в связи с изменением зрения, ожидаемые изменения в состоянии зрительных функций, ограничения в привычной деятельности и степень зависимости от окружающих в связи с состоянием зрительных функций, а также ряд других параметров. В первоначальном варианте анкета включала 51 вопрос, однако в дальнейшем, поскольку ответы на большое количество вопросов требуют от пациента значительных усилий, были предложены сокращенные варианты, включающие 42, 39, 25, 14 и даже 7 пунктов [13–15]. В качестве одного из последних примеров исследования по указанному опроснику можно привести работу, в которой показано, что удовлетворенность пациента после ФЭК была высокой, в наибольшей степени связанной с уровнем контрастной чувствительности и в меньшей — с остротой зрения и стереоскопическим зрением [16].

К настоящему моменту разработано достаточно большое число специальных опросников, предназначенных для пациентов с катарактой, среди них Cataract Symptom Scale («Шкала симптомов катаракты»), Cataract Type Specification («Спецификация типа катаракты»), Catquest-9SF («Опрос-

ник при катаракте»), Cataract Outcomes Questionnaire («Анкета результатов катаракты») и ряд других, при этом более предпочтительным считается опросник Catquest-9SF ввиду простоты и удобства для практического использования [17–21]. Данный опросник включает следующие четыре основных направления субъективной оценки: частота выполнения действий, предполагаемые трудности в выполнении повседневных действий, общие вопросы о трудностях в целом и удовлетворенность зрением, а также симптомы катаракты. Результаты одной из последних работ показали, что показатель тестирования по опроснику Catquest-9SF взаимосвязан с базовыми зрительными функциями до и после проведения ФЭК [22].

В рамках целевых установок данного обзора следует остановиться на следующих традиционных направлениях совершенствования разработки методов оценки КЖ в катарактальной хирургии: 1) применение основных положений психометрического тестирования вопросов; 2) оптимизация процедуры шкалирования ответов.

В рамках первого направления следует отметить, что опросники «первого поколения» (как правило, общие опросники) включали вопросы о трудностях при выполнении определенных задач и не дифференцировали важность этих задач в зависимости от образа жизни пациента. Наряду с этим применялась классическая теория психометрического тестирования, использующая простую суммарную систему подсчета баллов, что формирует ограниченную оценку психометрических показателей, так как подсчет баллов путем простого усреднения или суммирования ответов предполагает, что количественные различия между каждым вариантом ответа равны, каждый вопрос имеет одинаковую ценность, что в целом существенно снижает диагностическую эффективность метода [23, 24]. Значительно большее практическое применение в хирургии катаракты получили тесты «второго поколения» (как, правило, специальные опросники). При этом в большинстве случаев эффективность разработки опросника оценивалась в соответствии с результатами анализа Раша, где и трудность вопросов, и способности (свойства) пациентов измеряются в логитах и калибруются в пределах единого континуума значений. Важными показателями метрической оценки вопросов (пунктов) шкалы при Раш-анализе служат MnSq фит-статистики, которые позволяют определить, насколько хорошо или плохо данный вопрос вписывается в общий континуум всех вопросов, поддерживая или нарушая единоразмерность шкалы. По результатам Раш-анализа доказывается, что разработанный опросник является одномерным, т. е. измеряющим лишь одно свойство [25, 26]. В связи с этим следует особо выделить работу, авторами которой выполнен Раш-анализ 16 опросников (10 специальных и 6 вариантов общего опросника NEI-VFQ) [27]. Показано, что все оцениваемые опросники адекватно отображали динамику зрительного статуса пациента после проведения операции по удалению катаракты, при этом шкалы зрительного функционирования были более чувствительными, чем социально-эмоциональные шкалы. В то же время анализ показателя чувствительности, а также результаты Раш-анализа выявили преимущества опросника Catquest-9SF, что в целом отображает достаточно высокую клинико-диагностическую эффективность данного метода определять клинически важные изменения.

В рамках второго направления следует отметить, что процедура шкалирования представляется чрезвычайно важной с позиции валидности получаемых данных. Необходимо подчеркнуть, что в опросниках «второго поколения» применялись, как правило, шкала Ликерта с обычным ис-

пользованием 5 градаций (например, «полностью не согласен», «не согласен», «затрудняюсь ответить», «согласен» и «полностью согласен») или простое ранжирование ответов (по типу «да», «нет», «не знаю») или стандартная визуально-аналоговая шкала с традиционной оценкой выраженности субъективных проявлений (от 1 до 10 или от 1 до 100 баллов либо в процентах) [28–30].

Перспективные подходы к исследованию КЖ в хирургии катаракты. Проведенный анализ позволяет сформулировать следующие 5 направлений перспективной разработки методики оценки КЖ в хирургии катаракты. Первое определяет совершенствование сбора и оценки информации. В традиционном плане на основании интервьюирования пациентов определяется полный список жалоб, которые в последующем трансформируются в вопросы анкеты. Дальнейшие действия предусматривают коррекцию (сокращение, изменение, добавление) вопросов на основании оценки разработчиками анкеты. В соответствии с данными литературы разработан оригинальный подход, связанный с проведением количественной оценки полученных жалоб с точки зрения эксперта-офтальмолога, так как только офтальмолог может с высокой достоверностью оценить жалобы пациента с позиции влияния на КЖ. При этом каждый из возможных ответов был оценен экспертом-офтальмологом как «весовой» коэффициент (в баллах). Наряду с этим предлагается временное шкалирование ответов с учетом месячного периода. Полученные результаты показывают, что проведение экспертной оценки обеспечивает математически подтвержденный выбор наиболее значимых (с позиции влияния на КЖ) субъективных проявлений. Это (в совокупности с разработкой экспертных оценок каждого из возможных ответов пациента в баллах и временного шкалирования) обеспечивает требуемый уровень содержательной и конструктивной валидности опросника [31, 32].

Второе направление определяет актуальность проведения оценки согласованности окончательной версии опросника, которая определяется по показателю Кронбаха- α , основанному на сравнении разброса каждого элемента с общим разбросом всей шкалы. Если существует только случайная погрешность в ответах на вопросы, то показатель будет равен нулю. Если все вопросы совершенно надежны и оценивают один и тот же объект, то показатель равен 1,0 [33, 34].

Третье направление определяет рассмотрение хирургии катаракты с позиции современных положений медицинской реабилитации, основной задачей которой является расширение функциональных возможностей и повышение КЖ больного. Одним из базовых элементов оценки эффективности проведения реабилитационных мероприятий является применение «Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья» (International Classification of Functioning, Disability and Health), позволяющей сформулировать список проблем («доменов»), отражающих актуальные аспекты функционирования пациента. Следует отметить, что к настоящему моменту понятие «домен» носит общемедицинский характер и требует своей разработки в офтальмологической практике [35, 36].

Четвертое направление определяет актуальность разработки более специфических опросников КЖ, направленных на оценку современных аспектов хирургии катаракты. К числу таких аспектов можно, в частности, отнести оценку эффективности методики немедленной последовательной двусторонней хирургии катаракты [37], имплантации различных типов ИОЛ [38, 39], дисфотопических проявлений [40].

Пятое направление определяет все более широкое распространение альтернативного (в отличие традиционных,

бумажных анкет, заполняемых пациентом) подхода к организации проведения исследования, основанного на компьютерном тестировании с формированием баз данных [41], в том числе межнациональных, с учетом адаптации разработанного опросника к конкретному государственному языку [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность исследования КЖ в хирургии катаракты отображает необходимость оценки всех компонентов здоровья пациента и обусловлена присутствием достаточно большого объема данных, указывающих на наличие статистически значимых корреляционных связей между КЖ и объективными показателями зрительной системы как при первичном обследовании пациента, так (что особенно важно) и в процессе проведения лечебных мероприятий. В рамках традиционных исторических подходов исследования КЖ в катарактальной хирургии определена тенденция к разработке целевых опросников с оптимизацией психометрического тестирования вопросов и процедуры шкалирования ответов. При разработке перспективных опросников КЖ отмечается необходимость совершенствования сбора и оценки информации, практического применения «Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья», создания более специфических опросников, направленных на оценку современных аспектов хирургии катаракты, а также оптимизации собственно проведения исследования.

Литература/References

- Weih L.M., Hassell J.B., Keeffe J. Assessment of the impact of vision impairment. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002 Apr; 43 (4): 927–35. PMID: 11923230
- Kon A.A. The shared decision-making continuum. *JAMA.* 2010; 304 (8): 903–4. doi: 10.1001/jama.2010.1208
- Azoulay-Sebban L., Zhao Z., Zenouda A., Lombardi M. Correlations between subjective evaluation of quality of life, visual field loss, and performance in simulated activities of daily living in glaucoma patients. *J. Glaucoma.* 2020; 29 (10): 970–4. doi: 10.1097/IJG.0000000000001597
- Marino P.F., Rossi M., Campagna G., Capobianco D., Costagliola C. Effects of Citicoline, Homotaurine, and Vitamin E on contrast sensitivity and visual-related quality of life in patients with primary open-angle glaucoma: a preliminary study. *Molecules.* 2020; 25 (23): 5614. doi: 10.3390/molecules25235614
- Ng H., Vermeer K.A., van Meurs J.C., La Heij E.C. Visual acuity inadequately reflects vision-related quality of life in patients after macula-off retinal detachment surgery. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2020; 61 (10): 34. doi: 10.1167/iovs.61.10.34
- He L., Cui Y., Tang X., et al. Changes in visual function and quality of life in patients with senile cataract following phacoemulsification. *Ann. Palliat. Med.* 2020; 9 (6): 3802–9. doi: 10.21037/apm-20-1709
- Либман Е.С. Подходы к оценке качества жизни офтальмологических больных. *Российский медицинский журнал. Клиническая офтальмология.* 2002; 3 (3): 119–21. [Libman E.S. Approaches to assessing the quality of life of ophthalmic patients. *Russian medical journal. Clinical ophthalmology.* 2002; 3 (3): 119–21 (in Russian)].
- Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. Санкт-Петербург: ЗАО «ОЛМА Медиа групп», 2007. [Novik A.A., Ionova T.I. Guidelines for the study of the life quality in medicine. Saint-Petersburg: ZAO OLMA Media Group; 2007 (in Russian)].
- Morris A., Perez D., McNoe B. The use of quality of life data in clinical practice. *Quality of Life Research.* 1998; 7 (1): 85–91. doi: 10.1023/a:1008893007068
- Малышев А.В., Семькин В.Д., Карпетов Г.Ю. Методы оценки качества жизни пациента в офтальмологической практике. *Современная оптометрия.* 2015; 7: 34–9. [Malyshev A.V., Semeykin V.D., Karapetov G.Yu. Methods for assessing the quality of life of a patient in ophthalmic practice. *Modern optometry.* 2015; 7: 34–9 (in Russian)].
- Малюгин Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция на современном этапе развития офтальмохирургии. *Вестник офтальмологии.* 2014; 6: 80–8. [Malyugin B.E. Cataract surgery and intraocular correction at the present stage of development of ophthalmosurgery. *Vestnik oftal'mologii.* 2014; 6: 80–8 (in Russian)].
- Fraser M.L. Vision, quality of life and depressive symptoms after first eye cataract surgery. *Psychogeriatrics.* 2013; 46 (9): 16–8. doi: 10.1111/psyg.12028

- Kirwan C., Lanigan B., O'Keefe M.J. Vision-related quality of life assessment using the NEI-VFQ-25 in adolescents and young adults with a history of congenital cataract. *Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 2012; 49 (1): 26–31. doi: 10.3928/01913913-20110517-02
- Альчинова А.С., Морина К.Ю., Разманов В.В., Потемкин В.В., Хрипун К.В. Сравнение зрительных функций и степени удовлетворенности качеством зрения у пациентов после имплантации мультифокальной ИОЛ AcrySof ReSTOR SN6AD1 и различных моделей монофокальных ИОЛ. *Офтальмологические ведомости.* 2016; 9 (4): 5–12. [Alchinova A.S., Morina K.Yu., Rakhmanov V.V., Potemkin V.V., Khripun K.V. Comparison of visual functions and satisfaction with the quality of vision in patients after AcrySof ReSTOR SN6AD1 multifocal IOL implantation and various models of monofocal IOLs. *Oftal'mologicheski vedomosti.* 2016; 9 (4): 5–12 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17816/OV20164>
- Chatziralli P., Sergentanis N., Peponis G., et al. Risk factors for poor vision-related quality of life among cataract patients. Evaluation of baseline data. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013; 251 (3): 783–9. doi: 10.1007/s00417-012-2194-2
- Kyei S., Amponsah B.K., Asiedu K., Akoto Y.O. Visual function, spectacle independence, and patients' satisfaction after cataract surgery — a study in the Central Region of Ghana. *Afr. Health. Sci.* 2021; 21 (1): 445–56. doi: 10.4314/ahs.v21i1.55
- Samadi B., Lundström M., Kugelberg M. Improving patient-assessed outcomes after cataract surgery. *Eur. J. Ophthalmol.* 2017; 27 (4): 454–9. doi: 10.5301/ejo.5000927
- Lundström M., Pesudovs K. Catquest-9SF patient outcomes questionnaire: nine-item short-form Rasch-scaled revision of the Catquest questionnaire. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2009; 35 (3): 504–13. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.11.038
- Lundström M., Pesudovs K. Questionnaires for measuring cataract surgery outcomes. *J. Cataract Refract. Surg.* 2011; 37 (5): 945–59. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.03.010
- Gothwal V.K., Wright T.A., Lamoureux E.L., et al. Improvements in visual ability with first eye, second eye and bilateral cataract surgery measured with the visual symptoms and quality of life questionnaire. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2011; 37 (7): 1208–16. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.01.028
- Gothwal V.K., Wright T.A., Lamoureux E.L., et al. Cataract Symptom Scale: clarifying measurement. *Br. J. Ophthalmol.* 2009; 93 (12): 1652–6. doi: 10.1136/bjo.2009.159806
- Lim M.E., Minotti S.C., D'Silva C., et al. Predicting changes in cataract surgery health outcomes using a cataract surgery appropriateness and prioritization instrument. *PLoS One.* 2021; 16 (1): e0246104. doi: 10.1371/journal.pone.0246104
- DeVellis R.F. Classical test theory. *Med. Care.* 2006; 44 (11, Suppl 3): 50–9. doi: 10.1097/01.mlr.0000245426.10853.30
- Massof R.W. The measurement of vision disability. *Optom. Vis. Sci.* 2002; 79 (8): 516–52. doi: 10.1097/00006324-200208000-00015
- Bond T.G., Fox C.M. Applying the Rasch model. *Fundamental measurement in the human sciences. The second edition.* New York; London: Routledge Taylor Francis Group; 2007.
- Григорьева В.Н., Сагильдина А.О., Григорьева К.А., Демарева В.А. Раш-анализ метрических свойств опросника удовлетворенности здоровьем. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского.* 2011; 6 (1): 391–8. [Grigorieva V.N., Sagildina A.O., Grigorieva K.A., Demareva V.A. Rush analysis of the metric properties of the health satisfaction questionnaire. *Vestnik of Lobachevsky University of Nizhni Novgorod.* 2011; 6 (1): 391–8 (in Russian)].
- McAlinden C., Gothwal V.K., Khadka J., et al. A head-to-head comparison of 16 cataract surgery outcome questionnaires. *Ophthalmology.* 2011; 118 (12): 2374–81. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.06.008
- Jebb A.T., Ng V., Tay L. A review of Key Likert Scale development advances: 1995–2019. *Front Psychol.* 2021; 12: 637547. doi: 10.3389/fpsyg.2021.637547
- Lee J.H., Han K., Kim T.H., Kim A.R., Kwon O. Acupuncture for dry eye syndrome after refractive surgery: A randomized controlled pilot trial. *Integr. Med. Res.* 2021; 10 (1): 100456. doi: 10.1016/j.imr.2020.100456
- Seguí M., Cabrero-García J., Crespo A., et al. A reliable and valid questionnaire was developed to measure computer vision syndrome at the workplace. *J. Clin. Epidemiol.* 2015; 68 (6): 662–73. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.01.015
- Овечкин И.Г., Малышев А.В., Карпетов Г.Ю. Методические основы для разработки подходов к оценке качества жизни у пациентов с различными видами витреоретинальной патологии. *Офтальмология.* 2015; 12 (4): 75–9. [Ovechkin I.G., Malyshev A.V., Karapetov G.Yu. Methodological foundations for the development of a methodology for assessing the quality of life in patients with various types of vitreoretinal pathology. *Ophthalmology in Russia.* 2015; 12 (4): 75–9 (in Russian)]. doi: 10.18008/1816-5095-2015-4-75-79
- Овечкин И.Г., Юдин В.Е., Ковригина Е.И., Будко А.А., Матвиенко В.В. Методологические принципы разработки опросника качества жизни у пациентов с явлениями компьютерного зрительного синдрома. *Офтальмология.* 2021; 18 (4): 926–31. [Ovechkin I.G., Yudin V.E., Kovrigina E.I., Budko A.A., Matvienko V.V. Methodological principles for the development

- of a questionnaire "Quality of Life" in Patients with Computer Visual Syndrome. *Ophthalmology in Russia*. 2021; 18 (4): 926–31 (in Russian). doi: org/10.18008/1816-5095-2021-4-926-931
33. Xue W.W., Zou H.D. Rasch analysis of the Chinese version of the Low Vision Quality of Life Questionnaire. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2019; 55 (8): 582–8. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.08.007
34. Şahlı E., Aysun S. İdil S. A. Comparison of quality of life questionnaires in patients with low vision. *Turk. J. Ophthalmol.* 2021; 51 (2): 83–8. doi: 10.4274/tjo.galenos.2020.99975
35. Белкин А.А., Иванова Г.Е., Алашеев А.М., Пинчук Е.А., Шелякин В.А. Первый опыт мультидисциплинарной экспертизы качества медицинской помощи пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения на этапах интенсивной терапии и реабилитации. *Вестник восстановительной медицины*. 2018; 2: 13–9. [Belkin A.A., Ivanova G.E., Alasheev A.M., Pinchuk E.A., Sheljakın V.A. The first experience of multidisciplinary examination of the quality of medical care for patients with acute cerebrovascular accident at the stages of intensive care and rehabilitation]. *Bulletin of restorative medicine and rehabilitation*. 2018; 2: 13–9 (in Russian). <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-96-2-13-17>
36. Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. Основные принципы медицинской реабилитации, реабилитационная диагностика по категориям МКФ и план реабилитации. *Вестник восстановительной медицины*. 2017; 2: 16–22. [Shmonin A.A., Mal'tseva M.N., Mel'nikova E.V., Ivanova G.E. Basic principles of medical rehabilitation, rehabilitation diagnosis in the ICF categories and a rehabilitation plan]. *Bulletin of restorative medicine and rehabilitation*. 2017; 2: 16–22 (in Russian)].
37. Malvankar-Mehta M.S., Chen Y.N., Patel S., et al. Immediate versus delayed sequential bilateral cataract surgery: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0131857. doi: 10.1371/journal.pone.0131857
38. Miller K.M., Oetting T.A., Tweeten J.P., et al. Cataract in the adult eye preferred practice pattern. *Ophthalmology*. 2022; 129 (1): 1–126. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.10.006.
39. Labiris G., Giarmoukakis A., Patsiamanidi M., et al. Mini-monovision versus multifocal intraocular lens implantation. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2015; 41 (1): 53–7. doi: 10.1016/j.jcrs.2014.06.015
40. McAlinden C., Pesudovs K., Moore J.E. The development of an instrument to measure quality of vision: the Quality of Vision (QoV) questionnaire. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (11): 5537–45. doi: 10.1167/iovs.10-5341
41. Haley S.M., Fragala-Pinkham M.A., Dumas H.M., et al. Evaluation of an item bank for a computerized adaptive test of activity in children with cerebral palsy. *Phys Ther.* 2009; 89 (6): 589–600. doi: 10.2522/ptj.20090007
42. Eguchi A., Hasegawa H., Kinouchi H., Murakami A., Kobayashi H. Reliability and validity of the Japanese version of the Ocular Surface Disease Index for dry eye disease. *BMJ Open*. 2019; 9 (11): e033940. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033940

Вклад авторов в работу: Д.Ф. Покровский, Н.И. Овечкин — значимое участие в сборе данных, написание статьи; В.Е. Юдин, И.Г. Овечкин — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, финальная подготовка проекта статьи к публикации.
Author's Contribution: D.F. Pokrovsky, N.I. Ovechkin — significant participation in data collection, writing of the article; V.E. Yudin, I.G. Ovechkin — significant participation in the development of the concept and design of the study, the final preparation of the draft article for publication.

Поступила: 13.12.2021. Переработана: 18.12.2021. Принята к печати: 20.12.2021

Originally received: 13.12.2021. Final revision: 18.12.2021. Accepted: 20.12.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГАОУ ВО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

Дмитрий Федорович Покровский — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии

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

Николай Игоревич Овечкин — канд. мед. наук, заведующий операционным блоком

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Волоколамское ш., д. 11, Москва, 125080, Россия

Владимир Егорович Юдин — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и физических методов лечения с курсами остеопатии и паллиативной медицинской помощи

Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Волоколамское шоссе, д. 91, Москва, 125371, Россия

Игорь Геннадьевич Овечкин — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии

Для контактов: Дмитрий Федорович Покровский, dfpokrovskiy@gmail.com

Russian N.I. Pirogov Scientific Research Medical University 1, Ostrovityanova, St., Moscow, 117997, Russia

Dmitry F. Pokrovsky — Cand. of Med. Sci., associate professor of chair of ophthalmology

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

Nikolay I. Ovechkin — Cand. of Med. Sci., head of the operating unit Moscow State University of Food Production, 11, Volokolamskoe Hgwy, Moscow, 125080, Russia

Vladimir E. Yudin — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of medical rehabilitation and physical methods of treatment with courses of osteopathy and palliative care

Academy of Postgraduate Education, 91, Volokolamskoe Hgwy, Moscow, 125371, Russia

Igor G. Ovechkin — Dr. of Med. Sci., professor, professor of chair of ophthalmology

Contact information: Dmitry F. Pokrovsky, dfpokrovskiy@gmail.com

Доппельгерц® актив ВИТАМИНЫ ДЛЯ ГЛАЗ с хромом, цинком и селеном



МАКСИМАЛЬНАЯ ЗАЩИТА ГЛАЗ

лютеин – 10 мг	фолиевая кислота – 400 мкг
зеаксантин – 1 мг	альфа-липовая кислота – 100 мг
витамин А – 400 мкг	хром – 30 мкг
витамин Е – 12 мг	цинк – 5 мг
витамин С – 80 мг	селен – 15 мкг
витамин В1 – 3,3 мг	

Когда можно рекомендовать

- Снижение остроты зрения, возрастные дегенеративные изменения
- Быстрая утомляемость глаз, заболевания глаз
- Пациенты с метаболическими нарушениями (ожирение, сахарный диабет)

СВОЙСТВА КОМПОНЕНТОВ

Лютеин и зеаксантин — фотопротекторы глаз и антиоксиданты^{3,4}.
Хром — является инициатором присоединения инсулина к рецептору на поверхности мембраны клетки. Поэтому этот микроэлемент так жизненно важен для диабетиков, особенно со II типом диабета¹.
Фолиевая кислота — способствует снижению уровня гомоцистеина, являющегося одним из основных факторов процесса воспаления¹.
Альфа-липовая кислота — обладает антиоксидантными и нейропротекторными свойствами¹.
Зеаксантин — способствует улучшению субъективной переносимости зрительной нагрузки².

Доппельгерц® актив ВИТАМИНЫ ДЛЯ ГЛАЗ с лютеином и черникой



ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА ГЛАЗ

лютеин – 3 мг
гесперидин – 35 мг
антоцианы – 19 мг
цинк – 3 мг
витамин А – 400 мкг

Когда можно рекомендовать

- Длительные зрительные нагрузки при воздействии облучения смартфонов и других устройств (с коротковолновым и высокоэнергетичным излучением синего спектра)
- Повышенная утомляемость глаз

СВОЙСТВА КОМПОНЕНТОВ

Лютеин — выполняет роль физиологического светофильтра для коротковолновой части синего света с длиной волны 460-500 нм, который оказывает повреждающее действие на клетки сетчатки⁵.
Гесперидин — биофлавоноид, способствует улучшению микроциркуляции в сосудах организма⁶.
Антоцианы (порошок черники) — способствуют оказанию антиоксидантного и сосудопротекторного действия на организм человека⁷.

Доппельгерц® актив ВИТАМИНЫ ДЛЯ ГЛАЗ с лютеином



МАКСИМАЛЬНАЯ ЗАЩИТА ГЛАЗ

лютеин – 6,0 мг
зеаксантин – 300 мкг
витамин А – 800 мкг
витамин С – 250 мг
витамин Е – 36 мг
цинк – 2,5 мг

Когда можно рекомендовать

- Ухудшение цветового восприятия глаз
- Воздействие на глаза опасной по спектральному составу световой среды
- Возраст 40+

СВОЙСТВА КОМПОНЕНТОВ

Лютеин, зеаксантин — каротиноиды желтого пятна, способствуют профилактике зрительной работы человеческого глаза⁴.
Витамин А, С, Е — важные питательные компоненты, способствуют положительному влиянию лютеина и зеаксантина⁴.
Цинк — незаменимый микроэлемент, способствует сохранению стабильности молекулы витамина Е1.

Важно

46 мг лютеина — соответствует рекомендациям Российского экспертного совета

1. Применение нутрицевтиков в современной офтальмологии. д.м.н. Ставицкая Т.В. 2. Протокол клинического исследования препарата «Витрум вижн», Коротких С.А. ГОУ ВПО Уральская медицинская академия, 2005. 3. Influence of supplementary Lutein and Zeaxanthin on macular pigment optical density and serum concentrations of these carotenoids. The LUNA study 4. Применения лютеина и других каротиноидов в профилактике и лечении возрастных дегенеративных заболеваний глаза. Ставицкая Т.В. д.м.н., профессор кафедры офтальмологии НОУ Медицинский стоматологический институт, Москва. 5. Shao A. The role of Lutein and Zeaxanthin in human health. JAMA 2000;4: 8-24. 6. Тараховский Ю.С., Ким Ю.А., Абдраислов Б.С., Музафаров Е.Н. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина. 2013. 7. Ставицкая Т. В. Клиническая офтальмология. 2002. № 2. с. 86–87.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

НДС – обширная группа заболеваний сетчатки, приводящих к нарушению зрительных функций вплоть до слепоты¹



Генетическая диагностика НДС

Признаки, позволяющие заподозрить НДС²⁻⁵

- **Ночная слепота (никталопия) – отличительный признак**, свидетельствует о преимущественном поражении палочек
- **Нистагм (маятниковый или блуждающий) – ранний патогномичный признак**
- **Нарушение темновой адаптации – признак**, прогрессирующий с течением времени по мере развития заболевания

Клинико-генетическая диагностика

- 1 **Тщательный анамнез заболевания, семейный анамнез**
Выяснять наличие схожих симптомов у других членов семьи
- 2 **Оценка жалоб и клинических признаков**
Проводить скрининг наличия никталопии, нистагма, нарушений световой адаптации
- 3 **Офтальмоскопия, ЭФИ, периметрия и ОКТ**
Использовать комплексный подход к диагностике
- 4 **Острота зрения, поле зрения.**
Учитывать, что молодые пациенты могут иметь почти нормальную остроту зрения
- 5 **Генетический тест**



Генетическое тестирование и консультация квалифицированного и опытного специалиста по НДС имеет ключевое значение в установлении точного диагноза и определении прогноза пациентов с НДС^{6,7}

Своевременно установленный клинико-генетический диагноз НДС позволяет планировать проведение терапии с целью **сохранения жизнеспособности клеток сетчатки и замедления прогрессирования заболевания**^{5,6,7}.

*Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов. НДС – наследственная дистрофия сетчатки; ОКТ – оптическая когерентная томография; ЭФИ – электрофизиологическое исследование.
1. Клинические рекомендации «Наследственные дистрофии сетчатки». Перед представлением в НПС МЗ РФ Клинические рекомендации (avo-portal.ru), ссылка активна на 22.03.2022; 2. Kumaran N, et al. Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions //British journal of ophthalmology. – 2017. – Т. 101. – №: 9. – С. 1147-1154; 3. Luxturna: EPAR – Product information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luxturna-epar-product-information_en.pdf [Электронный документ]. Дата доступа 03.03.2022; 4. Chung D, et al. Am J Ophthal. 2019;199: 58-70. 5. Нероев, В. В., et al. "Перспективы диагностики и генной терапии наследственных дистрофий сетчатки, вызванных биаллельными мутациями в гене RPE65." Российский офтальмологический журнал 14,3 (2021): 78-82. 6. Chung D, et al. The natural history of inherited retinal dystrophy due to biallelic mutations in the RPE65 gene. American journal of ophthalmology. 2019; 199: 58-70. 7. Lee K and Garg S. Navigating the current landscape of clinical genetic testing for inherited retinal dystrophies. Genetics in Medicine. 2015; 17(4): 245.



отпуск без рецепта



отпуск без рецепта



отпуск по рецепту



отпуск без рецепта



отпуск по рецепту



отпуск по рецепту

ОФТАЛЬМОФЕРОН®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
интерферон альфа-2b + дифенгидрамин

- Лечение герпетических и аденовирусных инфекций глаз (конъюнктивитов, кератитов, увеитов)
- Лечение и профилактика осложнений после хирургических вмешательств на роговице
- Лечение синдрома сухого глаза

Рег. уд. Р. N002902/01

АЛЛЕРГОФЕРОН®

ГЕЛЬ ДЛЯ МЕСТНОГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
интерферон альфа-2b + лоратадин

- Иммуномодулятор + блокатор H1-гистаминовых рецепторов
- Лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита и конъюнктивита

Рег. уд. ЛП-000656

АЛЛЕРГОФЕРОН® бета

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ И НАЗАЛЬНЫЕ
интерферон альфа-2b + бетаметазон

- Новая оригинальная комбинация
- Лечение сезонного аллергического ринита и конъюнктивита среднетяжелого течения в стадии обострения

Рег. уд. ЛП-002999

ИСКУССТВЕННАЯ СЛЕЗА®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
гипромеллоза

- Лечение синдрома сухого глаза
- Устранение раздражения и усталости глаз
- Снятие напряжения глаз, вызванного работой за компьютером и вождением автомобиля

Рег. уд. ЛСР-001608/09

ДЕКСАМЕТАЗОН ЛОНГ®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
дексаметазона натрия фосфат

- Лечение аллергического конъюнктивита и кератоконъюнктивита
- Лечение острых и хронических воспалительных заболеваний глаз
- Профилактика воспалений после оперативных вмешательств

Рег. уд. ЛП-002124

ДИКЛОФЕНАК ЛОНГ®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
диклофенак натрия

- Лечение неинфекционных конъюнктивитов
- Лечение и профилактика воспаления при травмах, а также после операций на глазном яблоке
- Входящая в состав гипромеллоза оказывает смягчающее действие на эпителий, снижает местнораздражающий эффект диклофенака

Рег. уд. ЛС-000149