

Российский офтальмологический журнал

Rossijskij oftal'mologičeskij žurnal

Научно-практический журнал

Центральное рецензируемое издание

РОЖ 2022 Том 15 № 4

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года

ROJ 2022 Vol. 15 No. 4

Главный редактор

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



Заместители главного редактора

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



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



Ответственный секретарь

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

Редакционный совет

Аветисов Сергей Эдуардович — академик РАН, профессор,
д-р мед. наук, научный руководитель ФГБНУ «НИИ глазных болезней»,
зав. кафедрой глазных болезней 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова,
Москва, Россия

Алиев Абдул-Гамид Давудович — профессор, д-р мед. наук,
зав. кафедрой офтальмологии Дагестанской государственной 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

Мошетьева 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 — чл.-корр. РАН, 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 на сайте интернет-каталога Почты России ПК581

<https://podpiska.pochta.ru/collection/populyarnye?ysclid=I598ayvab8231701108>

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

POЖ 2022 Tom 15 № 4

A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

ROJ 2022 Vol. 15 No. 4

Editor-in-Chief

Vladimir V. Neroev — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of 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. of Med. Sci., Professor, Deputy Director of Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

Elena N. Iomdina — Dr. of 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. of 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. of Med. Sci., Professor, Chair in Ophthalmology, Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia

Valery I. Baranov — Dr. of Med. Sci., Professor, Head of Chair of Ophthalmology, Kursk State Medical University, Kursk, Russia

Mukharram M. Bikbov — Dr. of Med. Sci., Professor, Director of Ufa Research Institute of Eye Diseases, Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia

Ernest V. Boiko — Dr. of 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. of 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. of 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. of 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. of Med. Sci., Professor, Head of Chair of Ophthalmology, Omsk, Russia

Larisa K. Moshetova — Dr. of Med. Sci., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences (RAS), president of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

Frederik Raiskup — M.D., Ph.D., FEBO, Department of Ophthalmology, Carl Gustav Carus University Clinic, Dresden, Germany

Alla A. Ryabtseva — Dr. of Med. Sci., Professor, Head of Department of Ophthalmology of M.F. Vladimirovsky Moscow Region Research Clinical Institute, Moscow, Russia

Svetlana V. Saakyan — corresponding member of RAS, Dr. of Med. Sci., Professor, Head of Department of Ocular Oncology and Radiology, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Elena P. Tarutta — Dr. of 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, FEBOPh, 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. of Biol. Sci., Professor, Head of Department of Pathophysiology and Biochemistry, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Mikhail M. Shishkin — Dr. of 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 index on the website of the Internet catalog of the Russian Post PK581

<https://podpiska.pochta.ru/collection/populyarnye?ysclid=I598ayvab8231701108>

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

Е.В. Бобыкин, Р.В. Буслаев, В.Я. Крохалев, О.В. Морозова, Н.С. Береснева. Отдаленные (60 месяцев) результаты применения антиангиогенной терапии заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики. Часть 2	7
А.С. Головин, Е.И. Беликова. Сравнительная качественная оценка тяжести диабетической ретинопатии у пациентов с III, IV и V, требующей гемодиализа, стадиями хронической почечной недостаточности	18
Л.А. Катаргина, Т.Б. Круглова, А.С. Мамыкина, Н.С. Егиян, Н.Н. Арестова. Сравнительный анализ механизмов миопизации у детей с двусторонней и односторонней артифакцией	23
М.А. Ковалевская, В.Б. Антонян, Е.В. Мунтянова, М.В. Зуева. Факторы риска как предикторы глаукомы у студентов с миопической рефракцией	30
М.Ю. Лернер, О.Н. Стешенко. Злокачественные опухоли кожи век в Москве: эпидемиология и диспансеризация больных	38
С.В. Лесовой, О.А. Богинская. Опыт применения препарата Луцентис в лечении ретинопатии недоношенных	45
В.В. Нероев, Т.Н. Киселева, Е.К. Елисеева, А.В. Баева, К.В. Луговкина. Эхографические критерии оценки состояния зрительного нерва при внутричерепной гипертензии	49
В.В. Нероев, Е.С. Сорожкина, Г.И. Кричевская, Н.В. Балацкая, Г.А. Давыдова, Т.А. Лисицына. Клинические особенности увеита при болезни Бехчета у пациентов с реактивацией герпесвирусных инфекций	58
В.У. Розукулов, Т.Н. Савранова, А.Ф. Юсупов. Фактоэмulsionификация катаракты при несостоятельности капсульного мешка	66
М.П. Ручкин, Е.В. Маркелова, Г.А. Федяшев, В.Е. Красников. Роль медиаторов врожденного иммунитета в индукции нейродегенерации сетчатки при сахарном диабете 2-го типа	72
С.В. Саакян, Н.В. Склярова, А.Ю. Цыганков, М.Г. Жильцова, В.Р. Алиханова, Р.А. Тацков. Рабдомиосаркома орбиты у детей	77
Э.И. Сайдашева, Е.В. Плотникова, С.В. Биличенко, В.И. Шилина. Организационные модели офтальмологического наблюдения недоношенных детей в педиатрическом катамнезе	84
Е.П. Тарутта, О.В. Проскурина, Н.А. Тарасова, С.Г. Арутюнян, С.В. Милаш, Г.А. Маркосян. Ближайшие результаты применения очковых линз с встроенными кольцами высокоасферичных микролинз Stellest™ для контроля миопии	89
И.Г. Трифаненкова, А.В. Терещенко, Е.В. Ерохина. Состояние глазного артериального кровотока при активной ретинопатии недоношенных	95

И.А. Филатова, Ю.А. Павленко, Н.С. Измайлова, А.А. Жаров, С.А. Шеметов, И.Н. Пономарев, Н.В. Боровкова. Патоморфологические особенности рубцевания тканей век после воздействия богатой тромбоцитами плазмы	102
--	-----

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ю.А. Гусева, О.Л. Жарикова, А.В. Василевская. Прогностическое значение цитологического состава слезы в диагностике эндометриоза	107
Е.В. Ченцова, Н.В. Боровкова, П.В. Макаров, Д.А. Боженко, И.Н. Пономарев, М.В. Сторожева, М.С. Макаров. Биологический эффект комбинации лизата тромбоцитов и амниотической мембраны в культуре буккального эпителия	115

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Т.В. Гаврилова, А.П. Сергиенко, М.В. Черешнева. COVID-19-ассоциированный ретиноваскулит при поздней стадии ВИЧ-инфекции. Клинический случай	121
Л.В. Коголева, Т.Н. Воронцова, Ю.А. Бобровская. Глазные проявления синдрома Саула — Вильсона у детей	126
П.В. Лыскин, И.Р. Макаренко. Технология лечения витреомакулярной тракции методом однопортового интравитреального введения коллагеназы в фовеолярную область	131
Н.П. Соболев, В.В. Тепловодская, М.А. Соболева, А.Ю. Корниенко, Е.П. Судакова. Опτικο-реконструктивная операция у пациента с контузионным повреждением глазного яблока и иридодиализом протяженностью в 180 градусов. Клинический случай	139

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

А.Е. Апрелев, С.В. Черкасов, А.А. Апрелев, П.С. Черкасова, П.Е. Серебрякова. Распространенность миопии и эпидемиологические факторы, обуславливающие ее развитие	144
Е.В. Громакина, В.Г. Мозес, К.М. Саиджамолов, Н.В. Тюнина, И.М. Центер. Эндофтальмит при открытой травме глаза у детей: эпидемиология, факторы риска, лечение	150
Н.И. Курышева, О.А. Перерва, А.Д. Никитина. Поражение органа зрения при COVID-19. Часть 1: участие глаза в передаче вируса SARS-CoV-2 и осложнения со стороны переднего отрезка	156
Т.В. Чернякова, А.Е. Заргарян, А.Ю. Брежнев, О.Н. Онуфрийчук, И.Р. Газизова, А.В. Селезнев, А.В. Куроедов. Заболевания щитовидной железы и их роль в патогенезе глаукомы	166
М.М. Яблоков, О.Л. Фабрикантов, Н.В. Яблокова. Силиконовая тампонада в хирургическом лечении регматогенной отслойки сетчатки	173

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

- E.V. Bobykin, R.V. Buslaev, V.Y. Krokhalev, O.V. Morozova, N.S. Beresneva.*
Long-term results (60 months) of anti-VEGF therapy of macular diseases in real clinical practice. Part 2.....7
- A.S. Golovin, E.I. Belikova.*
A comparative qualitative assessment of the severity of diabetic retinopathy in patients with stages III, IV and V, requiring hemodialysis, of chronic renal insufficiency18
- L.A. Katargina, T.B. Kruglova, A.S. Mamykina, N.S. Egiyan, N.N. Arestova.*
A comparative analysis of myopia development in children with bilateral and unilateral pseudophakia.....23
- M.A. Kovalevskaya, V.B. Antonyan, E.V. Muntianova, M.V. Zueva.*
Risk factors as glaucoma predictors in myopic students30
- M.Yu. Lerner, O.N. Steshenko.*
Malignant eyelid tumors: epidemiology and clinical observation of patients in Moscow38
- S.V. Lesovoy, O.A. Boginskaya.*
Applying Lucentis for the treatment of retinopathy of prematurity45
- V.V. Neroev, T.N. Kiseleva, E.K. Eliseeva, A.V. Baeva, K.V. Lugovkina.*
Echographic criteria for the assessment of the optic nerve condition in intracranial hypertension.....49
- V.V. Neroev, E.S. Sorozhkina, G.I. Krichevskaya, N.V. Balatskaya, G.A. Davydova, T.A. Lisitsyna.*
Clinical features of Behcet's uveitis in patients with herpesvirus reactivation58
- V.U. Rozukulov, T.N. Savranova, A.F. Yusupov.*
Phacoemulsification of cataract in the case of capsular bag damage66
- M.P. Ruchkin, E.V. Markelova, G.A. Fedyashev, V.E. Krasnikov.*
The role of innate immune system mediators in the development of retinal neurodegeneration in type 2 diabetes mellitus72
- S.V. Saakyan, N.V. Sklyarova, A.Yu. Tsygankov, M.G. Zhiltsova, V.R. Alikhanova, R.A. Tatskov.*
Orbital rhabdomyosarcoma in children77
- E.I. Saidasheva, E.V. Plotnikova, S.V. Bilichenko, V.I. Shilina.*
Organizational models of ophthalmic observation of premature children in pediatric follow-up84
- E.P. Tarutta, O.V. Proskurina, N.A. Tarasova, S.G. Arutyunyan, S.V. Milash, G.A. Markossian.*
Short-term results of wearing spectacle lenses with embedded rings of highly aspherical lenslets Stellest™ for myopia control89
- I.G. Trifanenkova, A.V. Tereshchenko, E.V. Erokhina.*
The state of ocular arterial blood flow in active retinopathy of prematurity95

- I.A. Filatova, Yu.A. Pavlenko, N.S. Izmailova, A.A. Zharov, S.A. Shemetov, I.N. Ponomarev, N.V. Borovkova.*
Pathomorphological features of eyelid tissue scarring after treatment with platelet-rich plasma.....102

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

- Y.A. Huseva, O.L. Zharikova, A.V. Vasilevskaya.*
The prognostic value of the cytological composition of the tear in the diagnosis of endometriosis.....107
- E.V. Chentsova, N.V. Borovkova, D.A. Bozhenko, P.V. Makarov, I.N. Ponomarev, M.V. Storozheva, M.S. Makarov.*
The biological effect of a combination of platelet lysate and amniotic membrane in buccal epithelium culture.....115

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

- T.V. Gavrilova, A.P. Sergienko, M.V. Cheresheva.*
COVID-19-associated retinovasculitis in the late stage of HIV infection: a clinical case.....121
- L.V. Kogoleva, T.N. Vorontsova, Ju.A. Bobrovskaya.*
Ocular symptoms of Saul — Wilson syndrome in children ...126
- P.V. Lyskin, I.R. Makarenko.*
A technology of vitreomacular traction treatment by single-port intravitreal injection of bacterial collagenase into the foveolar area131
- N.P. Sobolev, V.V. Teplovodskaya, M.A. Soboleva, A.Yu. Kornienko, E.P. Sudakova.*
Optical and reconstructive surgery of a patient with a contusion damage of the eyeball and iridodialysis of 180 degrees: a clinical case139

REVIEWS

- A.E. Aprelev, S.V. Cherkasov, A.A. Aprelev, P.S. Cherkasova, P.E. Serebryakova.*
Prevalence of myopia and epidemiological factors contributing to its development.....144
- E.V. Gromakina, V.G. Mozes, K.M. Saidzhamolov, N.V. Tunina, I.M. Tsenter.*
Endophthalmitis in children with open eye injury: epidemiology, risk factors, treatment150
- N.I. Kurysheva, O.A. Pererva, A.D. Nikitina.*
Eye damage in COVID-19. Part 1: involvement of the eye in SARS-CoV-2 virus transmission and anterior segment complications156
- T.V. Chernyakova, H.Y. Zargaryan, A.Yu. Brezhnev, O.N. Onufriychuk, I.R. Gazizova, A.V. Seleznev, A.V. Kuroyedov.*
Thyroid disorders and their role in the pathogenesis of glaucoma166
- M.M. Yablokov, O.L. Fabrikantov, N.V. Yablokova.*
Silicone oil tamponade in surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment.....173

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-7-17>

Отдаленные (60 месяцев) результаты применения антиангиогенной терапии заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики. Часть 2

Е.В. Бобыкин✉, Р.В. Буслаев, В.Я. Крохалев, О.В. Морозова, Н.С. Береснева

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, д. 3, Екатеринбург, 620028, Россия

Цель работы — изучить отдаленные, в срок наблюдения 60 мес, результаты применения анти-VEGF терапии заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики. **Материал и методы.** Исследуемую группу составили 57 человек (43 женщины, 14 мужчин; медиана возраста — 62 года), остававшихся под регулярным наблюдением в течение 60 мес с «влажной» возрастной макулярной дегенерацией (вМД) — 24 случая, миопической хориоидальной неоваскуляризацией (мХНВ) — 20, макулярным отеком вследствие окклюзий вен сетчатки (МООВС) — 10, диабетическим макулярным отеком (ДМО) — 3 пациента. Характеристика группы приведена в первой части данной статьи [РОЖ, 2022; 15 (3): 11–17]. **Результаты.** Максимальная корригированная острота зрения (МКОЗ) повысилась за время исследования с $0,29_{0,35}^{0,42}$ до $0,47_{0,54}^{0,61}$ ($p < 0,00001$), при этом 91,2 % пациентов сохранили этот показатель или улучшили его относительно исходного уровня, а удельный вес пациентов, имевших МКОЗ 0,5, колебался в течение наблюдения от 61,4 до 73,7 %. Среднее количество интравитреальных инъекций (ИВИ), полученных пациентами, составило $8,93_{10,84}^{12,75}$. Выявлена и подтверждена значимая тенденция к постепенному уменьшению интенсивности лечения ($p < 0,00001$). Удельный вес пациентов, получивших ≥ 4 ИВИ за 12 мес лечения, уменьшился с 57,9 % в первый год до 12,3 % в пятый год, а доля случаев, когда анти-VEGF терапия не возобновлялась в течение года, увеличилась с 28,1 % (второй год исследования) до 49,1 % (пятый год). Потребность в ИВИ анти-VEGF препаратов при вМД и ДМО была значительно больше, чем при МООВС и мХНВ. **Заключение.** Полученные результаты подтверждают высокую эффективность анти-VEGF терапии. Для решения проблемы несвоевременного/недостаточного лечения необходимо максимально раннее начало терапии, применение наиболее эффективных (проактивных) режимов, индивидуальный подход к лечению, организационные мероприятия, направленные на повышение доступности специализированной помощи, а также изменение мышления профессионального сообщества.

Ключевые слова: анти-VEGF терапия; отдаленные результаты; заболевания макулы; острота зрения; толщина сетчатки; количество интравитреальных инъекций

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Бобыкин Е.В., Буслаев Р.В., Крохалев В.Я., Морозова О.В., Береснева Н.С. Отдаленные (60 месяцев) результаты применения антиангиогенной терапии заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики. Часть 2. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 7–17. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-7-17>

Long-term results (60 months) of anti-VEGF therapy of macular diseases in real clinical practice. Part 2

Evgeny V. Bobykin✉, Ruslan V. Buslaev, Vadim Y. Krokhalev, Olga V. Morozova, Nadezhda S. Beresneva

Ural State Medical University, 3, Repin St., Yekaterinburg, 620028, Russia
oculist.ev@gmail.com

Purpose: to study long-term results of anti-VEGF therapy for macular diseases of patients followed up for 60 months in real clinical practice. **Materials and methods.** The research group included 57 patients (43 women, 14 men; median age 62 years) who received anti-VEGF therapy (ranibizumab, aflibercept) and remained under regular observation for 60 months. Of these, 24 patients had “wet” age-related macular degeneration (wAMD), 20 had myopic choroidal neovascularization (mCNV), 10 had macular edema due to retinal vein occlusions (MERVO), and 3 patients had diabetic macular edema (DME). Statistical analysis of demographic indicators and treatment results was carried out using STATISTICA 13.3 software: conditions of normality for variables, nonparametric and parametric criteria were determined, and rank analysis of variance was carried out. The characteristics of the study group are given in the first part of this article [ROJ, 2022; 15 (3): 11–17]. **Results.** Over the research period, the best corrected visual acuity (BCVA) increased from $0.29_{0.35}^{0.42}$ to $0.47_{0.54}^{0.61}$ ($p < 0.00001$); 91.2 % of patients maintained the indicator or improved it with regard to the baseline. The proportion of subjects with $BCVA \geq 0.5$ ranged from 61.4 to 73.7 % during the research period. The average number of intravitreal injections (IVI) received by the patients was $8.93_{10.84}^{12.75}$. We revealed a tendency towards a gradual decrease in the intensity of treatment and confirmed it ($p < 0.00001$). The proportion of patients who received 4 IVI or more over 12 months of treatment decreased from 57.9 % in the first year to 12.3 % in the fifth year, and the proportion of cases where anti-VEGF therapy did not need to be resumed before the end of the year of treatment increased from 28.1 % (in the second year of research) to 49.1 % (in the fifth year). The need for IVI anti-VEGF drugs in wAMD and DME was significantly greater than in MERVO and mCNV. **Conclusion.** The results confirm high efficiency of anti-VEGF therapy. To solve the issue of ill-timed or insufficient treatment, it is necessary to start the therapy as early as possible, use the most effective (proactive) regimens, apply individualized approach to the treatment, take organizational measures aimed at facilitation of access to specialized care, and, generally, to change the attitude of the professional community.

Keywords: anti-VEGF therapy; long-term results; macular diseases; visual acuity; retinal thickness; number of intravitreal injections

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

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

For citation: Bobykin E.V., Buslaev R.V., Krokhalev V.Y., Morozova O.V., Beresneva N.S. Long-term results (60 months) of anti-VEGF therapy of macular diseases in real clinical practice. Part 2. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 7-17 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-7-17>

Характеристика исследуемой группы приведена в первой части данной статьи [1].

С учетом значительной продолжительности наблюдения представляет интерес временная динамика показателей, в частности максимальной скорректированной остроты зрения (МКОЗ), толщины сетчатки в центральной зоне (ТСЦЗ), а также количества интравитреальных инъекций (ИВИ) в каждый год лечения и коэффициента интенсивности терапии (КИТ). Для ее оценки использовали сравнение исходных значений с данными через 12, 24, 36, 48 и 60 мес с помощью рангового дисперсионного анализа (ANOVA) Фридмана и критерия Вилкоксона (относительно исходных данных). Для оценки согласованности результатов применяли коэффициент конкордантности Кендалла.

Анализ динамики МКОЗ (табл. 1, рис. 1) показал существенный прирост показателя в течение первого года лечения с последующим сохранением при диабетическом макулярном отеке (ДМО) и макулярном отеке вследствие окклюзий вен сетчатки (МООВС) или незначительным регрессом достигнутых значений при «влажной» возрастной макулярной дегенерации (вВМД) и миопической хориоидальной неоваскуляризации (мХНВ). Статистическая значимость изменений МКОЗ в группе на протяжении всего времени исследования была подтверждена как данными

анализа Фридмана ($p < 0,00001$; при этом низкое значение коэффициента Кендалла — 0,261 — указывает на значительную вариабельность реакции разных пациентов), так и показателями критерия Вилкоксона ($p < 0,00001$ относительно исходных данных по окончании каждого года исследования). Анализ отдельных нозологий не подтвердил статистически прирост показателя у пациентов с ДМО (ввиду недостаточной выборки). У пациентов с мХНВ выявлены более низкие показатели р-значения в сочетании с большими значениями коэффициента Кендалла, что указывает на более стабильные функциональные результаты.

Удельный вес пациентов с высокой МКОЗ (0,5 и выше) увеличился за первые 12 мес лечения с 28,1 % (16 пациентов) до 73,7 % (42 пациента), оставался относительно стабильным в течение 3 последующих лет и умеренно снизился до 61,4 % (35 случаев) к окончанию исследования (рис. 2). Количество пациентов с исходно низкой (не более 0,1) МКОЗ за первый год терапии уменьшилось с 9 (15,8 %) до одного (1,8 %), к 24 мес возросло до 3 (5,3 %) и оставалось стабильным до окончания пятого года лечения.

Динамика МКОЗ у пациентов с различными нозологиями представлена на рисунке 3. В целом в исследуемой группе за время исследования стабилизация остроты зрения отмечена в 19 (33,3 %) случаях, повышение показателя —

Таблица 1. Динамика основных морфофункциональных показателей пациентов исследуемой группы (n = 57)
Table 1. Change of the main morphological and functional indicators of patients in the study group (n = 57)

Показатель, нозология Indicator, diagnosis		Срок наблюдения Observation period						
		исходно initially	12 мес 12 month	24 мес 24 month	36 мес 36 month	48 мес 48 month	60 мес 60 month	
Максимальная корригирован- ная острота зрения исследуемого глаза (десятичная система): среднее [95%-ный доверительный интервал] Best corrected visual acuity of the examined eye (decimal chart): mean [95% confidence interval]	«Влажная» возрастная дегенерация “Wet” age-related macular degeneration n = 24	Значение Value	0,42 _{0,31} 0,52 _{0,49}	0,54 _{0,43} 0,65 _{0,72}	0,56 _{0,45} 0,67 _{0,67}	0,52 _{0,40} 0,63 _{0,63}	0,50 _{0,40} 0,60 _{0,60}	
		Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	p = 0,00028; 0,195					
		Критерий Вилкоксона (относительно исходных данных) Wilcoxon test (relative to initial data)	–	p = 0,00016	p = 0,0083	p = 0,0057	p = 0,0026	p = 0,048
		Значение Value	0,28 _{0,18} 0,38 _{0,49}	0,62 _{0,53} 0,70 _{0,67}	0,55 _{0,45} 0,65 _{0,65}	0,56 _{0,46} 0,66 _{0,66}	0,52 _{0,41} 0,62 _{0,62}	
Миопическая хориоидальная неоваскуляризация Myopic choroidal neovascularization n = 20		Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	p < 0,00001; 0,386					
		Критерий Вилкоксона (относительно исходных данных) Wilcoxon test (relative to initial data)	–	p = 0,00089	p = 0,0013	p = 0,0048	p = 0,0054	p = 0,0022
		Значение Value	0,52 _{-0,11} 1,14 _{0,39}	0,77 _{1,15}	0,68 _{-0,12} 1,49 _{1,49}	0,78 _{1,34}	0,83 _{0,31} 1,35 _{1,57}	
		Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	p = 0,657; 0,219					
Диабетический макулярный отек Diabetic macular edema n = 3		Критерий Вилкоксона (относительно исходных данных) Wilcoxon test (relative to initial data)	–	p = 0,29	p = 0,59	p = 0,29	p = 0,29	p = 0,42
		Значение Value	0,30 _{0,16} 0,44 _{0,31}	0,58 _{0,84}	0,62 _{0,35} 0,89 _{0,89}	0,61 _{0,35} 0,87 _{0,87}	0,65 _{0,39} 0,90 _{0,90}	0,63 _{0,38} 0,88 _{0,88}
		Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	p = 0,00055; 0,438					
		Макулярный отек вследствие окклюзий вен сетчатки Macular edema due to retinal vein occlusion n = 10						

	Критерий Вилкоксона (относительно исходных данных) Wilcoxon test (relative to initial data)	—	p = 0,0051	p = 0,012	p = 0,0051	p = 0,0051	p = 0,0077
Всего Total n = 57	Значение Value	0,29	0,35 _{0,42}	0,52	0,59 _{0,66}	0,51	0,58 _{0,65}
Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Kendall's Friedman's test, Kendall's concordance coefficient							
p < 0,00001; 0,261							
Толщина сетчатки в центральной зоне исследуемого глаза, мкм: среднее [95%-ный доверительный интервал] Central retinal thickness of the examined eye, µm: mean [95% confidence interval]	Критерий Вилкоксона (относительно исходных данных) Wilcoxon test (relative to initial data)	—	p < 0,000001	p = 0,000001	p = 0,000002	p = 0,000005	p = 0,000007
	Значение Value	304,0	343,4 _{382,7}	227,8	265,8 _{303,7}	261,4 _{296,1}	209,8 _{229,1}
	Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Kendall's Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	p < 0,00001; 0,338					
	Критерий Вилкоксона (относительно исходных данных) Wilcoxon test (relative to initial data)	—	p = 0,02	p = 0,001	p = 0,001	p = 0,0002	p = 0,00004
Миопическая хориоидальная неоваскуляризация Myopic choroidal neovascularization n = 20	Значение Value	292,9	324,3 _{355,7}	260,6	286,9 _{313,1}	246,3 _{263,3}	264,9 _{294,2}
	Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Kendall's Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	p = 0,00007; 0,264					
	Критерий Вилкоксона (относительно исходных данных) Wilcoxon test (relative to initial data)	—	p = 0,0051	p = 0,070	p = 0,00010	p = 0,00068	p = 0,0036
	Значение Value	42,9	397,3 _{751,8}	120,5	288,3 _{456,2}	239 _{328,5}	254,7 _{370,2}
Диабетический макулярный отек Diabetic macular edema n = 3	Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Kendall's Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	p = 0,147; 0,545					

	Критерий Вилкоксона (относительно исходных данных) Wilcoxon test (relative to initial data)	–	p = 0,29	p = 0,11	p = 0,11	p = 0,11
Макулярный отек вследствие окклюзии вен сетчатки Macular edema due to retinal vein occlusion n = 10	Значение Value 478,1 ^{548,1}	408,1	246,3 ^{294,9}	284 ^{344,6}	265,5 ^{309,6}	244,5 ^{286,5}
	Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Kendall's Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	p = 0,00032; 0,462				
	Критерий Вилкоксона (относительно исходных данных) Wilcoxon test (relative to initial data)	–	p = 0,0051	p = 0,0051	p = 0,0051	p = 0,0077
Всего Total n = 57	Значение Value 363,2 ^{390,3}	336,0	278,5 ^{299,8}	277,5 ^{297,8}	255,6 ^{272,3}	244,2 ^{259,1}
	Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Kendall's Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	p < 0,00001; 0,273				
	Критерий Вилкоксона (относительно исходных данных) Wilcoxon test (relative to initial data)	–	p = 0,000004	p = 0,000001	p < 0,000001	p < 0,000001

у 33 (57,9 %) пациентов, снижение — у 5 (8,8). Наиболее распространенным исходом лечения стало существенное — на 0,3 и более — повышение МКОЗ. При ВМД встречались все варианты исходов, наиболее часто (в половине случаев, 12 из 24) отмечена стабилизация показателя, а повышение МКОЗ встречалось чаще, чем снижение (9 и 3 случая соответственно). У пациентов с ДМО зафиксированы 2 случая существенного прироста МКОЗ против одного случая умеренного снижения. Из 20 пациентов с МХНВ у 15 (75 %) отмечено повышение остроты зрения, из них у 10 (50 %) на 0,3 и более; в 4 (20 %) случаях отмечена стабилизация показателя и в одном — существенное снижение из-за прогрессирования хориоретинальной атрофии. В когорте МООВС случаев снижения МКОЗ зафиксировано не было, у 3 (30 %) пациентов показатель был стабилен, а в 7 (70 %) повысился.

Изменения ТСЦЗ (см. табл. 1, рис. 4) выражались в статистически значимом уменьшении показателя в первый год лечения со стабилизацией во второй год и последующим медленным снижением до конца исследования. Такая тенденция была характерна в первую очередь для пациентов с ВМД, в то время как при других нозологиях отмечались умеренные повышения показателя (в частности, при МХНВ и МООВС на втором году лечения) с последующим повторным уменьшением. Снижение ТСЦЗ за время исследования было статистически значимым как в группе в целом, так и при всех нозологиях (исключая ДМО ввиду недостаточного объема выборки, а также показатели пациентов с МХНВ по итогам второго года лечения). Так, результат анализа Фридмана в исследуемой группе составил $p < 0,00001$ при значении коэффициента Кендалла 0,273, а показатели критерия Вилкоксона не превышали $p < 0,000004$ (относительно исходных данных по окончании каждого года исследования). Таким образом, можно констатировать отличные анатомические результаты анти-VEGF терапии, достигнутые уже на первом году лечения при всех заболеваниях, а продолжающееся снижение ТСЦЗ на четвертом и пятом году исследования у пациентов с ВМД и МООВС может указывать на развитие у части пациентов хориоретинальной атрофии.

Количество ИВИ, полученных пациентами, имело тенденцию к постепенному уменьшению, однако значительно различалось в зависимости от нозологии (табл. 2, рис. 5). В группе в целом данная закономерность подтверждена результатами анализа Фридмана ($p < 0,00001$ при значении коэффициента конкордантности Кендалла 0,528), а также показателями критерия Вилкоксона

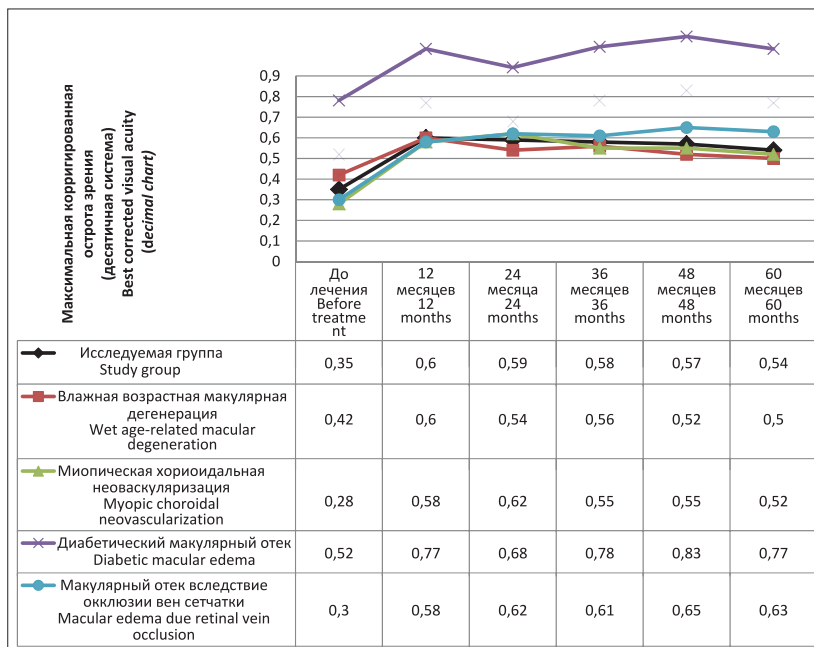


Рис. 1. Динамика максимальной коррегированной остроты зрения исследуемого глаза пациентов исследуемой группы (n = 57) за время лечения
Fig. 1. Change of the best corrected visual acuity of the studied eye of the patients in the study group (n = 57) during the treatment

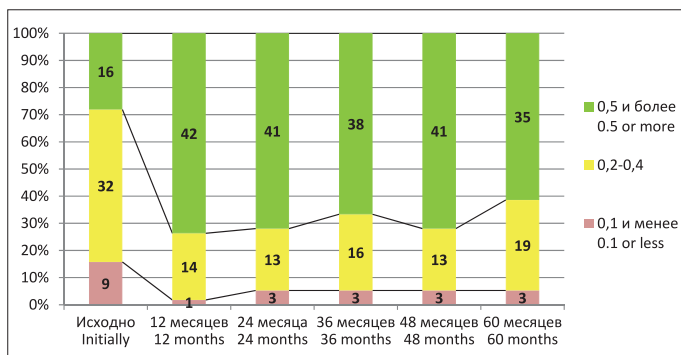


Рис. 2. Динамика удельного веса различных значений максимальной коррегированной остроты зрения (десятичная система) исследуемого глаза пациентов исследуемой группы (n = 57) за время лечения
Fig. 2. Change of the specific gravity of different values of the best corrected visual acuity (decimal chart) of the studied eye of the patients of the study group (n = 57) during the treatment

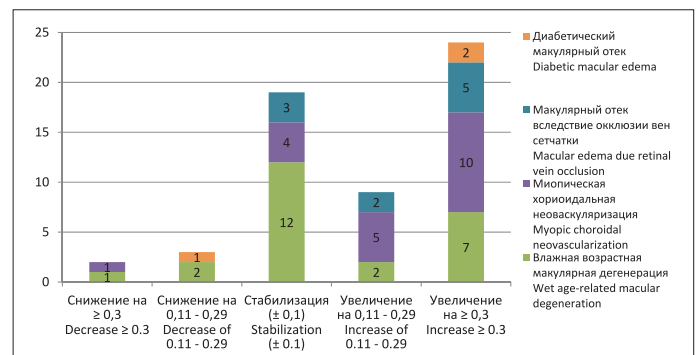


Рис. 3. Динамика значений максимальной коррегированной остроты зрения (десятичная система) исследуемого глаза пациентов исследуемой группы (n = 57) с различными нозологиями за время лечения
Fig. 3. Change of best corrected visual acuity (decimal chart) values of the studied eye of the patients of the study group (n = 57) with different nosologies during the treatment

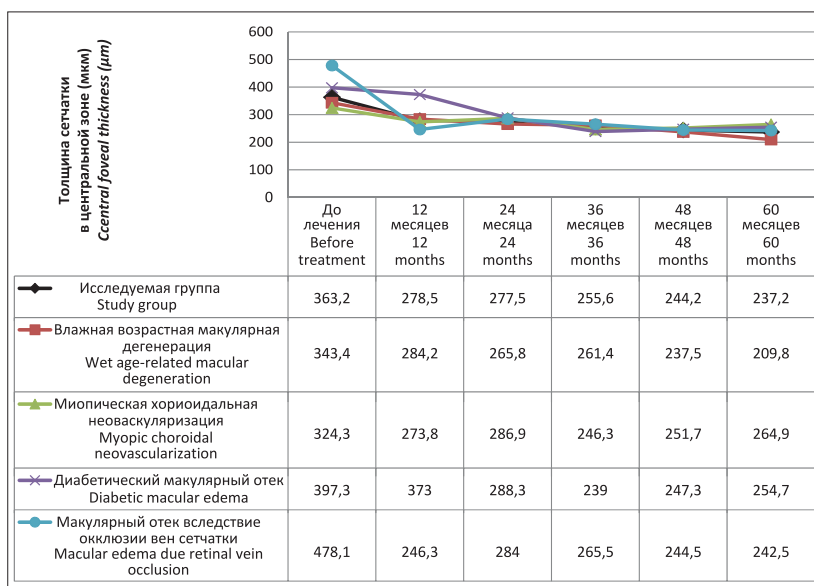


Рис. 4. Динамика толщины сетчатки в центральной зоне исследуемого глаза пациентов исследуемой группы (n = 57) за время лечения
Fig. 4. Change of central retinal thickness of the studied eye of the patients of the study group (n=57) during treatment

Таблица 2. Динамика характеристик интенсивности антиангиогенной терапии пациентов исследуемой группы (n = 57)
Table 2. Change of the characteristics of the intensity of anti-VEGF therapy in patients of the study group (n = 57)

Показатель, нозология Indicator, diagnosis		Срок наблюдения Observation period				
		исходно initially	12 мес 12 month	24 мес 24 month	36 мес 36 month	48 мес 48 month
Количество ИВИ за 12 мес: среднее [95%-ный доверительный интервал] Number of intravitreal injections during 12 months: mean [95 % confidence interval]	«Влажная» возрастная макулярная дегенерация “Wet” age-related macular degeneration n = 24	4,96 _{4,13 5,79}	2,79 _{2,00 3,58}	2,50 _{1,68 3,32}	2,33 _{1,63 3,03}	1,92 _{1,27 2,56}
		Значение Value				
		Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient				
		Критерий Вилкоксона (относительно предыдущего года) Wilcoxon test (relative to previous year)				
Миопическая хориоидальная неоваскуляризация Myopic chorioidal neovascularization n = 20		—	p = 0,00017	p = 0,46	p = 0,47	p = 0,20
		Значение Value				
		3,25 _{2,61 3,89}	0,75 _{0,25 1,25}	0,75 _{0,27 1,23}	0,55 _{0,06 1,04}	0,50 _{-0,08 1,08}
		Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient				
Диабетический макулярный отек Diabetic macular edema n = 3		—	p = 0,000089	p = 1,00	p = 0,39	p = 0,50
		Значение Value				
		5,67 _{0,50 10,84}	1,33 _{-2,46 5,13}	2,33 _{-1,46 6,13}	3,00 _{-1,97 7,97}	2,33 _{-2,84 7,50}
		Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient				
Макулярный отек вследствие окклюзий вен сетчатки Macular edema due to retinal vein occlusion n = 10		—	p = 0,11	p = 0,65	p = 0,65	p = 0,18
		Значение Value				
		5,10 _{3,69 6,51}	2,10 _{0,61 3,59}	1,80 _{0,30 3,30}	1,30 _{0,04 2,56}	0,70 _{-0,13 1,53}
		Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient				
Всего Total n = 57		—	p = 0,0051	p = 0,40	p = 0,16	p = 0,11
		Значение Value				
		4,42 _{3,90 4,94}	1,88 _{1,39 2,37}	1,75 _{1,27 2,24}	1,56 _{1,22 2,01}	1,23 _{0,82 1,64}
		Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient				
		p < 0,00001; 0,528				
		—	p < 0,000001	p = 0,49	p = 0,18	p = 0,059

Коэффициент интенсивности терапии за период с начала лечения: среднее [95%-ный доверительный интервал] Coefficient of the intensity of anti-VEGF therapy from the treatment beginning: mean [95 % confidence interval]	«Влажная» возрастная макулярная дегенерация “Wet” age-related macular degeneration n = 24	Значение Value	0,41 _{0,34 0,48}	0,32 _{0,26 0,38}	0,28 _{0,23 0,34}	0,26 _{0,21 0,31}	0,24 _{0,19 0,29}
		Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	p < 0,00001; 0,613				
		Критерий Вилкоксона (относительно предыдущего года) Wilcoxon test (relative to previous year)	—	p = 0,000099	p = 0,0021	p = 0,0045	p = 0,0015
		Значение Value	0,27 _{0,22 0,32}	0,17 _{0,13 0,21}	0,13 _{0,10 0,17}	0,11 _{0,08 0,14}	0,10 _{0,06 0,13}
	Миопическая хориоидальная неоваскуляризация Myopic chorioidal neovascularization n = 20	Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	p < 0,00001; 0,835				
		Критерий Вилкоксона (относительно предыдущего года) Wilcoxon test (relative to previous year)	—	p = 0,000089	p = 0,00068	p = 0,00046	p = 0,0015
		Значение Value	0,47 _{0,04 0,91}	0,29 _{-0,08 0,66}	0,26 _{0,04 0,48}	0,26 _{-0,01 0,52}	0,24 _{-0,05 0,54}
		Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	p = 0,15; 0,556				
	Диабетический макулярный отек Diabetic macular edema n = 3	Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	—	p = 0,11	p = 0,42	p = 1,00	p = 0,29
		Критерий Вилкоксона (относительно предыдущего года) Wilcoxon test (relative to previous year)	—	p = 0,11	p = 0,42	p = 1,00	p = 0,29
		Значение Value	0,43 _{0,31 0,54}	0,30 _{0,19 0,41}	0,25 _{0,14 0,36}	0,21 _{0,11 0,32}	0,18 _{0,09 0,28}
		Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	p < 0,00001; 0,995				
Всего Total n = 57	Макулярный отек вследствие окклюзий вен сетчатки Macular edema due to retinal vein occlusion n = 10	Критерий Вилкоксона (относительно предыдущего года) Wilcoxon test (relative to previous year)	—	p = 0,0051	p = 0,0051	p = 0,0077	p = 0,0051
		Значение Value	0,37 _{0,33 0,41}	0,26 _{0,22 0,30}	0,22 _{0,19 0,26}	0,20 _{0,17 0,23}	0,18 _{0,15 0,21}
		Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	p < 0,00001; 0,733				
		Критерий Вилкоксона (относительно предыдущего года) Wilcoxon test (relative to previous year)	—	p < 0,000001	p < 0,000001	p < 0,000001	p < 0,000001
	Всего Total n = 57	Значение Value	0,37 _{0,33 0,41}	0,26 _{0,22 0,30}	0,22 _{0,19 0,26}	0,20 _{0,17 0,23}	0,18 _{0,15 0,21}
		Критерий Фридмана, коэффициент конкордантности Кендалла Friedman's test, Kendall's concordance coefficient	p < 0,00001; 0,733				

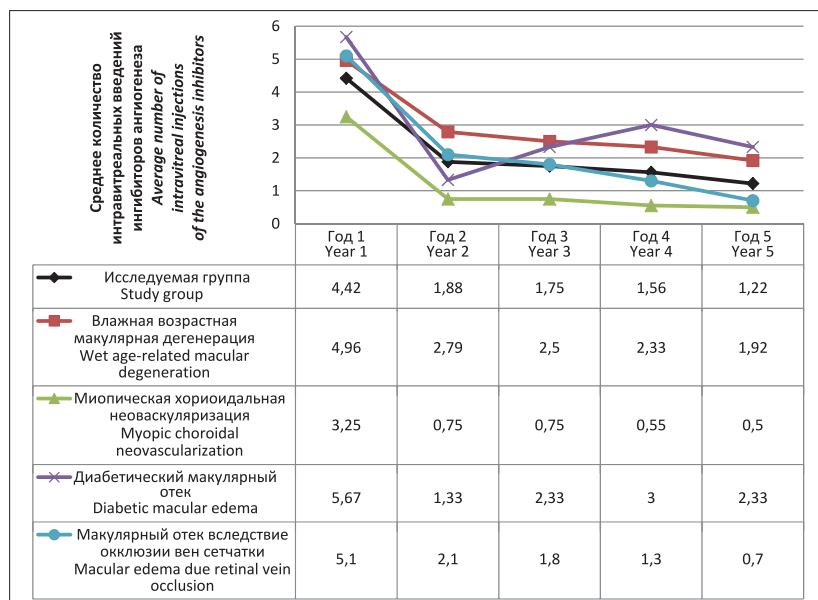


Рис. 5. Динамика среднего ежегодного количества интравитреальных инъекций, полученных пациентами исследуемой группы (n = 57) за время лечения

Fig. 5. Change of the average annual number of intravitreal injections received by patients of the study group (n = 57) during treatment

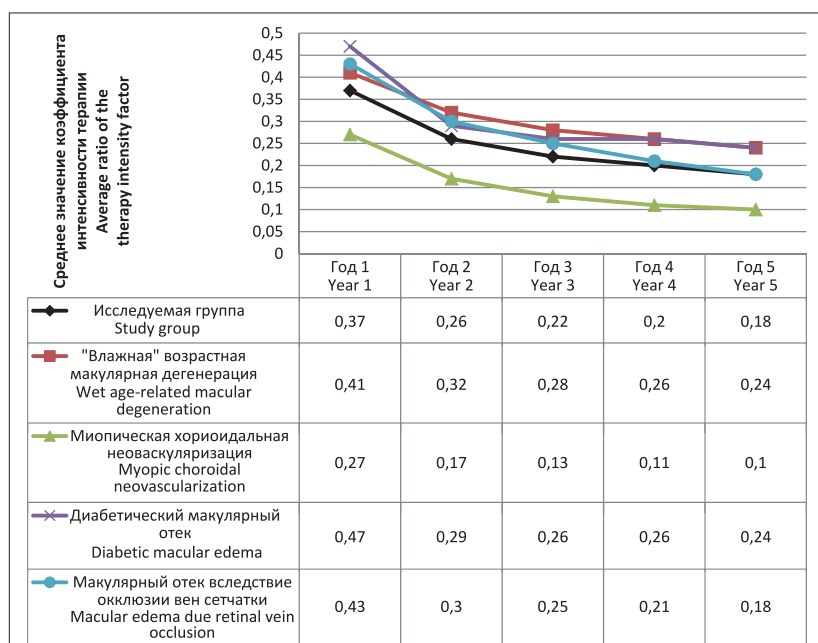


Рис. 6. Динамика коэффициента интенсивности терапии, полученной пациентами исследуемой группы (n = 57) за время лечения

Fig. 6. Change of the therapy intensity factor in patients of the study group (n = 57) during treatment

($p < 0,000001$ за второй год относительно первого и $p > 0,05$ относительно данных предыдущего года за все последующие). Такая особенность была характерна для всех нозологий, исключая ДМО, при этом наибольшее количество ИВИ получали пациенты с вВМД, а наименьшее — с мХНВ. У пациентов с ДМО количество процедур после резкого снижения на втором году лечения (с 5,67 до 1,33 ИВИ) увеличилось в третий (2,33) и четвертый (3,00) год с повторным снижением (до 2,33 ИВИ) на пятом году терапии (при количестве наблюдений, недостаточном для статистического анализа).

Схожие закономерности установлены при анализе КИТ, который является производным от количества ИВИ, выполненных за отрезок

времени. Показатель всей группы уменьшался в течение всего времени исследования: критерий Фридмана $p < 0,00001$ при коэффициенте конкордантности 0,733 (высокая согласованность результатов), критерий Вилкоксона $p < 0,000001$ за каждый последующий год относительно предыдущего (рис. 6). При этом статистически подтвержденное ежегодное снижение КИТ было характерно для всех нозологий, за исключением ДМО (недостаточное количество наблюдений).

Оценивали также удельный вес наблюдений с различным количеством ИВИ в разные годы наблюдения (рис. 7). Доля пациентов, получивших 4 и более ИВИ за 12 мес лечения, уменьшилась с 57,9 % (33 случая) в первый год до 12,3 % (7 человек) за пятый год. Количество испытуемых, получавших небольшое количество ИВИ (от 1 до 3 за 12 мес) варьировало не столь существенно: от 30 (52,6 %) на втором году наблюдения до 22 (38,6 %) в последние два года. Начиная со второго года увеличивалось количество случаев, когда анти-VEGF терапия не возобновлялась: с 16 (28,1 %) до 28 (49,1 %) к пятому году наблюдения. При этом хорошо заметно, что при мХНВ и МООВС удельный вес таких пациентов был значительно выше и достиг на пятом году исследования 80 и 70 % соответственно. При вВМД этот показатель не превышал 16,7 %, а при ДМО — 33,3 %. Таким образом, анализ количества ИВИ и КИТ продемонстрировал большую потребность в лечении, характерную для вВМД и ДМО по сравнению с МООВС и мХНВ.

Из сопутствующих заболеваний глаз, получавших лечение, наиболее распространенным была катаракта. До начала лечения помутнения хрусталика зафиксированы в 17 из 50 факических глаз, в 7 случаях диагностирована артефакция. За 60 мес исследования катаракта развилась в 11 случаях, которые мы не склонны ассоциировать с анти-VEGF терапией (средний возраст пациентов — 68,7 года); хирургия хрусталика не проводилась. Из 17 глаз, имевших катаракту исходно, на 6 была выполнена ультразвуковая факоэмульсификация с имплантацией заднекамерной интраокулярной линзы (в одном случае у пациента, имевшего глаукому до начала исследования, — одновременно с непроникающей глубокой склерэктомией). На момент начала антиангиогенной терапии были выявлены также различные варианты периферических витреохориоретинальных дистрофий (20 случаев), глаукома (у 5 человек) и помутнения роговицы (2 глаза). За время исследования некоторые пациенты получали лазерное лечение: коагуляция сетчатки по поводу периферических дистрофий была выполнена в 7 случаях, а по поводу ретинопатий (диабетической и посттромботической) — у 4 пациентов. В 2 из 5 случаев глаукомы потребовалась коррекция медикаментозного гипотензивного лечения, в одном случае была выполнена непроникающая фистулизирующая операция с последующей медикаментозной терапией;

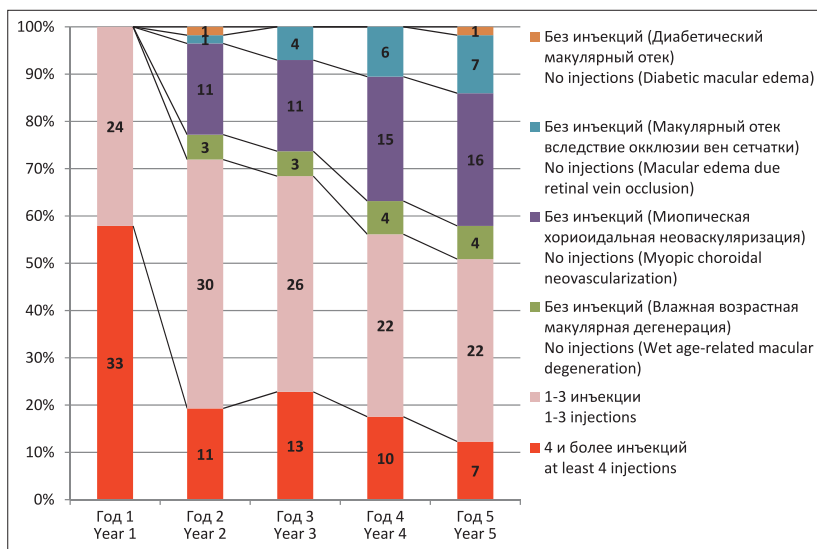


Рис. 7. Ежегодное количество интравитреальных инъекций, полученных пациентами исследуемой группы (n = 57) за время исследования
Fig. 7. Annual number of intravitreal injections received by patients in the study group (n = 57) during the study

случаев выраженного прогрессирования глаукомной нейрорпатии не зафиксировано. На этом основании мы положительно оцениваем профиль безопасности анти-VEGF терапии препаратами Ранибизумаб и Афлиберцепт.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью нашей работы стало то, что по причине ограниченного количества наблюдений в исследование были включены пациенты с различными нозологиями. Такой подход позволил проанализировать некоторые аспекты применения анти-VEGF терапии в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации, но нам не удалось в достаточной мере изучить отдельные нозологии (в частности, ДМО), а также сравнить применявшиеся препараты. Для сбора и анализа более значительных выборок испытуемых целесообразна организация многоцентровых исследований или регистров пациентов с различными патологиями.

Наш опыт показывает, что в рутинной практике возможно достижение благоприятных долгосрочных результатов. Примерно одна треть наших пациентов (57 из 169, 33,7 %) оказалась привержена долгосрочному наблюдению. Их удельный вес значительно отличался при разных нозологиях (80,0 % при мХНВ, 50,0 % при МООВС, 21,8 % при ВМД, 21,4 % при ДМО), что связано с комплексом причин, включающим различие в возрасте пациентов, тяжесть сопутствующей патологии, интенсивность бремени лечения и результаты терапии. Подавляющее большинство (52 (91,2 %) из 57) пациентов, остававшихся под наблюдением на протяжении 60 мес, сохранили или улучшили МКОЗ относительно исходных показателей. При этом от 61,4 до 73,7 % из них имели в ходе исследования МКОЗ $\geq 0,5$ на фоне тенденции к уменьшению количества ИВИ ингибиторов ангиогенеза. Этот факт подчеркивает важность ранней диагностики и начала терапии для повышения приверженности пациентов лечению.

В целом результаты нашей работы согласуются с данными современных исследований, проведенных в условиях реальной клинической практики и показывающих, что при постоянном регулярном лечении у части пациентов возможно повышение и долгосрочное (до 10 лет и более) сохране-

ние зрительных функций, но во многих случаях острота зрения необратимо снижается на фоне развития атрофии и фиброза в результате естественного прогрессирования заболевания [2–5].

Другой важный аспект обсуждается в обзоре исследований («свидетельств из реального мира» (Real World Evidence, RWE) об анти-VEGF терапии ВМД, опубликованном J. Monés и соавт. в 2020 г. Помимо констатации факта недостаточного лечения, связанного с бременем ИВИ и контрольных посещений, ложащимся на пациентов и лиц, осуществляющих уход, и приводящего к снижению МКОЗ, авторы отметили «общую установку в офтальмологическом сообществе, в соответствии с которой долгосрочная выгода от лечения невозможна, что приводит к плохому соблюдению режима терапии и созданию порочного круга». Для решения проблемы предложено применение более эффективных/проактивных подходов, разработка новых методов лечения, требующих менее частых ИВИ / мониторинговых визитов, а также изменение мышления сообщества, которое способствует недостаточному лечению [6]. Мы солидарны с зарубежными коллегами и

полагаем, что наш опыт подтверждает как возможность успешного долгосрочного применения анти-VEGF терапии в реальной клинической практике, так и обоснованность рассмотренных способов оптимизации результатов. Мы считаем также целесообразным использовать такие инструменты, как максимально раннее выявление показаний и, соответственно, скорейшее начало антиангиогенной терапии, применение индивидуального подхода к лечению, а также организационные мероприятия, направленные на повышение доступности специализированной помощи.

ВЫВОДЫ

1. Подтвержден статистическими методами прирост МКОЗ в исследуемой группе за время исследования ($c_{0,29} 0,35_{0,42}$ до $0,47_{0,61} 0,54_{0,61}$; $p < 0,00001$), при этом 91,2 % пациентов сохранили или улучшили показатель относительно исходных данных, а удельный вес испытуемых, имевших МКОЗ $\geq 0,5$, колебался от 61,4 до 73,7 % в течение наблюдения.

2. Анатомические результаты применения анти-VEGF терапии выразились в снижении ТСЦЗ в исследуемой группе с исходных $336,0_{363,2} 363,2_{390,3}$ мкм до $257,3_{278,5} 278,5_{299,8}$ мкм за первый год лечения ($p = 0,000004$) с дальнейшим замедлением темпов снижения показателя, сохранявшегося вплоть до окончания исследования (до $221,7_{237,2} 237,2_{252,8}$ мкм).

3. Среднее количество ИВИ, полученных пациентами исследуемой группы, составило $8,93_{10,84} 10,84_{12,75}$. Выявлена и подтверждена статистически тенденция к постепенному уменьшению интенсивности лечения ($p < 0,00001$). Удельный вес пациентов, получивших ≥ 4 ИВИ за 12 мес лечения, уменьшился с 57,9 % в первый год до 12,3 % в пятый год, а доля случаев, когда анти-VEGF-терапия не возобновлялась в течение года, увеличилась с 28,1 % (второй год исследования) до 49,1 % (пятый год). Потребность в ИВИ анти-VEGF препаратов при ВМД и ДМО была значительно больше, чем при МООВС и мХНВ.

4. Наши данные подтверждают, что в рутинной практике возможно достижение благоприятных долгосрочных результатов анти-VEGF терапии заболеваний макулы. Более трети наших пациентов (57 (33,7 %) из 169) наблюдались в течение 60 мес, при этом их удельный вес значительно отли-

чался при разных нозологиях: 80,0 % при мХНВ, 50,0 % при МООВС, 21,8 % при ВМД, 21,4 % при ДМО.

Литература/References

1. Бобыкин Е.В., Буслаев Р.В., Крохалев В.Я., Морозова О.В., Береснева Н.С. Отдаленные (60 месяцев) результаты применения антиангиогенной терапии заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики. Часть 1. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (3): 11–17. [Bobykin E.V., Buslaev R.V., Krokhaliev V.Y., Morozova O.V., Beresneva N.S. Long-term results (60 months) of anti-VEGF therapy of macular diseases in real clinical practice. Part 1. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (3): 11–17 (in Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-11-17>]
2. Starr M.R., Kung F.F., Mejia C.A., et al. Ten-year follow-up of patients with exudative age-related macular degeneration treated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. Retina 2020; 40 (9): 1665–72. doi: 10.1097/IAE.0000000000002668
3. Kung F.F., Starr M.R., Bui Y.T., et al. Long-term follow-up of patients with exudative age-related macular degeneration treated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. Ophthalmology Retina. 2020; 4 (11): 1047–53. doi: 10.1016/j.oret.2020.05.005
4. Spooner K., Fraser-Bell S., Hong T., et al. Long-term anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration. The LATAR Study Report 1: Ten-year, real-world outcomes. Ophthalmology Retina. 2020. Available online 29 September 2020. doi: 10.1016/j.oret.2020.09.019
5. Wolff B., Macioce V., Vasseur V., et al. Ten-year outcomes of anti-vascular endothelial growth factor treatment for neovascular age-related macular disease: A single-centre French study. Clinical & Experimental Ophthalmology. 2020; 48 (5): 636–43. doi: 10.1111/ceo.13742
6. Monés J., Singh R.P., Bandello F., et al. Undertreatment of neovascular age-related macular degeneration after 10 years of anti-Vascular Endothelial Growth Factor therapy in the real world: The Need for A change of mindset. Ophthalmologica. 2020; 243: 1–8 <https://doi.org/10.1159/000502747>

Вклад авторов в работу: Е.В. Бобыкин — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, написание статьи; Р.В. Буслаев, В.Я. Крохалев — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, в интерпретации данных; О.В. Морозова, Н.С. Береснева — сбор данных.

Author's contribution: E.V. Bobykin — concept and design of the study, writing of the article; A.A. Aprelev — data collection and processing; R.V. Buslaev, V.Y. Krokhaliev — concept and design of the study, data interpretation, analysis and interpretation of the results; O.V. Morozova, N.S. Beresneva — data collection.

Поступила: 20.12.2020. Переработана: 08.01.2021. Принята к печати: 20.01.2021

Originally received: 20.12.2020. Final revision: 08.01.2021. Accepted: 20.01.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, д. 3, Екатеринбург, 620028, Россия

Евгений Валерьевич Бобыкин — д-р. мед. наук, доцент, доцент кафедры офтальмологии

Руслан Вячеславович Буслаев — врач-офтальмолог, соискатель кафедры офтальмологии

Вадим Яковлевич Крохалев — канд. геол.-минерал. наук, доцент, доцент кафедры медицинской физики, информатики и математики

Ольга Викторовна Морозова — врач-офтальмолог, соискатель кафедры офтальмологии

Надежда Сергеевна Береснева — клинический ординатор кафедры офтальмологии

Для контактов: Евгений Валерьевич Бобыкин,
oculist.ev@gmail.com

Ural State Medical University, 3, Repin St., Yekaterinburg, 620028, Russia
Evgeny V. Bobykin — Dr. of Med. Sci., associate professor, chair of ophthalmology

Ruslan V. Buslaev — ophthalmologist, postgraduate, chair of ophthalmology

Vadim Y. Krokhaliev — Cand. of Geology-Mineralogy Sci., associate professor, chair of medical physics, informatics and mathematics

Olga V. Morozova — ophthalmologist, postgraduate, chair of ophthalmology

Nadezhda S. Beresneva — clinical resident, chair of ophthalmology

Contact information: Evgeny V. Bobykin,
oculist.ev@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-18-22>



Сравнительная качественная оценка тяжести диабетической ретинопатии у пациентов с III, IV и V, требующей гемодиализа, стадиями хронической почечной недостаточности

А.С. Головин¹✉, Е.И. Беликова²

¹ ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», проспект Луначарского, д. 45–49, Санкт-Петербург, 194291, Россия

² Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Волоколамское шоссе, д. 91, Москва, 125371, Россия

Цель работы — сравнительная качественная оценка тяжести пролиферативной диабетической витреоретинопатии (ПДР) у пациентов с III, IV и V, требующей гемодиализа (ГД), стадиями хронической почечной недостаточности (ХПН). **Материал и методы.** Обследовано 150 пациентов (64 % женщин; 36 % мужчин) в возрасте от 38 до 79 лет (в среднем $61,3 \pm 2,3$ года), разделенных на 3 равнозначные по половозрастному составу и количеству пациентов (50 пациентов, 100 глаз) группы в соответствии со стадией ХПН, диагностируемой по показателю скорости клубочковой фильтрации: ХПН-3, ХПН-4, ГД. Оценивали 11 качественных показателей, в том числе состояние глазного дна, выраженность диабетического макулярного отека, степень неоваскуляризации фиброваскулярной ткани, распространение тракционной отслойки сетчатки на периферию. Все обследования (для повышения достоверности качественной оценки) выполнялись одним офтальмохирургом (А.С. Головиным). Применялась следующая балльная система оценки: 1 балл — изменения отсутствуют; 2 балла — незначительные (слабые) изменения; 3 балла — выраженность изменений средней степени; 4 балла — выраженные изменения. **Результаты.** По всем исследуемым качественным показателям степень тяжести ПДР у пациентов с ГД была статистически значимо выше, чем у пациентов с ХПН-3 и ХПН-4. Средний показатель выраженности клинических проявлений ПДР по всем критериям составлял $2,10 \pm 0,27$; $2,35 \pm 0,30$ и $3,21 \pm 0,10$ баллов ($p < 0,05$) для ХПН-3, ХПН-4 и ГД соответственно. **Заключение.** Степень выраженности ретинальных нарушений у пациентов с ГД на 36,5–52,9 % выше, чем у пациентов с ХПН-3 и ХПН-4. С учетом более тяжелого характера ПДР и соматического статуса пациентов с ГД представляется актуальной разработка усовершенствованной технологии оперативного вмешательства (вitrektomii), медикаментозного сопровождения и анестезиологического пособия у таких пациентов.

Ключевые слова: пролиферативная диабетическая ретинопатия; диабетическая нефропатия; хроническая почечная недостаточность; гемодиализ

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Головин А.С., Беликова Е.И. Сравнительная качественная оценка тяжести диабетической ретинопатии у пациентов с III, IV и V, требующей гемодиализа, стадиями хронической почечной недостаточности. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 18–22. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-18-22>

A comparative qualitative assessment of the severity of diabetic retinopathy in patients with stage III, IV and V, requiring hemodialysis, of chronic renal insufficiency

Alexander S. Golovin¹✉, Elena I. Belikova²

¹ Leningrad Regional Clinical Hospital, 45–49, Lunacharsky Ave., St. Petersburg, 194291, Russia

² Academy of Postgraduate Education, Medical and Biological Agency of Russia, 91, Volokolamskoe Hgwy, Moscow, 125371, Russia
asgolovin1982@gmail.com

Purpose. Comparative qualitative assessment of the severity of proliferative diabetic vitreoretinopathy (PDR) in patients with stages III, IV and V of chronic renal failure (CRF). **Material and methods.** 150 patients (64 % women; 36 % men, aged 38 to 79, mean age 61.3 ± 2.3 years) were examined. The patients were divided into three groups, each consisting of 50 subjects (100 eyes), according to the stages of CRF diagnosed in terms of glomerular filtration rate — CRF-3; CRF-4; and CRF-5, the latter requiring hemodialysis (HD). All groups were approximately equally distributed as to age and gender. A total of 11 qualitative indicators were assessed, including the condition of the fundus, the severity of diabetic macular edema, the degree of fibrovascular tissue neovascularization, the spread of traction retinal detachment to the periphery. All examinations were performed by one ophthalmic surgeon (A.S. Golovin) in order to increase the reliability of the qualitative assessment. The following scoring system was used: 1 point — no changes; 2 points — insignificant (weak) changes; 3 points — moderate severity of changes; 4 points — pronounced changes. **Results.** For all qualitative indicators, the severity of PDR in patients with HD was significantly higher than in patients with CRF-3 or CRF-4. The average severity of clinical manifestations of PDR for all criteria was 2.10 ± 0.27 ; 2.35 ± 0.30 and 3.21 ± 0.10 points ($p < 0.05$) for CRF-3; CRF-4 and CRF-5 (HD), respectively. **Conclusion.** The severity of retinal violations in patients with HD is 36.5–52.9 % higher compared with patients with CRF-4 and CRF-3. Considering the more severe nature of PDR and somatic status of HD patients, it seems expedient to develop an advanced vitrectomy technology for HD patients, its medical maintenance and anesthetic means.

Keywords: proliferative diabetic retinopathy; diabetic nephropathy; chronic renal failure; hemodialysis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Golovin A.S., Belikova E.I. A comparative qualitative assessment of the severity of diabetic retinopathy in patients with stages III, IV and V, requiring hemodialysis, of chronic renal insufficiency. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 18–22 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-18-22>

Диабетическая ретинопатия (ДР) и диабетическая нефропатия (ДН) являются одними из наиболее характерных осложнений сахарного диабета (СД) вследствие общих факторов риска, близких анатомо-физиологических характеристик, а также сходных патогенетических механизмов [1–3]. Проведенными исследованиями установлено, что основным структурным изменением сосудистой оболочки и сетчатки у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) является уменьшение толщины хориоидеи, сопровождающееся уменьшением плотности сосудов и объема перфузии в поверхностном хориокапиллярном слое, что усугубляется с утяжелением стадии заболевания и взаимосвязано с нарушением функции почек. При ХПН, сопровождающейся наличием ДР, обнаруженные изменения носят более выраженный характер и коррелируют со стадией ХПН и ретинопатии [4, 5].

Отдельного рассмотрения требует состояние сетчатки у пациентов с тяжелыми стадиями ХПН — III, IV и особенно V (терминальной), требующей постоянной процедуры гемодиализа (ГД), что связано с неблагоприятным влиянием вторичных осложнений (неконтролируемый СД, артериальная гипертензия и ряд других), приводящих к тяжелой пролифе-

ративной диабетической витреоретинопатии (ПДР), частота возникновения которой у данной категории больных может достигать более 70 % [6]. При этом важно подчеркнуть, что традиционные классификационные признаки выраженности ПДР, основанные на объективных методах количественной оценки (флюоресцентная ангиография, фоторегистрация сетчатки, глазного дна и другие), далеко не всегда применимы у пациентов с ГД вследствие недостаточной визуализации изображения.

ЦЕЛЬ работы — сравнительная качественная оценка тяжести ПДР у пациентов с III, IV и V, требующей ГД, стадиями ХПН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнялось на базе офтальмологического отделения ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница» (Санкт-Петербург) в период с февраля 2017 г. по декабрь 2021 г. Под нашим наблюдением находилось 150 пациентов (64 % женщин; 36 % мужчин) в возрасте от 38 до 79 лет (в среднем $61,3 \pm 2,3$ года) со следующими критериями включения в исследование: наличие ХПН (III–V стадии, проведение регулярных сеансов ГД в тече-

ние не менее 3 мес), подтвержденный диагноз ПДР. Критерии исключения пациентов: ранее (не более 6 мес назад) проведенная витрэктомия, наличие в анамнезе альтернативных диабетической ретинопатии заболеваний сетчатки. Все пациенты были разделены на 3 равнозначные по половозрастным признакам и количеству пациентов (50 пациентов, 100 глаз) группы в соответствии со стадией ХПН, диагностируемой по показателю скорости клубочковой фильтрации [7]: ХПН-3, ХПН-4, ГД.

В соответствии с целью настоящей работы офтальмологическое обследование включало офтальмоскопию и биомикроскопию сетчатки, хрусталика, стекловидного тела на щелевой лампе с помощью 3-зеркальной линзы Гольдмана OG3MA (Ocular Instruments Inc., США), фоторегистрацию глазного дна на цветной фундус-камере (Carl Zeiss Visucam 500, Германия), а также оптической когерентной томографии (ОКТ, на томографе RTVue-100, OptoVue, США). Все обследования для повышения достоверности качественной оценки выполнялись одним офтальмохирургом (А.С. Головиным). Выбор качественных диагностических критериев осуществлялся на основе классификации проявлений ДР Всемирной организации здравоохранения [8], клинических рекомендаций [9], а также апробированных в литературе показателей [10–12] с учетом возможности визуализации во всех группах пациентов. Авторами была разработана оригинальная методика качественной оценки, основанная на конкретизированных и одиночных показателях. Конкретизированные показатели представляют собой апробированные в литературе клинические признаки, совокупность которых определяет тяжесть состояния глазного дна и макулярного отека. Одиночные показатели отображают отдельные клинические особенности состояния сетчатки. При этом применялась следующая балльная система оценки: 1 балл — изменения отсутствуют; 2 балла — незначительные (слабые) изменения; 3 балла — выраженность изменений средней степени; 4 балла — выраженные изменения.

В качестве конкретизированных критериев оценивали следующие показатели:

— *состояние глазного дна I*: 1б — неоваскуляризация сетчатки эпиретинальная или витреоретинальная, неоваскуляризация менее трети диска зрительного нерва (ДЗН); 2б — неоваскуляризация более трети ДЗН, неоваскуляризация витреоретинальная или папилловитреальная без тракции; 3б — неоваскуляризация и пролиферация ДЗН, сосудистых аркад, межаркадных зон сетчатки, ретиношизис, тракционная отслойка сетчатки, тракционный разрыв; 4б — конусообразная отслойка сетчатки с фиброзом, неоваскуляризацией, с перемещением сетчатки в ретролентальное пространство, вероятность развития неоваскулярной глаукомы;

— *состояние глазного дна II*: 1б — фиброз на ДЗН или сетчатке без неоваскуляризации; неоваскуляризация сетчатки меньше половины площади ДЗН; 2б — преретинальная или витреальная геморрагия площадью более 1,5 ДЗН; преретинальная или витреальная геморрагия площадью менее 1,5 ДЗН в сочетании с неоваскуляризацией сетчатки более половины площади ДЗН; преретинальная или витреальная геморрагия площадью менее 1,5 ДЗН в сочетании с неоваскуляризацией ДЗН менее трети его площади; неоваскуляризация ДЗН более трети его площади; 3б — неоваскуляризация ДЗН более трети его площади и преретинальная или витреальная геморрагия площадью более 1,5 ДЗН; 4б — невозможно оценить площадь неоваскуляризации; глазное дно офтальмоскопируется частично или не офтальмоскопируется в заднем полюсе; преретинальная или витреальная

геморрагия в заднем полюсе площадью более 4 ДЗН; ретиношизис в макулярной зоне; глазное дно не офтальмоскопируется даже фрагментарно;

— *диабетический макулярный отек*: 1б — отсутствует; 2б — утолщение макулярной зоны без вовлечения центральной зоны сетчатки в пределах 1 мм; 3б — утолщение макулярной зоны с вовлечением центральной зоны сетчатки в пределах 1 мм; утолщение макулярной зоны с вовлечением центральной зоны сетчатки более 1 мм;

— *диабетическая макулопатия*: 1б — микроаневризмы (МА), микрогеморрагии (МГ), твердый экссудат (ТЭ) на глазном дне, отек сетчатки в оптическом срезе, ОКТ — кистозные полости в наружных плексиформных и внутренних ядерных слоях, ТЭ, МГ, интратретинально мигрируют, отбрасывают плотную тень, экранируют нижележащие слои; 2б — ТЭ, МА, МГ, отек сетчатки; ОКТ — отслойка нейроэпителия, альтерации наружной пограничной мембраны и линии сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов; 3б — ТЭ, МА, МГ, отек сетчатки; ОКТ — деформация профиля, ретинальный отек, дифференцирована эпиретинальная мембрана; наружная пограничная мембрана, линия сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов — не изменены; 4б — ОКТ — задняя гиалоидная мембрана (ЗГМ) частично отслоена; ЗГМ фиксирована к поверхности сетчатки; ЗГМ оказывает тракционное воздействие в передне-заднем направлении и вызывает образование полости под поверхностью сетчатки, разрыв с дефектом всех слоев в центре, по краям разрыва увеличена толщина сетчатки — или ОКТ р-сканирование: атрофия пигментного эпителия сетчатки в исходе длительно существующего отека; интратретинальный глиоз макулы; транссудативная отслойка сетчатки, тяжелая ишемия макулы.

Одиночные показатели (оценивались экспертно от 1 до 4 баллов) включали выраженность фиксации фиброваскулярной ткани к (ФВТ) сетчатке; атипичное (распространение за макулярную область) расположение ФВТ; рубец, степень неоваскуляризации ФВТ; распространение тракционной отслойки сетчатки на периферию; гемофтальм (Г); гифему (ГФ).

Оценка Г выполнялась на основе классификации В.В. Волкова (1990), в соответствии с которой 1 балл — изменения отсутствуют; 2 балла — Г частичный (менее 1/3 стекловидного тела); 3 балла — Г субтотальный (от 1/3 до 2/3 стекловидного тела); 4 балла — тотальный (более 2/3 стекловидного тела). Оценка ГФ выполнялась на основе следующих признаков: 1 балл — отсутствует; 2 балла — объем ГФ менее 1/3 передней камеры; 3 балла — объем ГФ 1/3–1/2 передней камеры; 4 балла — объем ГФ более 1/2 передней камеры.

Статистическая обработка результатов осуществлена в программе Statistica v. 8.0 (StatSoft Inc., США). Для выбора метода сравнения и описательных статистик использовали критерий согласованности с нормальным распределением Колмогорова — Смирнова. Поскольку подавляющее большинство выборочных данных соответствовали нормальному распределению, рассчитывалось среднее значение показателей и его ошибка ($M \pm m$). Для оценки значимости различий использовали параметрический критерий — двусторонний критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности (p) при проверке статистических гипотез принимали равными 0,05 с учетом оценки возможного $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты сравнительной оценки диагностических критериев ПДР при различных стадиях ХПН представлены в таблице.

Таблица. Результаты сравнительной оценки диагностических критериев пролиферативной диабетической витреоретинопатии при различных стадиях хронической почечной недостаточности, $M \pm m$, баллы

Table. The results of a comparative assessment of the diagnostic criteria for proliferative diabetic vitreoretinopathy at various stages of chronic renal failure, $M \pm m$, points

Критерий Criterion	ХПН-3 CRF-3 n = 100	ХПН-4 CRF-4 n = 100	Гемодиализ Hemodialysis n = 100
Состояние глазного дна I Fundus condition I	2,3 $\pm$ 0,1	2,5 $\pm$ 0,1	3,0 $\pm$ 0,1*
Состояние глазного дна II Fundus condition II	2,2 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,1	2,9 $\pm$ 0,1*
Диабетический макулярный отек Diabetic macular edema	2,1 $\pm$ 0,2	2,3 $\pm$ 0,2	2,9 $\pm$ 0,2*
Диабетическая макулопатия Diabetic maculopathy	2,3 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,1	3,1 $\pm$ 0,2*
Выраженность фиксации фиброваскулярной ткани к сетчатке Expression of fixation of fibrovascular tissue to the retina	2,4 $\pm$ 0,2	2,6 $\pm$ 0,3	3,4 $\pm$ 0,2*
Атипичное (распространение за макулярную область) расположение фиброваскулярной ткани Atypical (spread beyond the macular region) location of fibrovascular tissue	2,0 $\pm$ 0,2	2,1 $\pm$ 0,3	2,9 $\pm$ 0,2*
Рубеоз Rubeosis	1,6 $\pm$ 0,3	1,9 $\pm$ 0,3	3,0 $\pm$ 0,2**
Степень неоваскуляризации фиброваскулярной ткани The degree of neovascularization of fibrovascular tissue	2,3 $\pm$ 0,3	2,7 $\pm$ 0,3	3,5 $\pm$ 0,2*
Распространение тракционной отслойки сетчатки на периферию Extension of traction retinal detachment to the periphery	1,8 $\pm$ 0,3	2,4 $\pm$ 0,4	3,2 $\pm$ 0,3*
Гемофтальм Hemophthalmos	1,9 $\pm$ 0,3	2,4 $\pm$ 0,3	3,3 $\pm$ 0,2*
Гифема Hyphema	2,0 $\pm$ 0,3	2,3 $\pm$ 0,2	2,9 $\pm$ 0,2*

Примечание. ХПН — хроническая почечная недостаточность; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ в группе пациентов с гемодиализом по сравнению с группами ХПН-3 и ХПН-4.

Note. CRF — chronic renal failure; * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$ in the group of patients with hemodialysis compared with the groups of CRF-3 and CRF-4.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что по всем исследуемым качественным показателям степень тяжести ПДР у пациентов с ГД статистически значимо выше, чем у пациентов с ХПН-3 и ХПН-4. Средний показатель выраженности клинических проявлений ПДР по всем критериям составлял $2,10 \pm 0,27$; $2,35 \pm 0,30$ и $3,21 \pm 0,10$ баллов ($p < 0,05$) для ХПН-3, ХПН-4 и ГД соответственно. При этом статистически значимых различий между исследуемыми показателями в группах пациентов ХПН-3 и ХПН-4 не выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, степень выраженности ретиальных нарушений у пациентов с ГД на 36,5–52,9 % выше, чем у пациентов с ХПН-3 и ХПН-4.

Наряду с этим нами выявлено, что средний балл по конкретизированным критериям существенно не отличался от среднего балла по единичным показателям, что в целом, с нашей точки зрения, отображает достоверность полученных результатов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных результатов позволяет выделить 3 основных положения. Первое связано с показанной в литературе четкой динамикой степени тяжести ПДР в зависимости от стадии ХПН [13]. В частности, была разработана дифференциально-диагностическая модель, состоящая из 5 клинических показателей (длительность СД, систолическое артериальное давление, гликированный гемоглобин, гематурия и степень тяжести ПДР), которая обеспечивала прогноз степени тяжести ХПН с высокими (90–92 %) показателями чувствительности и специфичности [14]. В этой связи указывается, что оценка микроциркуляторного русла сетчатки может облегчить ведение пациентов с ХПН и

стать инструментом наблюдения и мониторинга развития микрососудистых поражений, возможности прогнозировать риск раннего развития и прогрессирования снижения функции почек [4, 7], что объясняется анатомическим сходством патогенеза диабетических изменений в сетчатке и почках. При этом считается, что микрососудистые изменения в обоих органах инициируются хронической гипергликемией, за которой следует прогрессирующее сужение и в конечном счете — окклюзия просвета сосудов, что впоследствии приводит к неадекватной перфузии пораженных тканей [15].

Второе положение определяется тяжестью состояния пациента, находящегося на ГД. Представляется достаточно очевидным, что возникновение у пациента терминальной стадии ХПН сопровождается существенным утяжелением соматического и психического статуса вследствие ослабления защитных механизмов [16]. В то же время в литературе присутствуют лишь единичные исследования, посвященные оценке выраженности ПДР у пациентов с ГД [12]. Полученные в рамках настоящей работы данные достаточно убедительно указывают на принципиальное (36,5–52,9 %) повышение степени выраженности ретиальных нарушений у пациентов с ГД по сравнению с пациентами с ХПН-3 и ХПН-4.

Третье положение достаточно закономерно вытекает из второго в контексте выбора хирургической тактики лечения пациентов с ПДР, находящихся на ГД. В этой связи следует отметить, что традиционно (применительно к пациентам с ПДР и сопутствующей ХПН) применяется тактика «щадящей витрэктомии», включающая, в частности, последовательное проведение факэмульсификации катаракты и витрэктомии 25G, ограничение санации базального витреума, выполнение

послабляющей капсулотомии в послеоперационном периоде и ряд других хирургических особенностей проведения оперативного вмешательства [17–19]. Исходя из этого и с учетом более тяжелого характера ПДР и соматического статуса (вследствие неконтролируемой артериальной гипертензии, анемии и коагулопатии) представляется актуальной разработка технологии витрэктомии у пациентов с ГД с позиции совершенствования техники оперативного вмешательства, медикаментозного сопровождения и анестезиологического пособия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительная оценка диагностических критериев ПДР при различных стадиях ХПН показала, что по всем исследуемым качественным показателям степень тяжести ПДР у пациентов с ГД статистически значимо выше, чем у пациентов с ХПН-3 и ХПН-4. Средний показатель выраженности клинических проявлений ПДР по всем критериям составлял $2,10 \pm 0,27$, $2,35 \pm 0,30$ и $3,21 \pm 0,10$ балла ($p < 0,05$) для ХПН-3, ХПН-4 и ГД соответственно. Таким образом, степень выраженности ретинальных нарушений у пациентов с ГД на 36,5–52,9 % выше, чем у пациентов с ХПН-3 и ХПН-4. Полученные результаты объясняются анатомическим сходством патогенеза диабетических изменений в сетчатке и почках. Учитывая более тяжелый характер ПДР и соматического статуса, считаем актуальной разработку усовершенствованной технологии оперативного вмешательства (витрэктомии), медикаментозного сопровождения и анестезиологического пособия у пациентов с ГД.

Литература/References

1. Zhuang X., Cao D., Yang D., et al. Association of diabetic retinopathy and diabetic macular oedema with renal function in southern chinese patients with type 2 diabetes mellitus: a single-centre observational study. *BMJ Open*. 2019; 9 (9):e031194. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031194
2. Pan W.W., Gardner T.W., Harder J.L. Integrative biology of diabetic retinal disease: Lessons from diabetic kidney disease. *J. Clin. Med.* 2021 Mar 18; 10 (6): 1254. doi: 10.3390/jcm10061254
3. Хачатурян Н.Э. Хроническая почечная недостаточность у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиосоматика*. 2019; 10 (2): 65–70. [Khachatryan N.E. Chronic renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cardiosomatics*. 2019; 10 (2): 65–70 (in Russian). <https://doi.org/10.26442/22217185.2019.2.190317>
4. Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Васильева М.А. и др. Особенности структурных и микроваскулярных изменений сетчатки и хориоидеи при хронической болезни почек. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137 (6): 99–108. [Fursova A.Zh., Derbeneva A.S., Vasilyeva M.V., et al. Structural and microvascular changes in the retina and choroid in patients with chronic kidney disease. *Vestnik oftal'mologii*. 2021; 137 (6): 99–108 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113706199>

5. Фурсова А.Ж., Васильева М.А., Дербенева А.С. и др. Оптическая когерентная томография — ангиография в диагностике микроваскулярных изменений сетчатки при хронической болезни почек (клинические наблюдения). *Вестник офтальмологии*. 2021; 137 (3): 97–104. [Fursova A.Zh., Vasil'eva M.V., Derbeneva A.S., et al. Optical coherence tomography angiography in the diagnosis of retinal microvascular changes in chronic kidney disease (clinical observations). *Vestnik oftal'mologii*. 2021; 137 (3): 97–104 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113703197>
6. Bajracharya L., Shah D.N., Raut K.B. Ocular evaluation in patients with chronic renal failure - a hospital based study. *Nepal Med. Coll. J.* 2008; 10 (4): 209–14.
7. Saini D.C., Kochar A., Poonia R. Clinical correlation of diabetic retinopathy with nephropathy and neuropathy. *Indian J Ophthalmol.* 2021; Nov; 69 (11): 3364–8. doi: 10.4103/ijo.IJO_1237_21
8. Hendricks L.E., Hendricks R.T. Greatest fears of type 1 and type 2 patients about having diabetes: implications for diabetes educators. *Diabetes Educ.* 1998; 24: 168–173. doi: 10.1177/014572179802400206
9. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. Москва: УП ПРИНТ; 2017. [Dedova I.I., Shestakovoi M.V., Maiorova A.Yu., eds. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Issue 8 выпуск. Moscow: UP PRINT; 2017 (in Russian)].
10. Воробьева И.В. Современные подходы к ранней диагностике, патогенетическому лечению диабетической ретинопатии. 2016; 132 (5): 60–7. [Vorob'eva I.V. Modern approach to early diagnosis and pathogenetic treatment of diabetic retinopathy. *Vestnik oftalmologii*. 2016; 132 (5): 60–7 (in Russian)]. doi: 10.17116/oftalma2016132560-67
11. Будзинская М.В., Петрачков Д.В., Савочкина О.А. и др. К вопросу о классификации диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135 (5): 272–7. [Budzinskaia M.V., Petrachkov D.V., Savochkina O.A., et al. On classification of diabetic retinopathy. *Vestnik Oftalmologii*. 2019; 135 (5): 272–7 (in Russian)]. doi: 10.17116/oftalma201913505272
12. Deva R., Alias M.A., Colville D., et al. Vision-threatening retinal abnormalities in chronic kidney disease stages 3 to 5. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; Aug; 6 (8): 1866–71. doi: 10.2215/CJN.10321110
13. Mottl A.K., Pajewski N., Fonseca V., et al. The degree of retinopathy is equally predictive for renal and macrovascular outcomes in the ACCORD Trial. *J. Diabetes Complications*. 2014; 28: 874–9. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2014.07.001
14. Zhou J., Chen X., Xie Y., et al. A differential diagnostic model of diabetic nephropathy and non-diabetic renal diseases. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 1940–5. doi: 10.1093/ndt/gfm897
15. Cho A., Park H.C., Lee Y.K., et al. Progression of diabetic retinopathy and declining renal function in patients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Res.* 2020; Jul 26:8784139. doi: 10.1155/2020/8784139
16. Ma S.J., Wang W.J., Tang M., et al. Mental health status and quality of life in patients with end-stage renal disease undergoing maintenance hemodialysis. *Ann. Palliat. Med.* 2021 Jun; 10 (6): 6112–21. doi: 10.21037/apm-20-2211
17. Stewart M.W., Browning D.J., Landers M.B. Current management of diabetic tractional retinal detachments. *Indian J. Ophthalmol.* 2018; Dec, 66 (12): 1751–62. doi: 10.4103/ijo.IJO_1217_18
18. Abunajma M.A., Al-Dhibi H., Abboud E.B., et al. The outcomes and prognostic factors of vitrectomy in chronic diabetic traction macular detachment. *Clin. Ophthalmol.* 2016; 10: 1653–61. doi: 10.2147/OPHTH.S98555
19. Berrocal M.H. All-probe vitrectomy dissection techniques for diabetic tractional retinal detachments: Lift and shave. *Retina*. 2018; 38 (Suppl 1): 2–4. doi: 10.1097/IAE.0000000000001884

Вклад авторов в работу: А.С. Головин — сбор данных, написание статьи; Е.И. Беликова — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка проекта статьи к публикации.

Authors' contributions: A.S. Golovin — data collection, writing of the article; E.I. Belikova — development of the concept and design of the study, the final preparation of the article for publication.

Поступила: 07.08.2022. Переработана: 14.09.2022. Принята к печати: 16.09.2022

Originally received: 07.08.2022. Final revision: 14.09.2022. Accepted: 16.09.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», проспект Луначарского, д. 45–49, Санкт-Петербург, 194291, Россия
Александр Сергеевич Головин — заведующий офтальмологическим отделением

Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Волоколамское шоссе, д. 91, Москва, 125371, Россия

Елена Ивановна Беликова — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры офтальмологии

Для контактов: Александр Сергеевич Головин,
asgolovin1982@gmail.com

Leningrad Regional Clinical Hospital, 45–49, Lunacharsky Ave., St. Petersburg, 194291, Russia

Alexander S. Golovin — head of the ophthalmological department

Academy of Postgraduate Education, Medical and Biological Agency of Russia, 91, Volokolamskoe Hgwy, Moscow, 125371, Russia

Elena I. Belikova — Dr. of Med. Sci., associate professor, professor of chair of ophthalmology

Contact information: Alexander S. Golovin,
asgolovin1982@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-23-29>



Сравнительный анализ механизмов миопизации у детей с двусторонней и односторонней артифакцией

Л.А. Катаргина¹, Т.Б. Круглова¹, А.С. Мамыкина¹ ✉, Н.С. Егиян¹, Н.Н. Арестова^{1, 2}

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

² ФДПО ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

После экстракции врожденных катаракт (ВК) в грудном возрасте послеоперационная рефракция у детей с двусторонней и односторонней артифакцией изменяется по-разному. **Цель работы** — сравнительный анализ механизмов миопизации у детей с двусторонней и односторонней артифакцией. **Материал и методы.** У детей с двусторонней (33 ребенка, 63 глаза) и односторонней (21 ребенок) артифакцией оценивали частоту и степень миопии, показатели рефракции, послеоперационного общего астигматизма, длины передне-задней оси (ПЗО) глаза в отдаленные сроки после экстракции ВК с имплантацией ИОЛ в грудном возрасте. Авторефрактометрия проводилась на аппарате Nidek ARK-530A (Nidek, Япония), измерение длины ПЗО глаза — при помощи В-сканирования или путем оптической биометрии с использованием аппарата AL-Scan (Nidek, Япония). **Результаты.** При двусторонней артифакции миопия высокой степени выявлялась при астигматизме более 3,25 дптр и астигматизме с косыми осями, при котором также отмечен больший рост глазного яблока по сравнению с прямым астигматизмом (4,67 и 3,26 мм соответственно; $p < 0,05$). При неполной коррекции астигматизма в случае двусторонней артифакции миопия прогрессировала до высокой степени в половине случаев (48,1 %), а также выявлялся больший рост глаза в сравнении с полной коррекцией астигматизма (4,45 и 3,42 мм соответственно; $p > 0,05$). При одностороннем характере патологии влияния величины, типа, а также полноты коррекции астигматизма на развитие и прогрессирование миопии не обнаружено. **Заключение.** Влияние неадекватной коррекции астигматического дефокуса на развитие и прогрессирование миопии при двусторонней артифакции, по-видимому, связано с равноценной зрительной нагрузкой на оба глаза, которая значительно снижена при односторонней артифакции, в результате чего астигматизм не оказывает влияния на развитие миопии у таких детей.

Ключевые слова: миопия; врожденная катаракта; астигматизм; двусторонняя артифакция; односторонняя артифакция

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Катаргина Л.А., Круглова Т.Б., Мамыкина А.С., Егиян Н.С., Арестова Н.Н. Сравнительный анализ механизмов миопизации у детей с двусторонней и односторонней артифакцией. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 23-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-23-29>

A comparative analysis of myopia development in children with bilateral and unilateral pseudophakia

Lyudmila A. Katargina¹, Tatyana B. Kruglova¹, Aleksandra S. Mamykina¹ ✉, Naira S. Egiyan¹, Natalia N. Arestova^{1, 2}

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

² Moscow Evdokimov State Medical Stomatological University, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia
alexandraugust1@gmail.com

*After the extraction of congenital cataract in infancy, postoperative refraction changes differently in patients with bilateral and unilateral pseudophakia. **Purpose:** to compare myopia development in children with bilateral and unilateral pseudophakia. **Material and methods.** We examined 33 children (63 eyes) with bilateral and 21 children with unilateral pseudophakia for long-term results of congenital cataract extraction performed in their infancy. The evaluated parameters included the incidence and degree of myopia, refraction, general postsurgical astigmatism, and axial length of the eye. Refraction was measured by Nidek ARK-530A (Japan). The axial length was measured by ultrasound B-scan (Voluson E8, GE) or by optical biometry (AL-Scan, Nidek). **Results.** In bilateral pseudophakia, high myopia was detected if astigmatism was more than 3.25 D or oblique. In the latter case, the eyeball showed a greater growth as compared to with-the-rule astigmatism (4.67 mm and 3.26 mm, respectively; $p < 0.05$). With incomplete correction of astigmatism in the case of bilateral pseudophakia, myopia progressed to a high degree in nearly half of the cases (48.1 %), and a greater growth of the eye was detected compared with complete correction (4.45 mm and 3.42 mm respectively; $p > 0.05$). The type and degree of astigmatism did not affect the development and progression of myopia in unilateral pseudophakia. **Conclusion.** The effect of undercorrected astigmatic defocus on the development and progression of myopia in bilateral pseudophakia is apparently associated with a equivalent visual load on both eyes, while this load is significantly reduced in unilateral pseudophakia so that it fails to affect the development of myopia in such cases.*

Keywords: myopia; congenital cataract; astigmatism; bilateral pseudophakia; unilateral pseudophakia

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Katargina L.A., Kruglova T.B., Mamykina A.S., Egiyan N.S., Arestova N.N. A comparative analysis of myopia development in children with bilateral and unilateral pseudophakia. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 23-9 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-23-29>

Развитие и прогрессирование миопии у детей после экстракции врожденной катаракты (ВК) с имплантацией ИОЛ в грудном возрасте являются одной из основных проблем реабилитации таких пациентов [1–4]. В ряде исследований показано влияние величины астигматизма на скорость процесса эметропизации и последующего развития миопии в части случаев у детей без сопутствующей патологии [5–7]. В работе J. Gwiazda и соавт. также выявлена связь прогрессирования миопии с типом астигматизма [7]. В то же время исследования, в которых бы изучалась возможная роль астигматизма в развитии миопии после удаления ВК с имплантацией ИОЛ в грудном возрасте, не проводились. Ранее нами было установлено влияние астигматизма на развитие миопии при его величине более 3,25 дптр для детей с односторонней и двусторонней артифакцией [8]. Вызывая неравномерный периферический дефокус на сетчатке, он способствует чрезмерному росту глаза и приводит к развитию осевой миопии. В то же время, по данным многих авторов, имеются различия в миопическом сдвиге при односторонней и двусторонней патологии [2, 9–11]. S. McClatchey и соавт. [11] показали, что при проведении ранней хирургии (до 6 мес жизни) миопический сдвиг при односторонней артифакции больше, чем при двусторонней (–3,7 и –2,3 дптр соответственно). Такие же данные получены в работе I.-T. Sun и соавт.: через 4–5 лет после проведения экстракции ВК с имплантацией ИОЛ в возрасте старше 5 мес миопический сдвиг при односторонней артифакции был значительно больше, чем при двусторонней артифакции [2]. Различия в изменении по-

слеоперационной рефракции у детей в зависимости от характера патологии свидетельствуют о разных факторах развития и прогрессирования миопии у таких детей и необходимости анализа влияния астигматизма на развитие близорукости у детей с односторонней и двусторонней артифакцией.

ЦЕЛЬ работы — сравнительный анализ механизмов миопизации у детей с двусторонней и односторонней артифакцией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведен сравнительный анализ частоты и степени миопии, показателей рефракции, послеоперационного общего астигматизма, длины передне-задней оси глаза (ПЗО) в отдаленные сроки после экстракции ВК с имплантацией ИОЛ в грудном возрасте у детей с двусторонней (33 ребенка, 63 глаза) и односторонней (21 ребенок) артифакцией. Средний возраст проведения экстракции ВК у детей с миопией и двусторонней артифакцией составил $7,8 \pm 2,3$ мес (95%-ный ДИ: 7,1–8,5), детей с миопией и односторонней артифакцией — $7,1 \pm 3,3$ мес (95%-ный ДИ: 5,2–9,1). Возраст детей с миопией и двусторонней артифакцией на момент последнего обследования составил $7,0 \pm 1,3$ года (95%-ный ДИ: 6,6–7,3), детей с миопией и односторонней артифакцией — $6,4 \pm 1,5$ года (95%-ный ДИ: 5,6–7,3). Срок наблюдения детей с миопией и двусторонней артифакцией составил $6,3 \pm 1,3$ года (95%-ный ДИ: 5,9–6,7), детей с миопией и односторонней артифакцией — $5,6 \pm 1,5$ года (95%-ный ДИ: 4,8–6,5).

Все предоперационные обследования, необходимые для клинической оценки глаза и расчета ИОЛ, проводились детям в состоянии медикаментозного сна. Обследования включали биомикроскопию, офтальмоскопию, тонометрию, авторефрактометрию на аппарате Retinomax K-Plus 3 (Righton), измерение длины ПЗО при помощи А-сканирования на аппарате Humphrey A/B-scan system model 837 (Carl Zeiss, Германия), при помощи В-сканирования на аппарате Voluson E8 (GE, Австрия). В послеоперационном периоде авторефрактометрия проводилась на аппарате Nidek ARK-530A (Nidek, Япония), измерение длины ПЗО глаза — путем оптической биометрии с использованием аппарата AL-Scan (Nidek, Япония).

ВК удаляли методами факоаспирации, аспирации-иригации через тоннельные роговичные разрезы на офтальмоскопической хирургической системе Megatron S4 (Geuder, Германия). Имплантировали моноблочные модели ИОЛ «Acrysof» SN60AT, SN60WF и Hoya iSert модель 251. Оптическая сила ИОЛ, рассчитанная по формуле SRK/T, составляла 27,0–41,0 D. Величина гипокоррекции, рассчитываемая индивидуально, варьировала от 6,0 до 12,0 D в зависимости от возраста ребенка на момент операции, исходной длины глаза и рефракции парного глаза, а также наличия миопии у родителей [12].

Величина сферозэквивалента (СЭ) рассчитывалась как сумма $\frac{1}{2}$ величины астигматизма и сферического компонента рефракции. Коррекция астигматизма считалась полной при совпадении данных цилиндра в очковой коррекции с данными авторефрактометра или при отклонении одного показателя от другого не более чем на 0,5 дптр.

Статистическая обработка выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics. Нормальность распределения оценивалась при помощи критерия Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ, проведенный у детей с двусторонней и односторонней артифакцией после удаления ВК в грудном возрасте, показал, что в младшем школьном возрасте миопия выявлялась с одинаковой частотой как при двусторонней (45 глаз, 71,4 %), так и при односторонней артифакции (14 глаз, 66,7 %). Проанализирована структура миопии у детей с двусторонней и односторонней артифакцией (табл. 1).

Как следует из таблицы 1, различий в структуре миопии между двусторонней и односторонней артифакцией также не выявлено. Однако имелась тенденция к более высокой частоте миопии высокой степени при двусторонней артифакции, чем при односторонней (31,1 и 14,3 % соответственно).

Несмотря на одинаковую частоту выявления и структуру миопии при двусторонней и односторонней артифакции, механизмы миопизации могут быть различными. В нашей предыдущей работе показано, что одним из факторов развития и прогрессирования миопии является астигматизм. В связи с этим мы решили проанализировать его роль в миопизации глаза при двустороннем и одностороннем характере патологии (табл. 2).

При сравнительном анализе показана существенная разница в структуре миопии у детей с двусторонней и односторонней артифакцией при различных показателях величины астигматизма. Так, миопия высокой степени чаще выявлялась при астигматизме более 3,25 дптр и только при двусторонней артифакции ($p < 0,05$). При односторонней артифакции при такой же величине астигматизма преобладала миопия средней степени и не было отмечено случаев высокой миопии. При величине астигматизма менее или равной 3,25 дптр частота миопии средней и высокой степени была одинакова при двусторонней и односторонней артифакции.

Для изучения возможной роли типа астигматизма в развитии и прогрессировании близорукости был проведен анализ структуры миопии у детей с двусторонней и односторонней артифакцией при различном типе астигматизма (табл. 3).

Таблица 1. Структура миопии у детей с двусторонней и односторонней артифакцией

Table 1. Myopia structure in children with bilateral and unilateral pseudophakia

Артифакция Pseudophakia	Миопия Myopia			Число глаз Number of eyes	p
	слабой степени low	средней степени moderate	высокой степени high		
Двусторонняя Bilateral	20 (44,4 %)	11 (24,4 %)	14 (31,1%)	45 (100 %)	0,459
Односторонняя Unilateral	7 (50,0 %)	5 (35,7%)	2 (14,3 %)	14 (100 %)	
Всего Total	27 (45,8 %)	16 (27,1 %)	16 (27,1 %)	59 (100%)	

Таблица 2. Структура миопии при различной величине астигматизма у детей с двусторонней и односторонней артифакцией

Table 2. Myopia structure in children with bilateral and unilateral pseudophakia with different astigmatism

Артифакция Pseudophakia	Величина астигматизма Astigmatism	Миопия Myopia			Всего Total
		слабой степени low	средней степени moderate	высокой степени high	
Двусторонняя Bilateral	$0,75 \leq \text{cyl} \leq 3,25$	15 (51,7 %)*	8 (27,6 %)	6 (20,7 %)	29 (100 %)
	$\text{cyl} > 3,25$	2 (16,7 %)	2 (16,7 %)	8 (66,7 %)*	12 (100 %)
Односторонняя Unilateral	$0,75 \leq \text{cyl} \leq 3,25$	5 (55,6 %)	2 (22,2 %)	2 (22,2 %)	9 (100 %)
	$\text{cyl} > 3,25$	2 (40,0 %)	3 (60,0 %)	0 (0,0 %)	5 (100 %)

Примечание. * — различия достоверны ($p = 0,021$) относительно показателя величины астигматизма более или равного 3,25 дптр в группе высокой степени миопии по точному критерию Фишера.

Note. * — the differences are significant ($p = 0,021$) relative to the astigmatism value of more than or equal to 3.25 D in the group of high myopia according to Fisher's exact test.

Таблица 3. Структура миопии при различном типе астигматизма у детей с двусторонней и односторонней артифакцией
Table 3. Myopia structure in children with bilateral and unilateral pseudophakia with different types of astigmatism

Артифакция Pseudophakia	Тип астигматизма Type of astigmatism	Миопия Myopia			Всего Total
		слабой степени low	средней степени moderate	высокой степени high	
Двусторонняя Bilateral	Прямой With-the-rule	12 (57,1 %)	3 (14,3 %)	6 (28,6 %)	21 (100 %)
	Обратный Against-the-rule	4 (50,0 %)	3 (37,5 %)	1 (12,5 %)	8 (100 %)
	С косыми осями Oblique	1 (8,3 %)*	4 (33,3 %)*	7 (58,3 %)* x	12 (100 %)
Односторонняя Unilateral	Прямой With-the-rule	6 (60,0 %)	3 (30,0 %)	1 (10,0 %)	10 (100 %)
	Обратный Against-the-rule	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (100 %)	1 (100 %)
	С косыми осями Oblique	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	0 (0,0 %)	3 (100 %)

Примечание. * — различия достоверны ($p = 0,041$) относительно показателя астигматизма с косыми осями в группе миопии высокой степени по точному критерию Фишера; x — различия достоверны ($p = 0,016$) относительно показателя астигматизма с косыми осями в группе миопии высокой степени по точному критерию Фишера.

Note. * — the differences are significant ($p = 0.041$) in relation to the index of astigmatism with oblique axes in the group with a high myopia according to Fisher's exact test; x — differences are significant ($p = 0.016$) relative to the index of astigmatism with oblique axes in the group with a high myopia according to Fisher's exact test.

Как видно из таблицы 3, у детей с двусторонней артифакцией получены значимые различия в структуре миопии при различном типе общего астигматизма ($p < 0,05$). При астигматизме с косыми осями чаще выявлялась миопия высокой степени, чем средней и слабой степени (58,3, 33,3 и 8,3 % соответственно). У детей с односторонней артифакцией значимых различий в структуре миопии при различном типе астигматизма не выявлено.

Таким образом, нами установлено, что величина и тип астигматизма в послеоперационном периоде оказывают значимое влияние на структуру миопии только в случае двустороннего характера процесса. При односторонней артифакции в обследованной нами группе влияния величины и типа астигматизма на структуру миопии не выявлено.

Учитывая высокую частоту астигматизма у детей с артифакцией и влияние его величины и типа на развитие миопии у детей с двусторонней артифакцией, мы проанализировали влияние полноты коррекции астигматизма на развитие миопии у детей с двусторонней и односторонней артифакцией (табл. 4).

Установлено, что у детей с двусторонней артифакцией при полной коррекции астигматизма значимо чаще выяв-

лялась миопия слабой, чем высокой степени (68,8 и 6,3 % соответственно; $p < 0,05$). При неполной коррекции астигматизма миопия прогрессировала до высокой степени в половине случаев (48,1 %). У детей с односторонней артифакцией не выявлено влияния полноты коррекции на структуру миопии. Таким образом, полнота коррекции астигматизма играет роль в развитии миопии только при двусторонней артифакции.

Для оценки осевого характера миопии нами изучено влияние величины, типа астигматизма и полноты его коррекции на рост глазного яблока (табл. 5). Значимые различия в приросте ПЗО наблюдались к дошкольному возрасту ($p < 0,05$). У детей с двусторонней патологией прирост составил $3,99 \pm 1,31$ мм (95%-ный ДИ: 3,57–4,41), с односторонней — $3,10 \pm 1,07$ мм (95%-ный ДИ: 2,38–3,82).

Выявлена тенденция к большему росту глазного яблока у детей с двусторонней артифакцией при величине астигматизма более 3,25 дптр. Так, прирост ПЗО при величине астигматизма более 3,25 дптр составил 4,69 мм, а при величине астигматизма менее или равной 3,25 дптр — 3,61 мм. При односторонней артифакции рост глазного

Таблица 4. Структура миопии при различной полноте коррекции астигматизма у детей с двусторонней и односторонней артифакцией
Table 4. Myopia structure in children with bilateral and unilateral pseudophakia with different astigmatic correction

Артифакция Pseudophakia	Коррекция астигматизма Astigmatic correction	Миопия Myopia			Всего Total
		слабой степени low	средней степени moderate	высокой степени high	
Двусторонняя Bilateral	Полная Full	11 (68,8 %)*	4 (25,0 %)	1 (6,3 %)	16 (100 %)
	Неполная Undercorrection	7 (25,9 %)	7 (25,9 %)	13 (48,1 %)*	27 (100 %)
Односторонняя Unilateral	Полная Full	1 (50,0 %)	0 (0,0 %)	1 (50,0 %)	2 (100 %)
	Неполная Undercorrection	5 (55,6 %)	3 (33,3 %)	1 (11,1 %)	9 (100 %)

Примечание. * — различие достоверно ($p = 0,006$) относительно соответствующего значения показателя при неполной коррекции астигматизма в группе высокой степени миопии по критерию χ^2 Пирсона.

Note. * — difference is significant ($p = 0.006$) relative to the corresponding value of the indicator with undercorrection of astigmatism in the group with high myopia according to Pearson's χ^2 test.

Таблица 5. Динамика длины ПЗО за последние 3–5 лет при различной величине астигматизма у детей с двусторонней и односторонней артифакцией

Table 5. Axial growth in children with bilateral and unilateral pseudophakia with different astigmatism degree

Артифакция Pseudophakia	Величина астигматизма Astigmatism	n	Динамика ПЗО, мм Axial growth, mm		p
			Me	[Q1-Q3]	
Двусторонняя Bilateral	$0,75 \leq \text{cyl} \leq 3,25$	25	3,61	3,05–4,57	0,159
	$\text{cyl} > 3,25$	11	4,69	3,33–5,80	
Односторонняя Unilateral	$0,75 \leq \text{cyl} \leq 3,25$	9	3,03	2,89–3,40	0,909
	$\text{cyl} > 3,25$	2	2,76	1,91–3,60	

яблока был одинаковым при различной величине астигматизма.

Нами также проведен анализ роста глазного яблока у детей с двусторонней и односторонней артифакцией при различном типе астигматизма (табл. 6).

У детей с двусторонней артифакцией наблюдался больший рост глазного яблока при астигматизме с косыми осями, чем при прямом астигматизме (4,67 и 3,26 мм соответственно; $p < 0,05$). У детей с односторонней артифакцией рост глазного яблока был одинаковым при всех типах астигматизма.

Одним из факторов, оказывающих влияние на структуру миопии у детей с двусторонней артифакцией, являлась полнота коррекции астигматизма, поэтому нами оценена динамика роста глаза в зависимости от этого параметра у детей с двусторонней и односторонней артифакцией (табл. 7).

Установлена тенденция к большему росту глазного яблока у детей с двусторонней артифакцией при неполной

коррекции астигматизма по сравнению с полной его коррекцией (4,45 и 3,42 мм соответственно). У детей с односторонней артифакцией при неполной и полной коррекции астигматизма рост глазного яблока был примерно одинаковым. Таким образом, при двусторонней артифакции основным механизмом миопизации глаз на фоне астигматизма являлось увеличение ПЗО, при односторонней артифакции подобной связи не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что у детей с артифакцией после удаления двусторонних и односторонних ВК в грудном возрасте к 4–6 годам в большинстве случаев развивалась миопия (71,4 и 66,7 % соответственно). Как при двусторонней, так и при односторонней артифакции преобладала миопия слабой степени (44,4 и 50,0 % соответственно), однако при двустороннем характере патологии имелась

Таблица 6. Динамика длины ПЗО при различном типе астигматизма у детей с двусторонней и односторонней артифакцией

Table 6. Axial growth in children with bilateral and unilateral pseudophakia and different types of astigmatism

Артифакция Pseudophakia	Тип астигматизма Type of astigmatism	n	Динамика ПЗО, мм Axial length growth, mm		p
			Me	[Q1-Q3]	
Двусторонняя Bilateral	Прямой With-the-rule	20	3,26*	2,75–3,58	0,024
	Обратный Against-the-rule	5	4,05	4,00–5,65	
	С косыми осями Oblique	15	4,67*	4,05–5,26	
Односторонняя Unilateral	Прямой With-the-rule	7	3,00	2,60–3,22	0,449
	Обратный Against-the-rule	1	4,51		
	С косыми осями Oblique	3	3,30	2,25–3,45	

Примечание. * — различие достоверно ($p = 0,024$) относительно соответствующего значения показателя при обратном астигматизме.

Note. * — difference is significant ($p = 0.024$) relative to the corresponding value of the indicator against-the-rule astigmatism.

Таблица 7. Динамика длины ПЗО при различной полноте коррекции астигматизма у детей с двусторонней и односторонней артифакцией

Table 7. Axial growth in children with bilateral and unilateral pseudophakia with different astigmatic correction

Артифакция Pseudophakia	Коррекция астигматизма Astigmatic correction	n	Динамика ПЗО, мм Axial growth, mm		p
			Me	[Q1-Q3]	
Двусторонняя Bilateral	Полная Full	14	3,42	3,02–4,20	0,105
	Неполная Undercorrection	24	4,45	3,08–5,68	
Односторонняя Unilateral	Полная Full	2	3,70	2,89–4,51	0,857
	Неполная Undercorrection	5	3,03	2,30–3,30	

тенденция к большей частоте миопии высокой степени (31,1 % против 14,3 %).

В работах многих авторов была показана роль величины и типа астигматизма в прогрессировании школьной миопии [5–7]. Однако при артификаческой миопии такие исследования не проводились. В нашей работе показаны различия в структуре миопии при различной величине и типе астигматизма только у детей с двусторонней артификацией. Отсутствие таких различий у детей с односторонней артификацией может быть связано с выраженностью амблиопии [13] и малой зрительной нагрузкой.

В исследованиях, проведенных нами ранее, также было показано влияние астигматизма более 3,25 дптр на длину ПЗО глаза [8]. Однако анализ данных проводился без разделения детей по характеру патологии на двустороннюю и одностороннюю и учитывал не только миопическую, но и гиперметропическую рефракцию. В данном исследовании показана тенденция к большему росту глазного яблока при астигматизме более 3,25 дптр у детей с двусторонней артификацией в сравнении с меньшей его величиной (4,69 и 3,61 мм соответственно). Отмечались также значимые различия в росте глазного яблока у детей с двусторонней артификацией при разном типе астигматизма: при прямом астигматизме динамика ПЗО глаза составила 3,26 мм, а при астигматизме с косыми осями — 4,67 мм. При односторонней артификации не наблюдалось различий в динамике ПЗО глаза при различной величине и типе астигматизма.

Наличие взаимосвязи между степенью миопии и полной коррекцией астигматизма у детей с двусторонней артификацией, а также тенденция к большему росту глазного яблока при неполной коррекции астигматизма у таких детей свидетельствуют о значимом влиянии астигматического дефокуса, формирующегося на сетчатке, на развитие и прогрессирование миопии. При неполной коррекции астигматического дефокуса у детей с двусторонней артификацией чаще выявлялась миопия высокой степени, а также наблюдался больший рост глазного яблока по сравнению с полной коррекцией (4,45 и 3,42 мм соответственно). Своевременная и полная коррекция астигматизма у таких детей будет снижать темпы развития и прогрессирования миопии.

При односторонней артификации существенных различий в частоте миопии и динамике ПЗО в зависимости от величины и типа астигматизма не выявлялось. При этом рост глаза у детей с односторонней патологией был значимо меньше, чем у детей с двусторонней артификацией ($3,10 \pm 1,07$ и $3,99 \pm 1,31$ мм соответственно). В работе I.-T. Sun и соавт. [2] получены данные, отличающиеся от наших. Миопический сдвиг при односторонней артификации был значительно больше, чем при двусторонней артификации ($-7,68 \pm 5,04$ и $-3,88 \pm 2,47$ дптр соответственно), что связано не с чрезмерным ростом глаза, а с недостаточной величиной гипокоррекции ИОЛ, имплантируемой детям раннего возраста. Отсутствовал также анализ величины миопического сдвига в зависимости от времени проведения операции при двусторонней и односторонней ВК [2]. S. McClatchey и соавт. [11] провели анализ миопического сдвига при односторонней и двусторонней артификации в зависимости от времени проведения операции и показали, что при ранней хирургии (до 6 мес жизни) миопический сдвиг при односторонней артификации больше, чем при двусторонней ($-3,7$ и $-2,3$ дптр соответственно). Однако у детей, прооперированных в более позднем возрасте, миопический сдвиг при односторонней артификации был меньше, чем при двусторонней [11]. В нашем исследовании не наблюдалось корреляций между динамикой ПЗО и возрастом операций для двусторонней ($p = 0,602$)

и односторонней ($p = 0,506$) артификации. Таким образом, вопрос о развитии и прогрессировании миопии при односторонней артификации остается спорным, а отсутствие влияния астигматизма, как одного из факторов риска, на развитие и прогрессирование близорукости в нашем исследовании может быть связано с меньшей зрительной нагрузкой и выраженностью амблиопии артификачных глаз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что у детей после экстракции ВК с имплантацией ИОЛ в грудном возрасте миопия встречается одинаково часто как при двусторонней (71,4 %), так и при односторонней артификации (66,7 %). Несмотря на одинаковую частоту выявления миопии, величина, тип астигматизма и полнота его коррекции в послеоперационном периоде оказывают значимое влияние на структуру миопии только в случае двустороннего характера процесса. У этих детей наиболее часто встречается миопия высокой степени. Рост глазного яблока, являющийся одним из основных факторов прогрессирования близорукости при чрезмерном увеличении ПЗО, при двусторонней артификации также был более выраженным, чем при односторонней. При этом величина и тип астигматизма оказывали влияние на рост глазного яблока только у детей с двусторонней артификацией. Это может быть связано с тем, что при односторонней ВК ведущий зрительный глаз берет на себя всю зрительную нагрузку, а артификачный глаз практически не участвует в акте зрения, и у него отсутствует стимул к росту глаза. В то же время при двусторонней артификации оба глаза находятся в одинаковых условиях и имеют большую зрительную нагрузку, а значит, у них более выражено влияние неадекватной коррекции астигматического дефокуса на развитие и прогрессирование миопии. Своевременная и полная коррекция астигматизма у детей с двусторонней артификацией может снижать темпы прогрессирования близорукости. Высокий процент выявления миопии у детей с односторонней артификацией и отсутствие влияния астигматизма на ее развитие и прогрессирование требуют дальнейшего изучения факторов риска близорукости у таких детей.

Литература/References

1. Зайдуллин И.С., Азнабаев Р.А. Изменение параметров глаза в отдаленные сроки наблюдений после экстракции катаракты с имплантацией ИОЛ у детей, оперированных в возрасте от 1 до 12 месяцев. Офтальмохирургия. 2010; 6: 26–9. [Zaidullin I.S., Aznabayev R.A. Change settings for the eye in long-term follow-up after cataract extraction with IOL implantation in children operated on in age from 1 to 12 months. Ophthalmosurgery. 2010; 6: 26–9 (in Russian)].
2. Sun I.-T., Kuo H.-K., Chen Y.-J., et al. Long-term results of extraction of childhood cataracts and intraocular lens implantation. Taiwan Journal of Ophthalmology. 2013. 3 (4): 151–5. doi: 10.1016/j.tjo.2013.10.005
3. Ganesh S., Gupta R., Sethi S., Gurund C., Mehta R. Myopic shift after IOL implantation in children less than two years of age. Nepal J. Ophthalmol. 2018; 10 (19): 11–5. doi: 10.3126/nepjoph.v10i1.21662
4. Катаргина Л.А., Круглова Т.Б., Егиян Н.С., Трифонова О.Б. Динамика длины передне-задней оси глаза и рефракции у детей с артификацией после ранней хирургии врожденных катаракт (предварительное сообщение). Российская педиатрическая офтальмология. 2015; 10 (2): 20–4. [Katargina L.A., Kruglova T.B., Egiyan N.S., Trifonova O.B. The dynamics of the anterior-posterior axis of the eye and refraction in children with pseudophakia after early surgery of the congenital cataract (preliminary report). Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya. 2015; 10 (2): 20–4 (in Russian)].
5. Twelker J.D., Miller J.M., Sherrill D.L., Harvey E.M. Astigmatism and myopia in Tohono O'odham Native American children. Optom. Vis. Sci. 2013; 90 (11): 1267–73. doi: 10.1097/OPX.000000000000065
6. Fan D.S.P., Rao S.K., Cheung E.Y.Y., et al. Astigmatism in Chinese preschool children: prevalence, change, and effect on refractive development. Br. J. of Ophthalmol. 2004; 88 (7): 938–41. doi: 10.1136/bjo.2003.030338
7. Gwiazda J., Grice K., Held R., McLellan J., Thorn F. Astigmatism and the development of myopia in children. Vision Res. 2000; 40 (8): 1019–26. doi: 10.1016/S0042-6989(99)00237-0

8. Круглова Т.Б., Егиян Н.С., Мамыкина А.С., Катаргина Л.А. Анализ частоты развития миопии после экстракции врожденной катаракты в грудном возрасте при различных кератометрических и биометрических показателях артифактных глаз. Российская педиатрическая офтальмология. 2020; 15 (3): 11–6. [Kruglova T.B., Egiyan N.S., Mamykina A.S., Katargina L.A. The frequency of myopia development after extraction of congenital cataracts in infancy with different keratometric and biometric parameters of pseudophakic eyes. Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2020; 15 (3): 11–16 (in Russian)]. doi: 0.17816/rpo2020-15-3-11-16
9. Weakley D.R., Birch E., McClatchey S.K., et al. The association between myopic shift and visual acuity outcome in pediatric aphakia. J. AAPOS. 2003; 7 (2): 86–90. doi: 10.1016/mpa.2003.S1091853103000090
10. Wilson M.E., Trivedi R.H., Weakley D.R. Jr., et al. Globe axial length growth at age 10.5 years in the Infant Aphakia Treatment Study. Am. J. Ophthalmol. 2020; 216 (Aug.): 147–55. doi: 10.1016/j.ajo.2020.04.010
11. McClatchey S.K., Dahan E., Maselli E., et al. A comparison of the rate of refractive growth in pediatric aphakic and pseudophakic eyes. Ophthalmology. 2000; 107 (1): 118–22. doi: 10.1016/s0161-6420(99)00033-0
12. Круглова Т.Б., Кононов Л.Б. Особенности расчета оптической силы интраокулярной линзы, имплантируемой детям первого года жизни с врожденными катарактами. Вестник офтальмологии. 2013; 129 (4): 66–9. [Kruglova T.B., Kononov L.B. Peculiarities of intraocular lens power calculation in infants under 1 year of age with congenital cataract. Vestnik oftal'mologii. 2013; 129 (4): 66–9 (in Russian)].
13. Круглова Т.Б., Катаргина Л.А., Егиян Н.С., Трифонова О.Б., Мамыкина А.С. Отдаленные функциональные результаты после экстракции врожденной катаракты с имплантацией интраокулярных линз детям первого года жизни. Вестник офтальмологии. 2020; 136 (6): 142–6. [Kruglova T.B., Katargina L.A., Egiyan N.S., Trifonova O.B., Mamykina A.S. Long-term functional outcomes after congenital cataract extraction with intraocular lens implantation in children of the first year of life. Vestnik oftal'mologii. 2020; 136 (6): 142–6 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136062142>

Вклад авторов в работу: Л.А. Катаргина, Т.Б. Круглова — концепция и дизайн исследования, написание текста статьи и его редактирование; А.С. Мамыкина, Н.С. Егиян — сбор и обработка материала; Н.Н. Арестова — редактирование текста статьи.

Authors' contribution: L.A. Katargina, T.B. Kruglova — concept and design of the study; writing and editing of the article; A.S. Mamykina, N.S. Egiyan — data collection and processing; N.N. Arestova — editing of the article.

Поступила: 28.02.2022. Переработана: 06.03.2022. Принята к печати: 19.03.2022
Originally received: 28.02.2022. Final revision: 06.03.2022. Accepted: 19.03.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

² ФПОДО ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия
Людмила Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии глаз у детей, заместитель директора по научной работе¹, ORCID ID 0000-0002-4857-0374
Татьяна Борисовна Круглова — д-р мед. наук, профессор кафедры непрерывного медицинского образования, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей¹, ORCID ID 0000-0003-4193-681X

Александра Сергеевна Мамыкина — аспирант отдела патологии глаз у детей¹, ORCID ID 0000-0003-3521-6381

Наира Семеновна Егиян — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии глаз у детей¹, ORCID ID 0000-0001-9906-4706

Наталья Николаевна Арестова — д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела патологии глаз у детей¹, доцент кафедры глазных болезней², ORCID ID 0000-0002-8938-2943

Для контактов: Александра Сергеевна Мамыкина, alexandraugust1@gmail.com

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 105062, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, Russia
² Moscow Evdokimov State Medical Stomatological University, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Lyudmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of children's eye pathology, deputy director¹, ORCID ID 0000-0002-4857-0374

Tat'yana B. Kruglova — Dr. of Med. Sci., senior researcher, department of children's eye pathology¹, ORCID ID 0000-0003-4193-681X

Aleksandra S. Mamykina — PhD student, department of children's eye pathology¹, ORCID ID 0000-0003-3521-6381

Naira S. Egiyan — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of children's eye pathology¹, ORCID ID 0000-0001-9906-4706

Nataliya N. Arestova — Dr. of Med. Sci., leading researcher, department of children eye pathology¹, associate professor, chair of ophthalmology², ORCID ID 0000-0002-8938-2943

Contact information: Aleksandra S. Mamykina, alexandraugust1@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-30-37>



Факторы риска как предикторы глаукомы у студентов с миопической рефракцией

М.А. Ковалевская¹ ✉, В.Б. Антонян¹, Е.В. Мунтянова¹, М.В. Зуева² ✉

¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Россия

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

Цель работы — выявление ранних факторов риска — предикторов развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) у студентов с миопической рефракцией на основе данных анкет, функциональных тестов и результатов фрактальной фотостимуляции (ФС). **Материал и методы.** Обследованы две клинические группы и группа контроля. Первая, основная, группа включала 24 студента (48 глаз) в возрасте $21,3 \pm 0,7$ года с миопией слабой и средней степени. Вторая группа — группа сравнения по эффектам ФС включала 29 пациентов (58 глаз) в возрасте 58 ± 18 лет с установленным диагнозом ПОУГ I–III стадий. В группу контроля вошли 66 человек (132 глаза) в возрасте $21,2 \pm 1,3$ года. Анамнез пациентов и характерные жалобы оценивали методом анкетирования. В двух клинических группах оценивали воздействие 10 сеансов низкоинтенсивной ФС. **Результаты.** По результатам анкетирования в клинических группах выявлен комплекс признаков, относящихся к факторам риска развития ПОУГ. Динамика средних значений внутриглазного давления (ВГД) на фоне курса ФС была более значительной у пациентов с ПОУГ, чем у студентов с миопией. Показано, что ФС способствует стабилизации ВГД у пациентов с имеющимися морфофункциональными глаукомными изменениями и наличием фоновой патологии (вазоспазмы, перепады артериального давления и мигренеподобные боли). После курса ФС у студентов с миопией слабой и средней степени статистически значимо возросла общая светочувствительность по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$). Подтверждено также положительное влияние курса ФС на индексы MD у больных ПОУГ IIa и IIIa стадий. **Заключение.** Результаты исследования обосновывают целесообразность выявления клинико-функциональных предикторов ПОУГ с прогрессивным течением глаукоматозного процесса у студентов с миопической рефракцией.

Ключевые слова: факторы риска открытоугольной глаукомы; миопия; внутриглазное давление; периметрические индексы; анкетирование; фрактальная фотостимуляция

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Ковалевская М.А., Антонян В.Б., Мунтянова Е.В., Зуева М.В. Факторы риска как предикторы глаукомы у студентов с миопической рефракцией. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 30–7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-30-37>

Risk factors as glaucoma predictors in myopic students

Maria A. Kovalevskaya¹ ✉, Veronika B. Antonyan¹, Ekaterina V. Muntianova¹, Marina V. Zueva² ✉

¹ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

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

Purpose: identification of early risk factors — predictors of POAG development in students with myopic refraction based on questionnaire and functional test data and the effects of fractal photostimulation (FS). **Material and methods.** The study involved two clinical groups: the main group of 24 students (48 eyes) with mild to moderate myopia, averagely aged 21.3 ± 0.7 years, and the comparison group (according to FS effects) of 29 patients (58 eyes) with an established diagnosis of stage I–III POAG, averagely aged 58 ± 18 years, and a control group consisting of 66 people (132 eyes, mean age 21.2 ± 1.3 years). The case history of patients and typical complaints were found in questionnaire data. For the two clinical groups, the impact of 10 low-intensity FS sessions was evaluated. **Results.** A set of features viewed as risk factors for POAG development was determined using the data of the questionnaires filled in by the main and comparison groups. The changes in mean IOP values measured before and after an FS course were found to be greater in POAG patients than in myopic students. FS was shown to contribute to IOP stabilization in patients with pre-existing morphological and functional glaucoma changes and the occurrence of accompanying pathologies such as vasospasm, blood pressure fluctuations, and migraine-like pain. After a course of FS, overall photosensitivity increased significantly as compared with the baseline in students with mild and moderate myopia ($p < 0.05$). Also, a positive effect of an FS course on MD indices in patients with stages IIa and IIIa POAG was confirmed. **Conclusion.** The research results confirm the need to identify clinical and functional predictors of POAG with a progressive glaucomatous process in students with myopic refraction.

Keywords: open-angle glaucoma risk factors, myopia, IOP, perimetric indices, questionnaires, fractal photostimulation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Kovalevskaya M.A., Antonyan V.B., Muntianova E.V., Zueva M.V. Risk factors as glaucoma predictors in myopic students. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 30–7 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-30-37>

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) относится к хронической прогрессирующей оптиконейропатии. Распространенность ПОУГ в мире в 2020 г. составляла около 80 млн человек, а в 2040 г. ожидается ее рост до 112 млн человек [1–5]. В России на официальном учете состоит около 1,3 млн больных глаукомой. Из 72 тыс. инвалидов по зрению, зарегистрированных в России, 27 % составляют пациенты с глаукомой [6].

Для возможного снижения темпов прогрессирования и распространения заболеваемости глаукомой необходимо выявлять факторы риска развития данной патологии уже в молодом возрасте. В частности, изучаются особенности развития и прогрессирования глаукомы при наличии у пациентов осевой миопии. Эта проблема весьма актуальна, поскольку распространенность миопии постоянно растет, и предполагается, что к 2050 г. число близоруких в мире составит 5 млрд человек: около половины мирового населения станет близорукими, 10 % из которых будут иметь осложненную миопию [7]. Рост частоты миопии связывают с урбанизацией, изменениями в окружающей среде, ограничением времени нахождения детей на свежем воздухе, высокими требованиями к образованию.

Несмотря на то, что основным фактором риска ПОУГ считается повышенное внутриглазное давление (ВГД), высокая близорукость может также являться важным компонентом патогенеза ПОУГ. Лица с осевой миопией нередко имеют характерные морфологические и функциональные изменения, которые могут вызывать затруднения при диф-

ференциальной диагностике с глаукомой. К ним относятся структурные изменения диска зрительного нерва (ДЗН), характерная зона перипапиллярной атрофии, дефекты полей зрения, изменение уровня ВГД выше или ниже средних значений [8]. Наравне с ослаблением опорной функции склеры, как фактора прогрессирования близорукости у детей, в современной классификации приобретенной миопии у взрослых выделяется и глаукома [9, 10].

В последние десятилетия в Воронежском государственном медицинском университете им. Н.Н. Бурденко ежегодно проводятся скрининговые обследования студентов. Установлено двукратное увеличение распространенности миопии за декаду. Процесс миопизации активнее происходит на втором году обучения студентов. Смена жительства, интенсивность и мотивация к высокому качеству обучения, являющиеся причиной большой зрительной нагрузки, могут привести к развитию миопии у эметропов и прогрессированию аномалий рефракции у пациентов с установленным диагнозом «миопия» [11].

Фактор ВГД в развитии миопии учитывает трехфакторная теория патогенеза миопии, описанная А.И. Дашевским и Э.С. Аветисовым: ослабленная аккомодация не справляется с работой вблизи, имеется наследственная предрасположенность к близорукости, на ослабленную и растяжимую склеру дополнительно действует ВГД [12]. Офтальмогипертензия у лиц с миопией объясняется гониодисгенезом (у 18,7 % пациентов) и проявляется ухудшением оттока внутриглазной жидкости с относительной гиперсекрецией

камерной влаги (у 46,7 %), а также возможными погрешностями измерения ВГД [13, 14].

Предполагается, что в ряде случаев у детей близорукость является проявлением суб- или компенсированной врожденной глаукомы. Отмечено влияние офтальмогипертензии на прогрессирование миопии у детей с уже установленным диагнозом. Описана статистически значимая корреляция ($p < 0,05$) между ВГД и миопией в группах миопии средней и высокой степени, где ВГД было выше, чем при эметропии и миопии слабой степени, что увеличивало риск глаукомы у этих пациентов [15].

В последние годы изменилось отношение к оценке факторов риска развития ПОУГ [5, 16], дебютирующих до 35 лет, в связи с чем отмечается необходимость как можно раньше предупреждать их развитие и предлагать профилактическое лечение [6]. Выделены факторы риска, которые могут быть связаны с повышенной вероятностью развития и прогрессирования ПОУГ: кардиоваскулярная патология, в том числе системная артериальная гипотензия, системный атеросклероз, вазоспастический синдром, в том числе болезнь Рейно, мигрень и мигреноподобные состояния; апноэ во сне и синкопальные состояния неясного генеза; сахарный диабет (95%-ный ДИ 1,20–1,57) [5]. Обсуждаются модифицируемые (ВГД) [16] и немодифицируемые факторы риска глаукомы, к которым относят прежде всего демографические (генетически обусловленные) факторы, такие как раса [17] и пол [18].

Однако исследования показывают, что с наличием и развитием глаукомы могут быть связаны и другие поддающиеся изменению факторы. Например, обсуждается роль таких модифицируемых характеристик, как социально-экономический статус, питание, индекс массы тела и ожирение, физические упражнения, курение и апноэ во сне [19, 20], а также связь глаукомы с мигренью, повышенным артериальным давлением, близорукостью и длительным применением кортикостероидов [21].

Мы полагаем, что следует обратить пристальное внимание и на факторы, по-разному отвечающие на конкретные виды терапии. Их можно рассматривать как условно модифицируемые и немодифицируемые по отношению к определенному методу терапии. Например, нейропротекторное лечение не относится к видам таргетной терапии, но может изменить (ослабить) проявление существующей патологии. Такие «модифицирующие болезнь» воздействия, как показано, играют значительную роль в восстановлении структуры и функциональности ЦНС (нейрореабилитации) [22, 23].

Ранние структурные и функциональные нарушения в сетчатке на уровне дендритного ветвления и аксональная дисфункция описаны уже на препериметрических стадиях глаукомы [24–26] и отражают пластическую стадию обратимых изменений, развивающихся до гибели ганглиозных клеток сетчатки [27, 28], что обосновывает целесообразность раннего применения медикаментозной или немедикаментозной нейропротекторной терапии [29, 30]. Ранее нами было показано положительное влияние фрактальной фотостимуляции (ФС) на светочувствительность при глаукомной оптической нейропатии [31, 32]. С учетом этого одной из задач данного исследования стало сравнение динамики показателей стабильности или прогрессии нарушений у студентов с миопией и больных ПОУГ после курса фрактальной фототерапии для косвенного подтверждения у них повышенного риска развития глаукомы.

ЦЕЛЬ работы — выявление факторов риска — предикторов последующего развития ПОУГ в старшем возрасте у студентов с миопической рефракцией на основе анкетирования, данных функциональных тестов и эффектов ФС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование, выполненное на клинических базах ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко», БУЗ ВО ВГКП № 1, БУЗ ВО «ВОКОБ», включало студентов, прошедших профилактическое обследование для своевременного выявления факторов риска офтальмологических заболеваний, и пациентов, обратившихся в БУЗ ВО «ВГКП № 1» для установки диагноза и мониторинга ПОУГ.

Обследованы две клинические группы и группа контроля. Первая (основная) клиническая группа состояла из 24 человек (48 глаз) в возрасте $21,3 \pm 0,7$ года с миопией слабой (39 глаз) и средней степени (9 глаз), из них 16 (66,7 %) женщин, 8 (33,3 %) мужчин. В эту группу вошли студенты ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, наблюдавшиеся по причине наличия аметропии на базе БУЗ ВО «ВОКОБ» и прошедшие (в рамках данного исследования) фотостимуляцию световыми импульсами, имеющими фрактальную динамику.

Вторую клиническую группу (группу сравнения) составили 29 пациентов (58 глаз) в возрасте 58 ± 18 лет, из них 17 (58,6 %) женщин, 12 (41,4 %) мужчин, с диагнозом ПОУГ, в том числе 9 глаз с ПОУГ Ia, 30 глаз — с ПОУГ Па и 19 глаз — с ПОУГ Ша стадией.

В группу контроля вошли 66 студентов (132 глаза) в возрасте $21,2 \pm 1,3$ года с миопией слабой (48 человек, 96 глаз) и средней (18 человек, 36 глаз) степени, из них 44 (66,7 %) женщины, 22 (33,3 %) мужчины. Миопия была выявлена в результате профосмотра и первичного скрининга. Этим студентам измеряли ВГД, оценивали ранние факторы риска развития глаукомы и динамику показателей ВГД на фоне нагрузочных проб (мидриакс), что позволило выявить взаимосвязи между степенью миопии и фактором повышенного ВГД.

Анамнез пациентов и характерные жалобы оценивались методом анкетирования. Анкета сформирована авторами статьи для выявления возможных дополнительных факторов риска у обследуемых [17]. Стандартное обследование выполняли на анализаторе поля зрения Humphrey (Carl Zeiss Meditec) по пороговой программе 30-2 с алгоритмом SITA Standard и на периметре AP-5000C Kowa (тестирование Threshold 1) с оценкой периметрических индексов MD (Mean Deviation — среднее отклонение) и PSD (Pattern Standard Deviation).

Лицам группы контроля проводили стандартное обследование до и после циклоплегии с помощью циклоплегика короткого действия (фенилэфрин + тропикамид).

В 1-й и 2-й группах оценку индексов MD и PSD, стандартное офтальмологическое обследование и анкетирование выполняли до и после двухнедельных курсов низкоинтенсивной ФС. Применяли программу стимуляции и технологию ФС, защищенную патентами и детально описанную ранее [33, 34].

Исследование проведено с разрешения и на основании протокола этического комитета ВГМУ им. Н.Н. Бурденко и при получении информированного согласия участников.

Технология ФС основана на результатах теоретических и экспериментальных исследований, параметров зрительных сигналов физиологически обоснованы [35–37]. Фотостимулятор содержит светодиодный излучатель, контроллер Arduino Nano V3, светораспределительную пластину из оргстекла. В данном образце устройства излучатель вмонтирован в корпусе очков для виртуальной реальности, но может использоваться любая другая конструкция держателя. Излучатель содержит светодиоды WS2812b, формирующие световые сигналы низкой интенсивности, безопасные для зрения, по существующим регламентирующим документам.

Используемая версия прибора генерирует сигнал, параметры которого обеспечивают максимальную освещенность на уровне роговицы 10–12 Лк, что многократно ниже регламентируемых сводом правил (СНиП) «Естественное и искусственное освещение». При этом нормы освещения, регламентируемые СНиП, созданы для многочасовых воздействий, в то время как рекомендуемая продолжительность процедуры ФС составляет от 10 до 20 мин в день (курс от 1 до 4 нед) [38]. Уникальность технологии ФС состоит в использовании алгоритмов генерации сложноструктурированных оптических сигналов, имеющих хаотически-детерминированную динамику и модулированных в формате функции Вейерштрасса — Мандельброта с фрактальной размерностью от 1,2 до 1,8. В нашем исследовании продолжительность курса ФС составляла 10 дней (ежедневно, за исключением выходных), длительность каждого сеанса — 10 мин. Сеансы проводили в утреннее время, с 9 до 12 ч. Для курса ФС выбрана фрактальная размерность $D = 1,4$, положительные эффекты которой ранее уже были получены у больных глаукомой [39]. После завершения курса ФС повторяли комплексное офтальмологическое обследование с измерением ВГД и выполнением компьютерной статической периметрии.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета Microsoft Excel 2016 (Microsoft,

США). Результаты представлены в виде средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения (SD). Для сравнения количественных данных между группами использовали t -критерий Стьюдента для независимых выборок. Для сравнения количественных данных до и после операции использовали t -критерий Стьюдента для зависимых выборок. Статистически достоверными признавали различия при уровне достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические исследования. Средняя острота зрения (СОЗ) в 1-й группе студентов с миопией средней степени без коррекции составила $0,27 \pm 0,20$, с привычной коррекцией — $0,87 \pm 0,28$. Во 2-й группе пациентов с глаукомой СОЗ составила $0,17 \pm 0,12$, с привычной коррекцией — $0,42 \pm 0,25$.

В результате анкетирования во всех группах выявлены следующие объективные признаки, которые относятся к факторам риска развития глаукомы: глаукома у родственников (25,1 и 20,2 % в 1-й и 2-й группах соответственно), эпизоды вазоспазма (20,9 и 51,8 %), гипотония/гипертония (12,6 и 100 %), мигрень (8,4 и 55,3 %), а также цереброваскулярная патология (12,5 и 24,5 %) (табл. 1). Данные факторы риска относятся к немодифицируемым признакам, на которые не может оказывать влияние ФС, так же как и другие методы терапии глаукомы. При скрининговом обследовании студентов группы контроля были отмечены такие факторы риска развития социально значимых заболеваний, как дистрофия сетчатки и глаукома у родственников, эпизоды вазоспазма и мигрень [5].

В таблице 2 представлены модифицируемые факторы риска — клинические признаки в группах 1 и 2 после курса ФС. К ним относятся симптомы астигматизма — дискомфорт, быстро наступающего во время зрительной работы. В рамках современного понимания это явление расценивают как расстройство, предшествующее ухудшению зрения. Обследуемыми были отмечены жалобы на зрительную утомляемость

Таблица 1. Немодифицируемые факторы риска ПОУГ
Table 1. Non-modifiable risk factors for POAG

Фактор риска Risk factors	Группа 1 (миопы) Group 1 (myopes) n = 24	Группа 2 (ПОУГ) Group 2 (POAG) n = 29	Группа контроля Control group n = 66
Глаукома у родственников Glaucoma in relatives	6 (25,1 %)	6 (20,2 %)	3 (4,5 %)
Эпизоды вазоспазма Episodes of vasospasm	5 (20,9 %)	15 (51,8 %)	5 (7,5 %)
Гипотония/гипертония Hypotension/hypertension	3 (12,6 %)	29 (100 %)	3 (4,6 %)
Мигрень Migraine	2 (8,4 %)	16 (55,3 %)	5 (7,7 %)
Цереброваскулярная патология Cerebrovascular pathology	3 (12,6 %)	7 (24,5 %)	1 (1,6 %)

Примечание. n — количество обследуемых в клинической группе.

Note. n — number of patients in the clinical group.

Таблица 2. Модифицируемые факторы риска, подверженные изменениям при лечении ФС
Table 2. Modifiable risk factors subject to change in fractal simulation (FS) treatment

Фактор риска Risk factor	Группа 1 Group 1 n = 24		Группа 2 Group 2 n = 29	
	до ФС before FS	после ФС after FS	до ФС before FS	после ФС after FS
Зрительная утомляемость при работе с цифровыми устройствами Visual fatigue when working with digital devices	20 (83,4 %)	18 (75,1 %)	14 (48,3 %)	13 (44,8 %)
Синдром сухого глаза Dry eye syndrome	11 (45,8 %)	10 (41,7 %)	25 (86,2 %)	23 (79,3 %)
Покраснение глаз Redness of the eyes	16 (66,7 %)	15 (62,5 %)	24 (82,8 %)	24 (82,8 %)
Снижение зрения в темноте Decreased vision in the dark	12 (50,0 %)	6 (25,0 %)	16 (55,2 %)	13 (44,8 %)
Искажение букв при чтении Distorted letters when reading	6 (25,0 %)	2 (8,3 %)	14 (48,3 %)	12 (41,4 %)
Слезотечение Lachrymation	10 (41,7 %)	8 (33,3 %)	26 (90,0 %)	25 (86,2 %)

Примечание. n — количество обследуемых в клинической группе.

Note. n — number of patients in the clinical group.

при работе с цифровыми устройствами (83,4 и 48,3 % в 1-й и 2-й группах соответственно), сухость глаз (45,8 и 86,2 %), периодическое покраснение глаз (66,7 и 82,8 %), снижение зрения в темноте (50,0 и 55,2 %), искажение букв при чтении (25,0 и 48,3 %) и слезотечение (41,7 и 90,0 %).

После проведения сеансов ФС у обследуемых 1-й группы положительная динамика выражалась в двукратном снижении количества жалоб на снижение остроты зрения в темноте (25,0 %), а число жалоб на искажение букв при чтении снизилось втрое (8,3 %). Уменьшились жалобы на зрительную утомляемость при работе с цифровыми устройствами (75,1 %), ощущение сухости и покраснение глаз (41,7 %), а также слезотечение (33,3 %), что указывает на улучшение состояния органа зрения после сеансов ФС.

У пациентов с ПОУГ во 2-й группе значительных изменений со стороны субъективных ощущений не отмечалось.

Таблица 3. Средние показатели ВГД (мм рт. ст.) у пациентов до и после курса ФС

Table 3. Average IOP (mm Hg) in patients before and after the course of fractal simulation (FS)

Группа Group	n	До ФС Before FS	После ФС After FS
Миопия слабой степени Mild myopia	39	15,37 ± 2,23	14,63 ± 1,50
Миопия средней степени Moderate myopia	9	15,74 ± 2,50	15,20 ± 2,96
ПОУГ Ia POAG Ia	9	19,75 ± 0,90	18,60 ± 0,60
ПОУГ IIa POAG IIa	30	20,62 ± 0,87	19,35 ± 0,54
ПОУГ IIIa POAG IIIa	19	21,55 ± 0,81	19,29 ± 0,67
Группа контроля Control group	132	16,24 ± 1,15	—

Примечание. n — количество обследуемых глаз.

Note. n — the number of examined eyes.

Чаще анкетированные замечали улучшение темновой адаптации (44,8 %), уменьшение сухости глаз (79,3 %), искажения букв при чтении (41,4 %), в то время как ощущения зрительной утомляемости при работе с цифровыми устройствами, покраснение глаз и слезотечение значительно не снизились.

В таблице 3 представлены средние значения ВГД у обследуемых двух групп до и после прохождения 10-дневного курса ФС и в группе контроля.

Нами впервые проанализирована динамика средних значений ВГД у обследуемых 1-й и 2-й групп до и после прохождения курса ФС. В 1-й группе студентов с миопией ВГД существенно не изменилось, максимальное снижение после курса лечения составило $0,64 \pm 2,30$ мм рт. ст. В данной группе обследуемые часто отмечали эффект от воздействия ФС в виде уменьшения астенопических жалоб, в то время как существенных изменений гидродинамики глаза не наблюдалось. В 2-й группе у пациентов с установленным диагнозом ПОУГ ВГД изменилось в большей степени, чем у студентов-миопов, максимальные показатели снижения составили $1,56 \pm 0,73$ мм рт. ст., что говорит о стабилизирующем влиянии ФС на ВГД у пациентов с уже имеющимися морфофункциональными глаукомными изменениями и наличием такой фоновой патологии, как эпизоды вазоспазма, перепады артериального давления и мигренеподобные боли.

Студентам из группы контроля проводилось измерение ВГД до и после мидриаза комбинированным препаратом Фенилэфрин + Тропикамид.

В таблицах 4 и 5 представлены результаты периметрического исследования в группах 1 и 2 до и после курса ФС.

После 10 сеансов ФС в группе 1 отмечалось достоверное повышение общей светочувствительности (снижение MD) по сравнению с показателями до лечения и данными MD группы контроля ($p < 0,05$). Динамика PSD была существенно слабее, чем MD: изменение MD составило $0,24 \pm 0,86$ дБ, PSD — $0,05 \pm 0,28$ дБ при миопии слабой степени и $0,77 \pm 0,76$ и $0,04 \pm 0,17$ дБ при миопии средней степени соответственно (табл. 4).

Таблица 4. Периметрические индексы MD и PSD (дБ) у студентов с миопией до и после курса ФС (M ± SD)

Table 4. Perimetric indices MD and PSD (dB) in students with myopia before and after fractal simulation (FS) (M ± SD)

Группа Group	n	MD		PSD	
		до ФС before FS	после ФС after FS	до ФС before FS	после ФС after FS
Миопия слабой степени Mild myopia	39	1,20 ± 0,86	0,96 ± 0,86	2,14 ± 0,28	2,09 ± 0,28
Миопия средней степени Moderate myopia	9	-1,49 ± 0,75	-0,72 ± 0,77	1,87 ± 0,15	1,94 ± 0,13

Примечание. n — количество обследуемых глаз.

Note. n — the number of examined eyes.

Таблица 5. Периметрические индексы MD и PSD (дБ) у пациентов с ПОУГ до и после курса ФС (M ± SD)

Table 5. Perimetric indices MD and PSD (dB) in students POAG before and after fractal simulation (FS) course (M ± SD)

Группа Group	n	MD		PSD	
		до ФС before FS	после ФС after FS	до ФС before FS	после ФС after FS
ПОУГ Ia POAG Ia	9	-3,42 ± 0,65	-1,75 ± 0,7	1,99 ± 0,85	1,89 ± 0,90
ПОУГ IIa POAG IIa	30	-6,13 ± 1,3	-4,36 ± 1,20	2,58 ± 0,9	2,27 ± 0,79
ПОУГ IIIa POAG IIIa	19	-14,37 ± 1,05	-9,98 ± 0,90	6,58 ± 0,58	6,28 ± 0,95

Примечание. n — количество обследуемых глаз.

Note. n — the number of examined eyes.

В таблице 5 представлены периметрические индексы MD и PSD у пациентов с ПОУГ до и после курса ФС. Установлено, что MD уменьшился в среднем на 1,67 и 1,77 дБ для глаз с ПОУГ Ia и IIa стадий соответственно. Для ПОУГ IIa стадии в среднем по группе значения MD снизились на 4,39 дБ ($p < 0,05$).

В подгруппах больных ПОУГ наблюдалась зависимость между нарушением общей светочувствительности, степень которой взаимосвязана со стадией глаукомного процесса, и эффективностью его лечения. Тот факт, что после курса ФС отмечается снижение индексов MD у пациентов с ПОУГ IIa и IIa стадий, подтверждает результаты ранее проведенного исследования [33].

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы полагаем, что раннее выявление «других» факторов риска развития ПОУГ при тщательном обследовании студентов с миопией [5, 11] позволит выделить самую неблагоприятную группу риска развития ПОУГ с прогрессивным течением глаукоматозного процесса при его манифестации. Важно подчеркнуть, что именно при миопии из-за растяжимости склеры фактор повышения ВГД перестает быть решающим, и при отсутствии морфоструктурного анализа диагноз не устанавливается долгое время. Существует термин «препериметрическая глаукома» — глаукома без характерных изменений функциональных и морфоструктурных протоколов. Впервые он появился в литературе в самом конце XX в. [39, 40]. При анализе жалоб студентов с миопией различной степени и пациентов с ПОУГ нами была отмечена высокая частота выявления объективных факторов риска развития офтальмогипертензии, включая цереброваскулярную патологию и глаукому у родственников, эпизоды вазоспазма, мигрень и гипо-/гипертонию. По результатам анкетирования у студентов наиболее частыми являлись жалобы на зрительную утомляемость при работе с цифровыми устройствами, снижение зрения в темноте, сухость и периодическое покраснение глаз, искажение букв при чтении и слезотечение. По сравнению с пациентами с диагнозом ПОУГ у студентов 1-й группы почти в 2 раза чаще отмечались жалобы на зрительную утомляемость при использовании цифровых устройств (у 83,3 и 48,3 % обследуемых соответственно), но в одинаковой степени было снижено зрение в темноте (у 50 и 55,2 %).

У студентов группы контроля нами также документированы факторы риска развития социально значимых заболеваний, такие как дистрофия сетчатки у родственников, глаукома у родственников, эпизоды вазоспазма и мигрень, однако в гораздо меньшем проценте случаев по сравнению с группами 1 и 2 (за исключением мигреноподобных болей) [5].

Таким образом, жалобы на зрительную утомляемость, снижение зрения в темноте и другие проявления астенопии часто ассоциировались с известными объективными факторами риска заболевания органа зрения у тех же лиц. Это позволило нам предположить, что наличие миопии и выявленные у миопов при анкетировании астенопические жалобы можно рассматривать в качестве ранних факторов риска развития ПОУГ. Эти факторы не определяют обязательное развитие глаукомы (и тем более не в ближайшее время), но существенно повышают вероятность ее развития и прогрессирующее течение у данной клинической группы населения. После курса ФС в группе 1 у студентов с миопией положительная динамика выражалась в значительном уменьшении жалоб на снижение остроты зрения в темноте и на искажение букв при чтении. Клинически значимым результатом, улучшающим качество жизни, является снижение жалоб на

зрительную утомляемость при работе с цифровыми устройствами, ощущение сухости и покраснение глаз и слезотечение. Последние исследования показывают, что сухой глаз не только оказывает значительное влияние на качество жизни, но и напрямую связан с качеством зрения [41]. Практически нет исследований, описывающих его влияние на зрительный поиск у пациентов с установленным диагнозом «глаукома» и здоровых лиц. Необходимо, чтобы общий индекс OSDI был разделен на градации утраты зрения, определяющие трудности со зрением, о которых сообщается в исследовании В.А. Мачехина и соавт. [40].

Во 2-й группе, у пациентов с установленным диагнозом ПОУГ, по результатам анкетирования не было отмечено существенных изменений в субъективных ощущениях.

У студентов с миопией (в 1-й группе) также документировано небольшое снижение ВГД после курса ФС. Во 2-й группе у пациентов с ПОУГ после лечения ВГД снижалось более значительно, и тем в большей степени, чем больше стадия глаукомы. В 3-й группе ВГД снижалось после мидриаза комбинированным препаратом Фенилэфрин + Тропикамид.

Сравнение периметрических индексов MD до и после курса ФС показало влияние фрактальной физиотерапии на параметры светочувствительности у студентов 1-й группы с миопией и у больных 2-й группы с ПОУГ. Мы полагаем, что позитивная реакция на фототерапию может быть обусловлена ответом на нее субпопуляции ганглиозных клеток, находящейся в пластической стадии обратимых функциональных изменений, которая существует в сетчатке в любых стадиях глаукомной оптической нейропатии [24, 29, 30]. Изменения PSD были незначительными в обеих подгруппах, что указывает на минимальное влияние ФС на дисперсию потери светочувствительности.

Фрактальная фототерапия не влияет на причину цереброваскулярной патологии, эпизоды вазоспазма и другие признаки, выявленные при анкетировании. Однако так же, как нейротропное лечение, она относится к модифицирующим болезнь воздействиям [22, 23], которые, не воздействуя на причину заболевания, могут остановить или замедлить первичные события в нейродегенеративном процессе, влияя на нейропластичность. Предполагается, что фотостимуляция с применением зрительных сигналов с фрактальной динамикой яркости может повысить эффективность нейротропной и нейрореабилитации при нейродегенеративных заболеваниях сетчатки и головного мозга, положительно влияя на пластичность нервной ткани [34–36].

Курс ФС также оказался эффективным для снижения субъективного дискомфорта пациентов с миопией, но не ПОУГ. Наше исследование показывает, что у лиц с миопией применение ФС может способствовать улучшению зрительных функций, возможно, стимулируя процессы адаптивной дендритной и синаптической пластичности в сетчатке, сниженной при миопии средней и высокой степени. Можно также предположить, что данный эффект связан с активизацией ФС биохимических процессов в сетчатке, усилением метаболизма в пигментном эпителии сетчатки, улучшением кровоснабжения внутренних структур глаза. С другой стороны, обнаруженное в работе положительное влияние ФС на зрительные ощущения, уменьшение астенопических жалоб у лиц с миопией, в дополнение к их ассоциации с известными объективными факторами риска, может служить подтверждением клинической ценности этих субъективных признаков как биомаркеров повышенной вероятности развития в будущем ПОУГ прогрессирующего течения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У студентов с миопией различной степени и пациентов с ПОУГ обнаружена сходная частота выявления значимых факторов риска развития офтальмогипертензии, таких как цереброваскулярная патология, глаукома у родственников, эпизоды вазоспазма, мигрень и гипотония/гипертония. Документированы общие жалобы на зрительную утомляемость, снижение зрения в темноте, искажение букв при чтении, сухость и периодическое покраснение глаз и слезотечение. По сравнению с больными ПОУГ у студентов с миопией без глаукомы почти в 2 раза чаще были жалобы на зрительную утомляемость при использовании цифровых устройств, но в одинаковой степени было снижено зрение в темноте. После курса ФС у студентов с миопией значительно уменьшалась частота жалоб на снижение остроты зрения в темноте и искажение букв при чтении, на зрительную утомляемость при работе с цифровыми устройствами, а также на ощущение сухости и покраснение глаз, слезотечение. Однако подобные изменения после ФС не были характерными для пациентов с установленным диагнозом ПОУГ.

В отличие от студентов с миопией без глаукомы, у больных ПОУГ после курса ФС на 1,0–1,5 мм рт. ст. снижалось ВГД, более значительно — в глазах с ПОУГ IIa и IIIa стадий. После мидриаза комбинированным препаратом Фенилэфрин + Тропикамид в группе контроля наблюдалось небольшое снижение ВГД.

Показано положительное влияние курса ФС на индексы MD у студентов с миопией средней степени и больных ПОУГ IIa и IIIa стадий.

Результаты комплексного функционального исследования и анкетирования пациентов, а также анализ эффектов фрактальной фототерапии обосновывают целесообразность раннего выявления факторов риска развития ПОУГ на фоне рефракционных нарушений при тщательном обследовании лиц до 35 лет с миопией для выделения самой неблагоприятной группы риска развития ПОУГ с прогрессирующим течением глаукоматозного процесса.

Литература/References

1. 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 solving the problem of glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (3): 95–100 (in Russian)]. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-95-100
2. Tham Y. C., Li X., Wong T. Y., et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. 2014; 121 (11): 2081–90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
3. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br. J. Ophthalmol. 2006; 90 (3): 262–7. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72088
4. Sotimelin A.E., Ramulu P.Y. Measuring Disability in Glaucoma. Glaucoma. 2018; 27 (11): 939–49. doi: 10.1097/IJG.0000000000001068
5. Глаукома первичная открытоугольная. Федеральные клинические рекомендации. Москва; 2020. [Primary open-angle glaucoma. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Moscow; 2020 (in Russian)]. Available at: <http://avo-portal.ru/doc/fkr/item/246-glaukoma-otkrytougolnaya>
6. Нероев В.В. Инвалидность по зрению в Российской Федерации. Санкт-Петербург: Белые ночи; 2018. [Neroev V.V. Vision disability in the Russian Federation. Belye nochi; 2018. Available at: <http://avo-portal.ru/events/reports/item/266-invalidnost-po-zreniyu-v-rossiyskoy-federatsii> (in Russian)]. Available at: <http://avo-portal.ru/events/reports/item/266-invalidnost-po-zreniyu-v-rossiyskoy-federatsii>
7. Миопия. Федеральные клинические рекомендации. Москва; 2020. [Myopia. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Moscow; 2020 (in Russian)]. Available at: <http://avo-portal.ru/documents/fkr/odobr/Миопия.pdf>
8. Казакова А.В., Эскина Э.Н. Диагностика глаукомы при осевой миопии. Вестник Оренбургского государственного университета. 2014; 173 (12): 152–5. [Kazakova A.V., Eskina E.N. Diagnostics of glaucoma in case of axial

- myopia. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2014; 173 (12): 152–5 (in Russian)].
9. Мошетова Л.К., Корецкая Ю.М. Глаукома миопического глаза. Русский медицинский журнал. 2003. [Moshetova L.K., Koretskaya Yu.M. Glaucoma of the myopic eye. Russian Medical Journal. 2003 (in Russian)]. Available at: https://www.rmj.ru/articles/oftalmologiya/Glaukoma_miopicheskogo_glaza/
 10. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Исследование влияния биомеханических свойств роговицы на показатели тонометрии. Сибирский научный медицинский журнал. 2009; 29 (4): 30–3. [Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. Investigation of the effect of biomechanical properties of the cornea on tonometric indicators. Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal. 2009; 29 (4): 30–3 (in Russian)].
 11. Козина Е.В., Поспелов В.И., Гололобов В.Т. и др. Состояние остроты зрения и рефракции глаз у студентов медицинского вуза. Сибирское медицинское обозрение. 2015; 93 (3): 88–92. [Kozina E.V., Pospelov V.I., Gololobov V.T., et al. The state of visual acuity and eye refraction in medical university students. Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2015; 93 (3): 88–92 (in Russian)]. doi: 10.20333/25000136-2015-3-88-92
 12. Аветисов С.Э. Близорукость. Москва: Медицина, 1999. [Avetisov E.S. Myopia. Moscow: Meditsina; 1999 (In Russian)].
 13. Grytz R., Yang H., Hua Y., Samuels B.C., Sigal I.A. Connective tissue remodeling in myopia and its potential role in increasing risk of glaucoma. Current opinion in biomedical engineering. 2020; 15: 40–50. doi: 10.1016/j.cobme.2020.01.001
 14. Лебедев О.И., Калижникова Е.А., Яровский А.Е. Топ-лист ведения пациентов с глаукомой: тонометрия. Глаукома. 2013; 4: 43–51. [Lebedev O.I., Kalizhnikova E.A., Yarovskiy A.E. Top-list of management of patients with glaucoma: tonometry. Glaucoma 2013; 4: 43–51 (in Russian)].
 15. Joseph D.S., Thampi B., Joosadima A., Mohan. A. A study on association between intraocular pressure and myopia. International Journal of Research in Medical Sciences. 2017; 4 (6): 2202–5. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20161786
 16. Gupta N., Aung T., Congdon N., et al. ICO Guidelines for Glaucoma Eye Care. International Council of Ophthalmology. 2016. Available at: <http://www.glaucomaclinic.com/wp-content/uploads/2016/12/ICOGlaucomaGuidelines.pdf>
 17. Coleman A.L., Kodjebacheva G. Risk factors for glaucoma needing more attention. Open Ophthalmol. J. 2009; 17 (3): 38–42. doi: 10.2174/1874364100903020038
 18. Coleman A.L., Cummings S.R., Yu F., et al. Binocular visual-field loss increases the risk of future falls in older white women. J. Am. Geriatr. Soc. 2007; 55 (3): 357–64. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01094.x
 19. Law S.K. Asian Americans: glaucoma. Int. Ophthalmol. Clin. 2003; 43 (4): 133–49. doi: 10.1097/00004397-200343040-00013
 20. Mitchell P., Smith W., Attebo K., Healey P.R. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains eye study. Ophthalmology. 1996; 103 (10): 1661–9. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30449-1
 21. Tielsch J.M., Sommer A., Katz J., Quigley H., Ezrine S. Socioeconomic status and visual impairment among urban Americans. Arch. Ophthalmol. 1991; 109 (5): 637–41. doi: 10.1001/archophth.1991.01080050051027
 22. Worley A., Grimmer-Somers K. Risk factors for glaucoma: what do they really mean? Austr. J. Prim. Health. 2011; 17 (3): 233–9. doi: 10.1071/PY10042
 23. Francardo V., Schmitz Y., Sulzer D., Cenci M.A. Neuroprotection and neurorestoration as experimental therapeutics for Parkinson's disease. Exp. Neurol. 2017; 298 (Pt B): 137–47. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.10.001>
 24. Giddy J.M. Adaptive plasticity in the retina: protection against acute injury and neurodegenerative disease by conditioning stimuli. Cond. Med. 2018; 1 (2): 85–97. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6696944/>
 25. Нероев В.В., Зуева М.В., Журавлева А.Н., Цапенко И.В. Структурно-функциональные нарушения при глаукоме: перспективы доклинической диагностики. Часть 1. Насколько релевантен поиск того, что первично? Офтальмология. 2020; 17 (3): 336–43. [Neroev V.V., Zueva M.V., Zhuravleva A.N., Tsapenko I.V. Structural and functional disorders in glaucoma: the prospects for preclinical diagnosis. Part 1. Is the search for what comes first relevant? Oftal'mologiya. 2020; 17 (3): 336–43 (in Russian)]. doi: 10.18008/1816-5095-2020-3-336-343
 26. Morgan J.E., Datta A.V., Erichsen J.T., Albon J., Boulton M.E. Retinal ganglion cell remodeling in experimental glaucoma. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2006; 572: 397–402. doi: 10.1007/0-387-32442-9_56
 27. Morquette J.B., Di Polo A. Dendritic and synaptic protection: is it enough to save the retinal ganglion cell body and axon? J. Neuroophthalmol. 2008; 28 (2): 144–54. doi: 10.1097/wno.0b013e318177edf0
 28. El-Danaf R.N., Huberman A.D. Characteristic patterns of dendritic remodeling in early-stage glaucoma: evidence from genetically identified retinal ganglion cell types. J. Neurosci. 2015; 35 (6): 2329–43. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1419-14.2015
 29. Ly T., Gupta N., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Yucel Y.H. Dendrite plasticity in the lateral geniculate nucleus in primate glaucoma. Vision Res. 2011; 51 (2): 243–50. doi: 10.1016/j.visres.2010.08.003

30. Porciatti V., Ventura L.M. Retinal ganglion cell functional plasticity and optic neuropathy: a comprehensive model. *J. Neuroophthalmol.* 2012; 32 (4): 354–8. doi: 10.1097/WNO.0b013e3182745600
31. Зуева М.В. Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры. *Национальный журнал глаукома.* 2016; 15 (1): 70–85. [Zueva M.V. Dynamics of retinal ganglion cell death in glaucoma and its functional markers. *Nacional'nyj zhurnal glaucoma.* 2016; 15 (1): 70–85 (in Russian)].
32. Зуева М.В., Журавлева А.Н., Боголепова А.Н. Дендритное ветвление ганглиозных клеток сетчатки как биомаркер глаукомной оптической нейропатии и болезни Альцгеймера и мишень нейропротекторной терапии. *Офтальмология.* 2021; 18 (2): 198–207. [Zueva M.V., Zhuravleva A.N., Bogolepova A.N. Dendritic branching of retinal ganglion cells as a biomarker of glaucomatous optic neuropathy and Alzheimer's disease and a target of neuroprotective therapy. *Oftal'mologiya.* 2021; 18 (2): 198–207 (in Russian)]. doi: 10.18008/1816-5095-2021-2-198-207
33. Зуева М.В., Ковалевская М.А., Донкарева О.В., и др. Фрактальная фототерапия в нейропротекции глаукомы. *Офтальмология.* 2019; 16 (3): 317–28. [Zueva M.V., Kovalevskaya M.A., Donkareva O.V., et al. Fractal phototherapy in neuroprotection of glaucoma. *Oftal'mologiya.* 2019; 16 (3): 317–28 (in Russian)]. doi: 10.18008/1816-5095-2019-3-317-328
34. Зуева М.В., Каранкевич А.И. Стимулятор сложноструктурированными оптическими сигналами и способ его использования. Евразийский патент № 035247; 2020. [Zueva M.V., Karankevich A.I. Stimulator with complex structured optical signals and the method of its use. Patent EAPO 035247; 2020 (in Russian)].
35. Зуева М.В., Каранкевич А.И., Зуев Т.А. Способ тренировки головного мозга. Патент РФ № 2671199 С1; 2017. [Zueva M.V., Karankevich A.I., Zuev T.A. A method to train the brain. Patent RF 2671199 S1; 2017 (in Russian)].
36. Zueva M.V. Fractality of sensations and the brain health: the theory linking neurodegenerative disorder with distortion of spatial and temporal scale-invariance and fractal complexity of the visible world. *Front. Aging. Neurosci.* 2015; 7: 135. doi: 10.3389/fnagi.2015.00135
37. Зуева М.В. Технологии нелинейной стимуляции: роль в терапии заболеваний головного мозга и потенциал применения у здоровых лиц. *Физиология человека.* 2018; 44 (3): 62–73. [Zueva M.V. Technologies of nonlinear stimulation: role in the treatment of diseases of the brain and the potential applications in healthy individuals. *Fiziologiya cheloveka.* 2018; 44 (3): 289–99 (in Russian)]. doi: 10.1134/S0362119718030180
38. СП 52.13330.2016 Естественное и искусственное освещение. Актуализированная редакция СНиП 23-05-95. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/456054197> [SR 52.13330.2016 Natural and artificial lighting. Updated edition of SRR 23-05-95. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/456054197> (in Russian)].
39. Mardin C.Y., Horn F.K., Jonas J.B. Preperimetric glaucoma diagnosis by confocal scanning laser tomography of the optic disc. *Br. J. Ophthalmol.* 1999; 83 (3): 299–304. doi: 10.1136/bjo.83.3.299
40. Мачехин В.А., Фабрикантов О.Л., Львов В.А. Препериметрическая глаукома (обзор литературы). *Медицина.* 2019; 26 (2): 59–80. [Machekhin V.A., Fabrikantov O.L., Lvov V.A. Preperimetric glaucoma (literature review). *Medicina.* 2019; 26 (2): 59–80 (in Russian)]. doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-2-59-80
41. Sun M.J., Rubin G.S., Akpek E.K., Ramulu P.Y. Impact of glaucoma and dry eye on text-based searching. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2017; 6 (3): 24. doi: 10.1167/tvst.6.3.24

Вклад авторов в работу: М.А. Ковалевская — концепция, анализ литературы, написание текста; В.Б. Антонян — сбор и анализ данных, написание текста; Е.В. Мунтянова — сбор и анализ данных; М.В. Зуева — научный анализ, написание текста, редактирование.

Authors contribution: M.A. Kovalevskaya — concept, analysis of literature, writing of the article; V.B. Antonyan — data collection and analysis, writing of the article; E.V. Muntianova — data collection and analysis; M.V. Zueva — scientific analysis, writing and editing of the article.

Поступила: 09.02.2022. Переработана: 22.03.2022. Принята к печати: 03.04.2022

Originally received: 09.02.2022. Final revision: 22.03.2022. Accepted: 03.04.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, ул. Студенческая, д. 10, Воронеж, 394036, Россия

Мария Александровна Ковалевская — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии

Вероника Бронислави Антонян — заочный аспирант и ассистент кафедры офтальмологии, ORCID ID 0000-0001-9414-1960

Екатерина Вячеславовна Мунтянова — ординатор кафедры офтальмологии, ORCID ID 0000-0001-8000-5757

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

Марина Владимировна Зуева — д-р биол. наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID ID 0000-0002-0161-5010

Для контактов: Мария Александровна Ковалевская,
ipkovalevskaya@gmail.com;
Марина Владимировна Зуева,
visionlab@yandex.ru

Voronezh State Medical University, named after N.N. Burdenko, 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

Maria A. Kovalevskaya — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of ophthalmology

Veronika B. Antonyan — PhD student, assistant, chair of ophthalmology, ORCID ID 0000-0001-9414-1960

Ekaterina V. Muntianova — resident, chair of ophthalmology, ORCID ID 0000-0001-8000-5757

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

Marina V. Zueva — Dr. Biol. Sci., professor, head of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID ID 0000-0002-0161-5010

Contact information: Maria A. Kovalevskaya,
ipkovalevskaya@gmail.com;
Marina V. Zueva,
visionlab@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-38-44>

Злокачественные опухоли кожи век в Москве: эпидемиология и диспансеризация больных

М.Ю. Лернер, О.Н. Стешенко ✉

Московский офтальмологический центр ГБУЗ ГKB им. С.П. Боткина ДЗМ, 2-й Боткинский пр., вл. 5, Москва, 125284, Россия

Цель работы — изучить частоту выявления первичных злокачественных опухолей век, их прогностические особенности по материалам офтальмоонкологического отделения Московского городского офтальмологического центра ГKB им. С.П. Боткина ДЗМ. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ документов Московского канцер-регистра, отчетов офтальмоонкологического отделения МГОЦ ГKB им. С.П. Боткина ДЗМ, амбулаторных карт больных злокачественными опухолями органа зрения за 10 лет (2010–2019 гг.), зарегистрированных в городе Москве. **Результаты.** Злокачественные опухоли органа зрения диагностированы у 3650 человек, из них опухоли век — у 2748 (75,29 %). Морфологический диагноз базальноклеточного рака (БКР) имел место в 89,19 % случаев, при этом за анализируемые 10 лет наблюдается увеличение заболеваемости практически на треть. Заболеваемость увеличивается с возрастом, пик частоты приходится на 70–79 лет. Чаще всего поражается нижнее веко (64 %) и внутренний угол век (22,14 %). Реже выявляются опухоли, расположенные на верхнем веке (12,21 %) и у наружного угла век — 2,3 %. Более 80 % рецидивов рака кожи век приходится на стадии T2–T3 и только 18,2 % составили опухоли, пролеченные в стадии T1. Опухоли, расположенные во внутреннем углу глазной щели, рецидивировали в 3 раза чаще, чем опухоли век других локализаций. **Заключение.** Злокачественные опухоли век составляют 3/4 всех злокачественных новообразований органа зрения, доминирует БКР. Пик заболеваемости приходится на 7–8-ю декаду жизни. Отмечается увеличение заболеваемости злокачественными опухолями век. Специализированная офтальмоонкологическая служба позволяет проводить диагностику, лечение и диспансерное наблюдение за пациентами после лечения, что способствует раннему выявлению рецидивов опухоли.

Ключевые слова: злокачественные опухоли век; базальноклеточный рак; опухоли век; диспансеризация

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Лернер М.Ю., Стешенко О.Н. Злокачественные опухоли кожи век в Москве: эпидемиология и диспансеризация больных. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 38–44. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-38-44>

Malignant eyelid tumors: epidemiology and clinical observation of patients in Moscow

Marina Yu. Lerner, Olga N. Steshenko ✉

S.P. Botkin State Clinical Hospital, Moscow Ophthalmological Center, Moscow, 2nd Botkinsky Dr., Bldg. 5, 125284, Russia
olga.stesh@gmail.com

Purpose: to assess the prevalence of primary malignant eyelid tumors and their prognostic features based on the materials of the ocular oncology department, Moscow Ophthalmological Center. **Materials and methods.** We performed a retrospective analysis of 10-year array (2010–2019) of documents of the Moscow Cancer Register, reports of the ocular oncology department of the Moscow ophthalmological center, S.P. Botkin State Clinical Hospital, and case histories of outpatients with malignant eyelid tumors, residing in Moscow. **Results.** Malignant ocular tumors were diagnosed in 3650 people. Of these, 75.29 % were eyelid tumors (2748 people). The most common malignant tumor was basal cell carcinoma (89.19 %), which was morphologically diagnosed and over the ten years showed an incidence increase of almost

a third. The occurrence rate grows with age, with the peak observed between 70 and 79 years of life. Most often, the lower eyelid (64%) and the inner corner (22.14 %) are affected. Less common are tumors located in the upper eyelid (12.21 %) and at the lateral canthus — 2.3 %. Over 80 % of the relapses occurred at the T2–T3 stages, while only 18.2 % were eyelid skin cancers treated at the T1 stage. Tumors located in the inner corner of the palpebral fissure recurred up to 3 times more often than differently localized eyelid tumors. Conclusion. Malignant eyelid tumors are the most common of malignant ocular neoplasms, claiming ¾ of them. Basal cell carcinoma is the most common type. The peak incidence falls upon the 7th and the 8th decades of life. An increase in the incidence of malignant tumors of the eyelids is observed. The special ophthalmic-oncological service facilitates the diagnostics, treatment and dispensary observation of patients after treatment, which contributes to the early detection of relapses.

Keywords: malignant eyelid tumors; basal cell carcinoma; eyelid tumors

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Lerner M.Yu., Steshenko O.N. Malignant eyelid tumors: epidemiology and clinical observation of patients in Moscow. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 38–44 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-38-44>

В практике офтальмолога новообразования век занимают значительное место. Особенности строения этой анатомической области и являются предпосылкой для морфологического разнообразия новообразований кожи век. По данным литературы, доброкачественные новообразования на коже век составляют 71,4–85,08 % [1, 2]. Большинство злокачественных опухолей века первичны и аналогичны опухолям, встречающимся на других участках кожи. Важным исключением являются опухоли сальных желез век. Встречаются и вторичные поражения век (злокачественная лимфома, метастаз).

Доля злокачественных опухолей век составляет 5–10 % от всех злокачественных опухолей кожи [3–7]. В последние десятилетия отмечен ежегодный рост частоты злокачественных опухолей кожи, в том числе век. По гистогенезу первичные злокачественные опухоли, как правило, имеют эпителиальное происхождение (раки) или меланоцитарное (меланома). Большинство исследователей сходятся во мнении, что в развитии многих опухолей, как эпителиального, так и меланоцитарного происхождения, большую роль играют генетические факторы, а также воздействие неблагоприятных экологических факторов, включая инсоляцию, воздействие ультрафиолетового света, особенно при низкой степени пигментации кожи [8, 9]. Группу риска развития злокачественных опухолей кожи составляют пациенты, получающие иммуносупрессивную терапию [10]. Работы, посвященные эпидемиологии злокачественных опухолей век в литературе практически отсутствуют.

ЦЕЛЬ работы — изучить частоту первичных злокачественных опухолей век, их прогностические особенности по материалам офтальмоонкологического отделения Московского городского офтальмологического центра ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование ретроспективное. Проанализированы отчеты офтальмоонкологического отделения Московской глазной клинической больницы (2010–2014 гг.) и офтальмоонкологического отделения Московского городского офтальмологического центра ГКБ им. С.П. Боткина (2015–2019 гг.), Московского канцер-регистра за указанные годы. Изучены амбулаторные карты больных злокачественными опухолями органа зрения за 10-летний период, зарегистрированных в Москве. Изучено 2748 амбулаторных карт больных злокачественными опухолями кожи век. За анализируемый период пролечен в нашем отделении 2561 больной, отказа-

лись от лечения или имели соматические противопоказания к лечению 187 (6,8 %) больных.

В соответствии с федеральными клиническими рекомендациями диспансерное наблюдение после лечения осуществляли в течение 5 лет: первый год — один раз в 3 мес, в течение второго года наблюдения — один раз в 6 мес, далее — один раз в год.

Исследуемые параметры включали пол, возраст на момент постановки диагноза, стадию и локализацию опухоли, морфологический диагноз.

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием приложения Microsoft Excel 2010. Проведен расчет среднего арифметического значения (M), минимальных (min) и максимальных (max) значений и медианы стандартизированного показателя.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Злокачественные опухоли органа зрения диагностированы у 3650 человек, из них 2453 (67,21 %) женщины и 1197 (32,79 %) мужчин. Злокачественные опухоли век в этой группе выявлены у 2748 человек (1893 женщин и 855 мужчин), что составило 75,29 %. Существует мнение, что их частота может достигать 90 % [9].

Отмечена четкая тенденция к увеличению числа заболевших злокачественными опухолями органа зрения в целом и век в частности за анализируемый период (рис. 1, 2).

Стандартизированный показатель заболеваемости злокачественными опухолями, по данным Московского канцер-регистра, также свидетельствует об их увеличении в столице в последние годы: так, в первые 5 лет медиана этого показателя составила 2,29 на 100 тыс. взрослого населения Москвы, а в последующие 5 лет увеличилась до 3,0 (рис. 3).

По данным нашего центра, раки кожи век преобладают, составляя более 98 % всех злокачественных опухолей этой локализации (рис. 4). Среди эпителиальных опухолей век преобладают три основные группы: базальноклеточный (БКР) и плоскоклеточный раки, карцинома сальной (мейбомиевой) железы. Представленные показатели близки к данным литературы. К примеру, среди европеоидной расы частота БКР кожи век достигает 86–95 % [11–14]. Что касается южных стран, то в Азии частота БКР сравнима с частотой карциномы сальной железы (КСЖ): в Китае соотношение БКР/КСЖ равно 48/34 %, то же наблюдают и в Сирии, а в Индии КСЖ выше вдвое [1, 15, 16]. В наших наблюдениях морфологический диагноз БКР имел место в 89,19 % случаев всех форм рака, при этом отмечено увеличение заболеваемости практически на одну треть за анализируемые 10 лет (рис. 5).

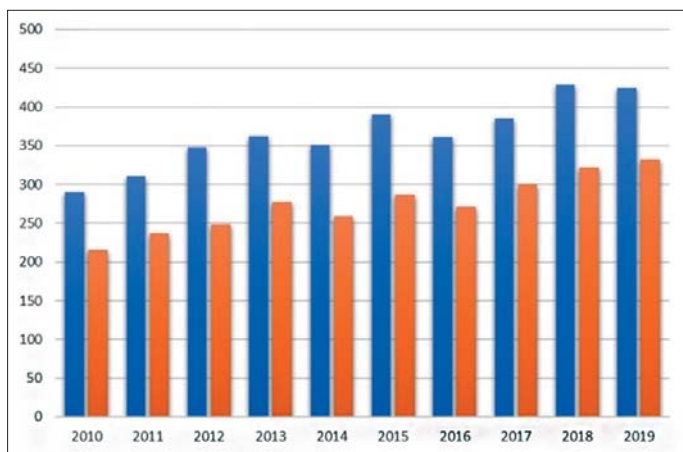


Рис. 1. Доля злокачественных опухолей век в структуре злокачественных новообразований (ЗНО) органа зрения. Ось абсцисс: годы, ось ординат: количество больных, синий столбец — ЗНО органа зрения, оранжевый столбец — ЗНО век

Fig. 1. Fraction of malignant tumors of the eyelids in the structure of malignant neoplasms (MNP) of the eye. X-axis: years, Y-axis: number of patients, blue column — MNP of the eye, orange column — malignant eyelid tumors

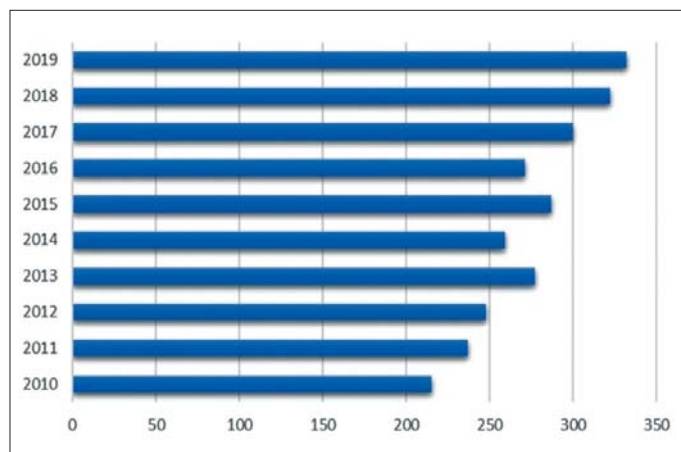


Рис. 2. Количество больных злокачественными опухолями век, впервые поставленных на учет в 2010–2019 гг. Ось абсцисс: количество больных, ось ординат: годы

Fig. 2. Number of patients with malignant eyelid tumors among registered primary cases in 2010–2019. X-axis: number of patients, Y-axis: years

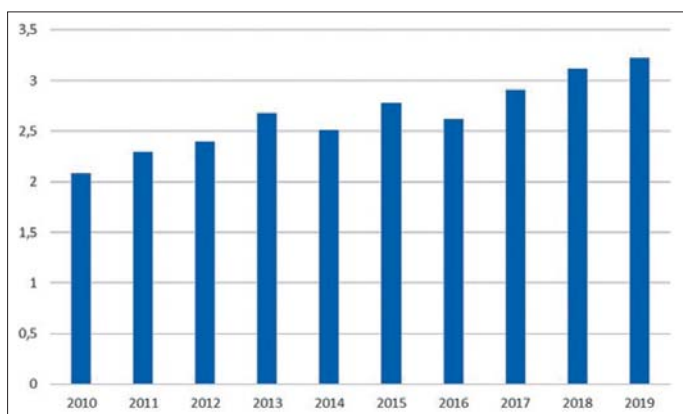


Рис. 3. Заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) век (медиана стандартизованного показателя) в расчете на 100 тыс. взрослого населения Москвы. Ось абсцисс: годы, ось ординат: медиана

Fig. 3. Eyelid cancer morbidity (standardized ratio median) per 100000 adult population of Moscow. X-axis: years, Y-axis: median

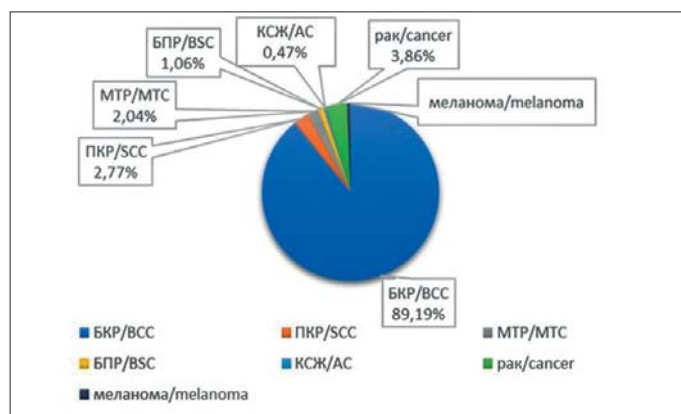


Рис. 4. Частота морфологических форм злокачественных опухолей век (2010–2019 гг.). БКР — базальноклеточный рак; ПКР — плоскоклеточный рак; МТР — метатипический рак; БПР — базально-плоскоклеточный рак; КСЖ — карцинома сальной железы

Fig. 4. The frequency of morphological forms of malignant tumors of the eyelids (2010–2019). BCC — basal cell carcinoma; SCC — squamous cell carcinoma; MTC — metatypical cancer; BSC — basal squamous cell carcinoma; AC — carcinoma of the sebaceous gland

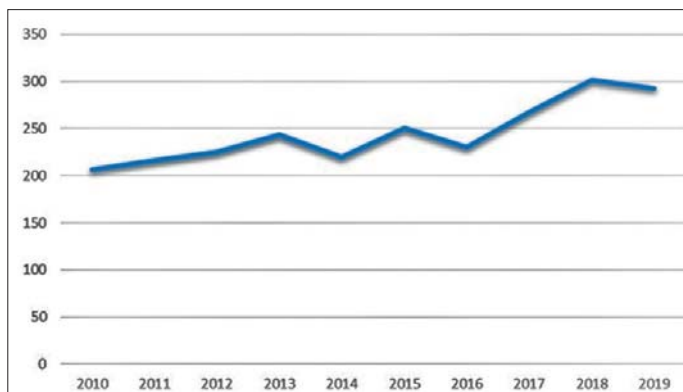


Рис. 5. Заболеваемость базальноклеточным раком век. Ось абсцисс: годы, ось ординат: количество больных

Fig. 5. The incidence of basal cell cancer of the eyelids. X-axis: years, Y-axis: number of patients

Как показывает наше исследование, злокачественные опухоли век чаще развиваются у женщин, причем этот показатель повторяется из года в год, что, скорее всего, связано с большей продолжительностью их жизни и превалированием женщин в старших возрастных группах (таблица). Аналогичные данные по России приводят И.Е. Панова и соавт. [4]. Интересно отметить, что превалирование БКР отмечено также в других странах [8, 13, 17–19].

Наряду с этим, в литературе имеются данные о практически равном поражении как женщин, так и мужчин [11–12, 20, 21], как и о превалировании мужчин [15, 22]. Таким образом, гендерный признак не следует считать фактором риска развития этих опухолей.

Доброкачественные опухоли кожи век, как правило, не представляют трудности для диагностики, но все же и в условиях специализированного центра ежегодно в 10–15 случаях

Таблица. Частота заболеваемости злокачественными опухолями кожи век с учетом возраста и гендерного признака
Table. Incidence of eyelid malignant tumors considering age and gender

Год Year	Число больных Number of patients	Число больных (м/ж) Number of patients (m/f)						
		< 40 лет yrs	40–49 лет yrs	50–59 лет yrs	60–69 лет yrs	70–79 лет yrs	≥ 80 лет yrs	Всего Total
2010	215	1/3	3/5	13/18	22/31	25/59	8/27	72/143
2011	237	2/2	4/3	11/23	17/40	32/54	11/38	77/160
2012	242	2/0	2/4	18/21	19/34	28/53	13/48	82/160
2013	277	3/2	2/5	17/32	22/36	31/67	18/42	93/184
2014	265	2/1	2/2	7/22	28/38	19/76	23/45	81/184
2015	290	0/10	3/2	13/21	26/56	30/64	16/49	88/202
2016	271	1/1	3/4	13/23	29/53	28/58	12/46	86/185
2017	298	0/4	4/7	11/24	23/51	28/79	17/50	83/215
2018	321	1/10	5/4	20/28	21/53	24/77	23/55	94/227
2019	332	1/4	7/13	16/26	28/63	19/66	28/61	99/233
Всего	2748	13/37	35/49	139/238	235/455	264/653	169/461	855/1893

клинический диагноз доброкачественной опухоли патоморфологически изменяют на злокачественный, это свидетельствует о сложности дифференциальной диагностики, особенно начального рака кожи век.

Возраст больных в большой когорте (2748 человек) оказался вариabельным (минимальный — 18 лет, максимальный — 95 лет). Анализ частоты рака кожи век по возрастным группам (каждые 10 лет) свидетельствует об увеличении заболеваемости по мере увеличения возраста, при этом пик заболеваемости приходится на 70–79 лет. Наряду с этим необходимо отметить, что больные старше 70 лет составляют более половины случаев (56,29 %). Следует подчеркнуть, что рецидивы чаще возникают у лиц более старшего возраста (рис. 6, 7). Этот факт требует специального осмысления.

Что касается локализации опухоли, то, как показывает наше исследование, чаще всего опухоль локализуется на нижнем веке (64 %) и во внутреннем углу глаза (22,14 %). Реже выявляют опухоли, расположенные на верхнем веке (12,21 %) и у наружного угла век, — 2,3 %. Следует обратить внимание на частоту поражения внутреннего угла глаза, так как эта зона наиболее трудна для проведения лечения, а опухоли, расположенные в этой зоне, чаще других характеризуются ранним распространением в мягкие ткани орбиты (рис. 8–11).

Адекватно выбранный метод лечения рака кожи век в пределах здоровых тканей, при условии их максимального щажения, позволяет сохранить или восстановить функции

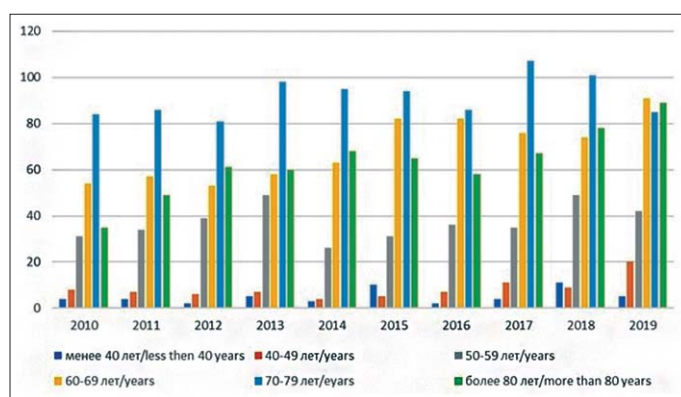


Рис. 7. Распределение частоты злокачественных опухолей век по возрастным группам. Ось абсцисс: годы, ось ординат: количество больных
Fig. 7. Distribution of the incidence of malignant tumors of the eyelids by age groups: X-axis: years, Y- axis: number of patients

Рис. 8. Базально-клеточный рак (многофокусное поражение) с давностью заболевания 7 лет

Fig. 8. Basal cell carcinoma (multifocal lesion) with a disease duration of 7 years



Рис. 9. Базально-клеточный рак нижнего века с давностью заболевания 2 года

Fig. 9. Basal cell carcinoma of the lower eyelid with a disease duration of 2 years

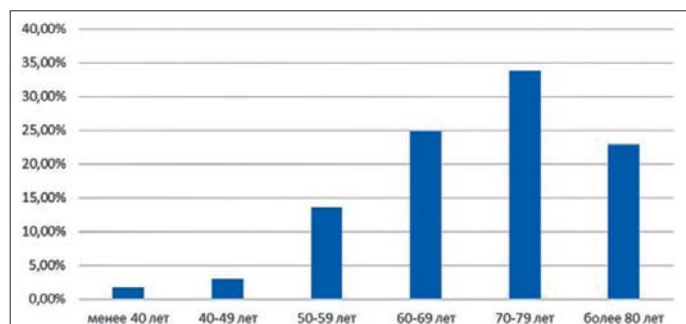


Рис. 6. Распределение злокачественных опухолей век по возрастным группам. Ось абсцисс: возраст, лет, ось ординат: частота ЗНО век, %

Fig. 6. Distribution of malignant tumors of the eyelids by age groups. X-axis: age, years, Y- axis: eyelid malignant tumors rate, %



Рис. 10. Базально-клеточный рак с давностью заболевания 2 года
Fig. 10. Basal cell carcinoma with a disease duration of 2 years



Рис. 11. Базально-клеточный рак с давностью заболевания около года
Fig. 11. Basal cell carcinoma with a disease duration of about 1 year



Рис. 12. Базально-клеточный рак с давностью заболевания около 3 лет
Fig. 12. Basal cell carcinoma with a disease duration of about 3 years



Рис. 13. Базально-клеточный рак с давностью заболевания 3 года
Fig. 13. Basal cell carcinoma with a disease duration of 3 years

пораженного века. Но это возможно только при своевременном направлении больных на лечение. К сожалению, лишь четверть пациентов, направленных к офтальмоонкологу, имели размеры опухоли до 5 мм, что соответствовало стадии T1 (TNM — классификация злокачественных опухолей, седьмое издание) (рис. 12). Более половины больных, направленных в наш специализированный центр, имели опухоли размером от 6 мм и более (стадии T2 — 51,91 % и T3 — 25,19 %) (рис. 13). Рак кожи век распространялся на соседние структуры у 1,53 % больных (T4) (рис. 14). Несмотря на то, что кожа век доступна визуальному контролю, к офтальмоонкологу такие пациенты, как правило, направлялись достаточно поздно. Причин может быть две: позднее обращение самого пациента на первичный прием или поздняя диагностика в поликлинике (рис. 15–17).

По действующим клиническим рекомендациям (2021 г.), пациентов, пролеченных от БКР, следует снимать с учета при 5-летнем безрецидивном периоде. А между тем, как показывают наши наблюдения (8,4 % среди поставленных на учет), рецидивы БКР могут появляться в сроки от 7 мес до 9 лет после окончания лечения. Следует обратить особое внимание на больных с локализацией рака во внутреннем углу век. Мы наблюдали больного с рецидивом БКР внутреннего угла века через 9 лет после первичного лечения. Среди рецидивов 18,2 % составили раки кожи века, пролеченные в стадии T1, и более 80 % рецидивов приходится на стадии T2–T3. Склонностью к рецидивированию обладают злокачественные опухоли, расположенные во внутреннем углу глазной щели, — 17 % рецидивов среди всех пролеченных, что в 3 раза чаще, чем опухоли века других локализаций.

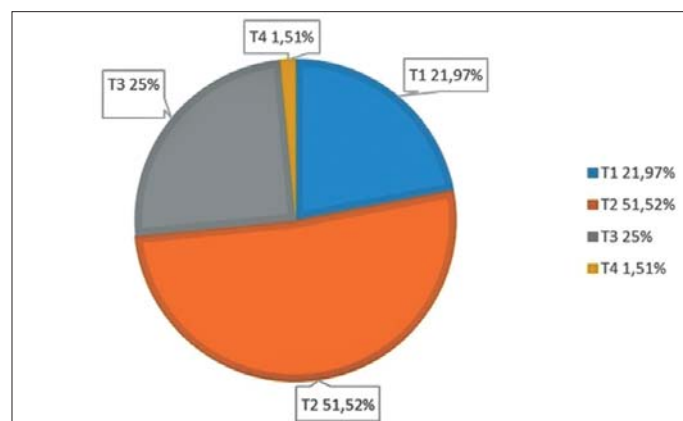


Рис. 14. Распределение больных по стадиям ЗНО век
Fig. 14. Distribution of patients by stages of cancer of the eyelids

Рис. 15. Высокодифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак с давностью заболевания год
Fig. 15. Highly differentiated keratinizing squamous cell carcinoma with a disease duration of 1 year





Рис. 16. Метатипичный рак с давностью заболевания 3 года
Fig. 16. Metatypical cancer with a disease duration of 3 years

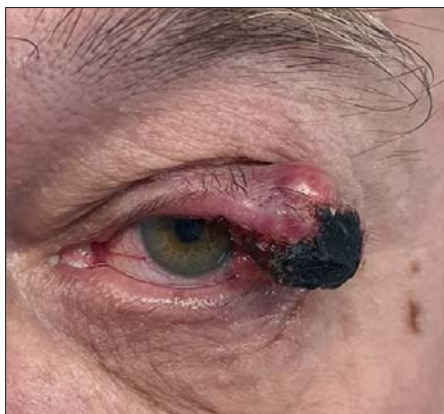


Рис. 17. Плоскоклеточная неороговевая карцинома с давностью заболевания 3,5 года
Fig. 17. Squamous cell non-keratinizing carcinoma with a disease duration of 3.5 years



Рис. 18. Базально-клеточный рак с давностью заболевания 7 мес
Fig. 18. Basal cell carcinoma with a disease duration of 7 months

По современной классификации TNM (TNM — классификация злокачественных опухолей, восьмое издание) к стадии T1 относят опухоли размером до 10 мм включительно (в том числе с поражением края века или тарзальной пластинки) (рис. 18). Между тем, учитывая особенности строения и размеры века (в среднем 24–26 мм), связь частоты рецидивов с размерами опухоли и ее локализацией, планировать реабилитационные мероприятия с полным восстановлением анатомии и физиологии века при таких размерах и распространенности опухоли затруднительно даже в условиях современных высокотехнологичных методов лечения. Таким образом, при объединении в стадию T1 столь различающихся по размерам и распространенности на структуры века опухолей действующая классификация не позволяет в полной мере оценить степень поражения и в дальнейшем судить о результатах лечения и реабилитации пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Злокачественные опухоли век составляют 3/4 всех злокачественных опухолей органа зрения, доминирует БКР, который при своевременном лечении позволяет достичь пол-

ного выздоровления практически в 100 % случаев. Пик заболеваемости приходится на 7–8-ю декаду жизни. Гендерный признак не играет роли фактора риска в развитии этих опухолей. Отмечено увеличение заболеваемости злокачественными опухолями век преимущественно за счет БКР. Создание специализированной офтальмоонкологической службы позволяет проводить диагностику, лечение и диспансерное наблюдение за пациентами после радикального лечения, что способствует раннему выявлению рецидивов. Зависимость частоты рецидивов от размеров и локализации первичной опухоли остро ставит вопрос ранней диагностики и своевременного направления к офтальмоонкологу.

Литература/References

1. Pornpanich K., Chindasub P. Eyelid tumors in Siriraj Hospital from 2000–2004. J. Med. Assoc. Thai. 2005; 88 (9): 11–4.
2. Wang L., Shan Y., Dai X., et al. Clinicopathological analysis of 5146 eyelid tumors and tumor-like lesions in an eye center in South China, 2000–2018: a retrospective cohort study. BMJ Open. 2021; 11 (1): e041854. doi: 10.1136/bmjopen-2020-041854
3. Mercut I.M., Ilia L.C., Tanasie C.A., et al. Analysis of tumors related data and clinical features of eyelid carcinomas. Curr. Health Sci. J. 2020; 46 (3): 222–9. doi: 10.12865/CHSJ.46.03.02
4. Панова И.Е., Вазенин А.В., Усова Р.А., Войтаник Г.Ф., Куренков Е.Л. Эпидемиология, клинко-морфологическая характеристика, дифференциальная диагностика базальноклеточного рака кожи век. Челябинск: Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования; 2003. [Panova I.E., Vazhenin A.V., Usova R.A., Voytanik G.F., Kurenkov E.L. Epidemiology, clinical and morphological characteristics, differential diagnosis of basal cell carcinoma of the eyelid skin. Chelyabinsk: Ural State Medical Academy of Additional Education; 2003 (in Russian)].
5. Cook Jr.B.E., Bartley G.B. Treatment options and future prospects for the management of eyelid malignancies: an evidence-based update. Ophthalmology. 2001; 108 (11): 2088–98. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00796-5
6. Murchison A.P., Walrath J.D., Washington C.V. Non-surgical treatments of primary, non-melanoma eyelid malignancies: a review. Clin. Exp. Ophthalmol. 2011; 39 (1): 65–83. doi: 10.1111/j.1442-9071.2010.02422.x
7. Actis A.G., Actis G., De Sanctis U., et al. Eyelid benign and malignant tumors: issues in classification, excision and reconstruction. Minerva Chir. 2013; 68 (6 Suppl 1): 11–25.
8. Martens M.C., Seebode C., Lenmann J., Emmert S. Photocarcinogenesis and skin cancer prevention strategies: an update anticancer research. 2018; 38 (2): 1153–8. doi: 10.21873/anticancer.12334
9. Marzuka A.G., Book S.E. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. Yale J. Biol. Med. 2015 Jun; 88 (2): 167–79. PMID: 26029015
10. Mittal A., Colegio O.R. Skin cancers in organ transplant recipients. Am. J. Transplant. 2017; 17 (10): 2509–30. doi: 10.1111/ajt.14382
11. Asproudis I., Sotiropoulos G., Gartzios C., et al. Eyelid tumors at the university eye clinic of Ioannina, Greece: A 30-year retrospective study. Middle East Afr. J. Ophthalmol. 2015; 22 (2): 230–2. doi: 10.4103/0974-9233.151881
12. Cook Jr.B.E., Bartley G.B. Epidemiologic characteristics and clinical course of patients with malignant eyelid tumors in an incidence cohort in Olmsted County, Minnesota. Ophthalmology. 1999; 106 (4): 746–50. doi: 10.1016/S0161-6420(99)90161-6.
13. Rene C. Oculoplastic aspects of ocular oncology. Eye (Lond). 2013; 27 (2): 199–207. doi: 10.1038/eye.2012.243
14. Paavilainen V., Tuominen J., Pukkala E., Saari K.M. Basal cell carcinoma of the eyelid in Finland during 1953–97. Acta Ophthalmol. Scand. 2005; 83 (2): 215–20. doi: 10.1111/j.1600-0420.2005.00445.x
15. Huang Y-Y., Liang W-Y., Tsai C-C., et al. Comparison of the clinical characteristics and outcome of benign and malignant eyelid tumors: An analysis of 4521 eyelid tumors in a tertiary medical center. Biomed. Res. Int. 2015; 2015: 453091. doi: 10.1155/2015/453091
16. Kaliki S., Bothra N., Bejjanki K.M., et al. Malignant eyelid tumors in India: a study of 536 Asian Indian patients. Ocul. Oncol. Pathol. 2019 5 (3): 210–9. doi: 10.1159/000491549
17. Mercut I-M., Ilia L-C., Tanasie C-A., et al. Analysis of tumour related data and clinical features of eyelid carcinomas. Curr. Health Sci. J. 2020; 46 (3): 222–9. doi: 10.12865/CHSJ.46.03.02
18. Dias M.R., Osaki M.H., Ferreira C.A.A., et al. Epidemiological profile and clinical stage at presentation of eyelid malignancies in a multi-ethnic country. J. Craniofac. Surg. 2021; 32 (7): e642–5. doi: 10.1097/SCS.00000000000007649

19. Quigley C., Deady S., Hughes E., et al. National incidence of eyelid cancer in Ireland. *Eye (Lond)*. 2019; 33 (10): 1534–9. doi: 10.1038/s41433-019-0437-8
20. Saari K.M., Paavilainen V., Tuominen J., Collan Y. Epidemiology of basal cell carcinoma of the eyelid in south-western Finland. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2001; 239 (3): 230–3. doi: 10.1007/s004170100260
21. Lee S., Saw S., Eong K., Chan T., Lee H. Incidence of eyelid cancers in Singapore from 1968 to 1995. *Br. J. Ophthalmol*. 1999; 83 (5): 595–7. doi: 10.1136/bjo.83.5.595
22. Bagheri A., Tavakoli M., Kanaani A., et al. Eyelid masses: a 10-year survey from a tertiary eye hospital in Tehran. *Middle East Afr. J. Ophthalmol*. 2013; 20 (3): 187–92. doi: 10.4103/0974-9233.114788

Вклад авторов в работу: М.Ю. Лернер — сбор данных, написание текста, научное редактирование; О.Н. Стешенко — сбор и статистический анализ данных, написание текста, техническое редактирование.

Authors' contribution: M.Yu. Lerner — data collection, writing and editing of the article; O.N. Steshenko — data collection and processing, technical editing of the article.

Поступила: 13.10.2021. Переработана: 25.11.2021. Принята к печати: 30.11.2021

Originally received: 13.10.2021. Final revision: 25.11.2021. Accepted: 30.11.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Московский офтальмологический центр ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, 2-й Боткинский пр., вл. 5, Москва, 125284, Россия

Марина Юрьевна Лернер — канд. мед. наук, заведующая офтальмо-онкологическим отделением

Ольга Николаевна Стешенко — канд. мед. наук, врач-офтальмолог

Для контактов: Ольга Николаевна Стешенко,
olga.stesh@gmail.com

S.P. Botkin State Clinical Hospital, Moscow ophthalmological center, 5, 2nd Botkinsky pr., Moscow, 125284, Russia

Marina Yu. Lerner — Cand. of Med. Sci., head of ocular oncology department

Olga N. Steshenko — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, ocular oncology department

Contact information: Olga N. Steshenko,
olga.stesh@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-45-48>



Опыт применения препарата Луцентис в лечении ретинопатии недоношенных

С.В. Лесовой ✉, О.А. Богинская

ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗМ, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, Москва, 125373, Россия

Цель работы — оценить возможности применения препарата Луцентис в монотерапии активной фазы ретинопатии недоношенных (РН). **Материал и методы.** Интравитреальное введение препарата Луцентис (Швейцария, «Новартис Фарма») проведено 51 ребенку (102 глаза) с гестационным возрастом при рождении 24–33 нед. Критерием отбора пациентов являлось наличие РН I+, II+, III или III+ стадии в зоне 1, III+ стадии в зоне 2 или задней агрессивной РН (ЗАРН). Процедура выполнялась в условиях общей анестезии; лекарственная доза, методика и кратность введений соответствовали рекомендациям, указанным в инструкции к препарату. Профилактическая лазеркоагуляция после интравитреального введения луцентиса при наличии показаний осуществлялась на лазерных установках Supra (Quantel Medical, Франция) и «Лакта-Милон» (Россия, «Лазермедсервис»). **Результаты.** Клиническая эффективность интравитреального введения ранибизумаба у детей с ЗАРН, РН I-й зоны, РН III стадии зоны 2 составляет 86,3 % (максимальное количество введений не превышало двух). Сохранение активности РН после двух введений является сигналом для смены терапии. Завершение васкуляризации отмечено в 51 % случаев. **Заключение.** Для достижения максимального эффекта лечения РН препаратом Луцентис необходимо строгое соблюдение критериев отбора пациентов.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных; ингибиторы ангиогенеза; луцентис; лазеркоагуляция сетчатки

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Лесовой С.В., Богинская О.А. Опыт применения препарата Луцентис в лечении ретинопатии недоношенных. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 45–8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-45-48>

Applying Lucentis for the treatment of retinopathy of prematurity

Sergey V. Lesovoy ✉, Olga A. Boginskaya

Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia
sergforester1@mail.ru

Purpose: to evaluate the efficacy of Lucentis for the treatment of retinopathy of prematurity (ROP). **Material and methods.** 51 infants (102 eyes) with the gestational age between 24 and 33 weeks were given intravitreal injections of Lucentis. All patients selected had ROP stages I+, II+, III or III+ in zone 1, stage III+ in zone 2, or aggressive posterior ROP. The procedure was performed under general anesthesia; the dose, technique and the number of Lucentis injections conformed with the recommendations given in Lucentis instruction for use. If indicated, retinal laser photocoagulation was given after intravitreal injections using Supra (Quantel Medical, France) and Lachta-Mylon (Russia, Lasermedservis) laser equipment. **Results.** Clinical efficacy of intravitreal administration of Ranibizumab in infants with aggressive posterior ROP, zone 1 ROP, Stage III of zone 2 ROP was determined at 86.3 % (with no more than two injections). If ROP remains active after two injections, a change of therapy is recommended. Vascularization was noted to be complete in 51 % of cases. **Conclusion.** To achieve a maximum treatment effect of ROP with Lucentis, strict observation of indications criteria must take place.

Keywords: retinopathy of prematurity; vascular endothelial growth factor inhibitors; Lucentis; retinal photocoagulation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Lesovoy S.V., Boginskaya O.A. Applying Lucentis for the treatment of retinopathy of prematurity. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 45-8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-45-48>

Основные принципы лечения ретинопатии недоношенных (РН) — устранение патологической вазопролиферации сетчатки и снижение активности эндотелиального фактора роста, создание условий для завершения васкуляризации [1–3]. Наиболее эффективными методами, отвечающими этим требованиям, являются периферическая лазеркоагуляция сетчатки и введение ингибиторов ангиогенеза в стекловидное тело [4–8]. Оба способа ориентированы на одно и то же патогенетическое звено, но за счет разных механизмов [2, 9–11]. Несмотря на доказанную неоспоримую роль лазерной хирургии при РН, она обладает рядом недостатков [12, 13], что определяет необходимость поиска альтернативных и дополнительных способов лечения.

Поэтому особый интерес при выборе таргетной терапии РН представляют блокаторы сосудистого эндотелиального фактора роста. Однако их использование сопряжено с риском системных осложнений при повышенной проницаемости гематоретинального барьера [14–18], что осложняет их широкое применение в клинической практике у недоношенного ребенка.

В июле 2020 г. в России в инструкцию к препарату Ранибизумаб (Лувентис) были внесены показания для использования при РН [19]. В условиях поиска минимально инвазивных и щадящих методов лечения его применение выглядит перспективным, позволяющим сохранить анатомо-топографическую целостность и функции сетчатки.

ЦЕЛЬ работы — оценить возможности применения препарата Лувентис в монотерапии активной фазы РН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГБУ ДГКБ им. З.А. Башляевой с мая 2020 г. по январь 2021 г. (9 мес). По направлению из перинатальных центров г. Москвы, Московской области, регионов, многопрофильных стационаров, профильных кабинетов катамнеза, городских и частных поликлиник был госпитализирован 51 ребенок (102 глаза) с гестационным возрастом 24–33 нед для интравитреального введения лувентиса (Швейцария, «Новартис Фарма»).

Критерием отбора пациентов являлось наличие РН I+, II+, III или III+ стадии в зоне 1, III+ стадии в зоне 2 и задней агрессивной РН (ЗАРН) [19]. Распределение детей по группам представлено в таблице.

Операция интравитреального введения препарата Лувентис выполнялась в условиях глазной операционной. Для обезболивания использовался метод ингаляционной анестезии препаратом Севофлуран с установкой ларингеальной маски.

После двукратной обработки операционного поля 0,05 % антисептическим спиртовым раствором и инстилляций в конъюнктивальную полость тобрамицина 0,3 % (Индия, «Сентисс Фарма») операционное поле накрывалось офтальмологической салфеткой, устанавливался векорасширитель. Инъекция проводилась шприцом объемом 1 мл с иглой 30G × 0,5” в нижненаружном квадранте в 1–2 мм от лимба с формированием тоннельной склеростомы в дозе 0,2 мг (0,02 мл раствора).

После окончания оперативного вмешательства в конъюнктивальную полость повторно инстиллировали тобрамицин 0,3 %; выход из седации и восстановление сознания происходили в течение 7–10 мин.

При отсутствии серьезной сопутствующей патологии дети переводились под наблюдение неонатолога отделения новорожденных в отделение офтальмологии в палаты совместного пребывания для грудных детей. Послеоперационное обезболивание заключалось в закапывании 0,4 % раствора инокаина в конъюнктивальный мешок.

Промежуток между введениями двух доз препарата Лувентис в один глаз составлял 1,5–2 мес в зависимости от тяжести течения РН. При отсутствии эффекта после повторной манипуляции проводилась операция профилактической лазеркоагуляции сетчатки (ПЛК).

Использовались лазерные установки с адаптером на бинокулярном налобном офтальмоскопе — Supra (Quantel Medical, Франция) и «Лахта-Милон» (Россия, «Лазермедсервис») с длиной волны лазерного излучения 810 и 532 нм соответственно.

Частота послеоперационных осмотров определялась состоянием сетчатки.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов показал, что монотерапия препаратом Лувентис эффективна в 86,3 % случаев (44 ребенка, 88 глаз).

Полный регресс после однократного применения отмечен у 72,5 % детей: 22 ребенка (44 глаза) с ЗАРН; 11 пациентов (22 глаза) с РН зоны 1; 4 ребенка (8 глаз) с РН III стадии зоны 2. Для завершения активной фазы патологического процесса 4 (7,84 %) пациентам с РН зоны 1 потребовалось повторное введение.

В группе ЗАРН двукратные инъекции ранибизумаба выполнены 10 детям (20 глаз), из них всего у 20 % (2 ребенка, 4 глаза) отмечена стабилизация РН. А в 80 % случаев (8 детей, 16 глаз) произошел рецидив заболевания, потребовавший проведения дополнительного лечения. Интересно

Таблица. Распределение пациентов по группам для интравитреального введения препарата Лувентис

Table. Distribution of patients into groups for intravitreal administration of Lucentis

Формы и стадии ретинопатии недоношенных Forms and stages of retinopathy of prematurity	Задняя агрессивная форма Aggressive posterior form	Зона 1 II, III стадии Zone 1 Stage II, III	Зона 2 III стадия Zone 2 Stage III
Количество детей (глаз) Number of infants (eyes)	32 (64)	15 (30)	4 (8)

отметить, что возраст 3 детей (6 глаз) из данной категории пациентов с рецидивами был старше года.

Особого внимания заслуживают пациенты, у которых течение заболевания соответствовало показаниям для многократных интравитреальных введений препарата Луцентис. Так, повторные инъекции оказались неэффективными у двоих пациентов (4 глаза) с ЗАРН, было отмечено монокулярное прогрессирование в IV стадию РН. В то время как на парных глазах, где методом выбора была ПЛК, в результате проведенного лечения наблюдался регресс. Тактика ведения была обоснована официальными рекомендациями использования препарата Луцентис при РН и настойчивым желанием родителей.

Полагаем, что сохранение активности патологического процесса после однократного интравитреального введения лувентиса у пациентов с высоким риском прогрессирования, несмотря на соответствие картины глазного дна показаниям к применению препарата, определяет необходимость проведения в этих случаях ПЛК.

Отмеченная нами высокая результативность первичного введения ранибизумаба и значительно меньший терапевтический ответ последующих инъекций заставляет задуматься о необходимом и достаточном количестве и кратности интравитреального введения препарата до момента принятия решения об изменении тактики ведения пациента.

По данным литературы, особенностью использования ранибизумаба является более частая по сравнению с ПЛК и интравитреальным введением бевацизумаба реактивация РН, наблюдающаяся в 40–83 % случаев [6, 20–22]. Однако за период наблюдения у наших пациентов рецидивы активной РН после однократной инъекции лувентиса наблюдались реже (14 детей, 27,5 %), а полное завершение васкуляризации сетчатки достигнуто у 51 % общего числа пациентов с РН: у 11 детей (22 глаза) с исходной ЗАРН, 11 детей (22 глаза) с РН зоны 1 и у 4 детей (8 глаз) с III стадией РН зоны 2. Данный факт послужил основанием для завершения скрининговых осмотров [23].

Побочных реакций, обусловленных действием препарата, и осложнений, вызванных оперативным вмешательством, не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Монотерапия ранибизумабом при применении его по показаниям является высокоэффективным методом лечения активной РН. Введение препарата обеспечивает достижение регресса заболевания у 86,3 % пациентов при ЗАРН, РН зоны 1 и РН III стадии зоны 2, после однократного введения препарата — у 72,5 % детей. Полное завершение васкуляризации сетчатки после интравитреального введения лувентиса наблюдается в 51 % случаев. Несмотря на очевидные преимущества, монотерапия ранибизумабом не является универсальным методом лечения РН и нередко требует дополнительных вмешательств и индивидуального подхода [12, 24]. Сохранение активности РН после повторного введения ранибизумаба является основанием для смены метода лечения. Использование препарата Луцентис в монотерапии рецидивов активной РН у детей старше года нецелесообразно. Применение ингибиторов ангиогенеза в лечении РН требует изучения на большем количестве пациентов, а также оценки состояния сетчатки и офтальмологического статуса в целом в отдаленном периоде.

Литература/References

1. Darlow B.A., Gilbert C. Retinopathy of prematurity — A world update. Semin. Perinatol. 2019; 43 (6): 315–6. doi: 10.1053/j.semperi.2019.05.001

2. Smith L.E., Hard A.L., Hellström A. The biology of retinopathy of prematurity: How knowledge of pathogenesis guides treatment. Clin. Perinatol. 2013; 40 (2): 201–14. doi: 10.1016/j.clp.2013.02.002

3. Kim S.J., Port A.D., Swan R., et al. Retinopathy of prematurity: A review of risk factors and their clinical significance. Surv. Ophthalmol. 2018; 63 (5): 618–37. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.04.002

4. Sankar M.J., Sankar J., Chandra P. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. Cochrane Database Syst. Rev. 2018; 1 (1): CD009734. doi: 10.1002/14651858.CD009734.pub3

5. Lepore D., Quinn G.E., Molle F., et al. Follow-up to age 4 years of treatment of type 1 retinopathy of prematurity intravitreal bevacizumab injection versus laser: fluorescein angiographic findings. Ophthalmology. 2018; 125 (2): 218–26. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.08.005

6. Wong R.K., Hubschman S., Tsui I. Reactivation of retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment. Retina. 2015; 35 (4): 675–80. doi: 10.1097/IAE.0000000000000578

7. Hartnett M.E. VEGF antagonist therapy for ROP. Clin. Perinatol. 2014; 41 (4): 925–43. doi: 10.1016/j.clp.2014.08.011

8. Асташева И.Б., Шверная О.А. Анализ эффективности применения различных видов офтальмокоагуляторов в лечении ретинопатии недоношенных. Российская детская офтальмология. 2014; 1: 25–9. [Astasheva I.B., Shevernaya O.A. Comparison of the laser photocoagulation types efficacy in the treatment of retinopathy of prematurity. Rossiyskaya detskaya oftalmologiya. 2014; 1: 25–9 (in Russian)].

9. Rybus-Kalinowska B., Kwiatkowski S., Chojnacka K., Jochem J. Retinopathy of prematurity — etiopathogenesis and treatment. Pediatr. Med. Rodz. 2017; 13 (1): 22–8. doi: 10.15557/PiMR.2017.0002

10. Young T.L., Anthony D.C., Pierce E., Foley E., Smith L.E. Histopathology and vascular endothelial growth factor in untreated and diode laser-treated retinopathy of prematurity. J. AAPOS. 1997; 1 (2): 105–10. doi: 10.1016/s1091-8531(97)90008-2

11. Stefansson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. Acta Ophthalmol. Scand. 2001; 79 (5): 435–40. doi: 10.1034/j.1600-0420.2001.790502.x

12. Wang S., Zhang G., Shenzhen S. Screening for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group Laser therapy versus intravitreal injection of anti-VEGF agents in monotherapy of ROP: a Meta-analysis. Int. J. Ophthalmol. 2020; 13 (5): 806–15. doi: 10.18240/ijo.2020.05.17

13. Carroll L., Owen L.A. Current evidence and outcomes for retinopathy of prematurity prevention: insight into novel maternal and placental contributions. Explor. Med. 2020; 1: 4–26. doi: 10.37349/emed.2020.00002

14. Hard A., Hellström A. On the use of antiangiogenic medications for retinopathy of prematurity. Acta Paediatr. 2011; 100 (8): 1063–5. doi: 10.1111/j.1651-2227.2011.02330.x

15. Sato T., Wada K., Arahori H., et al. Serum concentrations of bevacizumab (avastin) and vascular endothelial growth factor in infants with retinopathy of prematurity. Am. J. Ophthalmol. 2012; 153 (2): 327–33. doi: 10.1016/j.ajo.2011.07.005

16. Hoerster R., Muether P., Dahlke C., et al. Serum concentration of vascular endothelial growth factor in an infant treated with ranibizumab for retinopathy of prematurity. Acta Ophthalmol. 2013; 91 (1): e 74–5. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.02469.x

17. Садовникова Н.Н., Присич Н.В., Бржеский В.В. Анти-VEGF терапия ретинопатии недоношенных. Российская педиатрическая офтальмология. 2016; 11 (4): 212–20. [Sadovnikova N.N., Prisch N.V., Brzskiy V.V. The role of VEGF inhibition in the treatment of retinopathy of prematurity. Rossiyskaya peditricheskaya oftalmologiya. 2016 11 (4): 212–20 (in Russian)]. doi: 10.18821/1993-1859-2016-11-4-212-220

18. Сидоренко Е.Е., Назаренко А.О., Сидоренко Е.И., Обрубов С.А. Эффективность anti-VEGF-препарата Ранибизумаб при лечении ретинопатии недоношенных. Российская детская офтальмология. 2019; 3: 17–21. [Sidorenko E.E., Nazarenko A.O., Sidorenko E.I., Obrubov S.A. Anti-VEGF therapy by Ranibizumab in retinopathy of prematurity. Rossiyskaya detskaya oftalmologiya. 2019; 3: 17–21 (in Russian)]. doi: 10.25276/2307-6658-2019-3-17-21

19. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Луцентис. Регистрационный номер ЛСР-004567/08. 15.06.2020. [Product monograph Lucentis. Registration code: ЛСР-004567/08. 15.06.2020 (in Russian)]. Available at: https://www.novartis.ru/sites/www.novartis.ru/files/product-info/2020-06-15_Lucentis_NPI_v0.1-full_version.pdf

20. Tran K., Cernichiario-Espinosa L.A., Berrocal A. Management of retinopathy of prematurity - Use of Anti-VEGF therapy. Asia Pac. J. Ophthalmol. 2018; 7 (1): 5–62. doi: 10.22608/APO.2017436

21. Menke M.N., Framme C., Nelle M., et al. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zone II, stage 3 with plus disease. BMC Ophthalmol. 2015; 15: 20. doi: 10.1186/s12886-015-0001-7

22. Alyamac S.E., Gomez A., Kocluk Y., et al. The process of retinal vascularization after anti-VEGF treatment in retinopathy of prematurity: a comparison study between ranibizumab and bevacizumab. Ophthalmologica. 2016; 236: 139–47. doi: 10.1159/000449530

23. *Нероев В.В., Катаргина Л.А.* Ретинопатия недоношенных, активная фаза. Клинические рекомендации; 2017. [*Neroev V.V., Katargina L.A.* Active phase of retinopathy of prematurity. *Klinicheskie rekomendacii*; 2017 (in Russian)].
24. *Beck K.D., Rahman E.Z., Ells A., et al.* SAFER-ROP: Updated protocol for Anti-VEGF injections for retinopathy of prematurity. *Home ophthalmic surgery, lasers and imaging retina*. 51 (7): 402–7. doi: 10.3928/23258160-20200702-05

Вклад авторов в работу: С.В. Лесовой — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация; О.А. Богинская — написание статьи и ее финальная подготовка к публикации.

Authors' contribution: S.V. Lesovoy — concept and design of the study, data collection and interpretation; O.A. Boginskaya — writing of the article and final preparation for publication.

Поступила: 09.06.2021. Переработана: 15.10.2021. Принята к печати: 17.10.2021

Originally received: 09.06.2021. Final revision: 15.10.2021. Accepted: 17.10.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» ДЗМ, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, Москва, 125373, Россия

Сергей Валерьевич Лесовой — врач-офтальмохирург, заведующий офтальмологическим отделением

Ольга Андреевна Богинская — канд. мед. наук, врач-офтальмолог офтальмологического отделения

Для контактов: Сергей Валерьевич Лесовой,
sergforester1@mail.ru

Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Sergey V. Lesovoy — ophthalmic surgeon, head of the ophthalmological department

Olga A. Boginskaya — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, ophthalmological department

Contact information: Sergey V. Lesovoy,
sergforester1@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-49-57>

Эхографические критерии оценки состояния зрительного нерва при внутричерепной гипертензии

В.В. Нероев^{1, 2}, Т.Н. Киселева¹, Е.К. Елисеева^{1✉}, А.В. Баева², К.В. Луговкина¹

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 — разработка объективных акустических критериев состояния зрительного нерва (ЗН) и его оболочек для ранней диагностики внутричерепной гипертензии (ВЧГ). **Материал и методы.** Обследовано 24 пациента (средний возраст — $35,8 \pm 8,5$ года) с подозрением на ВЧГ, группу контроля составили 48 здоровых лиц (средний возраст — $28,5 \pm 9,5$ года). Ультразвуковое исследование ретробульбарной части ЗН включало измерение его толщины с оболочками (ТОЗН) и без оболочек (ТБОЗН) с расчетом коэффициента соотношения $K = \text{ТОЗН}/\text{ТБОЗН}$. При помощи эхогенситометрии осуществлялась оценка эхографической плотности паренхимы и оболочек ЗН. Всем пациентам проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) с анализом изображений головного мозга. **Результаты.** Биометрические параметры ЗН у здоровых лиц составили: ТБОЗН — $2,64 \pm 0,21$ мм, ТОЗН — $4,60 \pm 0,34$ мм, у пациентов с подозрением на ВЧГ средние значения диаметра ЗН были следующими: ТБОЗН — $2,57 \pm 0,25$ мм, ТОЗН — $5,81 \pm 0,42$ мм. Сравнительная оценка толщины ЗН с оболочками и без оболочек показала, что в группе контроля значения ТБОЗН не превышали 3,5 мм, ТОЗН — 5,0 мм, у пациентов с ВЧГ показатели ТОЗН были достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Коэффициент соотношения $K = \text{ТОЗН}/\text{ТБОЗН}$ в группе здоровых добровольцев колебался от 1,53 до 2,0 и в среднем составил $1,75 \pm 0,14$, у пациентов с ВЧГ значения K были выше 2,0 ($2,4 \pm 0,18$). Выявлена значительная вариабельность показателей эхогенситометрии оболочек ЗН при ВЧГ по сравнению с нормой. **Заключение.** Эхография ЗН позволяет с высокой точностью определить его акустические и биометрические параметры, оценить его структуру и соотношение с окружающими тканями. Коэффициент K позволяет диагностировать ВЧГ на ранних стадиях заболевания, даже при отсутствии объективных клинических критериев.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование; толщина зрительного нерва с оболочками; толщина зрительного нерва без оболочек; внутричерепная гипертензия; эхогенситометрия; магнитно-резонансная томография

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., Елисеева Е.К., Баева А.В., Луговкина К.В. Эхографические критерии оценки состояния зрительного нерва при внутричерепной гипертензии. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 49–57. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-49-57>

Echographic criteria for the assessment of the optic nerve condition in intracranial hypertension

Vladimir V. Neroev^{1, 2}, Tatiana N. Kiseleva¹, Elena K. Eliseeva¹✉, Alena V. Baeva², Kseniya V. Lugovkina¹

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
eliseevaek@ya.ru

Purpose: to develop objective acoustic criteria of the condition of the optic nerve and its sheaths for an early diagnosis of intracranial hypertension (IH). **Material and methods.** The research involved 24 patients (average age 35.8 ± 8.5 years) with suspected IH. The control group consisted of 48 healthy subjects (average age 28.5 ± 9.5 years). Ultrasound examination of the retrobulbar part of the optic nerve (ON) included the measurement of the ON thickness with sheaths (ONSD) and without sheaths (OND) and the calculation of the ratio $K = \text{ONSD} / \text{OND}$. Echodensitometry was used to evaluate the echographic density of the parenchyma and the sheaths of the optic nerve. All patients were tested with magnetic resonance imaging (MRI) to analyse brain images. **Results.** The biometrical parameters of ON in healthy subjects were as follows: ONS 2.64 ± 0.21 mm and ONSD — 4.60 ± 0.34 mm. In patients with suspected IH the average parameters of the ON diameter were as follows: ONS — 2.57 ± 0.25 mm and ONSD — 5.81 ± 0.42 mm. A comparative assessment of the ON thickness with and without sheaths showed that in the control group the values of ONS did not exceed 3.5 mm and ONSD did not exceed 5.0 mm. In patients with IH, the values of ONSD were significantly higher than those in the control group ($p < 0.05$). The ratio coefficient (K) = ONSD/ONS in the group of healthy subjects ranged from 1.53 to 2.0 and averaged 1.75 ± 0.14 . In patients with IH the values of K exceeded 2.0 (2.40 ± 0.18). The analysis of acoustic density data showed a significant variability in the parameters of the ON sheaths echodensitometry in IH patients as compared to the norm. **Conclusion.** The echography of the ON makes it possible to determine the acoustic and biometric parameters of the ON with high accuracy, to assess its structure and relationship with the surrounding tissues. The ratio coefficient (K) of ONSD/ONS makes it possible to determine IH in the early stages of the disease, even in the absence of objective clinical criteria.

Keywords: ultrasound examination; thickness of the optic nerve with sheaths; thickness of the optic nerve without sheaths; intracranial hypertension; echodensitometry; magnetic resonance imaging

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Neroev V.V., Kiseleva T.N., Eliseeva E.K., Baeva A.V., Lugovkina K.V. Echographic criteria for the assessment of the optic nerve condition in intracranial hypertension. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 49-57 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-49-57>

Внутричерепное давление (ВЧД) представляет собой разницу между собственно внутричерепным (интракраниальным) и атмосферным давлением, обеспечивается динамическим балансом между веществом головного мозга (до 85%), ликвором (5–7%) и кровью (10–16%), составляя в норме от 3 до 15 мм рт. ст. [1]. Внутричерепной гипертензией (ВЧГ) считают стойкое повышение ВЧД более 15–18 мм рт. ст., продолжающееся более 5 мин [2]. ВЧГ — патологическое состояние со сложным генезом и множеством причинных факторов, включая объемные процессы головного и спинного мозга, блокаду желудочковой системы мозга, нарушение продукции/резорбции ликвора, черепно-мозговые травмы, внутричерепные кровоизлияния и др. [3].

По данным разных авторов, в настоящее время в 1–2 случаях на 100 тыс. населения диагностируют идиопатическую, или доброкачественную ВЧГ (pseudotumor cerebri). Сложность диагностики этой патологии обусловлена низкой специфичностью симптоматики: пациенты в основном жалуются на «распирающую» головную боль, тошноту, рвоту и периодическое затуманивание зрения в дебюте заболевания, а в дальнейшем — на существенное снижение зрительных функций. При несвоевременной диагностике и отсутствии адекватной коррекции интракраниальной гипертензии достаточно высок риск слепоты и инвалидности.

Достоверно измерить ВЧД можно только с помощью инвазивных методик, использующих датчики, устанавливаемые в желудочки и вещество головного мозга. Несмотря на точность и непрерывность измерений, недостатками метода остаются травматичность, риск развития геморрагических и инфекционных осложнений, возможность смещения датчиков [4].

В литературе подробно освещены различные способы неинвазивной оценки ВЧД, включая отоакустическую тимпанометрию (оценка деформации барабанной перепонки при ВЧГ), кохлеарную микрофонию (оценка изменений низкочастотных звуковых колебаний в наружном слуховом проходе), транскраниальную доплерографию средней мозговой артерии (ТКДГ), венозную офтальмодинамометрию, сонографию (мониторинг скорости прохождения ультразвуковой волны в полости черепа) и др. [4–6]. Каждый из перечисленных методов имеет как свои достоинства, так и недостатки. Поэтому поиск и разработка наиболее точных и легко воспроизводимых методов диагностики и мониторинга ВЧГ остаются по-прежнему актуальными.

Одним из таких способов является ультразвуковое исследование (УЗИ) зрительного нерва (ЗН) — неинвазивный, высокоинформативный и относительно недорогой метод, но при этом — операторозависимый, требующий соблюдения

техники измерения диаметра ЗН и правильной интерпретации полученных данных [7].

ЗН является продолжением белого вещества головного мозга, он окружен тремя оболочками: твердой, паутинной и мягкой. Твердая оболочка образует наружное влагалище ЗН, представляющее собой узкую неравномерную щель, заполненную цереброспинальной жидкостью в количестве 0,1 мл, субдурально располагается множество трабекул, имеются участки сращения оболочек, септы [8]. Паутинная и мягкая оболочки формируют внутреннее влагалище, которое окружает ЗН. Между внутренним и наружным влагалищами расположено субарахноидальное пространство толщиной 0,1 мм, подразделяющееся на ликвороносные каналы, окутанные соединительнотканными волокнами, и субарахноидальные ячейки. В крайне редких случаях межоболочечные пространства в орбитальной части ЗН отсутствуют. К области перехода внутриканального отдела ЗН во внутричерепной отдел субарахноидальное пространство расширяется, становится равномерным, хорошо выраженным при визуализации с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ). За счет сообщения ликвора между головным мозгом и орбитальным отделом ЗН, а также из-за анатомических особенностей и скопления избыточной жидкости в субарахноидальном пространстве происходит его расширение, которое выявляется на эхограммах с помощью современных ультразвуковых диагностических приборов [2, 7, 8].

Большинство авторов оценивают диаметр ЗН с оболочками (ДОЗН), который в норме в среднем составляет не более 5,0 мм [9, 10]. В то же время имеются публикации, в которых подчеркивают практическую значимость измерения диаметра ЗН без оболочек (ДБОЗН) со средними нормативными значениями не более 2,5–2,8 мм [11].

Известно, что наиболее характерным офтальмологическим проявлением ВЧГ является формирование застойного диска ЗН (ЗДЗН) [12]. В некоторых случаях ЗДЗН остается единственным проявлением ВЧГ и не всегда сопровождается неврологической симптоматикой. Однако при формировании компенсаторных механизмов у пациентов с повышенным ВЧД признаки ЗДЗН могут отсутствовать. По данным J. Selhorst и соавт. [13], среди пациентов с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) высокое ВЧД наблюдалось у 54% обследуемых, а ЗДЗН — лишь у 3,5%. Поэтому при ВЧГ оценка диаметра орбитального отдела ЗН приобретает диагностическую и прогностическую значимость.

На начальных стадиях развития ВЧГ изменения возникают в наиболее податливой части оболочек ЗН (на расстоянии 3–6 мм от заднего полюса глаза), что было доказано в результате экспериментального исследования Н. Hansen и К. Helmke [14]. Авторы с помощью эхографии изучили влияние высокого ВЧД на состояние ЗН в 20 кадаверных глазах. При введении 20% раствора желатина, разогретого до 40 °С, в субарахноидальное пространство с последующей ультразвуковой биометрией поперечного сечения ЗН в большинстве случаев было определено его расширение в указанной области.

Т. Geeraerts и соавт. [15] на основании данных эхографии определили, что при повышении ВЧД более чем на 20 мм рт. ст. диаметр ЗН в среднем составлял $6,3 \pm 0,6$ мм. Похожие результаты получены и другими авторами [16, 17]. Показано, что толщина ЗН выше 5,0 мм является достоверным признаком повышенного ВЧД при тяжелой ЧМТ [18, 19].

К другим методам биометрической оценки диаметра орбитального отдела ЗН относится МРТ, которая позволяет измерять толщину ЗН с оболочками и без оболочек и выявлять характерные нейровизуализационные призна-

ки ВЧГ. Однако этот метод основан на избирательном поглощении тканями электромагнитного излучения, что дает существенные ограничения к его применению, например метод противопоказан детям и беременным женщинам. Кроме того, до сих пор дискутируется вопрос о технике проведения МРТ для получения воспроизводимых и точных данных биометрии ЗН.

На сегодняшний день эхография, в отличие от МРТ, считается наиболее доступным, быстрым и высокочувствительным методом измерения толщины ЗН. Кроме того, УЗИ в режиме В-сканирования позволяет определить анатомо-топографические взаимоотношения ЗН с другими орбитальными структурами и выявить изменения оболочек глаза вблизи ДЗН [20, 21]. Высокая воспроизводимость результатов, простота и информативность определяют интерес клиницистов к этому методу. К основным достоинствам эхографии относятся безопасность, возможность применения у лиц любого возраста, отсутствие необходимости особой подготовки больных к проведению исследования, а также возможность оценки ЗН у постели больного [22, 23].

ЦЕЛЬ работы — разработка объективных акустических критериев состояния ЗН и его оболочек для ранней диагностики ВЧГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 24 пациента в возрасте $35,8 \pm 8,5$ года с подозрением на ВЧГ. Группу контроля составили 48 здоровых добровольцев в возрасте $28,5 \pm 9,5$ года. УЗИ ретробульбарной части ЗН включало измерение толщины ЗН с оболочками (ТОЗН) и без оболочек (ТБОЗН) на расстоянии 3 мм от заднего полюса глаза. Далее рассчитывали коэффициент соотношения $K = \text{ТОЗН} / \text{ТБОЗН}$.

Критериями исключения из исследования являлись: наличие тяжелых системных заболеваний и/или нестабилизированных состояний (злокачественные новообразования, артериальная гипертензия III степени, эпилепсия, инфекционные заболевания); состояния, затрудняющие аудиовизуальный контакт, а также наличие в анамнезе ранее установленных воспалительных, сосудистых, дистрофических заболеваний глаз, травмы органа зрения, офтальмоонкологических проявлений и глаукомы; добровольный отказ от исследования.

Помимо стандартного офтальмологического обследования, включающего визометрию, биомикроскопию, тонометрию, офтальмоскопию, компьютерную периметрию, проводили УЗИ с эходенситометрией орбитальной части ЗН. УЗИ ЗН в режиме В-сканирования осуществлялось с помощью multifunctional сканера Voluson E8 (GE Healthcare) и линейного датчика с частотой 10,0–18,5 МГц при средне-низких значениях коэффициента усиления сигнала Gain по представленной ранее методике [24]. Акустическую мощность диагностического прибора снижали, учитывая соответствующие рекомендации международных профессиональных организаций — Food and Drug Administration (FDA), Американского института ультразвука в медицине (AIUM), согласно которым экспозицию и интенсивность выходного акустического сигнала снижают до уровня, позволяющего регистрировать изображение оптимального качества [25].

Оценка акустических характеристик включала определение хода ЗН в орбите (изменен или не изменен), внутренней структуры паренхимы и оболочек (однородная или неоднородная) и его контуров. С помощью аксиального горизонтального сканирования ЗН на расстоянии 3 мм от заднего полюса измеряли толщину ЗН обоих глаз с ТОЗН

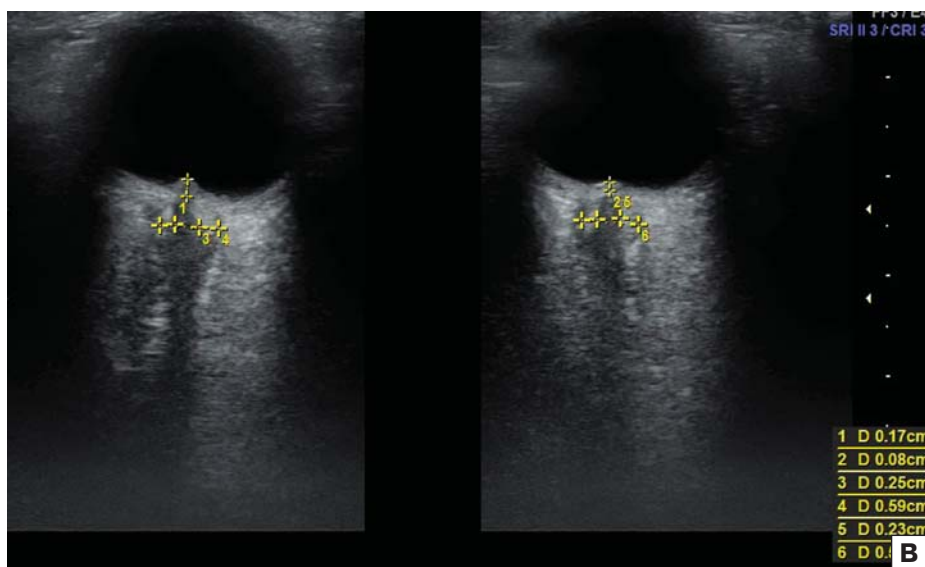


Рис. 1. А — фото глазного дна пациентки с ЗДЗН: отек и проминенция ДЗН в стекловидное тело, наиболее выраженные справа. Б — поле зрения этой же пациентки: концентрическое сужение с обеих сторон. В — эхограмма ЗН этой же пациентки, визуализируется проминенция ДЗН справа до 1,7 мм, слева — до 0,8 мм. Данные биометрии ретробульбарного отдела ЗН: справа — ТБОЗН = 2,5 мм, ТОЗН = 5,9 мм, К = 2,36; слева — ТБОЗН = 2,3 мм, ТОЗН = 5,7 мм, К = 2,47

Fig. 1. А — photo of a patient's fundus with optic disc swelling: edema and prominence of optic disc into the vitreous body, most expressed on the right. Б — visual field of the same patient: concentric narrowing on both sides. В — an echogram of the ON of the same patient, the optic disc swelling is visualized on the right up to 1.7 mm, on the left — up to 0.8 mm. Biometrics data of the retrobulbar ON: on the right — OND = 2.5 mm, ONSD = 5.9 mm, K = 2.36; on the left — OND = 2.3 mm, ONSD = 5.7 mm, K = 2.47

и ТБОЗН. Далее рассчитывали коэффициент соотношения этих показателей — $K = \text{ТОЗН} / \text{ТБОЗН}$.

При помощи эходенситометрии осуществлялась оценка эхографической плотности паренхимы и оболочек ЗН с построением двухмерных гистограмм и расчетом среднего значения (А) в условных единицах (у. е.) цифрового анализа изображения.

Всем пациентам проводилась МРТ с анализом изображений головного мозга: выявление очагов повреждения мозга, определение состояния срединных структур и диагностика поперечной и аксиальной дислокации, оценка состояния желудочковой системы, субарахноидального пространства и базальных цистерн, паренхимы головного мозга (наличие отека мозга, зон ишемии).

Статистическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере с помощью программы Microsoft Excel — 2019, достоверность параметров определялась по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При офтальмологическом обследовании показатели максимальной (МКОЗ) у пациентов с подозрением на ВЧГ были в пределах от 0,1 до 0,8. При офтальмоскопии глазного дна у 19 (79%) из 24 пациентов отмечались признаки ЗДЗН (рис. 1, А). Результаты компьютерной периметрии показали расширение слепого пятна у 12 (50%) пациентов, дефекты в нижних квадрантах — у 9 (37,5%), концентрическое сужение зрения — у 3 (12,5%) пациентов (рис. 1, Б).

Эхографические изображения орбитального отдела ЗН при ВЧГ отличались от нормы.

У всех пациентов с подозрением на ВЧГ визуализировалось утолщение оболочек, отмечалась неоднородность их внутренней структуры. У 19 (79%) из 24 пациентов регистрировали проминенцию ДЗН в стекловидное тело от 0,6 до 1,6 мм (рис. 1, В). При вертикальном поперечном сканировании у 11 (45,8%) пациентов выявлялись изменения в области переднего отдела ЗН в виде анэхогенной зоны вокруг его паренхимы — «симптом бублика» (рис. 2).

Исследование биометрических параметров ЗН здоровых лиц (группа контроля) показало, что средние значения ТБОЗН составляют $2,64 \pm 0,21$ мм, ТОЗН — $4,60 \pm 0,34$ мм, у пациентов с подозрением на ВЧГ — ТБОЗН

$2,57 \pm 0,25$ мм, ТОЗН — $5,81 \pm 0,42$ мм (табл. 1). Сравнительная оценка толщины ЗН с оболочками и без оболочек показала, что в группе контроля значения ТБОЗН не превышали 3,5 мм, а ТОЗН — 5,0 мм (рис. 3), у пациентов с ВЧГ показатели были достоверно выше ($p < 0,05$) (рис. 4).

Коэффициент $K = \text{ТОЗН} / \text{ТБОЗН}$ в группе здоровых добровольцев колебался от 1,53 до 2,0 и в среднем состав-

лял $1,75 \pm 0,14$ (см. табл. 1). У всех пациентов с подозрением на ВЧГ визуализировалось утолщение оболочек ЗН. У 19 из 24 пациентов определялась проминенция ДЗН в стекловидное тело. У пациентов с ВЧГ отмечалось достоверное увеличение показателя ТОЗН по сравнению с нормой, значения K превышали 2,0 ($2,40 \pm 0,18$).

Анализ акустической плотности показал ее значительную вариабельность (рис. 5). У пациентов с ВЧГ средние показатели эходенситометрии паренхимы и оболочек ЗН были достоверно ниже, чем у пациентов группы контроля (см. табл. 1).

У всех пациентов с показателями ТОЗН более 5,1 мм диагноз ВЧГ был подтвержден с помощью МРТ головного мозга. Все пациенты были консультированы неврологом и при необходимости госпитализированы в неврологический стационар.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что в настоящее время не прекращается поиск способа неинвазивного контроля ВЧД.

Ранняя диагностика ВЧГ является важной как для нейрохирургов и неврологов, так и для офтальмологов. Повышение ВЧД может сопровождаться изменениями на глазном дне, включая развитие ЗДЗН, однако известно, что в дебюте основного заболевания признаки ЗДЗН могут отсутствовать. К тому же застойные явления на глазном дне не всегда обусловлены повышением ВЧД. Согласно данным литературы, среди пациентов с черепно-мозговой травмой ВЧГ наблюдалась у 54% больных, при офтальмоскопии глазного дна ЗДЗН был определен лишь у 3,5% пациентов [13]. Следовательно, ультразвуковая визуализация интрабульбарного и ретробульбарного отделов, а также анализ состояния оболочек ЗН, оценка взаимоотношения ЗН с окружающими тканями орбиты при условии соблюдения техники исследования представляются актуальными.

Ультразвуковая диагностика ЗН и его оболочек является альтернативной, достаточно информативной и, безусловно, конкурентоспособной возможностью нейровизуализации. Особый интерес для специалистов представляет динамическая оценка ВЧД, в том числе в острых случаях ВЧГ, у постели больного, а также корреляция полученных данных эхографии, включая расширение субарахноидального пространства ЗН, с уровнем ВЧД, зарегистрированным инвазивными методами [1, 6, 26].

Следует отметить, что до сих пор остаются противоречивыми сведения о средних значениях ТБОЗН и ТОЗН в норме. Результаты УЗИ, опубликованные разными авторами, представлены в таблице 2. Полученные нами средние биометрические показатели ЗН у здоровых добровольцев совпадают с данными Н. Chen и соавт. [27]. В исследовании L. Romagnuolo и соавт. [28] показатели ТОЗН варьировали от 4,4 до 4,8 мм, что практически соответствует нашим данным (от 4,2 до 4,9 мм).

В ряде исследований представлено достоверное увеличение поперечного диаметра или толщины ЗН с оболочками при ВЧГ по сравнению с нормой. Наши результаты согласуют-

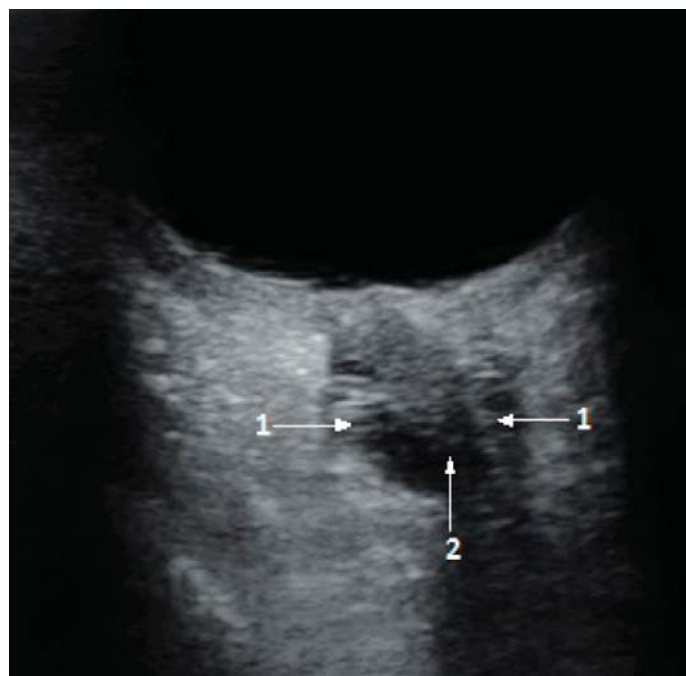


Рис. 2. Эхограмма глаза и орбиты (В-режим) пациента с ВЧГ: визуализируется проминенция зоны ДЗН в стекловидное тело, утолщение оболочек (стрелка 1) и «симптом бублика» в виде анэхогенной тени в ретробульбарном отделе ЗН (стрелка 2)

Fig. 2. An echogram of the eye and orbit (B-scan) of the patient with IH: the prominence of the optic disc zone into the vitreous body, thickening of the sheaths (arrow 1) and the “doughnut symptom” in the form of an anechoic shadow in the retrobulbar part of the ON (arrow 2) are visualized

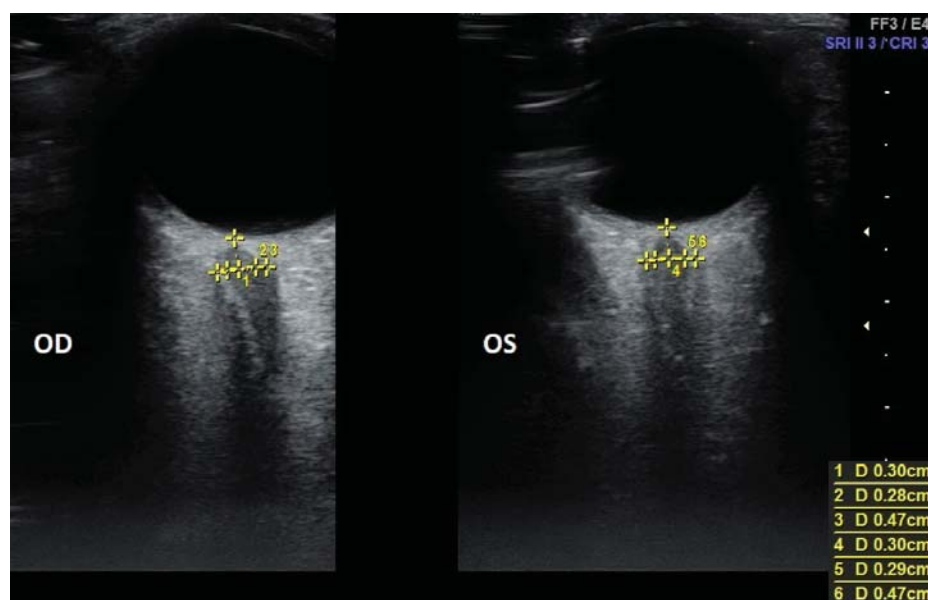


Рис. 3. Эхограмма ретробульбарной части ЗН с биометрической оценкой в норме

Fig. 3. Normal echogram of the retrobulbar optic nerve with a biometric analysis

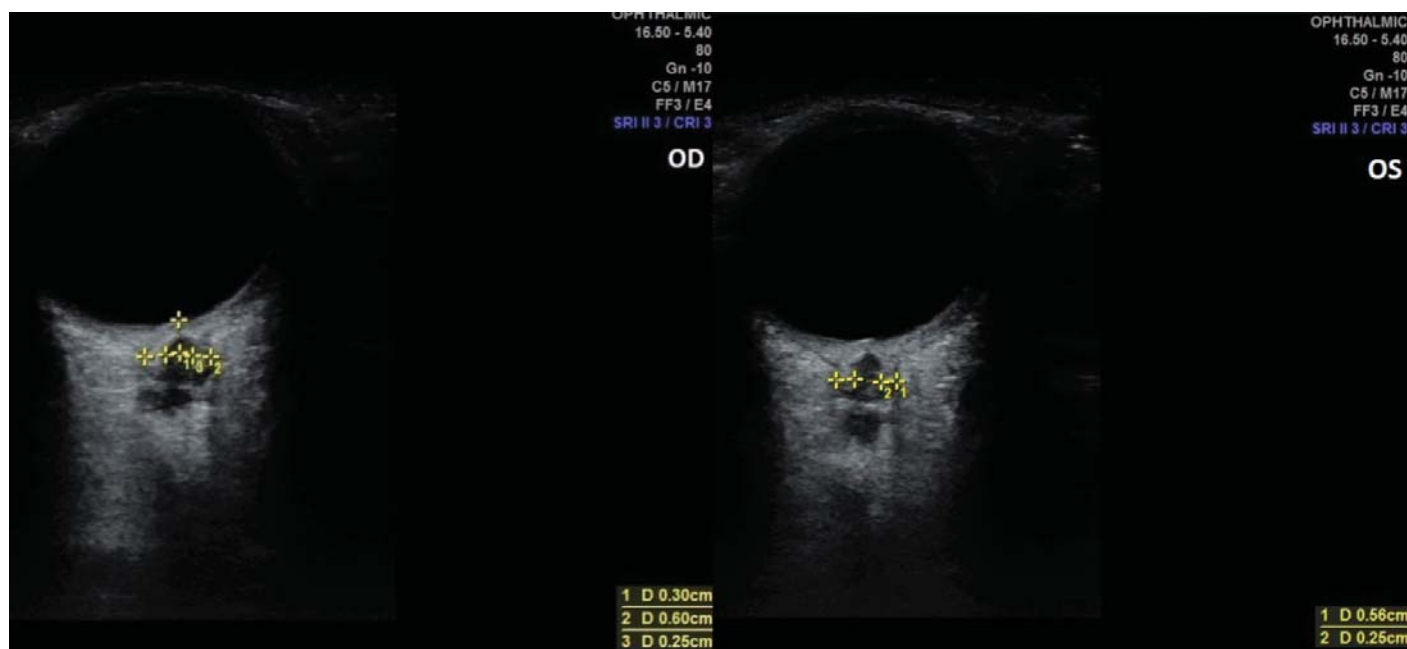


Рис. 4. Эхограмма ретробульбарной части ЗН обоих глаз у пациента с ВЧГ. Увеличение диаметра поперечного сечения ЗН (ТОЗН) (справа до 6,0 мм, слева до 5,6 мм)

Fig. 4. Echogram of the retrobulbar ON on both eyes in a patient with IH. Increase of the ON cross-section diameter (ONSD) (right up to 6.0 mm, left up to 5.6 mm)

ся с данными J. Dubourg и соавт. [35], которые регистрировали у пациентов с ВЧГ показатели ТОЗН в интервале от 5,0 до 5,9 мм. Однако в исследовании Н. Kimberly и соавт. [36] средний показатель ТОЗН у пациентов с ВЧГ составил менее 5,1 мм.

Нами впервые проведена оценка акустической плотности ЗН и определены средние показатели эхонситометрии паренхимы и оболочек ЗН у пациентов с ВЧГ. Сравнительный анализ этих акустических характеристик у пациентов с повышенным ВЧД и здоровых лиц показал высокую информативность параметров эхонситометрии оболочек ЗН в диагностике ВЧГ. Соотношение толщины ЗН с оболочками к толщине паренхимы ЗН (коэффициент К) указывает на степень выраженности расширения субарахноидального пространства при повышении ВЧД. У пациентов с ВЧГ этот параметр достоверно выше, чем у здоровых лиц. В связи с этим значения $K = 2,0$ и более дают возможность диагностировать ВЧГ на ранней стадии даже при незначительном расширении диаметра периневрального субарахноидального пространства, что позволяет представить рассчитанный коэффициент в качестве объективного маркера ВЧГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эхография ЗН позволяет с высокой точностью определить акустические и биометрические параметры ЗН, оценить его структуру и соотношение с окружающими тканями.

Таблица 1. Средние значения акустических и биометрических показателей ЗН ($M \pm m$)

Table 1. Mean values of the ON acoustic and biometric indices in patients with intracranial hypertension (IH) and in control group ($M \pm m$)

Эхографические характеристики Echographic characteristics	Контроль Control n = 48	Пациенты с ВЧГ Patients with IH n = 24	Достоверность показателей (p)* p — value*
Биометрические показатели Biometric indices			
ТБОЗН, мм OND, mm	$2,64 \pm 0,21$ (2,2–3,3)	$2,57 \pm 0,25$ (2,3–3,3)	$p > 0,05$
ТОЗН, мм ONSD, mm	$4,60 \pm 0,34$ (3,9–5,0)	$5,81 \pm 0,42$ (5,1–6,6)	$p < 0,001$
Коэффициент (К) ТОЗН/ТБОЗН Ratio (K) ONSD/OND	$1,75 \pm 0,14$ (1,53–2,0)	$2,40 \pm 0,18$ (2,15–2,82)	$p < 0,05$
Акустическая плотность ЗН (у. е.) Acoustic density (r. u.)			
Паренхима Parenchyma	$109,2 \pm 6,7$	$97,0 \pm 2,8$	$p > 0,05$
Оболочки Sheaths	$168,2 \pm 15,3$	$137,0 \pm 15,5$	$p < 0,05$

Примечание. * — p — достоверность показателей относительно группы контроля.

Note. * — p — reliability of indices relative to the control group. ONSD — optic nerve diameter with sheaths, OND — optic nerve diameter without sheaths.

Достоинствами методами являются относительная быстрота, безопасность, доступность и отсутствие предварительной подготовки больного к исследованию. Предложенный нами для расчета биометрических показателей ретробульбарного отдела ЗН коэффициент ТОЗН/ТБОЗН позволяет диагностировать внутричерепную гипертензию на ранних стадиях заболевания даже при отсутствии объективных клинических критериев.

Литература/References

1. *Андрейцева М.И., Петриков С.С., Хамидова Л.Т., Солодов А.А.* Ультразвуковое исследование структур канала зрительного нерва в диагностике внутричерепной гипертензии у больных с внутричерепными кровоизлияниями. Журнал им. Н.В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. 2018; 7 (4): 349–56. [Andreytseva M.I., Petrikov S.S., Hamidova L.T., Solodov A.A. Ultrasound examination of the structures of the optic nerve channel in the diagnosis of intracranial hypertension in patients with intracranial hemorrhages. Zhurnal imeni N.V. Sklifosovskogo. Neotlozhnaya medicinskaya pomosh. 2018; 7 (4): 349–56 (in Russian)]. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2018-7-4-349-356>
2. *Петриков С.С., Андрейцева М.И., Хамидова Л.Т., Солодов А.А.* Диагностика внутричерепной гипертензии при помощи ультразвукового исследования канала зрительного нерва у пациентов с внутричерепными кровоизлияниями. Медицинская визуализация. 2018; 22 (3): 6–16. [Petrikov S.S., Andreytseva M.I., Khamidova L.T., Solodov A.A. The diagnosis of intracranial hypertension using ultrasound of the optic nerve cannal in patients with intracranial hemorrhage. Medical visualization. 2018; 22 (3): 6–16 (in Russian)]. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2018-3-6-16>
3. *Самсонова Л.Н.* Синдром доброкачественной внутричерепной гипертензии — pseudotumor cerebri syndrom. Обзор. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2007; 7 (2): 38–42. [Samsonova L.N. Pseudotumor cerebri syndrom. Review. Refractive surgery and ophthalmology. 2007; 7 (2): 38–42 (in Russian)].
4. *Ошоров А.В., Лубнин А.Ю.* Внутричерепное давление, мониторинг ВЧД. Анестезиология и реаниматология. 2010; 4: 4–10. [Oshorov A.V., Lubnin A. Yu. Intracranial pressure. intracranial pressure monitoring. Anesthesiology and intensive care. 2010; 4: 4–10 (in Russian)].
5. *Горбачев В.И., Лихолетова Н.В., Горбачев С.В.* Мониторинг внутричерепного давления: настоящее и перспективы (Сообщение 3). Политравма. 2014; 2: 77–86. [Gorbachev V.I., Likholetova N.V., Gorbachev S.V. Intracranial pressure monitoring: Present and prospects (Report 3). Polytrauma. 2014; 2: 77–86 (in Russian)].
6. *Лобзин С.В., Никифорова Л.Г.* Современные представления о неинвазивных методах измерения внутричерепного давления. Медицинский алфавит. 2021; 14: 32–5. [Lobzin S.V., Nikiforova L. G. Modern concepts of non-invasive methods for measuring intracranial pressure. Medical alphabet. 2021; 14: 32–5 (in Russian)]. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-14-32-35>
7. *Киселева Т.Н., Баева А.В., Елисеева Е.К., Макухина В.В.* Роль ультразвуковых методов в оценке биометрических характеристик зрительного нерва. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (3): 97–102. [Kiseleva T.N., Baeva A.V., Eliseeva E.K., Makukhina V.V. The role of ultrasound methods in the assessment of biometric characteristics of the optic nerve. Russian Ophthalmological Journal. 2020; 13 (3): 97–102 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-3-97-102>
8. *Гусева Ю.А.* Анатомия межоболочечных пространств внутриканальной части зрительного нерва человека. Медицинский журнал. 2005; 1 (11): 35–7. [Gyseva Yu.A. Anatomy of the intervertebral spaces of the intracanal part of the human optic nerve. Medical journal. 2005; 1 (11): 35–7 (in Russian)].
9. *Schroeder C., Katsanos A.H., Richter D., et al.* Quantification of optic nerve and sheath diameter by transorbital sonography: a systematic review and metanalysis.

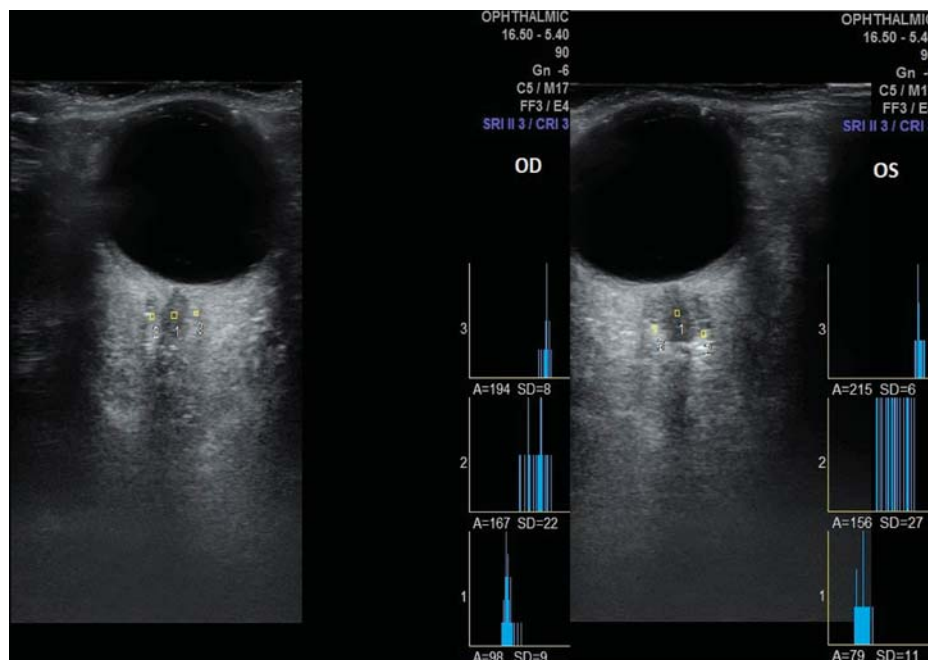


Рис. 5. Эходенситометрия ретробульбарной части ЗН у пациента с ВЧГ. Определяется неоднородность внутренней структуры оболочек нерва, вариабельность значений акустической плотности

Fig. 5. Echodensitometry of the retrobulbar ON in the patient with IH. The heterogeneity of the ON internal structure sheaths and the variability of acoustic density values are determined

Таблица 2. Средние значения показателей ТОЗН и ТБОЗН (по данным литературы)
Table 2. The mean values of ONSD and OND (literature data)

Литературные источники References	Эхографические показатели ЗН в норме, мм Ultrasound indices of the ON in norm, mm		Эхографические показатели ЗН при ВЧГ, мм Ultrasound indices of the ON in IH, mm	
	ТОЗН ONSD	ТБОЗН OND	ТОЗН ONSD	ТБОЗН OND
Н. Chen и соавт. [27]	5,1 [4,7–5,4]	3,2 [2,9–3,4]		
С. Schroeder и соавт. [29]	4,78 [2,90–3,25]	3,08 [4,63–4,94]		
А. Girisgin и соавт. [12]	4,6 ± 0,3		6,4 ± 0,7	
О. Aduayi и соавт. [30]	4,50 ± 0,22		4,80 ± 0,39	
Р. Ahmad и соавт. [31]	4,80 ± 0,26			
Н. Shokoohi и соавт. [32]	5,52	3,68		
Н. Rehman и соавт. [33]	4,4 ± 0,7		6,61 ± 0,39	
Ј. Pansell и соавт. [11]	5,0 ± 0,5	3,0 ± 0,2		
Н. Kishk и соавт. [34]	5,5 ± 0,4		6,57 ± 1,02	

Journal of Neuroimaging. 2020; 30 (2): 165–74. <https://doi.org/10.1111/jon.12691>

10. *Нероев В.В., Киселева Т.Н., Баева А.В и др.* Взаимосвязь акустических и морфометрических характеристик зрительного нерва с антропометрическими параметрами у молодых лиц в норме. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (1): 39–45. [Neroev V.V., Kiseleva T.N., Baeva A.V., et al. 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>

11. Pansell J., Bell M., Rudberg P., Friman O., Cooray C. Optic nerve sheath diameter measurement by ultrasound: Evaluation of a standardized protocol. *Journal of Neuroimaging*. 2022; 32 (1): 104–10. <https://doi.org/10.1111/jon.12936>
12. Girgisin A.S., Kalkan E., Kocak S., et al. The role of optic nerve ultrasonography in the diagnosis of elevated intracranial pressure. *Emergency. Medicine Journal*. 2007; 24: 251–4. <http://dx.doi.org/10.1136/emj.2006.040931>
13. Selhorst J.B., Gudeman S.K., Butterworth J.F. 4th, Harbison J.W., Miller J.D., Becker DP. Papilledema after acute head injury. *Neurosurgery*. 1985 Mar; 16 (3): 357–63. doi: 10.1227/00006123-198503000-00013
14. Hansen H.C., Helmke K. Validation of the optic nerve sheath response to changing cerebrospinal fluid pressure: ultrasound findings during intrathecal infusion tests. *Journal of neurosurgery*. 1997; 87 (1): 34–40. <https://doi.org/10.3171/jns.1997.87.1.0034>
15. Geeraerts T., Duranteau J., Benhamou D. Ocular sonography in patients with raised intracranial pressure: the papilloedema revisited. *Crit. Care*. 2008; 12 (3): 150. <https://doi.org/10.1186/cc6893>
16. Geeraerts T. Ultrasonography of the optic nerve sheath may be useful for detecting raised intracranial pressure after severe brain injury. *Intensive Care Med*. 2007; 17: 1704–11. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0797-6>
17. Watanabe A., Kinouchi H., Horikoshi T., Uchida M., Ishigame K. Effect of intracranial pressure on the diameter of the optic nerve sheath. *J. Neurosurg*. 2008; 17: 255–8. <https://doi.org/10.3171/JNS/2008/109/8/0255>
18. Семенов А.В., Сороковиков В.А. Неинвазивное измерение внутричерепного давления в клинической практике (обзор литературы). Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАН. 2015; 3: 100–4. [Semyonov A.V., Sorokovikov V.A. Non-invasive detection of intracranial pressure in clinical practice (review of literature). *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2015; 3: 100–4 (in Russian)].
19. Rajajee V., Fletcher J.J., Rochlen L.R., Jacobs T.L. Comparison of accuracy of optic nerve ultrasound for the detection of intracranial hypertension in the setting of acutely fluctuating vs stable intracranial pressure: posthoc analysis of data from a prospective, blinded single-center study. *Crit. Care*. 2012; 17: 79. <https://doi.org/10.1186/CC11336>
20. Siebler M. Neuro-orbital ultrasound. *Manual of Neurosonology*. 2016: 300. <https://doi.org/10.1017/cbo9781107447905.0318888888>
21. 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.jcrc.2015.10.00910101010>
22. 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>
23. Kendall C.J., Prager T. C., Cheng H., et al. Diagnostic ophthalmic ultrasound for radiologists. *Neuroimaging Clinics*. 2015; 25 (3): 327–65. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2015.05.001>
24. Нероев В.В., Киселева Т.Н., ред. Ультразвуковые исследования в офтальмологии: Руководство для врачей. 1-е издание. Москва: Издательство ИКАР; 2019. [Neroev V.V., Kiseleva T.N., eds. *Ultrasound in ophthalmology: a guide for doctors*. 1st edition. Moscow: IKAR; 2019 (in Russian)].
25. Guidance for Industry and FDA staff. Information for Manufacturers Seeking Marketing Clearance of Diagnostic Ultrasound Systems and Transducers. Silver Spring. 2008.64.
26. Остапенко Б.В., Войтенков В.В. Современные методики мониторинга внутричерепного давления. Медицина экстремальных ситуаций. 2019; 21 (4): 472–85. [Ostapenko B.V., Voitenkov V.B. Modern techniques for intracranial pressure monitoring. *Meditsina ekstremalnykh situatsiy*. 2019; 21 (4): 472–85 (in Russian)].
27. 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 neurology*. 2015; 15 (1): 106. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0361-x>
28. Romagnuolo L., Tayal V., Tomaszewski C., Saunders T., Norton H.J. Optic nerve sheath diameter does not change with patient position. *The American journal of emergency medicine*. 2005; 23 (5): 686–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2004.11.004>
29. Schroeder C., Katsanos A.H., Richter D., Tsvigoulis G., Gold R., Krogias C. Quantification of optic nerve and sheath diameter by transorbital sonography: a systematic review and metanalysis. *Journal of Neuroimaging*. 2020; 30 (2): 165–74. <https://doi.org/10.1111/jon.12691>
30. Aduayi O.S., Asaleye C.M., Adetiloye V.A., Komolafe E.O., Aduayi V.A. Optic nerve sonography: A noninvasive means of detecting raised intracranial pressure in a resource-limited setting. *J. Neurosci Rural Pract*. 2015; 6: 563–7. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.165347>
31. Ahmad R., Begum A., Umbreen S., et al. Noninvasive ultrasound assessment of the normal optic nerve sheath diameter in healthy adults: an Islamabad-based Pakistani population study. *Journal of Ophthalmology and Research*. 2020; 3 (4): 86–95. <https://doi.org/10.26502/fjor.2644-00240027>
32. Shokoohi H., Pyle M., Kuhl E., et al. Optic nerve sheath diameter measured by point-of-care ultrasound and MRI. *Journal of Neuroimaging*. 2020; 30 (6): 793–9. <https://doi.org/10.1111/jon.12764>
33. Rehman N., Khan M.S., Nafees M., Rehman A.U., Habib A. Optic nerve sheath diameter on sonography in idiopathic intracranial hypertension versus normal. *J. Coll. Physicians Surg. Pak*. 2016 Sep; 26 (9): 758–60. PMID: 27671180
34. Kishk N.A., Ebraheim A.M., Ashour A.S., Badr N.M., Eshra M.A. Optic nerve sonographic examination to predict raised intracranial pressure in idiopathic intracranial hypertension: the cut-off points. *The neuroradiology journal*. 2018; 31 (5): 490–5. <https://doi.org/10.1177/1971400918789385>
35. Dubourg J., Javouhey E., Geeraerts T., Messerer M., Kassai B. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine*. 2011; 37 (7): 1059–68. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2224-2>
36. Kimberly H.H., Shah S., Marill K., Noble V. Correlation of optic nerve sheath diameter with direct measurement of intracranial pressure. *Academic Emergency Medicine*. 2008; 15 (2): 201–4. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2007.00031.x>

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; К.В. Луговкина — проведение исследований, анализ результатов.

Authors' contribution: V.V. Neroev — project administration; T.N. Kiseleva — science editing, data analysis; 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; K.V. Lugovkina — patients examination, data analysis.

Поступила: 17.04.2022. Переработана: 15.05.2022. Принята к печати: 16.05.2022
Originally received: 17.04.2022. Final revision: 15.05.2022. Accepted: 16.05.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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. Де-легатская, 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

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

Алена Витальевна Баева — аспирант кафедры глазных болезней²

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

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

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

Alena V. Baeva — PhD student, chair of ophthalmology²

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

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

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-58-65>



Клинические особенности увеита при болезни Бехчета у пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций

В.В. Нероев^{1, 2}, Е.С. Сорожкина¹ ✉, Г.И. Кричевская¹, Н.В. Балацкая¹, Г.А. Давыдова¹, Т.А. Лисицына³

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

² ФПДО ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

³ ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Каширское шоссе, д. 34 а, Москва, 115522, Россия

Цель работы — изучить возможное влияние реактивации вирусов герпеса человека (ВГЧ): вирусов простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1), 2-го типа (ВПГ-2), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) на клиническое течение увеитов при болезни Бехчета (ББ). **Материал и методы.** Сыворотки крови 106 пациентов (средний возраст — 39 лет) с ББ и увеитами исследованы на наличие антител — серологических маркеров хронических ВГЧ-инфекций (ХВГЧИ) и их реактивации. **Результаты.** У 65 пациентов — 25 случаев активного увеита (УА), 40 человек — с ремиссией увеита (УР), выявлена реактивация ВГЧ (преимущественно ВПГ-1, реже ВПГ-2, и только у единичных пациентов ЦМВ и ВЭБ), у 41 пациента на момент обследования была ВГЧИ (17 с УА, у 24 — с УР). Обнаружена зависимость некоторых клинических симптомов увеитов от активности ХВГЧИ. Клинические признаки УА (степень клеточной инфильтрации стекловидного тела) либо ряд тяжелых необратимых изменений (социальная слепота и слабовидение) достоверно чаще ($p < 0,05$) выявлялись на фоне реактивации ВГЧ, чем при ХВГЧИ. Полученные данные позволяют с определенной осторожностью рассматривать продолжающуюся после наступления клинической ремиссии увеита субклиническую реактивацию ВГЧ как важный фактор возникновения постувеальных осложнений, манифестирующих в основном в период ремиссии. Это касается эпиретинального фиброза, выраженной атрофии зрительного нерва, распространенности васкулитов (окклюзии артерий и вен). **Заключение.** Период ремиссии у пациентов с субклинической активностью герпес-вирусов протекает менее благоприятно, чем у больных без серологических маркеров реактивации ВГЧ. Сохраняющаяся после купирования активности увеита реактивация ВГЧ может способствовать внезапным обострениям увеита.

Ключевые слова: увеит при болезни Бехчета; вирусы герпеса человека; реактивация вируса герпеса человека; постувеальные осложнения

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Сорожкина Е.С., Кричевская Г.И., Балацкая Н.В., Давыдова Г.А., Лисицына Т.А.

Клинические особенности увеита при болезни Бехчета у пациентов с реактивацией герпес-вирусных инфекций.

Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 58-65. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-58-65>

Clinical features of Behcet's uveitis in patients with herpesvirus reactivation

Vladimir V. Neroev^{1, 2}, Ekaterina S. Sorozhkina¹ ✉, Galina I. Krichevskaya¹, Natalia V. Balatskaya¹, Galina A. Davydova¹, Tatyana A. Lisitsyna³

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

² Moscow Evdokimov State Medical Stomatological University, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

³ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 34a, Kashirskoe Hgwy, Moscow, 115522, Russia
skai6@mail.ru

Purpose. To study the possible impact of human herpes viruses (HHV) reactivation: herpes simplex virus type 1 (HSV 1), type 2 (HSV 2), cytomegalovirus (CMV) and Epstein — Barr virus (EBV) on the clinical course of uveitis in Behcet's disease (BD). **Material and methods.** Serum samples of 106 BD patients (ave. age 39) with uveitis were examined for the presence of antibodies — serological markers of chronic HHV infection and reactivation. **Results.** In 65 patients (25 with active uveitis (UA), 40 with uveitis remission (UR)), HHV reactivation was detected (mainly HSV 1, less often HSV 2, CMV and EBV — in individual cases), 41 patients had chronic HHV (17 with UA, 24 with UR). Certain clinical symptoms of uveitis were found to depend on HHV activity. Clinical signs of active uveitis (cells in the vitreous body), as well as severe irreversible changes (social blindness and low vision) were significantly more frequently detected in cases of HHV reactivation ($p < 0.05$) than in chronic HHV. The data obtained allow us to suggest, with some caution, that a subclinical HHV reactivation which stays after the onset of clinical uveitis remission, is an important factor of postuveal complications that are mainly manifested during remission. These complications include epiretinal fibrosis, pronounced optic nerve atrophy, and vasculitis (arterial and venous occlusion). **Conclusion.** The remission period in patients with subclinical herpesvirus activity is less favorable than in patients without serological markers of HHV reactivation. HHV reactivation that persists after uveitis activity is stopped can contribute to sudden exacerbations of uveitis.

Keywords: Behcet's uveitis; human herpes viruses (HHV); HHV reactivation; postuveal complications

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Neroev V.V., Sorozhkina E.S., Krichevskaya G.I., Balatskaya N.V., Davydova G.A., Lisitsyna T.A. Clinical features of Behcet's uveitis in patients with herpesvirus reactivation. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 58-65 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-58-65>

Болезнь Бехчета (ББ) — тяжелое мультиорганное заболевание аутовоспалительного характера с частым вовлечением глаз [1]. Этиология ББ не известна, патогенез многоэтапный, сложный и во многом неясный. Среди факторов, способствующих возникновению ББ, рассматривают генетическую предрасположенность, влияние окружающей среды, некоторые инфекционные возбудители, в частности вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) [2]. Одна из лучших экспериментальных моделей ББ получена при введении ВПГ в мочку уха мыши, однако до настоящего времени оценка роли ВПГ-1 в развитии ББ не однозначна [3–5].

В настоящее время большинство исследователей отводят инфекциям роль триггерного фактора, активизирующего врожденное звено иммунитета и запускающего каскад аутовоспалительных реакций. Предполагается также роль перекрестно реагирующих антигенов инфекционных возбудителей, в частности белков теплового шока, с антигенами различных клеток человека [4].

Ранее мы обнаружили, что реактивация латентных вирусов герпеса человека (ВГЧ), преимущественно ВПГ-1 и реже ВПГ 2-го типа (ВПГ-2), влияет на продукцию про- и противовоспалительных цитокинов у пациентов с ББ и увеитом [6]. Представляло интерес сопоставить клинические особенности увеитов у пациентов с ББ в зависимости от наличия или отсутствия реактивации ВГЧ.

ЦЕЛЬ работы — изучить возможные взаимосвязи реактивации вирусов герпеса человека: ВПГ-1, ВПГ-2, цито-

мегаловируса (ЦМВ) и вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) — с особенностями клинической симптоматики увеитов при ББ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 106 пациентов с ББ (средний возраст — 39 лет), в том числе 59 мужчин и 47 женщин. Диагноз ББ поставлен в соответствии с Международными критериями (2014 г.) [7]. Офтальмологическое обследование включало стандартные методы: рефрактометрию, визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию с линзами 60D и 100D, оптическую когерентную томографию (ОКТ).

Для выявления инфицированности пациентов и определения стадии герпес-вирусных инфекций сыворотку крови исследовали в иммуноферментном анализе (ИФА) на наличие антител — маркеров первичной, хронической и реактивации хронической ВГЧ-инфекции. Определяли IgM-, IgG-антитела к разным вирусным антигенам. Постановку осуществляли на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» с наборами реагентов «ВектоВПГ-IgM» (IgM-антитела к ВПГ-1, ВПГ-2), «ВектоВПГ-1,2-IgG» (IgG-антитела к ВПГ-1, ВПГ-2), «ВектоЦМВ-IgM» (IgM-антитела к ЦМВ), «ВектоЦМВ-IgG» (IgG-антитела к ЦМВ), «ВектоВЭБ-NA-IgG» (IgG-антитела к ядерному антигену ВЭБ), «ВектоВЭБ-EA-IgG» (IgG-антитела к ранним антигенам ВЭБ), «ВектоВЭБ-VCA-IgM» (IgM-антитела к капсидному антигену ВЭБ) (АО «Вектор-Бест», Кольцово, Россия), «БиоСет-актив-ВПГ» (IgG-антитела к предданным

белкам ВПГ-1 и ВПГ-2), «БиоСет-актив-ЦМВ» (IgG-антитела к основному предраннему белку ЦМВ в активной стадии инфекции) (АО БТК «Биосервис», Москва, Россия).

IgM-антитела к поздним структурным антигенам ВПГ-1, ВПГ-2, ЦМВ и ВЭБ рассматривали как серологические маркеры первичного инфицирования, IgG-антитела — как маркеры хронической инфекции, IgG-антитела к предранним неструктурным антигенам ВПГ и ЦМВ, а также раннему (ЕА) антигену ВЭБ — как маркеры реактивации хронической инфекции.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы StatTech v. 2.8.5 (разработчик — ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Достоверность результатов оценивали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 85 (80,2 %) из 106 обследованных пациентов был двусторонний увеит, у 21 (19,8 %) — односторонний. По локализации внутриглазного воспаления, согласно Анатомической классификации увеитов (SUN, 2005) [8], преобладали панувеиты — 72 (68,4 %), задние увеиты диагностированы у трети обследованных — 32 (30,2 %), изолированные передние — всего у 2 (1,4 %) человек.

Все 106 пациентов были серопозитивны к ВПГ, ВЭБ, ЦМВ. По характеру течения увеита выделены 2 группы:

1-я группа — с активными увеитами (УА), 2-я группа — с увеитами в стадии ремиссии (УР). Хронически инфицирован ВГЧ был на момент обследования 41 (38,7 %) пациент, из них у 17 был УА, у 24 — УР. Серологические маркеры реактивации ВГЧ (преимущественно ВПГ-1, реже ВПГ-2, и только у единичных пациентов ЦМВ) выявлены у 65 (61,3 %) пациентов: 25 с УА и 40 с УР. По результатам серологического обследования в группах пациентов с УА (1-я группа) и пациентов с УР (2-я группа) выделили две подгруппы: 1а, 2а — реактивация ВГЧ; 1б, 2б — без реактивации.

Полученные нами ранее данные показали, что реактивация вирусов герпеса, в основном ВПГ-1 и ВПГ-2, влияет на продукцию провоспалительных и ангиогенных хемокинов у пациентов с ББ и увеитами как при активном внутриглазном воспалении, так и при его ремиссии. В настоящей работе мы проанализировали влияние реактивации ВГЧ на разные клинические проявления со стороны переднего и заднего отделов глаза при УА и УР.

Передний отрезок глаза. Изолированный передний увеит (активный) диагностирован только у двух пациентов, хотя изменения со стороны переднего отрезка глаза, за исключением катаракты, встречались у 4—30 % пациентов. Катаракта диагностирована у 75—80 % обследованных больных. Сравнение клинической симптоматики УА у пациентов с наличием и отсутствием реактивации ВГЧ-инфекций не выявило достоверных отличий ($p > 0,05$) частоты выявления, интенсивности и характера воспалительных изменений со стороны переднего отрезка глаза (преципитаты на роговице, отек и атрофия радужки, синехии, наличие в передней камере клеток, экссудата, гипопиона, осложненной катаракты). Ремиссия увеита сопровождалась значимым снижением частоты выявления клинических симптомов воспаления (табл. 1).

Таблица 1. Клиническая картина переднего увеита при ББ в зависимости от реактивации ВГЧ

Table 1. Clinical picture of Behcet's anterior uveitis (AU) depending on HHV reactivation

Клинические симптомы Clinical signs	Группа с ББ в зависимости от реактивации ВГЧ Behcet's uveitis (BU) groups depending in HHV reactivation						
	УА AU n = 84			p value	УР UR n = 107		
	1а УА-р 1а AU-r n = 46	p value	1б УА-б/р 1б AU-w/r n = 38		2а УР-р 2а UR-r n = 67	p value	2б УР-б/р 2б UR-w/r n = 40
Инъекция конъюнктивы Conjunctival injection	4 ¹	1-2 > 0,05	4 ²	1-3 = 0,014 3-4 > 0,05	0 ³		0 ⁴
Негранулематозное воспаление Non-granulomatous inflammation	15 ⁵	5-6 > 0,05	9 ⁶	5-7 < 0,001 6-8 > 0,05	5 ⁷		0 ⁸
Свежие преципитаты Precipitates	8 ⁹	9-10 > 0,05	5 ¹⁰	9-11 = 0,002 10-12 = 0,002	0 ¹¹	11-12 > 0,05	0 ¹²
Клеточная реакция передней камеры Anterior chamber reaction	9 ¹³	13-14 > 0,05	3 ¹⁴	13-15 < 0,001 14-16 > 0,05	0 ¹⁵		0 ¹⁶
Экссудат в передней камере Anterior chamber exudate	0 ¹⁷	17-18 > 0,05	2 ¹⁸	18-20 > 0,05	0 ¹⁹		0 ²⁰
Гипопион Hypopyon	2 ²¹	21-22 > 0,05	3 ²²	21-23 > 0,05 22-24 > 0,05	0 ²³		0 ²⁴
Отек радужки Iris swelling	0 ²⁵	25-26 > 0,05	3 ²⁶	26-28 > 0,05	0 ²⁷		0 ²⁸
Атрофия радужки Iris atrophy	2 ²⁹	25-26 > 0,05	2 ³⁰	29-31 > 0,05 30-32 > 0,05	2 ³¹		0 ³²
Синехии Synechiae	4 ³³	33-34 > 0,05	7 ³⁴	33-35 > 0,05 34-36 = 0,07	4 ³⁵		0 ³⁶
Катаракта Cataract	37 ³⁷	37-38 > 0,05	27 ³⁸	37-39 > 0,05 38-40 > 0,05	49 ³⁹	39-40 > 0,05	32 ⁴⁰

Примечание. n — количество глаз, p — реактивация ВГЧ, б/р — без реактивации ВГЧ, 1-2 p = 0,014; 5-7 p < 0,001; 9-11 p = 0,002; 10-12 p = 0,002; 13-15 p = 0,002; 34-36 p = 0,002.

Note. n — number of eyes, UR — uveitis remission, r — HHV reactivation, w/r — without HHV reactivation, 1-2 p = 0,014; 5-7 p < 0,001; 9-11 p = 0,002; 10-12 p = 0,002; 13-15 p = 0,002; 34-36 p = 0,002.

Стекловидное тело (СТ) (vitreum). Деструкция СТ отмечена у 100 % пациентов, клетки в СТ — у 68,1 % больных с активным увеитом и у 5 % — с увеитом в ремиссии, снежные комки — у 22 % пациентов только с активным увеитом.

Интенсивность клеточной реакции оценивали как слабую (1+), умеренную (2+ и 3+), выраженную (4+). Слабая клеточная реакция выявлена преимущественно в глазах с УА у пациентов, хронически инфицированных ВГЧ, а умеренная и выраженная клеточная реакция (2+, 3+, 4+) в СТ наблюдалась достоверно чаще при УА, протекающих на фоне реактивации ВГЧ (группа 1а), чем при УА у пациентов без серологических маркеров реактивации ВГЧ (1б) ($p = 0,006$) (табл. 2).

В целом при УР активные клетки в СТ в связи с купированием воспаления встречались достоверно реже ($p < 0,05$), чем при УА в обеих подгруппах (2а, 2б vs 1а, 1б). Наличие в 5 глазах у пациентов с клинической ремиссией единичных активных клеток могло быть вызвано остаточными субклиническими воспалительными явлениями. По-видимому, реактивация ВГЧ усиливала интенсивность клеточной реакции в СТ в период активного увеита и не влияла на УР.

Задний увеит. Выраженность частичной атрофии зрительного нерва (ЧАЗН) оценивали в баллах от 1 до 4. Признаки ЧАЗН диагностированы в 18 (40,9 %) из 44 глаз с активным увеитом и в 39 (58,2 %) из 67 — с ремиссией увеита ($p > 0,05$). Однако ЧАЗН разной степени достоверно чаще обнаруживается у пациентов с увеитами (активными и в стадии ремиссии) на фоне реактивации ВГЧ (18 + 39 = 57 глаз)

по сравнению с больными без реактивации герпес-вирусов (8 + 18 = 26 глаз) ($p = 0,002$). Важно отметить, что выраженная атрофия зрительного нерва существенно чаще встречается в период ремиссии увеита (группа 2а) (17 из 39 глаз), чем при активных увеитах (группа 1а) (2 из 18 глаз) ($p = 0,016$), что можно связать с более длительными сроками заболевания глаз у пациентов с ремиссией внутриглазного воспаления по сравнению с УА (табл. 3).

Макулярная зона. Отек макулярной зоны. Реактивация ВГЧ не влияла в целом на частоту выявления макулярного отека разной интенсивности как при УА, так и при УР ($p > 0,05$). Не обнаружено также связи между наличием (6 из 22) или отсутствием (6 из 13) серологических маркеров реактивации ВГЧ и развитием интенсивного (2,3 балла) кистовидного отека макулы ($p > 0,05$) (табл. 4).

У пациентов с реактивацией ВГЧ в период ремиссии увеита существенно снижалась частота развития макулярного отека как одного из маркеров воспаления ($p < 0,001$) (табл. 4).

Эпиретинальный фиброз. Достоверных различий в частоте развития эпиретинального фиброза в группе УА с реактивацией и без не обнаружено ($p > 0,05$). Но есть существенная разница в частоте выявления эпиретинального фиброза при УР у пациентов с реактивацией ВГЧ и без ($p = 0,041$). Можно предположить, что на развитие эпиретинального фиброза при ремиссии увеита существенно влияет продолжительность заболевания, сочетающаяся с длительной реактивацией ВГЧ: средняя продолжительность ББ (медиана) в группе с УР составила 14 лет и была в 2 раза больше, чем при УА (7 лет).

Таблица 2. Воспалительные изменения в стекловидном теле при увеитах и ББ в зависимости от реактивации ВГЧ
Table 2. Inflammatory signs in the vitreous body of uveitic patients with BD depending on HHV reactivation

Клинические симптомы Clinical signs	Категории Categories	Группа с ББ в зависимости от реактивации ВГЧ, (%) Behcet's uveitis (BU) groups depending in HHV reactivation, (%)			
		УА UA n = 82		УР UR n = 107	
		1а реактивация ВГЧ 1a HHV reactivation n = 44	1б без реактивации ВГЧ 1b without HHV reactivation n = 38	2а реактивация ВГЧ 2a HHV reactivation n = 67	2б без реактивации ВГЧ 2b without HHV reactivation n = 40
Деструкция Destruction	Всего Total	44/44 (100)	38/38 (100)	65/67 (97)	40/40 (100)
	Слабая (1+) Minimal (1+)	32 (72,7)	31 (81,6)	52 (77,6)	32 (80)
	Умеренная и выраженная (2+, 3+, 4+) Mild, moderate and severe (2+, 3+, 4+)	12 (27,3)	7 (18,4)	13 (19,4)	8 (20)
Клеточная реакция Cells	Всего Total	31 (70,5)	25 (65,8)	3 (4,5)	2 (5)
	Слабая (1+) Minimal (1+)	11 (25)	19 (50)	2 (3)	2 (5)
	Умеренная и выраженная (2+, 3+, 4+) Mild, moderate and severe (2+, 3+, 4+)	20 (45,5) ¹	6 (15,8) ¹	1 (1,5)	0
Снежные комки, наносы Snowballs, snow flakes	Наличие Presence	10 (22,7)	8 (21,1)	0	0

Примечание. n — количество глаз, ¹ $p = 0,006$.

Note. n — number of eyes, ¹ $p = 0.006$.

Таблица 3. Выраженность частичной атрофии зрительного нерва при ББ с увеитами в зависимости от наличия или отсутствия реактивации ВГЧ

Table 3. Severity of optic disc atrophy in uveitic patients with BD depending on HHV reactivation

Атрофия зрительного нерва Optic disc atrophy	Группы с ББ в зависимости от реактивации ВГЧ Behcet's uveitis (BU) groups depending in HHV reactivation						
	УА-р (1a) AU-r (1a) n = 44	УА vs УР p value AU vs UR p value	УР-р (2a) UR-r (2a) n = 67	1a + 2a vs 1b + 2b* 1a + 2a vs 1b + 2b*	УА-б/р (1b) UR-w/r (1b) n = 36	УА vs УР p value UA vs UR p value	УР-б/р (2b) UR-w/r (2b) n = 40
Отсутствие Absence	26 (59,1)		28 (41,8)		28 (77,8)	p > 0,05	22 (55)
1 балл 1 point	16 (36,4)		22 (32,8)		6 (16,7)	p > 0,05	13 (32,5)
2–4 балла 2–3 points	2 (4,5)	p = 0,016	17 (25,4)		2 (5,5)	p > 0,05	5 (12,5)
Всего (1–4 балла)* Total (1–4 points)*	18 (40,9)		39 (58,2)	p = 0,02	8 (22,2)		18 (45)

Примечание. n — количество глаз, р — реактивация ВГЧ, б/р — без реактивации ВГЧ; * — в целом при увеитах (активных и в ремиссии) у пациентов с реактивацией ВГЧ атрофия ДЗН развивается существенно чаще, чем у пациентов без реактивации герпес-вирусов (p = 0,02).
Note. n — number of eyes, UR — uveitis remission, r — HHV reactivation, w/r — without HHV reactivation; * — in general, optic disc atrophy developed significantly more often in uveitic patients (active and in remission) with HHV reactivation than without it (p = 0.002).

Таблица 4. Изменения в макулярной зоне при ББ с увеитами в зависимости от активности герпес-вирусов

Table 4. Macular changes in uveitic patients with BD depending on HHV reactivation

Симптом Symptom	Интенсивность Intensity	Группы БУ в зависимости от реактивации ВГЧ Behcet's uveitis (BU) groups depending in HHV reactivation			
		УА UA n = 82		УР UR n = 107	
		УА-р AU-r n = 46	УА-б/р AU-w/r n = 36	УР-р UR-r n = 67	УР-б/р UR-w/r n = 40
Макулярный отек Macular edema	Всего Total	22*□	13*	3□	1
	Диффузный + кистовидный 1 балл Diffuse + cystic 1 point	16	7	3	1
	Кистовидный 2 + 3 балла Cystic 2+3 points	6•	6•	0	0
Эпиретинальный фиброз Epiretinal fibrosis		11 ¹	8 ¹	13 ²	2 ²
Тракционный синдром Traction		2	3	2	2
Атрофические изменения МЗ по ОКТ Atrophic changes in macula (OCT)	Всего Total	6 ^{3,4}	1 ³	20 ⁴	8
	1DD	3 ³	1 ³	11	6
	2DD	3	0	3	2
	3DD	0	0	4	0
	4DD	0	0	2	0

Примечание. n — количество глаз, р — реактивация ВГЧ, б/р — без реактивации ВГЧ; * p > 0,05; • p > 0,05; □ p < 0,001; ¹ p > 0,05; ² p = 0,041; ³ p = 0,057; ⁴ p = 0,038.

Note. n — number of eyes, UR — uveitis remission, r — HHV reactivation, w/r — without HHV reactivation; * p > 0.05; • p > 0.05; □ p < 0.001; ¹ p > 0.05; ² p = 0.041; ³ p = 0.057; ⁴ p = 0.038.

Атрофические изменения макулы достоверно чаще (p = 0,038) отмечены в подгруппе больных с УР и реактивацией ВГЧ (2a) по сравнению с аналогичной подгруппой пациентов с УА (1a), что позволяет предположить важную роль длительной субклинической реактивации ВГЧ в патогенезе атрофических изменений в макулярной зоне (см. табл. 4).

У пациентов с ББ и активными увеитами, протекающими на фоне реактивации ВГЧ, достоверно чаще, чем у пациентов с УА без реактивации ВГЧ (p = 0,011), развивается слепота (vis ≤ 0,04). Эта тенденция отмечена и у больных с УР (p > 0,05) (табл. 5).

Васкулиты сетчатки. Анализ возможного влияния реактивации ВГЧ на сосуды заднего отрезка глаза представлен в таблице 6.

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма — Бонферрони на множественность сравнения (StatTech v. 2.8.5).

Полосы сопровождения и муфты артерий и вен достоверно чаще встречаются при активном увеите, чем при ремиссии, как при реактивации ВГЧ, так и без (p < 0,001).

Таблица 5. Острота зрения пациентов с ББ и увеитами в зависимости от реактивации ВГЧ

Table 5. Visual acuity of uveitic patients with BD depending on HHV reactivation

Острота зрения (с коррекцией) Visual acuity (corrected)	Группы инвалидности по зрению Visual impairment groups	Клиническая группа в зависимости от реактивации ВГЧ Clinical group depending on HHV reactivation			
		УА-р UA-r n = 46	УА-б/р UA-w/r n = 38	УР-р UR-r n = 67	УР-б/р UR-w/r n = 40
≤ 0,04	1 — слепота 1 — blindness	14 ¹	3 ²	12 ³	4 ⁴
0,05–0,10	2	3	0	0	0
> 0,1–0,3	3	5	8	8	2
0,4–0,5		2	7	6	6
0,6 и >		22	20	41	28

Примечание. n — количество глаз, р — реактивация ВГЧ, б/р — без реактивации ВГЧ; ¹⁻² p = 0,011; ³⁻⁴ p > 0,05.

Note. n — number of eyes, UR — uveitis remission, r — HHV reactivation, w/r — without HHV reactivation; ¹⁻² p = 0.011; ³⁻⁴ p > 0.05.

Таблица 6. Клинические симптомы васкулитов заднего отрезка глаза при ББ в зависимости от активности увеита и реактивации ВГЧ

Table 6. Clinical signs of posterior segment vasculitis in uveitic eyes with BD depending on HHV reactivation

Показатель Sign	Категории Categories	Группа с ББ в зависимости от реактивации ВГЧ, (%) Behhet's uveitis (BU) groups depending in HHV reactivation, (%)				p value
		УА AU n = 82		УР UR n = 107		
		УА-р UA-r n = 45	УА-6/р UR-w/r n = 36	УР-р UR-r n = 67	УР-6/р UR-w/r n = 40	
Состояние артерий Condition of arteries	Норма Normal	4 (8,9)	6 (16,7)	26 (38,8)	23 (57,5)	$^{1-2}p_{\text{УА-р-УР-р}} < 0,001$
	Слабая извитость Low curvature	2 (4,4)	2 (5,6)	8 (11,9)	0 (0)	
	Патология Pathology	39 (86,7) ¹	28 (77,8)	33 (49,3) ²	17 (42,5)	
Полосы сопровождения артерий, муфты Arterial sheathing	Отсутствие Absence	14 (31,1)	11 (30,6)	50 (74,6)	32 (80)	$^{3-4}p_{\text{УА-р-УР-р}} < 0,001$ $^{5-6}p_{\text{УА-6/р-УР-6/р}} < 0,001$ $^{3-5}p_{\text{УА-р-УА-6/р}} > 0,05$
	Наличие Presence	31 (68,9) ³	25 (69,4) ⁵	17 (25,4) ⁴	8 (20) ⁶	
Окклюзия артерий Arterial occlusion	Отсутствие Absence	25 (55,6)	25 (69,4)	43 (64,2)	27 (67,5)	$p_{\text{УА-р-УР-р}} = 0,027$ $p_{\text{УР-р-УР-6/р}} = 0,047$
	1 сектор 1 quadrant	16 (35,6)	11 (30,6)	9 (13,4)	13 (32,5)	
	2 сектора 2 quadrants	4 (8,9)	0 (0)	3 (4,5)	0 (0)	
	3 сектора 3 quadrants	0 (0)	0 (0)	4 (6)	0 (0)	
	4 сектора 4 quadrants	0 (0)	0 (0)	8 (11,9)	0 (0)	
Состояние вен Condition of veins Картина как при артериях	Норма Normal	3 (6,7)	6 (16,7)	34 (50,7)	23 (57,5)	$< 0,001^*$ $^{7-9}p_{\text{УА-р-УР-р}} < 0,001$ $^{8-10}p_{\text{УА-6/р-УР-р}} = 0,003$
	Слабая извитость Low curvature	2 (4,4)	2 (5,6)	6 (9)	0 (0)	
	Патология Pathology	40 (88,9) ⁷	28 (77,8) ⁸	27 (40,3) ⁹	17 (42,5) ¹⁰	
Полосы сопровождения вен, муфты Vein sheathing	Отсутствие Absence	13 (28,9)	11 (30,6)	58 (86,6)	34 (85)	$< 0,001^*$ $p_{\text{УА-р-УР-р}} < 0,001$ $p_{\text{УА-6/р-УР-6/р}} < 0,001$
	Наличие Presence	32 (71,1)	25 (69,4)	9 (13,4)	6 (15)	
Окклюзия вен Vein occlusion	Отсутствие Absence	26 (57,8)	25 (69,4)	43 (64,2)	27 (67,5)	$0,001^*$ $p_{\text{УА-р-УР-р}} = 0,027$ $p_{\text{УА-6/р-УР-р}} = 0,079$ $p_{\text{УР-р-УР-6/р}} = 0,047$
	1 сектор 1 quadrant	17 (37,8)	11 (30,6)	9 (13,4)	13 (32,5)	
	2 сектора 2 quadrants	2 (4,4)	0 (0)	3 (4,5)	0 (0)	
	3 сектора 3 quadrants	0 (0)	0 (0)	5 (7,7)	0 (0)	
	4 сектора 4 quadrants	0 (0)	0 (0)	7 (10,4)	0 (0)	
Мягкий экссудат Cotton wool spots	Отсутствие Absence	40 (89,1)	34 (94,4)	67 (100)	40 (100)	$0,033^*$
	1 сектор 1 quadrant	3 (6,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
	2 сектора 2 quadrants	0 (0)	1 (2,8)	0 (0)	0 (0)	
	3 сектора и > 3 quadrans and >	2 (4,3)	1 (2,8)	0 (0)	0 (0)	
Геморрагическая активность Hemorrhagic activity	Отсутствие Absence	34 (75,6)	32 (88,9)	67 (100)	40 (100)	$< 0,001^*$ $p_{\text{УА-р-УР-р}} < 0,001$
	Наличие Presence	11 (24,4)	4 (11,1)	0 (0)	0 (0)	

Примечание. n — количество глаз, р — реактивация ВГЧ, б/р — без реактивации ВГЧ, * — различие достоверно.

Note. n — number of eyes, UR — uveitis remission, r — HHV reactivation, w/r — without HHV reactivation, * — the difference is significant.

Существенных различий в частоте этого признака при УА и при УР в зависимости от наличия или отсутствия реактивации ВГЧ не обнаружено (см. табл. 6).

Мягкий экссудат при УА встречается редко, как при реактивации ВГЧ, так и без ($p > 0,05$), и не встречается при УР (см. табл. 6).

Окклюзии артерий и вен. Площадь глазного дна с наличием окклюзий сосудов (артерий и/или вен) достоверно увеличена у пациентов с УР и реактивацией ВГЧ по сравнению с УА и реактивацией ВГЧ ($p = 0,005$). По-видимому, сохраняющаяся после наступления клинической ремиссии реактивация ВГЧ, способствует дальнейшей окклюзии сосудов. У больных без реактивации ВГЧ такой закономерности не отмечено ($p > 0,05$) (см. табл. 6).

Геморрагическая активность. Геморрагии встречались только в группе с УА, реактивация ВГЧ не влияла существенно на частоту их возникновения ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Значение инфекционных факторов в этиопатогенезе ББ обсуждается давно, и первым, кто высказал предположение о важной роли вируса простого герпеса, был турецкий дерматолог Хулуси Бехчет. Гипотеза о значении вирусов герпеса в развитии ББ имеет как своих сторонников, так и противников, в первую очередь потому, что эффективность противогерпетической терапии в эксперименте, не говоря уже о клинических случаях, не доказана [9]. Частично это объясняется многообразием форм ББ, что в настоящее время позволило многим исследователям рассматривать ББ не как одну нозологическую форму, а как разные синдромы, объединенные рядом сходных черт [10].

Обследовав 106 пациентов с ББ и увеитами, мы обнаружили зависимость некоторых клинических симптомов увеитов от активности герпес-вирусных инфекций. Клинические признаки УА (степень клеточной инфильтрации СТ) либо низкий функциональный исход достоверно чаще выявлялись у пациентов с УА на фоне реактивации ВГЧ, чем при УА без маркеров реактивации ВГЧ.

Наши данные позволяют с определенной осторожностью заключить, что продолжающаяся у ряда пациентов субклиническая реактивация ВГЧ после купирования симптомов внутриглазного воспаления оказывает большое влияние на развитие постувеальных осложнений, манифестирующих в основном в период ремиссии. Это касается эпиретинального фиброза, выраженной ЧАЗН, распространенности васкулитов (окклюзии артерий и вен).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные клинко-серологические закономерности коррелируют с полученными нами ранее данными о

продукции провоспалительных и ангиогенных цитокинов и хемокинов у пациентов с ББ и увеитами, не только в период внутриглазного воспаления, но и после наступления клинической ремиссии. Клинические, серологические и иммунологические данные позволяют предположить наличие длительно текущего воспаления у пациентов с клинической ремиссией увеита, поддерживаемого пролонгированной реактивацией вирусов герпеса, что может приводить к внезапным обострениям увеита и тяжелым функциональным исходам. Полученные результаты обосновывают необходимость разработки новых подходов к профилактике реактивации герпес-вирусов, особенно ВПГ-1 и ВПГ-2, как одного из триггерных факторов клинического рецидива увеита при ББ.

Литература/References

1. Алекберова З.С., Голоева Р.Г., Гусева И.А. Демографические аспекты болезни Бехчета. *PMЖ*. 2010; 18 (11): 740–3. [Alekberova Z.S., Goloeva R.G., Guseva I.A. Demographic aspects of Behcet's disease. *RMJ*. 2010; 18 (11): 740–3 (in Russian)].
2. Van der Houwen T.B., van Hagen P.M., van Laar J.A.M. Immunopathogenesis of Behcet's disease and treatment modalities. *Semin. Arthritis Rheum*. 2022; 52: 151956. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151956
3. Sohn S., Lee E.S., Bang D., Lee S. Behcet's disease-like symptoms induced by the herpes simplex virus in ICR mice. *Eur. J. Dermatol*. 1998; 8 (1): 21–3.
4. Greco A., De Virgilio A., Ralli M., Ciofalo A., et al. Behcet's disease: New insights into pathophysiology, clinical features and treatment options. *Autoimmunity Reviews*. 2018; 17 (6): 567–75. doi:10.1016/j.autrev.2017.12.006
5. Islam S.M.S., Sohn S. HSV-Induced systemic inflammation as an animal model for Behcet's disease and therapeutic applications. *Viruses*. 2018; 10 (9): 511. doi: 10.3390/v10090511
6. Кричевская Г.И., Сорожкина Е.С., Балацкая Н.В. и др. Влияние реактивации вирусов герпеса человека на системную продукцию цитокинов у пациентов с болезнью Бехчета и увеитами. *Медицинская иммунология*. 2021; 23 (4): 767–74. [Krichevskaya G.I., Sorozhkina E.S., Balatskaya N.V., et al. Effect of human herpes virus reactivation on systemic cytokine production in patients with Behcet's disease and uveitis. *Medical immunology*. 2021; 23 (4): 767–74 (in Russian)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-EOH-2286>
7. International Team for the Revision of the International Criteria for Behcet's Disease (ITR-ICBD). The International Criteria for Behcet's Disease (ICBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2014; 28 (3): 338–47. doi:10.1111/jdv.12107 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23441863/>
8. Jabs D.A., Nussenblatt R.B., Rosenbaum J.T. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am. J. Ophthalmol*. 2005; 140 (3): 509–16. doi:10.1016/j.ajo.2005.03.057
9. Kim D.Y., Cho S., Choi M.J., et al. Immunopathogenic role of herpes simplex virus in Behcet's disease. *Genet. Res Int*. 2013; 638273. doi: 10.1155/2013/638273
10. Hou C.C., Luo D., Bao H.F., et al. Clinical heterogeneity of ocular Behcet's syndrome versus intestinal Behcet's syndrome: a cross-sectional study from Shanghai Behcet's syndrome database. *Arthritis Res Ther*. 2022; 24 (1): 98. doi: 10.1186/s13075-022-02782-1

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев, Г.И. Кричевская — концепция и дизайн исследования, интерпретация результатов, редактирование текста статьи; Е.С. Сорожкина — сбор и обработка данных, написание текста статьи; Н.В. Балацкая, Г.А. Давыдова — интерпретация результатов, редактирование статьи; Т.А. Лисицына — дизайн исследования, интерпретация результатов, редактирование статьи.

Authors' contribution: V.V. Neroev, G.I. Krichevskaya — concept and design of the study, interpretation of the results, editing of the article; E.S. Sorozhkina — data collection and processing, writing of the article; N.V. Balatskaya, G.A. Davydova — interpretation of the results, editing of the article; T.A. Lisitsyna — design of the study, interpretation of the results, editing of the article.

Поступила: 28.02.2022. Переработана: 06.03.2022. Принята к печати: 19.03.2022
Originally received: 28.02.2022. Final revision: 06.03.2022. Accepted: 19.03.2022

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

² ФПДО ГБОУ ВПО МГМСУ 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, ORCID 0000-0002-8480-0894

Екатерина Сергеевна Сорожкина — научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии¹, ORCID 0000-0002-8568-8689

Галина Исааковна Кричевская — канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики отдела иммунологии и вирусологии¹, ORCID 0000-0001-7052-3294

Наталья Владимировна Балацкая — канд. биол. наук, начальник отдела иммунологии и вирусологии¹, ORCID 0000-0001-8007-6643

Галина Анатольевна Давыдова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии сетчатки¹, ORCID 0000-0001-8754-9802

ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Каширское шоссе, 34а, Москва, 115522, Россия

Татьяна Андреевна Лисицына — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории тромбовоспаления, ORCID 0000-0001-9437-406X

Для контактов: Екатерина Сергеевна Сорожкина, skai6@mail.ru

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

² Moscow Evdokimov State Medical Stomatological University, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Vladimir V. Neroev — Academician of the RAS, Dr. of Med. Sci., professor, director¹, head of chair of eye diseases², ORCID 0000-0002-8480-0894

Ekaterina S. Sorozhkina — researcher, department of immunology and virusology¹ ORCID 0000-0002-8568-8689

Galina I. Krichevskaya — Cand. of Med. Sci., doctor of clinical laboratory diagnostics, department of immunology and virusology¹, ORCID 0000-0001-7052-3294

Natalia V. Balatskaya — Cand. of Biol. Sci., head of the department of immunology and virusology¹ ORCID 0000-0001-8007-6643

Galina A. Davydova — Cand. of Med. Sci., researcher, department of pathology of the retina and optic nerve¹, ORCID 0000-0001-8754-9802

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 34a, Kashirskoe shosse, Moscow, 115522, Russia

Tatyana A. Lisitsyna — Dr. of Med. Sci., leading researcher, laboratory of thromboinflammation ORCID 0000-0001-9437-406X

Contact information: Ekaterina S. Sorozhkina, skai6@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-66-71>



Факоэмульсификация катаракты при несостоятельности капсульного мешка

В.У. Розукулов✉, Т.Н. Савранова, А.Ф. Юсупов

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр микрохирургии глаза, ул. Кичик Халка Йули, д. 14, Учтепинский район, Ташкент, 100173, Узбекистан

Цель работы — анализ результатов факоэмульсификации (ФЭ) осложненных катаракт с имплантацией интраокулярных линз (ИОЛ) различных видов и типов фиксации. **Материал и методы.** Для оценки результатов ФЭ у 48 пациентов (51 глаз) с осложненной катарактой и слабостью связочного аппарата хрусталика или с интраоперационным разрывом задней капсулы сформированы две группы: в I группе (основной) при ФЭ катаракты (ФЭК) у 21 пациента (23 глаза) в возрасте $71,4 \pm 4,5$ года имплантировали ИОЛ RSP-III с помощью инжектора через малый самогерметизирующийся разрез 2,4 мм, во II группе 27 пациентам (28 глаз) в возрасте $73,6 \pm 4,1$ года имплантировали переднекамерную ИОЛ с расширением разреза до 6,0 мм. **Результаты.** К концу первого года наблюдения острота зрения без коррекции составила в I группе $0,8 \pm 0,1$, во II группе — $0,5 \pm 0,1$. У пациентов I группы во всех случаях (100 %) правильное положение ИОЛ было достигнуто в ранние (1–3 сут) и сохранялось в поздние (год) сроки после операции, в то время как во II группе на 2 (7,14 %) глазах из 28 наблюдалось смещение переднекамерной ИОЛ кпереди с касанием эндотелия роговицы. ВГД у пациентов I группы на 21 (91,3 %) глазу в 1–3-и сутки находилось в пределах нормы, на 2 (8,7 %) глазах отмечена транзиторная гипертензия. У пациентов II группы на 21 (75 %) глазу в 1–3-и сутки ВГД находилось в пределах нормы, на 7 (25 %) глазах было повышено до 29–30 мм рт. ст. В отличие от пациентов I группы, у пациентов II группы наблюдался роговичный индуцированный астигматизм, который уменьшался в течение срока наблюдения. **Заключение.** При разрыве задней капсулы во время ФЭК или несостоятельности связочного аппарата хрусталика различного генеза имплантация ИОЛ RSP-III с помощью инжектора через малый самогерметизирующийся разрез является методом выбора, позволяющим добиться стабильного положения ИОЛ в раннем и отдаленном периодах наблюдения и высокой остроты зрения при минимальных значениях роговичного астигматизма.

Ключевые слова: катаракта; факоэмульсификация; глаукома; имплантация инжектором

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Розукулов В.У., Савранова Т.Н., Юсупов А.Ф. Факоэмульсификация катаракты при несостоятельности капсульного мешка. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 66–71. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-66-71>

Phacoemulsification of cataract in the case of capsular bag damage

Vahid U. Rozukulov✉, Tatyana N. Savranova, Azamat F. Yusupov

Republican scientific and practical medical center of eye microsurgery, 14, Kichik Halka Yuli St., Uchtepa district, Tashkent, 100173, Uzbekistan
vahideye@mail.ru

Purpose: to analyze the results of complicated cataract phacoemulsification with implantation of various types of intraocular lenses and fixation techniques. **Material and methods.** 48 patients (51 eyes) with complicated cataracts and weakened ligamentous apparatus of the lens or intraoperative rupture of the posterior lens capsule were divided into two groups: the study group I consisted of 21 patients (23 eyes, aged 71.4 ± 4.5 years) who had cataract phacoemulsification with an implantation of RSP-III IOL which was performed through a 2.4 mm small

self-sealing incision using an injector and the control group II consisting of 27 patients (28 eyes, aged 73.6 ± 4.1 years) who had. cataract phacoemulsification with an anterior chamber IOL implantation using an incision widened to 6.0 mm. **Results.** By the end of 1-year follow-up period, uncorrected visual acuity was 0.8 ± 0.1 in group I and 0.5 ± 0.1 in group II. In 100% of the patients of group I the correct position of the IOL was achieved in the early postoperative period (1–3 days) and maintained in the late period (1 year), whereas in group II, two eyes of 28 operated (7.14 %) showed a forward displacement of the anterior chamber IOL, which involved a contact with corneal endothelium. IOP stayed within the normal range in 21 eyes of group I patients (91.3 %), albeit two eyes (8.7 %) revealed transitory hypertension. In group II, 21 eyes (75 %) had normal IOP in the first three postoperative days, while 7 eyes (25 %) revealed an IOP increased to 29–30 mm Hg. In contrast to group I, group II patients showed induced corneal astigmatism which was decreasing during the follow-up period. **Conclusion.** In the case of a rupture of the posterior capsule during cataract phacoemulsification, or failure of the ligamentous apparatus of the lens of various origins, the implantation of the RSP-III IOL through a small self-sealing incision using an injector is the method of choice, which allows achieving a stable position of the IOL in the early and long-term follow-up periods, and high visual acuity with the minimal values of corneal astigmatism.

Keywords: cataract; phacoemulsification; glaucoma; injector implantation

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Rozukulov V.U., Savranova T.N., Yusupov A.F. Phacoemulsification of cataract in the case of capsular bag damage. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 66–71 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-66-71>

В результате успешного освоения различных техник факоэмульсификаций (ФЭ) хирургическое лечение осложненной катаракты находится на высоком уровне. Осложненные катаракты, которые еще 8–10 лет назад являлись сначала абсолютным, а затем относительным противопоказанием, успешно оперируются различными методиками золотого стандарта удаления катаракты — факоэмульсификацией (ФЭК). На сегодняшний день удельный вес осложненной катаракты превысил 40 % и по праву остается одной из основных проблем офтальмохирургии [1, 2]. На современном этапе значительно изменились принципы ФЭ, что выразилось в технологическом переходе к использованию малых самогерметизирующихся операционных разрезов в сочетании с внутрикапсульной фиксацией эластичных интраокулярных линз (ИОЛ). Имплантация ИОЛ в настоящее время является неотъемлемой частью хирургического лечения катаракты. Неоспорим тот факт, что адекватная интраокулярная коррекция афакии является оптимальным способом восстановления бинокулярного зрения [3].

Однако у 8–10 % пациентов с патологией хрусталика в осложненных случаях имплантацию ИОЛ в капсульный мешок осуществить не удастся либо из-за слабости связочного аппарата хрусталика, либо из-за значительных дефектов или

полного отсутствия капсулы хрусталика [4–6]. Перечень таких состояний довольно обширен: инволюционная дистрофия волокон цинновой связки при перезревании сенильной катаракты, ранее выполненная экстракция катаракты без имплантации ИОЛ, слабость или значительное повреждение связочного аппарата хрусталика при псевдоэкзофлативном синдроме (рис. 1), травматические повреждения хрусталика (рис. 2), подвывих хрусталика при различных сочетанных патологиях и синдромах, ранее оперированная глаукома (рис. 3), интраоперационные разрывы задней капсулы во время ФЭК и т. д. В таких ситуациях требуется колоссальное мастерство при выполнении операции и максимальное внимание офтальмохирурга при выборе модели и способа фиксации ИОЛ [7].

В указанных ситуациях существует несколько вариантов решения: имплантация переднекамерных ИОЛ, трансклеральное подшивание заднекамерных ИОЛ или подшивание к радужке и, наконец, ИОЛ с ирис-клипсфиксацией к радужке.

Выбор адекватной методики имплантации ИОЛ при проведении ФЭК с интраоперационно возникшим разрывом задней капсулы и в глазах со слабостью связочного аппарата хрусталика является актуальной задачей, так как от



Рис. 1. Разрывы цинновых связок и пролапс радужки при псевдоэкзофлативном синдроме

Fig. 1. Zinn ligament ruptures and iris prolapse in pseudoexfoliation syndrome

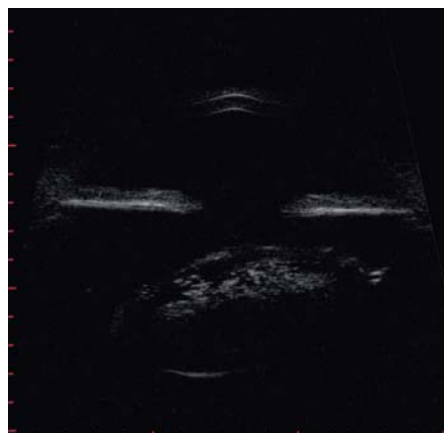


Рис. 2. Сублюксация хрусталика после тупой травмы

Fig. 2. Subluxation of the lens after blunt trauma

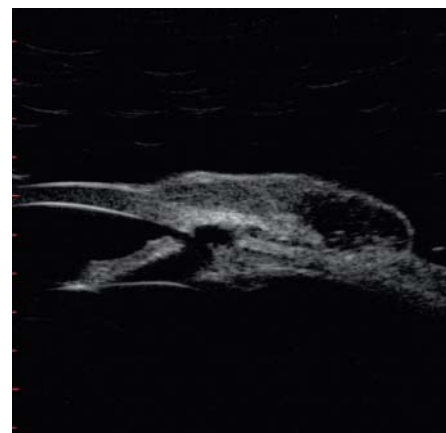


Рис. 3. Ранее оперированная глаукома

Fig. 3. Previously operated glaucoma

ее решения зависит качество функциональной реабилитации пациентов.

В случаях несостоятельности связочного аппарата хрусталика перед хирургом встает проблема обеспечения надежной фиксации ИОЛ. Одной из моделей ИОЛ, обеспечивающей длительную и стабильную фиксацию в глазу, является РСП-3, разработанная в МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова группой ученых под руководством С.Н. Федорова, И.Э. Иошина и Э.В. Егоровой. Преимуществами ИОЛ РСП-3 являются ее высокая эластичность, гидрофильность, атравматичность, адгезивность, стабильная фиксация в области зрачка благодаря грибовидной форме.

Я.В. Белоноженко и Е.Л. Сорокин [8] предложили вводить ИОЛ РСП-3 через разрез 2,2 мм при помощи картриджа. Описаны преимущества имплантации РСП-3 через малый операционный доступ у 30 пациентов с возрастной катарактой и I степенью подвывиха хрусталика: быстрое восстановление зрительных функций, отсутствие послеоперационного астигматизма, стабильность положения ИОЛ в послеоперационном периоде.

В.В. Агафонова и соавт. [9] также предложили способ имплантации ИОЛ РСП-3 посредством картриджа, указав на необходимость наличия мягкого плунжера, заполняющего весь просвет картриджа. По мнению авторов, выполнение данного условия дает возможность имплантировать ИОЛ РСП-3 через системы доставки, подходящие под разрез 1,80–2,75 мм.

ЦЕЛЬ работы — анализ результатов ФЭ осложненных катаракт с имплантацией ИОЛ различных видов и типов фиксаций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты ФЭ 48 пациентов (51 глаз) с осложненной катарактой и слабостью связочного аппарата хрусталика или интраоперационным разрывом задней капсулы хрусталика.

Пациенты были разделены на две группы: I группа (основная) — 21 пациент (23 глаза), в том числе 11 (52,38 %) женщин и 10 (47,62 %) мужчин, в возрасте $71,4 \pm 4,5$ года — ФЭК с имплантацией ИОЛ RSP-III с помощью инжектора через малый самогерметизирующий разрез 2,4 мм и II группа (контрольная) — 27 пациентов (28 глаз), в том числе 14 (51,85 %) женщин и 13 (48,15 %) мужчин, в возрасте $73,6 \pm 4,1$ года — ФЭК с имплантацией переднекамерной ИОЛ с расширением разреза до 6,0 мм.

Распределение пациентов в группах по стадиям катаракт представлено в таблице 1.

Все пациенты прошли комплексное офтальмологическое обследование, включавшее автокераторефрактометрию, визометрию без и с коррекцией, тонометрию по Маклакову или пневмотонометрию, периметрию, определение критической частоты слияний мельканий, А-, В-сканирование, биомикроскопию, офтальмоскопию. Состояние связочного аппарата хрусталика и степень снижения опорной функции цинновых связок выявлялись косвенно при биомикроскопии и объективно при ультразвуковой биомикроскопии (УБМ).

Выявленная сопутствующая глазная патология: псевдоэкзофолиативный синдром II и III степеней в I группе на 11 и во II группе на 13 глазах; ранее оперированная глаукома в I группе на 10 и во II группе на 13 глазах; тупая травма в анамнезе в I группе на 2 и во II группе на 2 глазах — представлена в таблице 2.

По данным УБМ, разрыв цинновых связок в одном квадранте отмечался в I группе на 11 и во II группе на 10 глазах, в 2 квадрантах — в I группе на 6 и во II группе на 7 глазах; в 3 квадрантах — в I группе на 2 и во II группе на 2 глазах (табл. 3).

Все пациенты получили стандартную предоперационную подготовку, принятую в АО «Республиканский специализированный центр микрохирургии глаза» для пациентов с осложненной катарактой.

Таблица 1. Стадии катаракты у пациентов в основной и контрольной группах (количество глаз)

Table 1. Stages (degree of maturity) of cataract in patients of study and control group (number of eyes)

Группа Group	Стадии катаракты Degree of cataract maturity			
	начальная initial	незрелая immature	зрелая mature	перезрелая hypermature
I	2 (8,69 %)	11 (47,83 %)	6 (26,09 %)	4 (17,39 %)
II	3 (10,71 %)	13 (46,43 %)	7 (25,00 %)	5 (17,86 %)

Таблица 2. Сопутствующая глазная патология в основной и контрольной группах (количество глаз)

Table 2. Concomitant ocular pathology in main and control groups (number of eyes)

Группа Group	Сопутствующая глазная патология Concomitant ocular pathology		
	псевдоэкзофолиативный синдром pseudoexfoliation syndrome	ранее оперированная глаукома previously operated glaucoma	тупая трама blunt trauma
I	11 (47,83 %)	10 (43,48 %)	2 (8,69 %)
II	13 (46,43 %)	13 (46,43 %)	2 (7,14 %)

Таблица 3. Локализация разрывов цинновых связок в основной и контрольной группах

Table 3. Localization of ruptures of Zinn ligament in main and control groups

Группа Group	Локализация разрывов цинновых связок Localization of ruptures of zinn cords		
	1 квадрант 1 quadrant	2 квадранта 2 quadrants	3 квадранта 3 quadrants
I	11 (47,83 %)	6 (26,09 %)	2 (8,69 %)
II	10 (35,71 %)	7 (25,00 %)	2 (7,14 %)

Имплантируемая в I группе ИОЛ RSP-III из сополимера коллагена была разработана С.Н. Федоровым и соавт. [10]. Во II группе имплантировалась переднекамерная ИОЛ Premium Quality «Eye-O-Care» AC Intraocular Lens (Polymer Technologies International, India, European Representative: BIOVISION LIMITED Wayside, Tring Road, Wellhead, Dunstable, BEDS LU6 2JU, UK. Mfg. Lic. No.: G/28/1321).

Всем пациентам была выполнена ФЭК методом «фако-чоп» по Nagahara в нашей модификации с использованием ультразвука в режиме Burst (патент IAP 04320 от 18.03.2011 «Способ хирургического лечения катаракты путем ультразвуковой факоэмульсификации»). Для проведения ФЭ использовали аппарат INFINITI Vision System (Alcon, США) с ультразвуковым наконечником модели NeoSoniX и частотой его колебаний 34–42 кГц. ФЭК выполнялась через роговичный тоннельный разрез 2,4 мм с имплантацией ИОЛ RSP-III при разрыве задней капсулы хрусталика. Для профилактики выпадения стекловидного тела при разрыве задней капсулы использовался когезивный вискоэластик ProVisc (Alcon, США).

Нами разработан модифицированный способ имплантации ИОЛ модели RSP-III по собственной методике (патент IAP 05256 от 18.08.2016 «Способ имплантации интраокулярной линзы «ИОЛ» из сополимера коллагена»). Суть методики: RSP-III достается из контейнера, укладывается на стерильный инструментальный столик. Швом 10 (0) оптический цилиндр (шейка) RSP-III обвивается, завязывается узлом 3–1–1. После заполнения картриджа вискоэластиком концы нити 10 (0) вместе с иглой проводятся через картридж типа А и выводятся через носик. RSP-III укладывается в картридж, гаптические элементы заправляются, линза сгибается при закрытии картриджа. Картридж типа А устанавливается в инжектор с силиконовым плунжером. Плавным нажатием на поршень инжектора проверяется свободный ход RSP-III внутри картриджа. После этого носик картриджа вводится в разрез 2,4 мм, плавным нажатием на поршень RSP-III имплантируется в переднюю камеру глазного яблока вместе с двумя концами нити 10 (0). С помощью крючка с шариком концы нити вместе с иглой выводятся через разрез 2,4 мм из передней камеры. С помощью двух микрошпателей нижний гаптический элемент заводится за радужку, а верхний гаптический элемент укладывается на радужку. Таким образом, оптический цилиндр (шейка) RSP-III находится в плоскости зрачка. В одну руку с помощью иглодержателя берется игла, второй рукой с помощью крюка с шариком захватывается край зрачка и выводится в основной разрез, затем прошивается радужка со стороны пигментного эпителия на расстоянии 2,0 мм от края зрачка (во избежание травматизации малого круга кровообращения радужки и развития кровотечения). Концы нити завязываются узлом 3–1–1 без сильного натяжения для свободной экскурсии зрачка и сохранения диафрагмальной функции.

У нас не было случаев повреждения ИОЛ RSP-III при инжектировании с использованием картриджа типа А, в то время как при инжектировании через картриджи типов В и С наблюдалось появление трещин или разрывов в оптической части ИОЛ. Обязательным условием при инжектировании ИОЛ RSP-III являлось использование высококачественных вискоэластиков (ProVisc, Alcon, США).

Правильность и стабильность положения ИОЛ RSP-III являлись главным критерием эффективности (рис. 4). Дополнительными критериями служили технические трудности выполнения методики ФЭК, наличие интра- и послеоперационных осложнений, острота зрения в раннем и условно отдаленном периодах. Срок наблюдения составил год.

Теория. Переднекамерные ИОЛ, предложенные в 50-е годы прошлого века R. Baron, J. Barraquer, H. Ridley и другими авторами, из-за постоянного контакта жестких опорных элементов с эндотелием роговицы и механического давления опорных элементов линзы на структуры угла передней камеры вызывают рецессию угла передней камеры, атрофию радужки, развитие синдрома Эллингсона (глаукома, увеит, гифема). Усовершенствование переднекамерных ИОЛ, в которых жесткие опорные элементы заменены эластичными, а также уменьшена площадь соприкосновения опорных элементов линзы с тканями угла передней камеры, сводят указанные изменения до минимального уровня.

В связи со значительным ростом мастерства офтальмохирургов чаще всего применяют трансклеральное подшивание ИОЛ через плоскую часть цилиарного тела в цилиарную борозду [11–14]. Данная методика шовной фиксации заднекамерных ИОЛ позволяет получить желаемый результат, однако данная методика достаточно трудоемка, что способствует дополнительной травматизации и может вызывать осложнения как во время операции, так и в послеоперационном периоде. Геморрагические осложнения (гифема, частичный или полный гемофтальм и др.), нередко сопровождающиеся выпадением стекловидного тела, являются наиболее частыми осложнениями во время операции. В раннем послеоперационном периоде в 11,9–18,8 % случаев наблюдалось транзиторное повышение внутриглазного давления (ВГД), в 0,5–14,3 % — иридоциклиты. По данным некоторых авторов, повышение ВГД при фиксации опорных элементов ИОЛ в зоне цилиарного тела связано с некоторым повышением продукции внутриглазной жидкости. Самым проблемным является отдаленный послеоперационный период, где констатировались многочисленные осложнения. Наиболее опасным и чаще всего встречающимся было прорезывание фиксирующего ИОЛ узлового шва, что потребовало повторного хирургического вмешательства в 10–73 % случаев. Дислокация различных степеней или изменение наклона линзы во фронтальной плоскости регистрировалось в 4,6–36,0 % случаев. Из-за невозможности визуализации ресничной борозды во время операции не всегда удается правильно фиксировать ИОЛ. По данным УБМ, А. Steiner и соавт. [15] обнаружили правильное положение опорных элементов только в 33 % случаях. В 50 % случаях опорные элементы находились кзади от цилиарной борозды и в 17 % — кпереди. Необходимо помнить, что через 5–7 лет возможно прорезывание нити или ее биодеструкция, что значительно

увеличивает риск дислокации ИОЛ в стекловидное тело.

Довольно ограниченный выбор ИОЛ с ирис-клипс-фиксацией к радужке значительно ограничивает выбор данной технологии. Несмотря на расширение данных видов ИОЛ и их модернизацию, остается существенный недостаток: возможность ее дис-

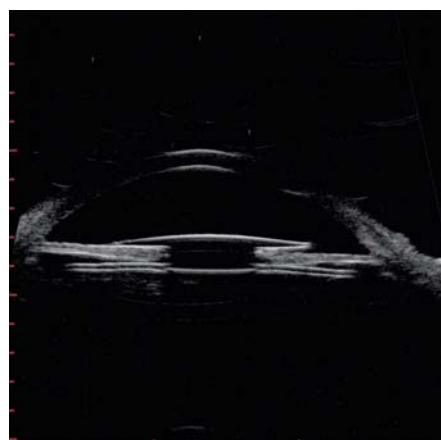


Рис. 4. Положение ИОЛ RSP-III через год после операции

Fig. 4. The position of the IOL RSP-III 1 year after surgery

локации. По нашему мнению, наиболее эффективной является оригинальная модель J.G.F. Worst [16] переднекамерной линзы iris claw lens (линза-«коготь», или линза «клешневого» захвата). Большой клинический материал имплантации усовершенствованной линзы клешневого захвата SinghWorst на радужке доказал ее надежность и безопасность.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов наших исследований показал, что острота зрения без коррекции в первый день после операции составила в I группе $0,4 \pm 0,1$, во II группе — $0,3 \pm 0,1$; на 10-й день после операции острота зрения без коррекции в I группе была $0,5 \pm 0,1$, во II группе — $0,3 \pm 0,1$. Через месяц острота зрения без коррекции составляла в I группе $0,5 \pm 0,1$, во II группе — $0,3 \pm 0,2$; через 6 мес острота зрения без коррекции достигла $0,7 \pm 0,1$ в I группе и $0,4 \pm 0,2$ во II. К концу первого года наблюдения острота зрения без коррекции равнялась в I группе $0,8 \pm 0,1$ и во II группе $0,5 \pm 0,1$ (табл. 4).

Во всех 23 (100 %) глазах у пациентов I группы достигнуто правильное положение ИОЛ в ранние (1–3-и сутки) и поздние (год) сроки после операции (см. рис. 4), в то время как во II группе на 2 (7,14 %) глазах из 28 наблюдалось смещение переднекамерной ИОЛ кпереди с касанием эндотелия роговицы.

ВГД у пациентов I группы на 21 (91,3 %) глазу в 1–3-и сутки находилось в пределах нормы, на 2 (8,7 %) глазах отмечена транзиторная гипертензия, которая была купирована инстилляциями гипотензивных и системным применением мочегонных препаратов в течение 3–5 дней. Во всех остальных сроках наблюдения средние значения ВГД были в пределах нормы. У пациентов II группы на 21 глазу (75,0 %) в 1–3-и сутки ВГД находилось в пределах нормы, на 7 (25,0 %) глазах было повышено до 29–30 мм рт. ст. На 5 глазах ВГД было купировано инстилляциями гипотензивных препаратов и применением мочегонных препаратов в течение 3–5 дней, после чего было достигнуто стойкое снижение и отсутствие подъемов во все сроки наблюдения. На 2 глазах стабилизация ВГД не была достигнута, в связи с чем на 7-е сутки после операции выполнили лазерную иридомию. После этого уровень ВГД оставался в пределах нормы в течение всего срока наблюдения (табл. 5). По нашему мнению, конструктивные особенности ИОЛ RSP-III затрудняют гидродинамическую циркуляцию внутриглазной жидкости из задней камеры в переднюю через зрачок, так как гаптические элементы располагаются впереди и позади радужки, а оптический цилиндр располагается в просвете зрачка. Такое расположение ИОЛ RSP-III в некоторых случаях приводит к транзиторной гипертензии, а иногда и к бомбажу радужки.

Поскольку в I группе имплантация ИОЛ RSP-III проводилась с помощью инжектора и расширение разреза не требовалось, в послеоперационном периоде астигматизм находился в пределах дооперационных значений. Во II группе для имплантации переднекамерной ИОЛ требовалось расширение самогерметизирующегося разреза до 6,0 мм, и после имплантации накладывались узловатые швы 10 (0) в количестве 3–4. В связи с этим в послеоперационном периоде у пациентов II группы наблюдался роговичный индуцированный астигматизм, который уменьшался в течение срока наблюдения (табл. 6).

Итак, в большинстве случаев у пациентов I группы состояние оперированного глаза с первых суток после операции

Таблица 4. Острота зрения без коррекции в послеоперационном периоде в основной и контрольной группах

Table 4. Visual acuity in the postoperative period in main and control groups

Группа Group	Сроки наблюдения Periods of examination				
	1-е сутки 1 day	10-й день 10 days	1 месяц 1 month	6 мес 6 months	1 год 1 year
	Острота зрения Visual acuity				
I	$0,4 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	$0,5 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,1$	$0,7 \pm 0,2$
II	$0,3 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,1$	$0,3 \pm 0,2$	$0,4 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,1$

Таблица 5. Уровень внутриглазного давления в основной и контрольной группах

Table 5. The level of intraocular pressure in main and control groups

Группа Group	Сроки наблюдения Periods of examination				
	1-е сутки 1 day	10-й день 10 days	1 месяц 1 month	6 мес 6 months	1 год 1 year
	ВГД, мм рт. ст. IOP, mm Hg				
I	$21,4 \pm 3,7$	$20,1 \pm 2,8$	$19,7 \pm 1,9$	$20,4 \pm 2,1$	$20,1 \pm 1,5$
II	$23,3 \pm 5,9$	$21,6 \pm 1,7$	$20,1 \pm 2,1$	$20,2 \pm 2,7$	$20,3 \pm 1,1$

Таблица 6. Послеоперационный астигматизм в основной и контрольной группе

Table 6. Postoperative astigmatism in main and control groups

Группа Group	Сроки наблюдения Periods of examination				
	1-е сутки 1 day	10-й день 10 days	1 месяц 1 month	6 мес 6 months	1 год 1 year
	Послеоперационный астигматизм, дптр Postoperative astigmatism, D				
I	$0,25 \pm 0,25$	$0,5 \pm 0,5$	$0,5 \pm 0,5$	$0,25 \pm 0,25$	$0,25 \pm 0,25$
II	$4,5 \pm 2,5$	$4,0 \pm 2,0$	$3,75 \pm 2,00$	$3,0 \pm 1,5$	$2,0 \pm 0,5$

было ареактивным, положение ИОЛ RSP-III — фронтальным, стабильным, отмечались высокие зрительные функции, ВГД находилось в пределах нормы, отсутствовал послеоперационный астигматизм (рис. 5).

Как видно из сравнительных данных, пациенты II группы испытывали значительный дискомфорт из-за наличия послеоперационного астигматизма. Отсутствие четкого зрения вдаль, затруднение или невозможность коррекции зрения вблизи, значительные аберрации при бинокулярном зрении вызывали недовольство пациентов исходом операции. В сроки от 3 до 6 мес, в зависимости от значений послеоперационного астигматизма, снимались швы, после чего астигматизм уменьшался и зрение значительно улучшалось, однако к концу наблюдения на 6 (21,43 %) глазах остаточный астигматизм составил $3,5 \pm 0,5$ дптр.

ВЫВОДЫ

1. При возникшем разрыве задней капсулы во время ФЭК или несостоятельности связочного аппарата хрусталика различного генеза имплантация ИОЛ RSP-III с помощью инжектора через малый самогерметизирующий разрез является методом выбора.

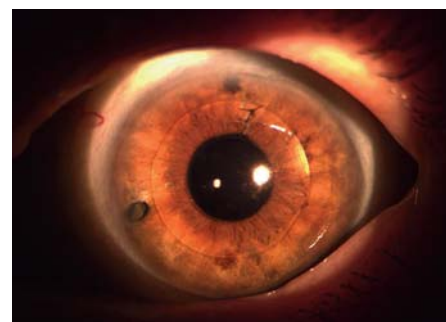
2. Имплантация ИОЛ RSP-III с помощью инжектора позволяет добиться стабильного положения ИОЛ в раннем и отдаленном периодах наблюдения, высокой остроты зрения при минимальных значениях роговичного астигматизма.

Литература/References

1. Малиugin Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция афакии: достижения, проблемы и перспективы развития. Вестник офтальмологии. 2006; 122 (1). 37–41. [Malyugin B.E. Cataract surgery and intraocular correction of aphakia: achievements, problems and development prospects. Vestnik oftal'mologii. 2006; 122 (1): 37–41 (in Russian)].
2. Кожухов А.А., Капранов Д.О., Овечкин И.Г., Овечкин Н.И. Разработка и оценка клинической эффективности методики фиксации интраокулярной линзы после факоэмульсификации катаракты, осложненной нарушением капсульной поддержки хрусталика. Офтальмология. 2018; 15 (2): 124–31. [Kozhukhov A.A., Kapranov D.O., Ovechkin I.G., Ovechkin N.I. Development and evaluation of clinical efficacy of intraocular lens fixation after cataract phacoemulsification, complicated by capsular lenticular disruption. Ophthalmology. 2018; 15 (2): 124–31 (in Russian)]. doi: 10.18008/1816-5095-2018-2-124-131
3. Касьянов А.А. Трансклеральная фиксация эластичной ИОЛ. Микроинвазивные технологии. Офтальмология. 2017; 14 (4): 291–8. [Kasyanov A.A. Microinvasive transscleral fixation technology of the foldable IOL. Ophthalmology. 2017; 14 (4): 291–8 (in Russian)]. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2017-4-291-298
4. Slade D.S. Ab externo sclera fixation of intraocular lens. J. Cataract. Refract. Surg. 2012; 38 (10): 1316–21. https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2012.05.022
5. Шуко А.Г., Мищенко О.П., Сенченко Н.Я., Юрьева Т.Н. Факторы риска и осложнения, возникающие при поздних спонтанных дислокациях комплекса «задняя камера ИОЛ — капсульный мешок» в стекловидное тело. Офтальмохирургия. 2017; (1): 21–6. [Shchuko A.G., Mishchenko O.P., Senchenko N.Ya., Yur'eva T.N. Risk factors and complications arising in the late spontaneous dislocations of the "posterior chamber IOL-capsular bag" complex into the vitreous. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2017; 1: 21–6 (in Russian)]. https://doi.org/10.25276/0235-4160-2017-1-21-26
6. Abbey A.M., Shah A.R., Hussain R., Williams G.A. Sutureless scleral fixation of intraocular lenses: outcomes of two approaches. The 2014 Yasuo Tano Memorial

Рис. 5. Положение ИОЛ RSP-III через день после операции

Fig. 5. The position of the IOL RSP-III 1 day after surgery



- Lecture. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2015; 253 (1): 1–5. https://doi.org/10.1007/s00417-014-2834-9
7. Малиugin Б.Э., Покровский Д.Ф., Семкина А.С. Клинико-функциональные результаты иридокапсулярной фиксации ИОЛ при дефектах связочного аппарата хрусталика. Офтальмохирургия. 2017; (1): 10–5. [Malyugin B.E., Pokrovskiy D.F., Semakina A.S. Clinical outcomes of the bi-planar intraocular lens with iridocapsular fixation in eyes with severe zonular defects. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2017; (1): 10–5 (in Russian)]. https://doi.org/10.25276/0235-4160-2017-1-10-15
 8. Белоноженко Я.В., Сорокин Е.Л. Вариант выбора способа хирургической коррекции афакии при выполнении факоэмульсификации возрастной катаракты с легкой степенью подвывиха хрусталика. Практическая медицина 2012; 59 (4–1): 263–6. [Belonozhenko Ya.V., Sorokin E.L. Choice of the method of aphakia surgical correction during phacoemulsification of age-related cataract with mild lens subluxation. Prakticheskaya meditsina. 2012; 59 (4–1): 263–6 (in Russian)].
 9. Агафонова В.В., Чубарь В.С., Франковская-Герлак М., Халудорова Н. Способ имплантации и фиксации интраокулярной линзы при обширных дефектах задней капсулы хрусталика. Патент РФ № 2484794; 2013. [Agafonova V.V., Chubar V.S., Frankovska-Gerlak M., Haludorova N. The method of implantation and fixation of an intraocular lens with extensive defects of the rear capsule of the lens. Patent RF 2484794; 2013 (in Russian)].
 10. Федоров С.Н., Егорова Э.В., Назаренко Г.Б., Иошин И.Э., Киселев В.Г. Искусственный хрусталик глаза. Патент РФ № 2052981 от 27.01.1996. [Fedorov S.N., Egorova E.V., Nazarenko G.B., Ioshin I.E., Kiselev V.G. Artificial lens of the eye. RU patent 2052981, 27.01.1996 (in Russian)].
 11. Малиugin Б.Э., Покровский Д.Ф., Семкина А.С. Экспериментальное исследование возможностей имплантации эластичной ИОЛ для зрачковой фиксации через малый разрез. Офтальмохирургия. 2014; (3): 20–5. [Malyugin B.E., Pokrovskiy D.F., Semakina A.S. An experimental study of the foldable pupil-fixed intraocular lens implantation through the small incision. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2014; (3): 20–5 (in Russian)].
 12. Khan M.A., Gupta O.P., R.G., et al. Smith scleral fixation of intraocular lenses using Gore-Tex suture: clinical outcome and safety profile. Br. J. Ophthalmol. 2016; 100 (5): 638–43. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306839
 13. Иванов Д.И., Никитин В.Н. Варианты техники подшивания комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» III–IV степени дислокации. Офтальмология. 2020; 17 (S3): 585–91. [Ivanov D.I., Nikitin V.N. The variants of technologies of suture fixation in case of IOL-capsular bag complex III–IV degree dislocation. Ophthalmology. 2020; 17 (S3): 585–91 (in Russian)]. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-585-591
 14. Батков Е.Н., Паштаев Н.П. Тактические подходы к лечению подвывиха хрусталика. Офтальмохирургия. 2018; 3: 80–7. [Batkov E.N., Pashtayev N.P. Tactical approaches to surgical management of lens subluxation. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2018; 3: 80–7 (in Russian)]. doi: https://doi.org/10.25276/0235-4160-2018-3-80-87
 15. Steiner A., Steinhilber U.H., Steiner M., Theischen M., Winter R. Ultrasound biomicroscopy for localization of artificial lens haptics after transscleral suture fixation. Ophthalmology. 1997; 94 (1): 41–4. doi: 10.1007/s003470050082
 16. Worst J.G.F. Iris fixated lenses: evolution and application. In: Percival S.P.B., ed. A Color Atlas of Lens Implantation. St Louis: Mosby; 1991.

Вклад авторов в работу: В.У. Розукулов — анализ литературы, написание текста, анализ данных; Т.Н. Савранова — сбор материала, анализ данных; А.Ф. Юсупов — редактирование.

Authors' contribution: V.U. Rozukulov — literature data analysis, writing of the article, data analysis; T.N. Savranova — data collection and analysis; A.F. Yusupov — editing of the article.

Поступила: 21.06.2021. Переработана: 05.08.2021. Принята к печати: 06.08.2021

Originally received: 21.06.2021. Final revision: 05.08.2021. Accepted: 06.08.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр микрохирургии глаза, ул. Кичик Халка Йули, д. 14, Учтепинский район, Ташкент, 100173, Республика Узбекистан

Вахид Убайдуллаевич Розукулов — канд. мед. наук, заместитель директора

Татьяна Николаевна Савранова — PhD, ординатор

Азамат Фархадович Юсупов — д-р мед. наук, директор

Для контактов: Вахид Убайдуллаевич Розукулов, vahideye@mail.ru

Republican specialized scientific and practical medical center of eye microsurgery, 14, Kichik halka yuli St., Uchtepa district, Tashkent, 100173, Uzbekistan

Vahid U. Rozukulov — Cand. of Med. Sci., deputy director

Tatyana N. Savranova — PhD, researcher

Azam F. Yusupov — Dr. of Med. Sci., director

Contact information: Vahid U. Rozukulov, vahideye@mail.ru

Роль медиаторов врожденного иммунитета в индукции нейродегенерации сетчатки при сахарном диабете 2-го типа

М.П. Ручкин^{1, 2} ✉, Е.В. Маркелова¹, Г.А. Федяшев^{1, 2}, В.Е. Красников¹

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, пр-т Острякова, д. 2, Владивосток, 690002, Россия

² ООО «Приморский центр микрохирургии глаза», ул. Борисенко, д. 100Е, Владивосток, 690000, Россия

Цель работы — определить уровень трансформирующих факторов роста- β (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3), интерферона- γ (INF- γ), матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9) и белка S100B в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и выявить взаимосвязь этих показателей с нейродегенеративными изменениями в сетчатке. **Материал и методы.** Тридцать пациентов (средний возраст — 63,5 года) с СД 2-го типа без клинических признаков диабетической ретинопатии (ДР) (основная группа) и 30 практически здоровых лиц (средний возраст — 60,3 года) (группа контроля) были обследованы с помощью микропериметрии и оптической когерентной томографии. Методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови обследованных определяли уровень TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, INF- γ , ММР-9 и белка S100B. **Результаты.** У пациентов с СД 2-го типа выявлено увеличение объема фокальных потерь ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) и уменьшение средней светочувствительности сетчатки. В этой группе обнаружено достоверное увеличение уровня белка S100B, а также сывороточного уровня ММР-9 по сравнению с контролем, однако значимой разницы между группами в уровне TIMP-1 не отмечено. Уровень TGF- β 2 был достоверно выше у пациентов основной группы, у этих пациентов был также выявлен дефицит TGF- β 3. Не зарегистрировано достоверной разницы между группами по уровню TGF- β 1 и INF- γ . Выявлена положительная корреляция между уровнем белка S100B, уровнем ММР-9 и объемом фокальных потерь ГКС. **Заключение.** У пациентов с СД 2-го типа и признаками нейродегенерации сетчатки повышена активность некоторых цитокинов и ММР-9. Это может свидетельствовать о значительной роли нейровоспаления и дисфункции иммунной системы в процессе нейродегенерации сетчатки при СД. Требуется дальнейшее наблюдение и исследование других цитокинов для определения ранних и более чувствительных маркеров нейродегенерации сетчатки.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия; сахарный диабет; нейродегенерация; цитокины; матриксные металлопротеиназы

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Ручкин М.П., Маркелова Е.В., Федяшев Г.А., Красников В.Е. Роль медиаторов врожденного иммунитета в индукции нейродегенерации сетчатки при сахарном диабете 2-го типа. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 72-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-72-76>

The role of innate immune system mediators in the development of retinal neurodegeneration in type 2 diabetes mellitus

Mikhail P. Ruchkin^{1, 2}✉, Elena V. Markelova¹, Gleb A. Fedyashev^{1, 2}, Vladimir E. Krasnikov¹

¹ Pacific State Medical University, 2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia

² Primor'ye center of eye microsurgery, 100E, Borisenko St., Vladivostok, 690000, Russia

michaelr-n@mail.ru

Purpose. To detect the levels of transform growth factors- β ($TGF-\beta 1$, $TGF-\beta 2$, $TGF-\beta 3$), interferon- γ ($INF-\gamma$), matrix metalloproteinase-9 ($MMP-9$) and $S100B$ protein in blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus (DM) and to reveal the connection of these factors with neurodegenerative changes in the retina. **Material and methods.** 30 patients, averagely aged 60.3, with type 2 DM and no signs of diabetic retinopathy (DR) (the main group) and 30 healthy individuals (control group) were examined using microperimetry and optical coherence tomography. A sandwich variance estimator of solid phase enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine the levels of $TGF-\beta 1$, $TGF-\beta 2$, $TGF-\beta 3$, $INF-\gamma$, $MMP-9$ and $S100B$ protein in blood serum of the subjects examined. **Results.** The patients with type 2 DM were found to experience an increased level of focal loss of retinal ganglion cells and a drop in the average photosensitivity of the retina. The main group also showed a reliable increase in the level of $S100B$ protein and in the serum level of $MMP-9$ against the control, but no significant difference between the groups was found in the level of $TIMP-1$. The level of $TGF-\beta 2$ was significantly higher in the main group, which also showed a deficiency of $TGF-\beta 3$. No significant difference was found between the two groups in the levels of $TGF-\beta 1$ or $INF-\gamma$. In contrast, a positive correlation was revealed between the levels of $S100B$, $MMP-9$ and the volume of focal loss of retinal ganglion cells. **Conclusion.** Patients with type 2 DM and signs of neurodegeneration of the retina reveal a higher activity of some cytokines and $MMP-9$. This may indicate an important role of neuroinflammation and dysfunction of the immune system in the retinal neurodegeneration process of DM patients. Further research of other cytokines is required to determine early and more sensitive markers of retinal neurodegeneration.

Keywords: diabetic retinopathy; diabetes mellitus; neurodegeneration; cytokines; matrix metalloproteinases

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Ruchkin M.P., Markelova E.V., Fedyashev G.A., Krasnikov V.E. The role of innate immune system mediators in the development of retinal neurodegeneration in type 2 diabetes mellitus. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 72-6 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-72-76>

В настоящее время во всем мире насчитывается около 462 млн больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа [1]. По последним данным государственного регистра СД Российской Федерации, около 3,12 % (4,5 млн) населения страдают СД [2]. Данная группа пациентов имеет высокий риск развития тяжелых осложнений, которые приводят к росту инвалидизации и смертности, в том числе среди лиц трудоспособного возраста. Диабетическая ретинопатия (ДР) является одним из основных осложнений СД. В настоящее время ДР все больше рассматривается не только как сосудистое осложнение СД, но и как нейродегенеративное заболевание [3]. В 1961 г. J. Wolter [4] обнаружил апоптоз ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) у пациентов с СД и выдвинул теорию о существовании дегенеративных изменений всех структур сетчатки при ДР, не связанных с кровоснабжением. В дальнейшем эта теория была подтверждена во многих других исследованиях. Так, A. Barber и соавт. [5], исследуя донорские глаза пациентов с ДР и сетчатку мышей с экспериментальной моделью СД, показали, что гибель нейронов сетчатки при ДР происходит раньше сосудистых изменений, в наибольшей степени этому подвержены ГКС, в меньшей — фоторецепторы.

Несмотря на многочисленные исследования процесса нейродегенерации сетчатки у пациентов с СД, отсутствуют общепринятые концепции о роли системы цитокинов и матриксных металлопротеиназ в патогенезе этого процесса.

ЦЕЛЬ работы — определить уровень трансформирующих факторов роста- β ($TGF-\beta 1$, $TGF-\beta 2$, $TGF-\beta 3$), интерферона- γ ($INF-\gamma$), матриксной металлопротеиназы-9 ($MMP-9$) и белка $S100B$ в сыворотке крови у пациентов с СД 2-го типа и выявить взаимосвязь этих показателей с нейродегенеративными изменениями в сетчатке.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 30 пациентов с СД 2-го типа, обратившихся в диагностическое отделение ООО «Приморский центр микрохирургии глаза», при осмотре которых не было выявлено клинических признаков ДР (основная группа) и 30 практически здоровых лиц (контроль). Представители основной и контрольной групп были сопоставимы по полу и возрасту: по 10 мужчин и 20 женщин в каждой группе, средний возраст в основной и контрольной группах — 63,5 и 60,3 года соответственно. Все пациенты основной группы принимали пероральные сахароснижающие препараты, средний «стаж» СД составил 7,5 года, уровень гликированного гемоглобина в среднем равнялся 7,7 %. Критериями исключения были ДР, глаукома, заболевания макулярной области и зрительного нерва, непрозрачность оптических сред глаза. Во всех случаях проводилось стандартное офтальмологическое обследование, которое включало визометрию, тонометрию, биомикроскопию и офтальмоскопию в условиях

медикаментозного мидриаза. Все пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании.

Компьютерную микропериметрию на аппарате MAIA (CenterVue, Италия) проводили для оценки функционального состояния сетчатки. Определяли среднюю светочувствительность сетчатки, светочувствительность в зонах фовеа, парафовеа и перифовеа. С помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) сетчатки (RTVue-100, Optovue, США) составляли карту общей толщины сетчатки, определяли толщину комплекса ГКС, объем их фокальных и глобальных потерь.

Уровень TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, INF- γ , MMP-9 и белка S100B в сыворотке крови (в пг/мл или нг/мл) определяли с использованием специфических реактивов фирмы R & D Diagnostics Inc. (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с помощью иммуноферментного анализатора Multiscan (Финляндия).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы SPSS Statistics 23 (IBM, США). Показатели представлены в виде медиан (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q_{25} ; Q_{75}). Сравнение количественных величин в несвязанных выборках осуществлялось с использованием U-критерия Манна — Уитни, для корреляционного анализа применяли ранговый коэффициент Спирмена. Различия считались достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование уровня белка S100B выявило его достоверное ($p = 0,006$) увеличение у пациентов с СД 2-го типа в сравнении с контрольной группой. Обнаружено также значимое ($p = 0,005$) увеличение сывороточного уровня MMP-9 у пациентов основной группы, однако отсутствовала значимая разница между группами в уровне TIMP-1 (таблица).

Как следует из данных таблицы, уровни изоформ TGF- β отличались у пациентов основной и контрольной групп. Так, уровень TGF- β 2 был достоверно ($p = 0,02$) выше у пациентов основной группы, у этих пациентов был также выявлен дефицит TGF- β 3 ($p = 0,03$). При этом достоверной разницы между группами по уровню TGF- β 1 не выявлено.

Не зарегистрировано значимых различий между группами в уровне INF- γ . Однако выявлена положительная корреляция с объемом фокальных потерь ГКС ($r = 0,318$, $p = 0,04$).

По данным инструментальных методов обследования у пациентов с СД 2-го типа выявлено увеличение объема ($p = 0,0001$) фокальных потерь ГКС Me = 1,42 %; $Q_{25} = 0,44$ %; $Q_{75} = 2,56$ % (в контрольной группе Me = 0,09 %; $Q_{25} = 0,01$ %; $Q_{75} = 0,24$ %) и уменьшение ($p = 0,005$) средней светочувствительности сетчатки Me = 25,52 дБ; $Q_{25} = 24,92$ дБ; $Q_{75} = 27,2$ дБ (в контрольной группе Me = 27,5 дБ; $Q_{25} = 27$ дБ; $Q_{75} = 28,2$ дБ).

Между этими показателями определяется отрицательная корреляция ($r = -0,539$, $p = 0,01$).

Проведен корреляционный анализ полученных лабораторных и инструментальных данных. Выявлена положительная корреляция между уровнем белка S100B и объемом фокальных потерь ГКС ($r = 0,442$, $p = 0,003$). Такая же корреляция выявлена между уровнем MMP-9 и объемом фокальных потерь ГКС ($r = 0,362$, $p = 0,02$). Отрицательно коррелирует уровень белка S100B и средняя светочувствительность сетчатки ($r = -0,345$, $p = 0,02$). Анализ лабораторных показателей выявил корреляцию между TGF- β 2 и INF- γ ($r = 0,396$, $p = 0,009$), TGF- β 2 и MMP-9 ($r = 0,383$, $p = 0,01$), TGF- β 2 и S100B ($r = 0,447$, $p = 0,003$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Зарегистрировано повышение сывороточного уровня белка S100B у пациентов с СД 2-го типа. Его уровень повышен более чем в 2 раза, и это повышение коррелирует с объемом фокальных потерь ГКС, установленных на ОКТ. В нашем более раннем исследовании при помощи ОКТ и микропериметрии у пациентов с СД выявлены структурные и функциональные изменения сетчатки, подтверждающие наличие нейродегенерации сетчатки на доклинической стадии ДР [6]. V. Asadova и соавт. [7] выявили повышение уровня белка S100B и нейронспецифической энolahзы не только в сыворотке крови, но и в стекловидном теле пациентов с пролиферативной ДР, что, по мнению авторов, подтверждает роль нейродегенерации сетчатки в патогенезе ДР, однако авторы не изучали взаимосвязь между лабораторными и клиническими показателями. В низких концентрациях S100B проявляет нейропротективные свойства, блокируя NMDA-рецепторы и действуя как фактор роста и дифференцировки нейронов и глии. А при высокой концентрации этот белок запускает синтез провоспалительных цитокинов и приводит к апоптозу нейронов [8].

Выявлено также повышение уровня MMP-9, этот показатель коррелировал с объемом фокальных потерь ГКС и снижением светочувствительности сетчатки. Повышенные уровни MMP-9 в сыворотке крови и/или внутриглазных жидкостях при ДР были выявлены во многих исследованиях, но все они посвящены сосудистым изменениям и диабетическому макулярному отеку [9–11]. В литературе отсутствуют данные, определяющие роль MMP-9 в развитии нейродегенерации сетчатки при ДР, однако существуют свидетельства роли MMP-9 в развитии других нейродегенеративных заболеваний, таких как глаукома, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона [12]. Это может говорить о том, что повышенная активность матриксных металлопротеиназ, способствующая разрушению компонентов межклеточного матрикса,

Таблица. Сывороточный уровень исследуемых показателей
Table. Serum level of the studied indicators

n/n	Показатель Indicator	Основная группа Main group Me (Q_{25} - Q_{75})	Контрольная группа Control group Me (Q_{25} - Q_{75})
1	S100B пг/мл pg/ml	56,86 (31,12–104,02)**	45,19 (37,27–51,79)
2	INF- γ пг/мл pg/ml	13,72 (10,43–20,53)	14,0 (10,91–15,55)
3	MMP-9 нг/мл ng/ml	395,75 (354,29–425,78)**	317,04 (269,89–363,58)
4	TIMP-1 нг/мл ng/ml	197,25 (169,46–226,60)	191,04 (177,74–201,97)
5	TGF- β 1 пг/мл pg/ml	36,19 (30,93–43,22)	36,81 (34,30–43,01)
6	TGF- β 2 пг/мл pg/ml	144,81 (110,22–186,26)*	116,19 (103,87–150,41)
7	TGF- β 3 пг/мл pg/ml	80,26 (36,60–148,24)*	119,49 (66,06–196,64)

Примечание. Статистическая достоверность различий между основной и контрольной группами: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

Note. Statistical significance of differences between main and control group: * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$.

нарушает микроархитектуру сетчатки, участвуя в индукции апоптоза нейронов [12]. Предполагают также, что повышение активности ММР-9 влечет за собой разрушение тирозинкиназных рецепторов нейротрофических факторов и, как следствие, снижение их нейропротекторных свойств [13].

Уровень TGF- β 2 был повышен в основной группе, однако отсутствовала корреляция этого показателя с результатами ОКТ и микропериметрии. Высокий уровень данного цитокина в сыворотке крови и стекловидном теле у пациентов с ДР определяли во многих исследованиях, но основной акцент авторы делали на его роли в процессах неоваскуляризации и пролиферации [14, 15]. TGF- β 2 играет важную роль в жизнедеятельности клеток сетчатки. Этот фактор в физиологических концентрациях способствует созреванию и делению клеток микроглии и оказывает ингибирующее влияние на их способность отвечать на провоспалительные цитокины [16]. В ходе нашего исследования выявлена высокая корреляция между TGF- β 2 и уровнем INF- γ , ММР-9, S100B. Установленные факты подтверждают теорию о том, что гиперсекреция TGF- β 2 приводит к излишней активации иммунных клеток (в том числе микроглии сетчатки) и повышению секреции ими провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь индуцируют гибель ГКС [17, 18]. Однако в экспериментальном исследовании показано, что TGF- β 2 повышает выживаемость ГКС в условиях гипергликемии [19]. Возможно, эффекты данного цитокина в отношении нейронов сетчатки являются дозозависимыми, что требует дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с СД 2-го типа и признаками нейродегенерации сетчатки выявлена повышенная активность некоторых цитокинов и ММР-9. Это может свидетельствовать о значительной роли нейровоспаления и дисфункции иммунной системы в процессе нейродегенерации сетчатки при СД. Требуется дальнейшее наблюдение и исследование других цитокинов для определения ранних и более чувствительных маркеров нейродегенерации сетчатки.

Литература/References

1. Khan A., Hashim M., King J., et al. Epidemiology of type 2 diabetes – global burden of disease and forecasted trends. *Epidemiol. Glod. Health*. 2020; 10 (1): 107–11. doi: 10.2991/jege.h.k.191028.001
2. Шестакова М.В., Видулова 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. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: what has changed over the past decade? *Terapevticheskij Arkhiv*. 2019; 91 (10): 4–13. (in Russian)]. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364
3. Lynch S.K., Abramoff M.D. Diabetic retinopathy is a neurodegenerative disorder. *Vision research*. 2017; 139: 101–7. doi: 10.1016/j.visres.2017.03.003
4. Wolter J. Diabetic retinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 1961; 51: 1123–41. doi: 10.1016/0002-9394(61)91802-5

5. Barber A.J., Lieth E., Khin S.A., et al. Neuronal apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J. Clin. Invest.* 1998; 102 (4): 783–91. doi: 10.1172/JCI2425
6. Ручкин М.П., Кувшинова Е.Р., Федяшев Г.А., Маркелова Е.В. Нейродегенерация сетчатки у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2020; 3: 62–4. [Ruchkin M.P., Kuvshinova E.R., Fedyashev G.A., Markelova E.V. Neurodegeneration of retina in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pacific Medical Journal*. 2020; 3: 62–4 (in Russian)]. doi: 10.34215/1609-1175-2020-3-62-64
7. Asadova V., Gul Z., Buyukyuysal R., Yalcinbayir O. Assessment of neuron-specific enolase S100B and malondialdehyde levels in serum and vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Int. Ophthalmol.* 2020; 40 (1): 227–34. doi: 10.1007/s10792-019-01175-9
8. Маркелова Е.В., Зенина А.А., Кадыров Р.В. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга. Современные проблемы науки и образования. 2018; 5. [Markelova E.V., Zenina A.A., Kadyrov R.V. Neuropeptides as markers of brain damage. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; 5 (in Russian)]. Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28099> (Accessed 01 June 2021).
9. Jayashree K., Yasir M., Senthilkumar G.P., Mehalingam V., Mohanraj P.S. Circulating matrix modulators (MMP-9 and TIMP-1) and their association with severity of diabetic retinopathy. *Diabetes and metabolic syndrome: clinical research and reviews*. 2018; 12 (6): 869–73. doi: 10.1016/j.dsx.2018.05.006
10. Mastari E.S., Widjaja S.S., Siregar Y., Sari M.I. Role of MMP-9 in diabetic retinopathy. *Journal of drug delivery and therapeutics*. 2020; 10 (6): 122–4. doi: 10.22270/jddt.v10i6-s.4635
11. Нероев В.В., Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А. и др. Изменение концентрации ангиотензина II, ангиотензинпревращающего фермента и матриксной металлопротеиназы-9 в слезной жидкости и сыворотке крови у больных с диабетической ретинопатией. *Офтальмология*. 2020; 17 (4): 771–8. [Neroev V.V., Chesnokova N.B., Pavlenko T.A., et al. Variations of concentrations of angiotensin II, angiotensin-converting enzyme and matrix metalloproteinase-9 in tears and serum of patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology in Russia*. 2020; 17 (4): 771–8 (in Russian)]. doi: 10.18008/1816-5095-2020-4-771-778
12. Behl T., Kaur G., Sehgal A., et al. Multifaceted role of matrix metalloproteinases in neurodegenerative diseases: Pathophysiological and therapeutic perspectives. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 1413. doi: 10.3390/ijms22031413
13. Navaratna D., Fan X., Leung W., et al. Cerebrovascular degradation of TRKB by MMP-9 in the diabetic brain. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (8): 3373–7. doi: 10.1172/JCI65767
14. Wheeler S.E., Lee N.Y. Emerging roles of transforming growth factor β signaling in diabetic retinopathy. *J. Cell. Physiol.* 2017; 232: 486–9. doi: 10.1002/jcp.25506
15. Трунов А.Н., Черных Д.В., Смирнов Е.В. и др. Роль местного процесса воспаления в механизмах развития диабетической ретинопатии. *Аллергология и иммунология*. 2017; 18 (3): 177–80. [Trunov A.N., Chernykh D.V., Smirnov E.V., et al. The role of local inflammation in development of diabetic retinopathy. *Allergology and immunology*. 2017; 18 (3): 177–80 (in Russian)].
16. Karlstetter M., Scholz R., Rutar M., et al. Retinal microglia: just bystander or target for therapy? *Progress in retinal and eye research*. 2015; 45: 30–57. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.11.004
17. Altmann C., Schmidt H. The role of microglia in diabetic retinopathy: inflammation, microvasculature defects and neurodegeneration. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (1): 110. doi: 10.3390/ijms19010110
18. Zoller T., Schneider A., Kleimeyer C., et al. Silencing of TGF β signaling in microglia results in impaired homeostasis. *Nat. Commun.* 2018; 9: 4011. doi: 10.1038/s41467-018-06224-y
19. Chen H., Ho Y., Chou H., et al. The role of transforming growth factor-beta in retinal ganglion cells with hyperglycemia and oxidative stress. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (18): 6482. doi: 10.3390/ijms21186482

Вклад авторов в работу: М.П. Ручкин — анализ литературы, сбор и анализ данных, написание статьи; Е.В. Маркелова, Г.А. Федяшев — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; В.Е. Красников — анализ и интерпретация результатов.

Authors' contribution: M.P. Ruchkin — literature data analysis, data collection and analysis, writing of the article; E.V. Markelova, G.A. Fedyashev — concept and design of the study, editing of the article; V.E. Krasnikov — analysis and interpretation of the results.

Поступила: 29.06.2021. Переработана: 12.07.2021. Принята к печати: 13.07.2021
Originally received: 29.06.2021. Final revision: 12.07.2021. Accepted: 13.07.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, пр-т Острякова, д. 2, Владивосток, 690002, Россия

² ООО «Приморский центр микрохирургии глаза», ул. Борисенко, д. 100Е, Владивосток, 690000, Россия

Михаил Петрович Ручкин — аспирант кафедры нормальной и патологической физиологии¹, заведующий диагностическим отделением², ORCID 0000-0002-8966-3120

Елена Владимировна Маркелова — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии¹, ORCID 0000-0001-6632-9800

Глеб Арнольдович Федяшев — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии и оториноларингологии¹, главный врач²

Владимир Егорович Красников — канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии¹

Для контактов: Михаил Петрович Ручкин,
michaelr-n@mail.ru

¹ Pacific State Medical University, 2, Ostryakova Ave., Vladivostok, 690002, Russia

² Primorskiy center of eye microsurgery, 100E, Borisenko St., Vladivostok, 690000, Russia

Mikhail P. Ruchkin — PhD student, chair of normal and pathological physiology¹, head of diagnostic department², ORCID 0000-0002-8966-3120

Elena V. Markelova — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of normal and pathological physiology¹, ORCID 0000-0001-6632-9800

Gleb A. Fedyashev — Dr. of Med. Sci., professor, chair of ophthalmology and otorhinolaryngology¹, chief physician²

Vladimir E. Krasnikov — Cand. of Med. Sci., assistant professor, chair of normal and pathological physiology¹

Contact information: Mikhail P. Ruchkin,
michaelr-n@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-77-83>

Рабдомиосаркома орбиты у детей

С.В. Саакян^{1, 2}, Н.В. Склярова¹, А.Ю. Цыганков^{1, 2} ✉, М.Г. Жильцова¹, В.Р. Алиханова¹, Р.А. Тацков¹¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия² ФГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Цель исследования — анализ результатов лечения и динамического наблюдения детей с рабдомиосаркомой (РМС) орбиты с учетом витального прогноза. **Материал и методы.** Обследованы 32 ребенка с РМС (18 мальчиков, 14 девочек) в возрасте от 2 мес до 12 лет. Анамнез заболевания составил от одной до 16 нед (медиана — 5 нед), медиана наблюдения — 60 мес. Опухоль локализовалась в верхнем ($n = 13$), верхневнутреннем ($n = 9$), нижнем ($n = 4$), внутреннем ($n = 3$) и наружном ($n = 3$) квадрантах. Проведено первичное хирургическое лечение — орбитотомия с использованием транскутанного ($n = 26$), трансконъюнктивального ($n = 2$) и поднадкостничного доступа ($n = 4$) с последующей цитологической, гистологической и иммуногистохимической верификацией ткани во всех случаях. **Результаты.** Наибольшее число случаев заболевания отмечено в группе от 2 до 7 лет (66 % пациентов). В стационарных условиях проведено полное макроскопическое удаление РМС в 17 случаях, частичное в 9 случаях, забор биоптата в 6 случаях. РМС эмбрионального типа составила 87 % ($n = 28$), альвеолярного типа — 13 % ($n = 6$). Всем детям в послеоперационном периоде проведена комбинированная терапия (системная полихимиотерапия и дистанционная лучевая терапия) в стационарных условиях специализированных онкологических и радиологических клиник. Выживаемость в исследуемой группе детей составила 100 %. В отдаленном периоде (через 3–5 лет) проведены реконструктивные операции по коррекции птоза, косоглазия, очковая или призматическая коррекция сложного или смешанного астигматизма. При развитии синдрома сухого глаза проводили консервативную местную терапию. После экзентерации орбиты применяли эктопротезирование. **Заключение.** Представлен анализ собственных наблюдений 32 детей с РМС орбиты. Все больные выжили, что свидетельствует о значимости своевременной диагностики и комбинированного лечения опухолей.

Ключевые слова: рабдомиосаркома орбиты; опухоль орбиты; выживаемость; прогноз; лечение**Конфликт интересов:** отсутствует.**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.**Для цитирования:** Саакян С.В., Склярова Н.В., Цыганков А.Ю., Жильцова М.Г., Алиханова В.Р., Тацков Р.А.Рабдомиосаркома орбиты у детей. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 77-83. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-77-83>

Orbital rhabdomyosarcoma in children

Svetlana V. Saakyan^{1, 2}, Natella V. Sklyarova¹, Alexander Yu. Tsygankov^{1, 2} ✉, Marina G. Zhiltsova¹, Valida R. Alikhanova¹, Robert A. Tatskov¹¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia² Yevdokimov Moscow State Medical Stomatological University of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia
alextsygankov1986@yandex.ru

Purpose. To analyze the results of treatment and active monitoring the children with orbital rhabdomyosarcoma (RMS) with an emphasis on vital prognosis. **Material and methods.** We examined 32 children with RMS (18 boys, 14 girls) aged 2 months to 12 years, whose case history ranged from 1 week to 16 weeks (median, 5 weeks). The median follow-up was 60 months. The tumor was localized in the upper ($n = 13$), upper internal ($n = 9$), lower ($n = 4$), internal ($n = 3$), and external ($n = 3$) quadrants. The patients underwent primary surgical treatment:

На рисунке 1 в нижненаружном отделе орбиты определяется неправильной овальной формы образование с четкими границами, мягкоэластической консистенции, гомогенной структуры, компримирующее задний полюс глазного яблока. Прилежащая экстраокулярная мышца не дифференцируется.

В условиях стационара всем детям проведено первичное хирургическое лечение — орбитотомия с использованием транскутанного доступа в 26 случаях (в том числе в 3 случаях доступ по Смит), трансконъюнктивального доступа (в 2 случаях) и с использованием поднадкостничного доступа (в 4 случаях) с последующей цитологической (ТИАБ), гистологической и ИГХ-верификацией патологической ткани во всех случаях.

Проведено рутинное цитологическое и иммуноцитохимическое (ИЦХ) исследование. Забор материала для цитологического исследования выполняли интраоперационно одновременно методом ТИАБ и отпечатка. Приготовление и окраску цитологических препаратов проводили по стандартной методике. ИЦХ проводили на мазках с оценкой результатов методом световой микроскопии с использованием реагентов фирм «Дако».

После проведения комплексного лечения дети наблюдались в динамике в амбулаторных условиях НМИЦ ГБ им. Гельмгольца. Сроки наблюдения составили от 12 мес до 11 лет (медиана наблюдения — 60 мес).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Microsoft Windows®7 и IBM SPSS Statistics 23.0. Определяли средние значения, стандартное (среднее квадратичное) отклонение (σ), медианы (Me), 25-й и 75-й процентиля, максимальное и минимальное значение. Для оценки выживаемости применяли метод множительных оценок Каплана — Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 32 детей с РМС орбиты, при котором анамнез заболевания составил от одной до 16 нед (медиана — 5 нед).

В стационарных условиях офтальмологического отделения по лечению онкологических заболеваний органа зрения ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца проведено полное удаление РМС в орбите в 17 случаях, частичное — в 9 случаях, забор биоптата — в 6 случаях. Во всех случаях по цитограммам установлена злокачественная природа опухоли и диагностирована РМС. Результаты цитологии подтверждены гистологическим исследованием во всех случаях.

Общим для всех типов цитограмм явилось присутствие выраженных признаков злокачественности, на основании

которых установлен характер опухоли. Характерные структурные признаки, такие как своеобразное расположение клеток в виде пучков и хаотичных скоплений, а также вытянутая форма клеток позволяют установить миогенную природу новообразования. Характерным цитологическим признаком РМС явилось выявление в мазке атипичных клеток — «ракеток», «головастиков» и «ремневидных» клеток вытянутой формы с длинными отростками цитоплазмы и своеобразного их расположения, напоминающего пучки (рис. 2, 3).

По особенностям цитологического мазка, а именно по наличию межклеточного вещества, форме, размеру клеток и их расположению с использованием ИЦХ-исследования уточнен морфологический тип РМС (рис. 4, 5).

По морфологическому типу выявлены в 28 (87 %) случаях РМС эмбрионального и в 6 (13 %) случаях — альвеолярного типа.

Дальнейшее лечение проводилось с учетом результатов морфологического исследования и иммунофенотипа клеток на основании ИГХ-исследования. Всем детям с

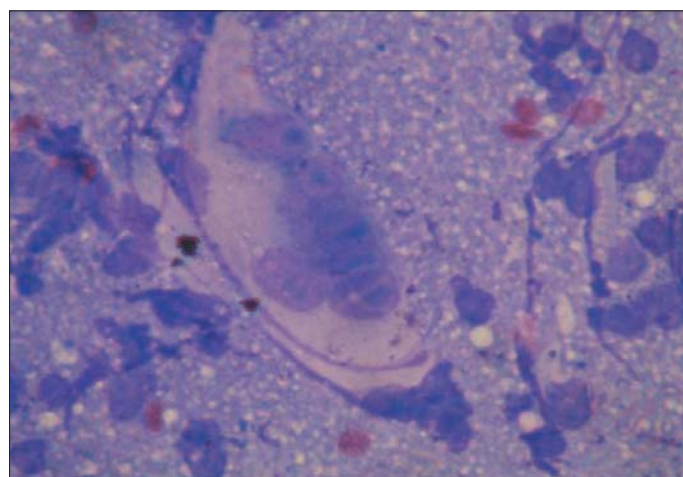


Рис. 2. Многоядерная клетка «головастик» с множественными полиморфными ядрами и эозинофильной цитоплазмой. Окраска по Паппенгейму, $\times 100$

Fig. 2. A multinucleated "tadpole" cell with multiple polymorphic nuclei and eosinophilic cytoplasm. Papanicolaou staining, $\times 100$

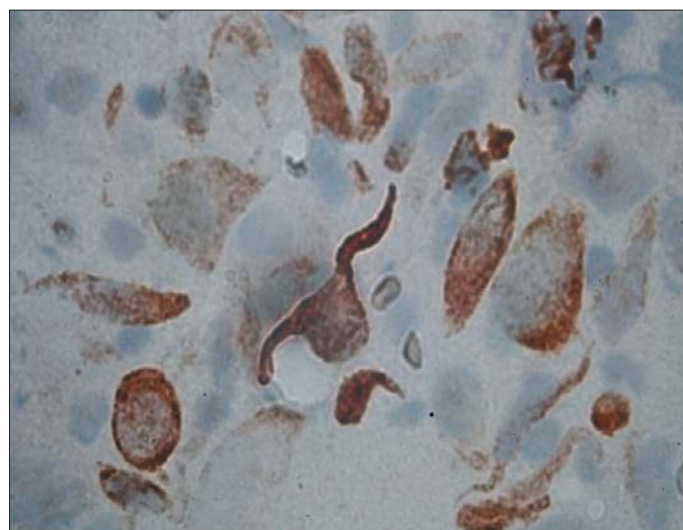


Рис. 3. РМС орбиты. Иммуноцитохимическое исследование. Положительная экспрессия десмина в опухолевых клетках

Fig. 3. Orbital rhabdomyosarcoma. Immunocytochemical study. Positive desmin expression in tumor cells



Рис. 1. Компьютерная томография РМС левой орбиты ребенка 8 лет, сагиттальный срез

Fig. 1. Computer tomography scan of the left orbit RMS of an 8-year-old child, sagittal section

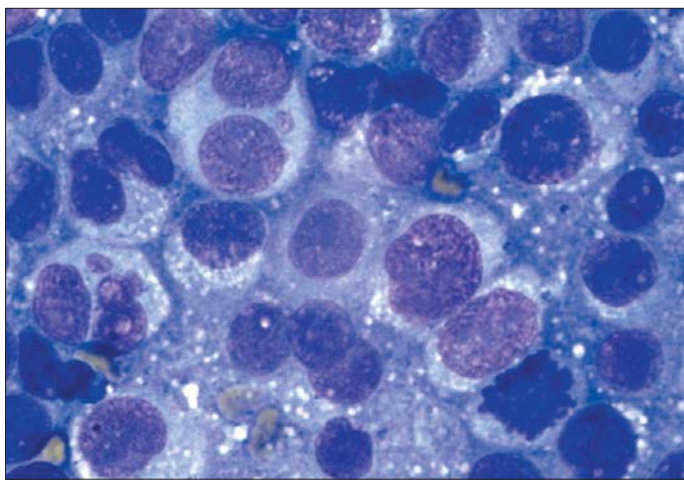


Рис. 4. РМС орбиты (альвеолярный вариант). Клетки округлой формы с полиморфными ядрышками, видны двух- и многоядерные формы. Митоз. Окраска по Паппенгейму, $\times 100$

Fig. 4. Orbital rhabdomyosarcoma (alveolar type). Cells rounded with polymorphic nuclei, 2 and multinucleated forms are seen. Mitosis. Pappenheim staining, $\times 100$

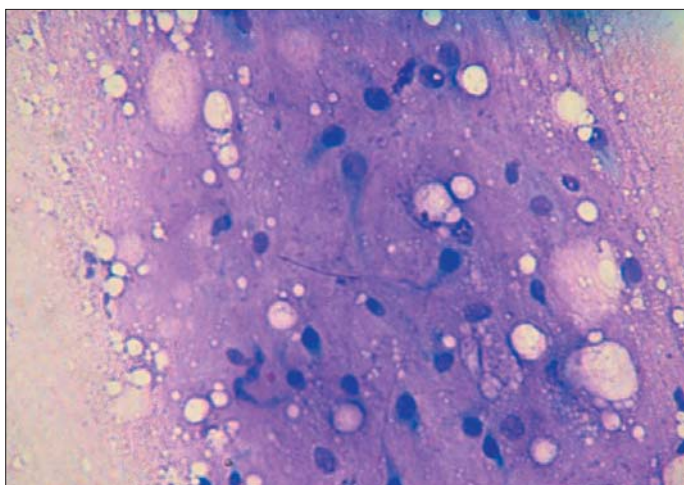


Рис. 5. РМС орбиты (эмбриональный вариант). Клетки опухоли округлой и вытянутой формы погружены в миксоидное вещество. Окраска по Паппенгейму, $\times 40$

Fig. 5. Orbital rhabdomyosarcoma of the orbit (embryonal type). Tumor cells of rounded and elongated shape are immersed in myxoid substance. Pappenheim staining, $\times 40$



Рис. 6. Клиническая картина РМС орбиты у ребенка 9 лет

Fig. 6. Clinical appearance of orbital rhabdomyosarcoma in a 9-year-old child

установленным диагнозом РМС в послеоперационном периоде проведена комбинированная терапия: системная полихимиотерапия (ПХТ) и дистанционная ЛТ (ДЛТ) в условиях специализированных онкологических клиник.

Выживаемость в исследуемой группе детей составила 100 %. По окончании лечения бессобытийный период (рецидив опухоли) наблюдался у 24 (75 %) детей. Событийный период выявлен в 8 (25 %) случаях: из них рецидив опухоли выявлен у 7 детей и продолженный рост опухоли наблюдался у одного ребенка. В связи с этим детям была повторно проведена системная ПХТ (с изменением протокола ХТ) и проведен повторный курс ЛТ на область орбиты. В 4 случаях рецидива РМС, несмотря на проводимое системное противоопухолевое лечение, отмечался рост опухоли в орбите, в связи с чем проведена экзентерация орбиты, после чего наблюдалась стабилизация процесса. В одном случае у одного ребенка через 6 мес по окончании комбинированного лечения выявлено подозрение на метастаз в головной мозг, что не подтвердилось при дальнейшем наблюдении.

В отдаленном периоде (через 3–5 лет) проведены реконструктивные операции по коррекции птоза, косоглазия, очковая или призматическая коррекция сложного или смешанного астигматизма. При развитии синдрома сухого глаза проводили консервативную местную терапию. После экзентерации орбиты применяли эктопротезирование.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, для пациентов с РМС орбиты прогноз относительно благоприятный в связи с удобной анатомической локализацией опухоли (выраженность симптомов наблюдается в дебюте заболевания), гистологическим строением (80 % эмбриональных опухолей) и возрастом пациента [2]. Пятилетняя выживаемость при эмбриональной РМС составляет 94 %, при альвеолярной — 74 % [2]. Общая выживаемость достаточно высока (92 % через 5 лет и 87 % через 10 лет) [15]. Выживаемость после рецидива опухоли зависит от возраста дебюта заболевания, гистологического типа, клинической группы по классификации IRS и предшествующих ХТ и ЛТ [16]. В нашей работе выживаемость составила 100 %.

После применения ДЛТ возможно развитие целого ряда осложнений, включая катаракту (55 %), синдром сухого глаза (36 %), гипоплазию орбиты (24 %), птоз (9 %), лучевую ретинопатию (90 %), асимметрию лица, вторичную по отношению к костной гипоплазии, кератоконъюнктивит, стеноз слезного канала, дефекты зубов, задержку роста (в случае ятрогенного облучения гипофиза) и вторичные опухоли, такие как остеогенная саркома, лимфобластная лейкемия и меланома [1–2, 17].

Анализ наших данных выявил, что длительность анамнеза не зависит от дальности проживания пациента и в первую очередь связана с интенсивностью проявления и нарастания симптоматики заболевания. Первоначальному проявлению заболевания предшествовало заболевание ОРВИ или состояние, сопровождающееся гипертермией, на фоне которого или по окончании (через 1–2 нед) появлялся отек века, выпячивание (экзофтальм) глаза со смещением его в сторону, противоположную от места локализации опухоли в орбите, ограничение подвижности глаза, выраженный красный отек (хемоз) бульбарной конъюнктивы или конъюнктивального свода, птоз или несмыкание век (рис. 6).

У половины больных отмечался болевой синдром. В случае несмыкания век состояние сопровождалось кератопатией, снижением остроты зрения на стороне поражения.

На злокачественный характер процесса указывало то, что, несмотря на сравнительно непродолжительный анамнез (медиана — 5 нед), в орбите выявлялся очаг опухоли больших размеров — от 10 до 48 мм по протяженности (медиана — 30,4 мм) с поражением прилегающих экстраокулярных мышц (ЭОМ), жировой клетчатки и распространением в глубокие отделы орбиты. Ранее предполагали, что РМС развивается из ЭОМ с преимущественным поражением верхней косой мышцы, что более характерно для эмбрионального типа опухоли, в то время как РМС альвеолярного типа чаще встречается в нижнем отделе орбиты. В настоящее время показано, что опухоль развивается из плюрипотентных мезенхимальных клеток, обладающих способностью дифференциации в мышечные клетки [2, 18, 19]. В ряде случаев причиной развития новообразования служит облучение области орбиты, что приводит ко вторично индуцированной опухоли [2].

Наши исследования подтвердили вышеприведенные сведения о РМС и показали, что опухоль может встречаться в любом отделе орбиты, поскольку только у 1/3 пациентов РМС выявлена в верхневнутреннем квадранте орбиты. Из 6 случаев РМС альвеолярного типа только в одном случае опухоль выявлена в нижнем отделе, в 2 случаях — верхневнутреннем и в одном случае — наружном и верхнем отделе орбиты.

По данным литературы, признаки, выявляемые при ультразвуковом исследовании (УЗИ), не типичны для РМС орбиты, а распространение ультразвука в более глубокие ткани затруднено, поэтому использование УЗИ для диагностики опухолей орбиты ограничено [20, 21]. Наиболее часто РМС по данным УЗИ представлена как хорошо контурированная, гетерогенная, иррегулярная масса с эхогенностью, варьирующей от низкой до средней, а по данным доплерографии РМС характеризуется непостоянным внутриопухолевым кровотоком [20, 21]. Четкие контуры опухоли по данным УЗИ чаще отмечались на ранних стадиях заболевания. В качестве одного из признаков РМС описан псевдокистозный внешний вид опухоли, что обусловлено наличием веретеновидных клеток при эмбриональной РМС.

Анализ наших данных показал, что общими ультразвуковыми признаками РМС являлись гипоехогенность и четкие контуры опухоли (рис. 7) за счет выраженной акустической разницы с окружающими тканями, неоднородность структуры, преимущественная гиперваскуляризация опухоли и артериовенозный спектр внезапной остановки кровотока (ВОК) (рис. 8), среднескоростные показатели ВОК с пониженными индексами периферического сопротивления, наличие шунтирующих ВОК, редко коллатеральный артериальный кровоток, наличие дренирующих вен (рис. 9).

Выявленные эхографически структурные и гемодинамические особенности РМС указывают на высокую метаболическую активность опухоли, что позволяет предположить злокачественную природу образования и обосновывает незамедлительное начало лечения. Таким образом, анамнез и результаты клинико-инструментального обследования помогают уточнить характер роста и локализацию опухоли, что влияет на выбор хирургического подхода и объем оперативного вмешательства.

Следует отметить, что хирургический подход при удалении или заборе биоптата опухоли, по нашим данным, не отягощает течение заболевания, а остаточные косметологические состояния и осложнения по окончании всего курса лечения в долгосрочном периоде наблюдения зависят от исходного объема опухоли, ее локализации и степе-

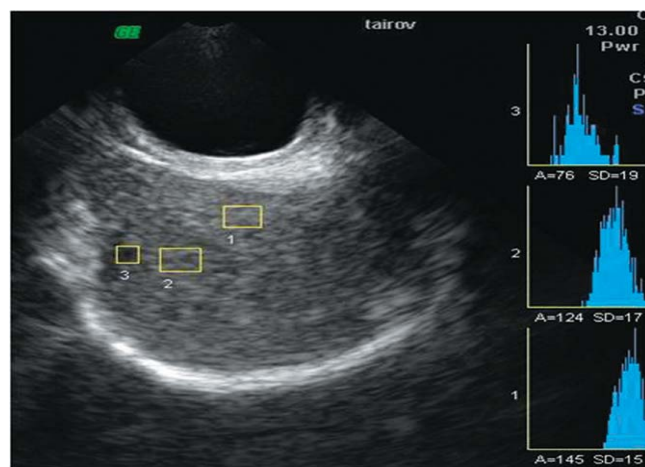


Рис. 7. Гипоехогенная акустическая плотность и четкие контуры РМС орбиты

Fig. 7. Hypoechoic acoustic density and clear contours of orbital rhabdomyosarcoma

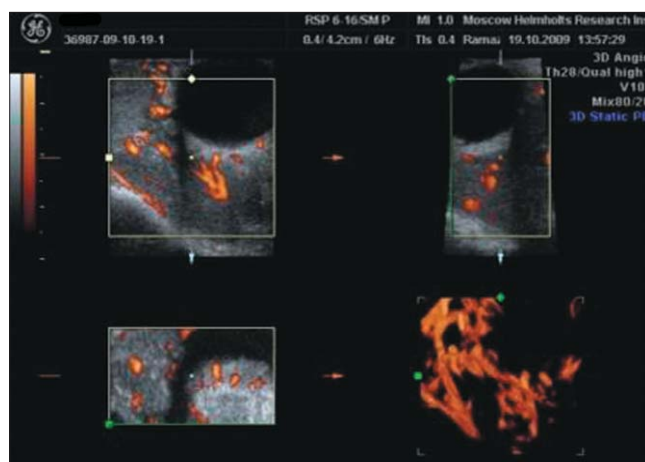


Рис. 8. Трехмерная ангиореакструкция, объемное изображение сосудистого рисунка гиперваскулярной структуры РМС орбиты

Fig. 8. Three-dimensional angioreconstruction, volumetric image of the vascular pattern of the hypervascular structure of orbital rhabdomyosarcoma

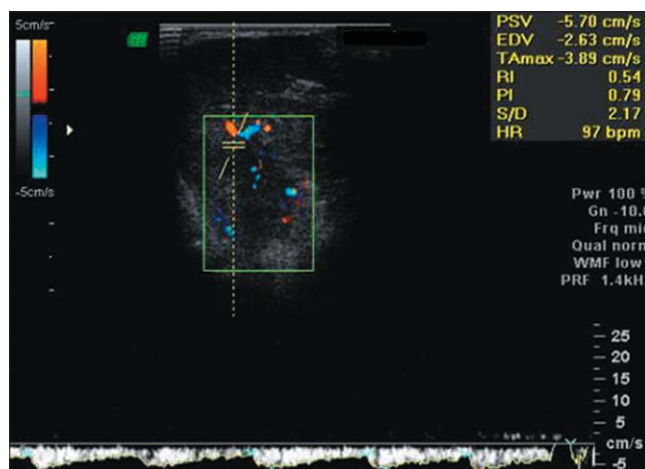


Рис. 9. Коллатеральный кровоток во внутриопухолевых артериях эмбриональной РМС орбиты

Fig. 9. Collateral blood flow in the intratumoral arteries of embryonic orbital rhabdomyosarcoma

ни поражения орбитальных тканей. Полученные результаты согласуются с имеющимися данными литературы о том, что относительная выживаемость в большей степени зависит от прогрессирования опухоли, чем от размера первичного очага [3, 13]. Возможность полного удаления РМС из орбиты позволяла избавить ребенка от тягостного токсического влияния опухоли на ткани орбиты и у 2/3 пациентов способствовала повышению остроты зрения на стороне поражения уже в раннем послеоперационном периоде. Пример внешнего вида пациента после удаления опухоли и комбинированной химиолучевой терапии представлен на рисунке 10.

По данным авторов, большинство РМС орбиты относятся к эмбриональному типу, а плеоморфный тип характерен только для взрослых пациентов (медиана — шестая декада жизни) [2]. Определение морфологического и ИГХ-типа РМС для выявления субтипа опухоли имеет большое значение для выбора протокола ХТ и должно подтверждаться ИГХ и цитогенетическими методами. Эмбриональный тип составляет от 50 до 70 % РМС орбиты. Чаше наблюдают биполярные клетки с ослаблением метаболических процессов в цитоплазме, реже — неправильно удлинённые клетки с расширением цитоплазмы [18]. Обычно клетки образуют структуры, напоминающие переплетенный пучок [22]. Поперечную исчерченность (узлы актиновых и миофибриллярных пучков) в цитоплазме визуализируют при окраске трихромом Массона или вольфрамвоокислым гематоксилином [23]. Отдельно выделяют кистевидный тип РМС, являющийся разновидностью эмбрионального и имеющий сосочковую (папиллярную) форму [2]. Альвеолярный тип (20–30 % орбитальных РМС) характеризуется наличием слабо выраженных скоплений низкодифференцированных злокачественных клеток, плохо организованных и разделенных на неправильные овальные пространства с помощью тонких фиброваскулярных септ, организованных в альвеолярном порядке, отсутствующем при эмбриональном типе РМС [2]. Для данного типа РМС характерен плохой витальный прогноз [18].

По нашим данным, во всех 32 случаях выживаемость детей с РМС составила 100 % в сроке наблюдения от 12 мес до 11 лет (медиана наблюдения — 5 лет): из них 28 РМС были эмбрионального типа и 6 — альвеолярного типа. При сопоставлении морфологического типа опухоли и событийности течения заболевания не выявлено четкой взаимосвязи, поскольку из 4 случаев рецидива опухоли, завершившихся экзентерацией орбиты, только в одном случае выявлен альвеолярный тип РМС. Очевидно, ответ на этот вопрос следует искать в изучении молекулярно-генетических характеристик

РМС. Показано, что обнаружение составного белка PAX3-FKHR указывает на неблагоприятный вариант альвеолярной РМС, в то время как составной белок PAX7-FKHR соответствует относительно благоприятному варианту опухоли [24]. Исследования такого рода единичны и нуждаются в продолжении. В нашей работе молекулярно-генетическое исследование не проводили.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлен анализ собственных наблюдений 32 детей с РМС орбиты. Выживаемость больных составила 100 %. При лечении РМС орбиты важен каждый этап: от диагностики до лечебных мероприятий, поскольку своевременность оказания помощи позволяет сохранить жизнь пациента.

Литература/References

1. Бровкина А.Ф. Болезни орбиты. Москва: Медицина; 2008. [Brovkina A.F. Orbital diseases. Moscow: Medicina; 2008 (in Russian)].
2. Shields J.A., Shields C.L. Rhabdomyosarcoma: review for the ophthalmologist. Surv. Ophthalmol. 2003; 48: 39–57. doi: 10.1016/s0039-6257(02)00415-0
3. Turner J.H., Richmon J.D. Head and neck rhabdomyosarcoma: a critical analysis of population-based incidence and survival data. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2011; 145: 967–73. doi: 10.1177/0194599811417063
4. Conneely M.F., Mafee M.F. Orbital rhabdomyosarcoma and simulating lesions. Neuroimaging Clin. N. Am. 2005; 15: 121–36. doi: 10.1016/j.nic.2005.02.006
5. Koopman J.H., van der Heiden-van der Loo M., van Dijk M.R., Bijlsma W.R. Incidence of primary malignant orbital tumours in The Netherlands. Eye (Lond) 2011; 25: 461–5. doi: 10.1038/eye.2011.9
6. Karcioglu Z.A., Hadjistilianou D., Rozans M., De Francesco S. Orbital rhabdomyosarcoma. Cancer Control. 2004; 11: 328–3. doi: 10.1177/107327480401100507
7. Jung A., Bechthold S., Pfluger T., Renner C., Ehrt O. Orbital rhabdomyosarcoma in Noonan syndrome. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2003; 25: 330–2. doi: 10.1097/00043426-200304000-00014
8. Thavaraj V., Sethi A., Arya L.S. Incomplete Beckwith–Wiedemann syndrome in a child with orbital rhabdomyosarcoma. Indian Pediatr. 2002 Mar; 39: 299–304. PMID: 11910143
9. Forstner D., Borg M., Saxon B. Orbital rhabdomyosarcoma: multidisciplinary treatment experience. Australas. Radiol. 2006; 50: 41–5. doi: 10.1111/j.1440-1673.2005.01526.x
10. Sobel A.K., Ford J.R., Dong W., et al. Frequency and clinical course of residual orbital masses after treatment of orbital rhabdomyosarcoma. Am. J. Ophthalmol. 2021; 234: 28–36. doi: 10.1016/j.ajo.2021.06.035
11. Arndt C., Tefft M., Gehan E., et al. A feasibility, toxicity, and early response study of etoposide, ifosfamide, and vincristine for the treatment of children with rhabdomyosarcoma: a report from the intergroup rhabdomyosarcoma study (IRS) IV pilot study. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1997; 19: 124–9. doi: 10.1097/00043426-199703000-00005
12. Rao A.A., Chen J.Y., Robbins S.L., Ramkumar H.L. A clinical update and radiologic review of pediatric orbital and ocular tumors. J. Oncol. 2013; 2013: 975908. doi: 10.1155/2013/975908
13. Chung E.M., Smirniotopoulos J.G., Specht C.S., Schroeder J.W., Cube R. From the archives of the AFIP: pediatric orbit tumors and tumorlike lesions: no osseous lesions of the extraocular orbit. Radiographics. 2007; 27: 1777–99. doi: 10.1148/rgr.276075138
14. Breneman J.C., Lyden E., Pappo A.S., et al. Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma — a report from the intergroup rhabdomyosarcoma study IV. J. Clin. Oncol. 2003; 21: 78–84. doi: 10.1200/JCO.2003.06.129
15. Chisholm J.C., Marandet J., Rey A., et al. Prognostic factors after relapse in nonmetastatic rhabdomyosarcoma: a nomogram to better define patients who can be salvaged with further therapy. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 1319–25. doi: 10.1200/JCO.2010.32.1984
16. Mazzoleni S., Bisogno G., Garaventa A., et al. Outcomes and prognostic factors after recurrence in children and adolescents with nonmetastatic rhabdomyosarcoma. Cancer. 2005; 104: 183–90. doi: 10.1002/cncr.21138
17. Yip C.C., Kersten R.C., McCulley T.J., Ballard E.T., Kulwin D.R. Osteogenic sarcoma after orbital radiation rhabdomyosarcoma. Ophthalmology. 2003; 110: 1996–99. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00478-0
18. Андреева Л.Д., Хорошилова-Маслова И.П. Иммуноморфология в диагностике рабдомиосаркомы орбиты. Вестник офтальмологии. 2009; 125 (2): 10–3. [Andreeva L.D., Khoroshilova-Maslova I.P. Immunomorphology in orbital rhabdomyosarcoma diagnostics. Vestnik oftal'mologii. 2009; 125 (2): 10–3 (in Russian)].
19. Жильцова М.Г., Вальский В.В., Цыганков А.Ю., Саакян С.В. Опыт цитологической и иммуноцитохимической диагностики рабдомио-



Рис. 10. Клиническая картина через 16 мес после хирургического удаления РМС левой орбиты и комбинированной химиолучевой терапии у ребенка 11 лет

Fig. 10. Clinical presentation 16 months after surgical removal of rhabdomyosarcoma of the left orbit and combined chemoradiotherapy in an 11-year-old child

- саркомы орбиты. Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». 2016; 27 (4): 154–9. [Zhiltsova M.G., Valskiy V.V., Tsygankov A.Yu., Saakyan S.V. Cytological and immunocytochemical diagnostics of orbital rhabdomyosarcoma. Vestnik FGBU «RONC im. N.N. Blokhina». 2016; 27 (4): 154–9 (in Russian)].
20. Neudorfer M., Leibovitch I., Stolovitch C., et al. Intraorbital and periorbital tumors in children - value of ultrasound and color Doppler imaging in the differential diagnosis. Am. J. Ophthalmol. 2004; 137: 1065–72. doi: 10.1016/j.ajo.2004.01.050
 21. Sohaib S.A., Moseley I., Wright J.E. Orbital rhabdomyosarcoma — the radiological characteristics. Clin. Radiol. 1998; 53: 357–62. doi: 10.1016/s0009-9260(98)80009-3
 22. Andrade C.R., Takahama A., Nishimoto I.N., Kowalski L.P., Lopes M.A. Rhabdomyosarcoma of the head and neck: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 29 cases. Braz. Dent J. 2010; 21: 68–73. doi: 10.1590/s0103-64402010000100011
 23. Cintorino M., Vindigni C., Del Vecchio M.T., et al. Expression of actin isoforms and intermediate filament proteins in childhood orbital rhabdomyosarcomas. J. Submicrosc. Cytol. Pathol. 1989; 21: 409–19.
 24. Missiaglia E., Williamson D., Chisholm J., et al. PAX3/FOXO1 fusion gene status is the key prognostic molecular marker in rhabdomyosarcoma and significantly improves current risk stratification. J. Clin. Oncol. 2012; 30: 1670–7. doi: 10.1200/JCO.2011.38.5591

Вклад авторов в работу: С.В. Саакян — концепция исследования, набор материала, научное редактирование; Н.В. Скларова — набор и обработка материала, статистический анализ, написание текста; А.Ю. Цыганков — обработка материала, написание текста; техническое редактирование; М.Г. Жильцова — проведение цитологических исследований; В.Р. Алиханова — набор материала, написание текста; Р.А. Тацков — набор материала.

Authors' contribution: S.V. Saakyan — study concept, data collection, scientific editing; N.V. Sklyarova — data collection, statistical processing, article writing; A.Yu. Tsygankov — article writing, technical editing; M.G. Zhiltsova — cytological studies; V.R. Alikhanova — data collection, article writing; R.A. Tatskov — data collection.

Поступила: 07.12.2021. Переработана: 08.01.2022. Принята к печати: 09.01.2022
Originally received: 07.12.2021. Final revision: 08.01.2022. Accepted: 09.01.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

² ФГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Дегагетская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Светлана Владимировна Саакян — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, заведующая учебной частью кафедры глазных болезней²

Натэлла Владимировна Скларова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹

Александр Юрьевич Цыганков — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, ассистент кафедры глазных болезней²

Марина Георгиевна Жильцова — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹

Валида Рамисовна Алиханова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, заведующий отделением офтальмоонкологии и радиологии¹

Роберт Александрович Тацков — врач-офтальмолог отделения офтальмоонкологии и радиологии¹

Для контактов: Александр Юрьевич Цыганков,
alextsygankov1986@yandex.ru

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

² Yevdokimov Moscow State Medical Stomatological University of Medicine and Dentistry, 20/1, Degagetskaya st., Moscow, 127473, Russia

Svetlana V. Saakyan — correspondent member of RAS, Dr of Med. Sci., professor, head of ocular oncology and radiology department¹, deputy director of education, ophthalmology faculty²

Natella V. Sklyarova — Cand. of Med. Sci., researcher of ocular oncology and radiology department¹

Alexander Yu. Tsygankov — Cand. of Med. Sci., researcher, ocular oncology and radiology department¹, assistant at ophthalmology faculty²

Marina G. Zhiltsova — Cand. of Biol. Sci., senior researcher, ocular oncology and radiology department¹

Valida R. Alikhanova — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, ocular oncology and radiology department¹

Robert A. Tatskov — ophthalmologist, ocular oncology and radiology department¹

Contact information: Alexander Yu. Tsygankov,
alextsygankov1986@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-84-88>



Организационные модели офтальмологического наблюдения недоношенных детей в педиатрическом катамнезе

Э.И. Сайдашева^{1, 2} ✉, Е.В. Плотникова¹, С.В. Биличенко¹, В.И. Шилина¹

¹ СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», ул. Авангардная, д. 14, Санкт-Петербург, 198205, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, 191015, Россия

Цель работы — анализ эффективности организационных моделей офтальмологического наблюдения недоношенных детей в Санкт-Петербурге. **Материал и методы.** Проанализированы отчетные формы городских межрайонных офтальмологических кабинетов ретинопатии недоношенных (РН) и отделения катамнеза недоношенных детей на базе детского многопрофильного стационара за период с 1 июля 2018 г. по 1 июля 2021 г. **Результаты.** В Санкт-Петербурге для диспансерного наблюдения детей с РН организованы 6 межрайонных офтальмологических кабинетов и дневной стационар для междисциплинарного лечения и ранней реабилитации младенцев с перинатальной патологией на фоне глубокой недоношенности. Представлены данные о частоте РН и других зрительных расстройств у детей, родившихся преждевременно. **Заключение.** Межрайонные кабинеты катамнеза являются современной формой диспансерного офтальмологического наблюдения за недоношенными детьми группы риска или имеющими РН в условиях мегаполиса. Перспективной моделью наблюдения детей с сочетанной перинатальной патологией на фоне глубокой недоношенности является организация отделения (дневного стационара) на базе детского многопрофильного стационара. Это позволяет оценить в целом состояние здоровья данной «критической группы населения» и достаточно рано приступить к комплексному междисциплинарному лечению и медицинской реабилитации.

Ключевые слова: недоношенные дети; зрительные расстройства; ретинопатия недоношенных; катамнез

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Сайдашева Э.И., Плотникова Е.В., Биличенко С.В., Шилина В.И. Организационные модели офтальмологического наблюдения недоношенных детей в педиатрическом катамнезе. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 84-88. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-84-88>

Organizational models of ophthalmic observation of premature children in pediatric follow-up

Elvira I. Saidasheva^{1, 2} ✉, Elena V. Plotnikova¹, Svetlana V. Bilichenko¹, Viktoria I. Shilina¹

¹ City Multidisciplinary Specialized Clinical Children's Center for High Medical Technologies, 14 Avangardnaya St., St. Petersburg, 198205, Russia

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia
esaidasheva@mail.ru

Purpose: to assess the organizational effectiveness of ophthalmic observation of premature infants in pediatric follow-up in St. Petersburg. **Material and methods.** We analyzed the reports submitted by city interdistrict ophthalmological facilities for retinopathy of prematurity (ROP) and the observation department for premature infants for the period from July 1, 2018 to July 1, 2021 available at the children's

multidisciplinary hospital. Results. In St. Petersburg, 6 interdistrict ophthalmological facilities perform regular monitoring of ROP children and a daytime in-patient clinic offers interdisciplinary treatment and early rehabilitation of infants with perinatal pathology accompanying severe prematurity. The data on the frequency of ROP and other visual disorders in children born prematurely are presented. Conclusions. Interdistrict observation facilities are a modern form of regular ophthalmic follow-up of premature infants of risk groups or ROP infants who live in conditions of a large city. A promising observation model of children with combined perinatal pathology and severe prematurity is the setting of a department (daytime in-patient facility) in the children's multidisciplinary hospital. This allows assessing the general health of this critical group of population" and ensure a timely start of combined interdisciplinary treatment and medical rehabilitation.

Keywords: premature children; visual disorders; retinopathy of prematurity; follow-up

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

For citation: Saidasheva E.I., Plotnikova E.V., Bilichenko S.V., Shilina V.I. Organizational models of ophthalmic observation of premature children in pediatric follow-up. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 84-8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-84-88>

В РФ на фоне снижения младенческой смертности, в том числе и за счет повышения выживаемости новорожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении, существенно меняется структура заболеваемости и инвалидности выживших недоношенных детей. Статистика указывает на высокую вероятность развития у них различных функциональных нарушений в отдаленном периоде. Особенности адаптации недоношенных детей, высокий риск формирования хронической соматической патологии требуют организации специализированной системы последующего наблюдения с момента рождения ребенка и на протяжении первых лет жизни [1]. В связи с этим в первую очередь широко изучаются проблемы формирования неврологических расстройств, заболеваний дыхательной системы в процессе катамнестического наблюдения, т. е. после выписки из стационара и/или по окончании первичного наблюдения. Однако, как справедливо заметила еще в 2007 г. Э.Н. Ахмадеева, «в настоящее время отмечается значительный разрыв между научно обоснованными высокими технологиями выхаживания детей, нуждающихся в проведении реанимационных мероприятий и интенсивной терапии в раннем неонатальном периоде, и последующим их наблюдением в общей амбулаторно-поликлинической сети. Отсутствие научно обоснованной методологии динамического наблюдения и медицинского обеспечения таких пациентов становится причиной больших затруднений при выделении первоочередных задач, направленных на коррекцию их соматического состояния» [2]. К сожалению, до сих пор не разработаны федеральные клинические рекомендации по диспансерному наблюдению недоношенных детей с учетом степени их зрелости при рождении и структуры типичных для данной категории пациентов заболеваний, как, например, в Германии [3], в которых необходимо сформулировать требования к амбулаторной помощи, поскольку проблемы данной группы детей касаются около 10 % населения страны.

Известно, что к множественным рискам развития коморбидности детей, рожденных раньше срока, относится и патология зрения, в частности ретинопатия недоношенных (РН). Слепота и слабовидение вследствие РН доминируют среди причин инвалидности по зрению с раннего детства как в развитых, так и в развивающихся странах, несмотря на все достижения науки и практической медицины [4–7]. Однако формирование зрительных функций у недоношенных детей носит многофакторный характер и зависит не только от РН, но и неврологических расстройств (например, перинатальные повреждения головного мозга, детский церебральный паралич и др.), глазными проявлениями которых нередко являются атрофия зрительного нерва, нистагм, снижение

функции коркового отдела зрительного анализатора, амблиопия и другие [5, 8, 9]. Наконец, сама недоношенность/ незрелость органа зрения может способствовать развитию аномалий рефракции, нарушению электрогенеза сетчатки и приводить к запаздыванию в морфофункциональном формировании макулы, что требует своевременной адекватной очковой или контактной коррекции зрения уже в раннем детском возрасте [10–12].

В связи с этим офтальмологическое наблюдение за недоношенными детьми является важной и неотъемлемой частью педиатрического катамнеза, в основе организации которого должен быть междисциплинарный подход. Учитывая, что в отечественной медицинской литературе недостаточно отражен опыт комплексного, включая офтальмологическое, медицинского сопровождения недоношенных детей после выписки из стационара и в целом в РФ системная междисциплинарная помощь недоношенным детям и членам их семей находится на этапе разработки и внедрения, считаем актуальным представить организационные модели междисциплинарного катамнестического наблюдения в Санкт-Петербурге.

ЦЕЛЬ работы — анализ эффективности организационных моделей офтальмологического наблюдения недоношенных детей в педиатрическом катамнезе в Санкт-Петербурге.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены отчетные формы городских межрайонных офтальмологических кабинетов катамнеза РН и отделения катамнеза недоношенных детей (дневной стационар) на базе «Детского городского многопрофильного клинического специализированного центра высоких медицинских технологий» с 1.07.2018 по 1.07. 2021.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В Санкт-Петербурге с 2010 г. организована и достаточно успешно функционирует система оказания специализированной офтальмологической помощи недоношенным детям на этапе стационара (скрининг и лазерное лечение активной РН, хирургическое лечение поздних стадий заболевания). С 2018 г. решена проблема диспансерного офтальмологического наблюдения данных пациентов на амбулаторно-поликлиническом этапе путем открытия межрайонных (из расчета один на 3 района города с учетом численности проживающего в них детского населения) специализированных консультативно-диагностических кабинетов для выявления и наблюдения младенцев с РН первых 3 лет жизни. В настоящее время в Санкт-Петербурге функционируют 5 кабинетов для наблюдения детей группы риска и детей с активной

фазой РН и один кабинет — для пациентов с рубцовой фазой заболевания.

Подробная информация о становлении и развитии в Санкт-Петербурге системы оказания специализированной относительно РН офтальмологической помощи детям, рожденным раньше срока, представлена нами в ранее опубликованных работах [9, 13].

За 3-летний период в межрайонные консультативно-диагностические кабинеты катаракты РН Санкт-Петербурга впервые обратились и продолжили диспансерное наблюдение 5860 недоношенных детей. По состоянию на 2021 г. на учете состоит 4372 недоношенных ребенка, 1488 (25,4 %) детей достигли возраста 3 лет и были направлены на дальнейшее наблюдение офтальмолога по месту жительства.

На примере деятельности одного из межрайонных кабинетов катаракты РН, организованного на базе консультативно-диагностического центра СПб ГБУЗ «ДГМ КСЦ ВМТ», мы оценили эффективность оказания данного вида офтальмологической помощи недоношенным детям за указанный период наблюдения. После выписки из неонатального отделения непрерывное динамическое наблюдение в данном кабинете продолжили 1307 недоношенных детей, что составило 22,3 % от общего числа диспансерной группы города. В зависимости от степени зрелости пациенты распределились следующим образом: по гестационному возрасту (ГВ) — глубоконедоношенные дети (ГВ $\leq$ 32 нед) — 555 (42,5 %), из них 94 (17 %) младенца родились на крайних сроках гестации (22–26 нед); по массе тела (МТ) при рождении — с очень низкой МТ ($\leq$ 1500 г) — 312 (23,9 %) детей, из них 127 (40,7 %) пациентов имели ЭНМТ ($<$ 1000 г).

Диагноз РН имел каждый второй ребенок (666; 51 %) диспансерной группы, преимущественно в активной фазе — 452 (67,9 %) ребенка, из них в абсолютном большинстве случаев (390; 86,3 %) тяжесть заболевания определялась I и II стадиями (тип 2) с благоприятным исходом заболевания. Шестидесят два (13,7 %) ребенка с тяжелой РН (тип 1) и лазерным хирургическим лечением в анамнезе наблюдались регулярно (каждые 2 нед) с целью своевременного выявления рецидива болезни или подтверждения индуцированного регресса. Рубцовую или регрессивную фазу РН имели 214 (32,1 %) пациентов, остальные недоношенные дети (641; 49 %) представляли потенциальную группу риска возникновения РН, осмотр которых проводился регулярно (каждые 2 нед) с целью выявления признаков болезни или подтверждения завершения естественной васкуляризации сетчатки.

В процессе динамического наблюдения за течением активной РН у 12 (2,7 %) младенцев выявлены показания для первичной лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС), которая носила urgentный характер и за счет организационных технологий, утвержденных для данной ситуации, закончилась благоприятно относительно сохранения зрительных функций в 100 % случаях. В то же время неблагоприятный исход РН, характеризующийся отслойкой сетчатки и утратой зрительных функций, отмечен у 3 детей, ранее (на этапе стационарного лечения) перенесших ЛКС, и они также были своевременно направлены на высокотехнологичное хирургическое лечение.

Таким образом, деятельность профильных межрайонных кабинетов катаракты в первую очередь обеспечивает преемственность между госпитальной и амбулаторной службами в динамическом наблюдении детей группы риска и детей с активной РН, что особенно актуально с учетом ранней выписки недоношенного ребенка (не дожидаясь набора МТ 2000 г и др.) как тренда современной неонатальной помощи.

В целом утвержденная маршрутизация детей группы риска и детей с активной и рубцовой РН в Санкт-Петербурге базируется на открытой и доступной связи между медицинскими учреждениями, оказывающими офтальмопедиатрическую помощь, и доказала свою эффективность.

Как уже отмечалось, в Санкт-Петербурге обязательно катamnестическому наблюдению офтальмолога подлежат недоношенные дети до 3-летнего возраста, в том числе и для своевременного выявления у них вновь возникающих, кроме РН, проблем со стороны органа зрения. В этой связи считаем целесообразным и рекомендуем проводить регулярный амбулаторный офтальмологический контроль в среднем каждые 6 мес, прежде всего с целью адекватной очковой или контактной коррекции выявленной аметропии, которая, как известно, является одной из частых (75–80 %) причин снижения остроты зрения и развития тяжелой амблиопии именно у недоношенных детей в раннем детском возрасте [5, 10, 12, 14]. Учитывая литературные данные об особенностях и нестабильном характере показателей рефракции у недоношенных детей в течение первых двух лет жизни, мы изучили рефракцию глаз у 120 пациентов в возрасте 3 лет, состоящих на диспансерном учете в одном из межрайонных кабинетов катаракты. Установлено, что аномалии рефракции диагностированы в 53,3 % случаев (64 ребенка), среди которых миопия определялась чаще (17,5 %), чем физиологическая гиперметропия (12,5 %), причем у каждого третьего (33,3 %) ребенка близорукость достигала средней (14,3 %) и высокой (19 %) степени. Кроме того, в спектре нарушений рефракции астигматизм ($>$ 1,5 дптр) обнаружен в 23,3 % случаев (28 детей) и анизометропия ($>$ 1,0 дптр) — в 14,2 % (17 детей). Полученные данные свидетельствуют не только о высокой частоте, но и раннем формировании рефракционных расстройств среди детей, рожденных раньше срока, что позволяет отнести данный контингент пациентов к группе потенциального риска врожденной или рано приобретенной офтальмопатологии и подтверждает необходимость регулярной диспансеризации [12, 13].

В настоящее время все большую популярность приобретает концепция раннего вмешательства, предполагающая комплексный междисциплинарный подход к работе с пациентом. Как отмечают ведущие педиатры РФ, особенно растет потребность в комплексном изучении особенностей развития и заболеваемости детей, родившихся с малым ГВ и ЭНМТ, для которых характерны «особые болезни недоношенных детей», объединенные едиными механизмами нарушений (тканевой незрелости, незавершенности васкуляризации и др.) в разных органах и системах, часто сочетающиеся у одного и того же ребенка, поэтому их нельзя рассматривать как отдельные нозологические единицы [15]. В частности, большое внимание уделяется профессиональному взаимодействию врачей различных специальностей (неонатолог, невролог, пульмонолог, офтальмолог, ортопед, специалист лучевой диагностики, психолог и др.) в процессе катamnестического наблюдения этих детей в раннем детском возрасте с целью повышения эффективности в решении отдаленных медицинских проблем.

В этой связи интересен опыт организации первого в Санкт-Петербурге специализированного отделения катаракты недоношенных детей с ЭНМТ при рождении и/или с перинатальной патологией в возрасте до 3 лет, которое функционирует с марта 2019 г. на базе ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий» в режиме дневного пребывания пациентов, в системе ОМС, и рассчитано на 30 коек.

Функция отделения — комплексное динамическое наблюдение за данной сложной категорией пациентов междисциплинарной командой специалистов с целью диагностики, лечения и профилактики отдаленных последствий глубокой недоношенности и патологии перинатального периода, снижения частоты хронических заболеваний и инвалидизации с раннего детства. Используется персонализированный подход, когда врач-неонатолог разрабатывает и координирует индивидуальные программы междисциплинарного наблюдения и раннего восстановительного лечения для каждого пациента.

В течение 2020–2021 гг. в отделении под наблюдением было 175 детей в возрасте от 6 мес до 1,5 года, из них большинство (117; 66,9 %) родились с очень низкой МТ (62; 35,5 %) и ЭНМТ (55; 31,4 %); малым ГВ (127; 72,6 %), причем почти каждый четвертый (42; 24 %) ребенок родился на крайних сроках гестации (22–27 нед), а каждый пятый (36; 20,6 %) — в результате многоплодной беременности.

Известно, что врожденная глубокая морфофункциональная незрелость/недоношенность организма, патология перинатального периода и формирование офтальмопатологии в раннем детстве являются взаимосвязанными процессами, поэтому все 100 % пациентов, находившихся на лечении в отделении катамнеза, имели показания для консультативно-диагностического осмотра офтальмологом: выраженные неврологические расстройства младенческого возраста (перинатальная энцефалопатия с гипертензионно-гидроцефальным и синдромом двигательных нарушений, кистозная форма перивентрикулярной лейкомаляции, постгеморрагическая окклюзионная шунтозависимая гидроцефалия) — 149 (85,1 %) детей; системные инфекционно-воспалительные заболевания, в том числе TORCH-инфекции, — 14 (8 %) пациентов на фоне глубокой недоношенности в анамнезе — 127 (72,6 %) детей; рубцовая РН после перенесенного лазерного лечения в активной фазе болезни — 13 (7,4 %) пациентов. В структуре выявленной патологии органа зрения преобладали заболевания, ассоциированные с неврологическими расстройствами: паретическое косоглазие, частичная атрофия зрительного нерва, нистагм. В этой связи условия детского многопрофильного стационара, в частности доступность лучевой диагностики и электрофизиологических методов исследований, позволяют в короткие сроки провести углубленное обследование. Например, зрительные вызванные корковые потенциалы являются одним из самых информативных методов исследования функциональной активности зрительного анализатора у детей, позволяющим оценить степень развития зрительной системы, особенности проведения возбуждения по зрительному пути от сетчатки до коры головного мозга, степень и уровень поражения [12, 14]. Кроме того, возможность совместного обсуждения результатов данного исследования с неврологом и/или нейрохирургом позволяет объективно определить этиологию нарушения зрения, разработать план комплексного лечения и ранней медицинской реабилитации пациента уже на первом году жизни ребенка.

ВЫВОДЫ

1. Межрайонные кабинеты катамнеза в системе ОМС являются современной формой диспансерного офтальмологического наблюдения в условиях мегаполиса за недоношенными детьми группы риска или имеющими РН, которая может быть рекомендована для широкого внедрения в практическое здравоохранение. Кроме того, принимая во внимание в целом высокую частоту зрительных расстройств среди преждевременно рожденных детей, данные кабинеты могут

взять на себя функции ранней диагностики и коррекции аметропий, дифференцированного подхода к определению этиологии косоглазия и выбору тактики лечебных мероприятий и другие.

2. Поскольку офтальмологическое наблюдение за недоношенными детьми составляет важную и неотъемлемую часть педиатрического катамнеза, перспективной моделью диспансеризации младенцев, родившихся с ЭНМТ и имеющих сочетанную перинатальную патологию, является организация отделения (дневного стационара) на базе детского многопрофильного стационара, позволяющего использовать объединенный медицинский (кадровый, материально-технический и др.) ресурс, в отличие от отдельного профильного кабинета в амбулаторно-поликлинических условиях. Это позволит оценить в целом состояние здоровья данной «критической группы населения» и достаточно рано приступить к комплексному междисциплинарному лечению и медицинской реабилитации. На основании полученной новой информации можно будет также сформировать и внедрить в практику научно обоснованную методологию динамического наблюдения и медицинского обеспечения таких пациентов.

Литература/References

- Сахарова Е.С., Кешисьян Е.С., Алямовская Г.А. Недоношенность как медико-социальная проблема здравоохранения. Часть 3. Система последующего наблюдения за недоношенными детьми. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62 (5): 43–8. [Sakharova Ye.S., Keshishyan Ye.S., Alyamovskaya G.A. Premature birth as a medical social problem. Part 3. Methods of premature infant's follow-up. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2017; 62 (5): 43–8 (in Russian)]. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-43-48
- Ахмадеева Э.Н., Валиulina А.Я. Психомоторное развитие детей, перенесших неонатальную реанимацию. Российский педиатрический журнал. 2007; 2: 43–5. [Akhmadeeva E.N., Valiulina A.Ya. The estimations of children health, gone through neonatal reanimation. Rossijskij pediatričeskij zhurnal. 2007; 2: 43–5 (in Russian)].
- Рюдигер М. Подготовка к выписке из стационара и организация амбулаторной помощи недоношенным детям. Москва: Медицинская литература. 2015. [Ryudiger M. Preparing for discharge from the hospital and organizing outpatient care for premature babies. Moscow: Medical literature; 2015 (in Russian)].
- Катаргина Л.А., Михайлова Л.А. Состояние детской офтальмологической службы в Российской Федерации (2012–2013 гг.). Российская педиатрическая офтальмология. 2015; 1: 5–10. [Katargina L.A., Mikhailova L.A. The current stage of the ophthalmological care service in the Russian Federation (2012–2013). Rossijskaja pediatričeskaja oftal'mologija. 2015; 1: 5–10 (in Russian)].
- Нероев В.В., Катаргина Л.А., Коголева Л.В. Профилактика слепоты и слабости зрения у детей с ретинопатией недоношенных. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (2): 265–70. [Neroev V.V., Katargina L.A., Kogoleva L.V. The prevention of blindness and visual impairment in children with retinopathy of prematurity. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2015; 14 (2): 265–70 (in Russian)]. doi: 10.15690/vsp.v14i2.1296
- Сайдашева Э.И., Горелик Ю.В., Буяновская С.В., Ковшов Ф.В. Ретинопатия недоношенных: особенности течения и результаты лечения у детей со сроком гестации менее 27 нед. Российская педиатрическая офтальмология. 2015; (2): 28–32. [Saydasheva E.I., Gorelik Yu.V., Buyanovskaya S.V., Kovshov F.V. Retinopathy of prematurity: the course and results of treatment in children with gestational age less than 27 weeks. Rossijskaja pediatričeskaja oftal'mologija. 2015; (2): 28–32 (in Russian)].
- Симаходский А.С., Севостьянова Л.Д., Горелик Ю.В., Лукашова Ю.В. Медико-социальные аспекты формирования инвалидности детей младшей возрастной группы в Санкт-Петербурге за 2008–2017 годы. Профилактическая и клиническая медицина. 2019; 3 (72): 27–32. [Simakhodsky A.S., Sevastianova L.D., Gorelik U.V., Lukashova U.V. Medical and social aspects of disability development in children of younger age groups Saint Petersburg during 2008–2017. Profilaktičeskaya i kliničeskaya meditsina. 2019; 3 (72): 27–32 (in Russian)].
- Сайдашева Э.И., Крюков Е.Ю., Шугарева Л.М. Неонатальные внутрижелудочковые кровоизлияния головного мозга: междисциплинарный подход к оказанию специализированной медицинской помощи. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2010; 31 (3): 88–91. [Saidasheva E., Kryukov E., Chshugareva L. Neonatal intraventricular hemorrhages brain: the interdisciplinary approach to rendering of specialized medical aid. Vestnik Rossijskoj voenno-meditsinskoj akademii. 2010; 31 (3): 88–91 (in Russian)].

9. Сайдашева Э.И., Фомина Н.В., Баранов А.В., Корлякова М.Н. Принципы организации офтальмоневрологической помощи в СПб. Российская педиатрическая офтальмология. 2012; (2): 39–43. [Saidasheva E.I., Fomina N.V., Baranov A.V., Korlyakova M.N. The principles of organization of ophthalmological care in sankt-peterburg. Rossijskaja pediatricheskaja oftal'mologija. 2012; (2): 39–43 (in Russian)].
10. Катаргина Л.А., Коголева Л.В., Мамакаева И.Р. Особенности рефрактогенеза у детей с РН в первые годы жизни. Российская педиатрическая офтальмология. 2011; 4 (1): 12–5. [Katargina L.A., Kogoleva L.V., Mamakayeva I.R. Features of refractogenesis in children with retinopathy of prematurity in the first years of life. Rossijskaja pediatricheskaja oftal'mologija. 2011; 4 (1): 12–5 (in Russian)]. doi: <https://doi.org/10.17816/rpoj37418>
11. Катаргина Л.А., Рудницкая Я.Л., Коголева Л.В. Влияние коррекции аномалий рефракции в сенситивном периоде на морфофункциональное развитие макулы у детей с ретинопатией недоношенных. Российский офтальмологический журнал. 2013; 6 (1): 8–12. [Katargina L.A., Rudnitskaya Ya.L., Kogoleva L.V. The impact of correction of refraction anomalies in the sensitive period on morphologic and functional development of the macula in babies with retinopathy of prematurity. Russian ophthalmological journal. 2013; 6 (1): 8–12 (in Russian)].
12. Коголева Л.В., Катаргина Л.А. Факторы нарушений зрения и алгоритм диспансерного наблюдения пациентов, перенесших ретинопатию недоношенных. Российская педиатрическая офтальмология. 2016; 11 (2): 770–7. [Kogoleva L.V., Katargina L.A. The factors responsible for impairment of vision and the algorithm for the regular medical check-up of the patients following retinopathy of prematurity. Rossijskaja pediatricheskaja oftal'mologija. 2016; 11 (2): 770–7 (in Russian)]. doi: [10.18821/1993-1859-2016-11-2-70-77](https://doi.org/10.18821/1993-1859-2016-11-2-70-77)
13. Сайдашева Э.И., Буяновская С.В., Алексеев Ю.А. и др. Диспансерное офтальмологическое наблюдение недоношенных детей в СПб: итоги и перспективы. Профилактическая и клиническая медицина. 2021; 1 (78): 53–7. [Saidasheva E.I., Buynovskaya S.V., Alekseev Yu.A., et al. Ophthalmological examination of premature children in Saint-Petersburg: results and prospects. Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina. 2021; 1 (78): 53–7 (In Russian)]. doi: [10.47843/2074-9120_2021_1_eng](https://doi.org/10.47843/2074-9120_2021_1_eng)
14. Wu W.C., Lin R.I., Shin C.P. Visual acuity, optical components, and macular abnormalities in patients with a history of prematurity. Ophthalmology. 2012; 119: 1907–16. doi: [10.1016/j.ophtha.2012.02.040](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.02.040)
15. Шабалов Н.П. Неонатология. Москва: ГЭОТАР-Медиа. 2016. [Shabalov N.P. Neonatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2016 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: Э.И. Сайдашева — концепция, написание статьи, анализ литературы и результатов; Е.В. Плотнокова — дизайн исследований, финальное редактирование; С.В. Биличенко — сбор материала, анализ результатов; В.И. Шилина — сбор материала и анализ результатов.

Author's contribution: E.I. Saidasheva — concept and design of the study, writing of the article, analysis of the literature and results; E.V. Plotnikova — concept of the study, final editing of the article; S.V. Bilichenko — data collection and results analysis; V.I. Shilina — data collection and results analysis.

Поступила: 15.11.2021. Переработана: 28.11.2021. Принята к печати: 30.11.2021
Originally received: 15.11.2021. Final revision: 28.11.2021. Accepted: 30.11.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический специализированный центр высоких медицинских технологий», ул. Авангардная, д. 14, Санкт-Петербург, 198205, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, 191015, Россия

Эльвира Ирековна Сайдашева — д-р мед. наук, врач-офтальмолог¹, профессор кафедры офтальмологии², ORCID 0000-0003-4012-7324
Елена Владимировна Плотнокова — главный врач¹

Светлана Викторовна Биличенко — канд. мед. наук, заведующая отделением катаракты недоношенных детей¹

Виктория Игоревна Шилина — врач-офтальмолог¹

Для контактов: Эльвира Ирековна Сайдашева,
esaidasheva@mail.ru

¹ City Multidisciplinary Specialized Clinical Children's Center for High Medical Technologies, 14 Avangardnaya St., St. Petersburg, 198205, Russia

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 41 Kirochnaya St., St. Petersburg, 191015, Russia

Elvira I. Saidasheva — Dr. of Med. Sci., ophthalmologist¹, professor of chair of ophthalmology², ORCID 0000-0003-4012-7324

Elena V. Plotnikova — Chief physician¹

Svetlana V. Bilichenko — Cand. of Med. Sci., head of department of follow-up of premature children¹

Viktoria I. Shilina — ophthalmologist¹

Contact information: Elvira I. Saidasheva,
esaidasheva@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-89-94>



Ближайшие результаты применения очковых линз с встроенными кольцами высокоасферичных микролинз Stellest™ для контроля миопии

Е.П. Тарутта, О.В. Проскурина✉, Н.А. Тарасова, С.Г. Арутюнян, С.В. Милаш, Г.А. Маркосян

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

Цель работы — оценить зрительную работоспособность вблизи в очках с линзами Stellest™ и влияние их постоянного ношения на динамику рефракции, аккомодацию и бинокулярное взаимодействие через 6 мес от начала использования. **Материал и методы.** Очки с линзами Stellest™ назначили 35 детям 8–13 лет с миопией $3,15 \pm 0,19$ дптр. Контрольную группу составили 32 ребенка с миопией $2,68 \pm 0,18$ дптр, использующих монофокальные очки. Оценивали зрительную работоспособность, рефракцию, длину передне-задней оси (ПЗО) глаза, аккомодацию и бинокулярное взаимодействие. **Результаты.** По данным корректурной пробы, число ошибок при подсчете букв в очках Stellest составило $4,5 \pm 0,64$, в монофокальных очках достоверно меньше — $2,96 \pm 0,42$ ($p < 0,05$), скорость прохождения пробы в двух группах не отличалась. Через 6 мес от начала ношения очков Stellest™ усиление объективной циклоплегической рефракции составило $0,11 \pm 0,04$ дптр, годовой градиент прогрессирования (ГГП) — $0,22 \pm 0,08$ дптр, в группе контроля — $0,35 \pm 0,05$ и $0,70 \pm 0,09$ дптр соответственно. В группе Stellest™ снижение ГГП наблюдалось в 87 % случаев и составило $0,95 \pm 0,11$ дптр. В группе контроля уменьшение ГГП наблюдалось в 65 % случаев и составило $0,49 \pm 0,10$ дптр. В группе Stellest™ ПЗО увеличилась на $0,04 \pm 0,02$ мм, в контрольной группе увеличение ПЗО было в 2,8 раза больше — на $0,11 \pm 0,02$ мм ($p < 0,01$). Запасы относительной аккомодации (ЗОА) в группе детей, носивших очки Stellest™, увеличились на $0,88 \pm 0,14$ дптр, что достоверно больше, чем в контрольной группе, где ЗОА увеличились на $0,39 \pm 0,12$ ($p < 0,01$). Различий между группами в объективных показателях аккомодации и бинокулярного взаимодействия не выявлено. **Заключение.** Ношение очков с линзами Stellest™ способствует замедлению прогрессирования миопии у детей. Усиление рефракции в прослеженный период 6 мес в основной группе было в 3,2 раза меньше, а рост ПЗО — в 2,8 раза меньше, чем в группе контроля. У детей, использовавших очки с линзами Stellest™ в течение 6 мес, ЗОА оказались выше, чем у детей, использовавших монофокальные очки. Тонус аккомодации и объективные параметры аккомодации существенно не изменились в обеих группах. Ношение очков Stellest™ не оказало какого-либо выраженного влияния на бинокулярное взаимодействие.

Ключевые слова: миопия; монофокальные очки; очки с линзами Stellest; корректурная проба; запасы относительной аккомодации; аккомодационный ответ; фории

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Тарасова Н.А., Арутюнян С.Г., Милаш С.В., Маркосян Г.А. Ближайшие результаты применения очковых линз с встроенными кольцами высокоасферичных микролинз Stellest™ для контроля миопии. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 89-94 . <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-89-94>

Short-term results of wearing spectacle lenses with embedded rings of highly aspherical lenslets Stellest™ for myopia control

Elena P. Tarutta, Olga V. Proskurina✉, Natalia A. Tarasova, Sona G. Arutyunyan, Sergey V. Milash, Gayane A. Markossian

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

Purpose: to evaluate near visual work performance of those wearing spectacles with Stellest™ lenses and the impact of their continuous wear on refraction changes, accommodation and binocular interaction after 6 months from the start of use. **Material and methods.** 35 children aged 8–13 with myopia of 3.15 ± 0.19 D were prescribed eyeglasses with Stellest™ lenses. 32 children with myopia of 2.68 ± 0.18 D who used monofocal glasses served as control. Visual performance, refraction, axial length (AL), accommodation and binocular interaction were assessed. **Results.** According to the Burdon test, the number of errors in counting letters in Stellest™ glasses was 4.5 ± 0.64 , whilst in monofocal glasses it was significantly less, 2.96 ± 0.42 ($p < 0.05$); the rate of test progress was the same in the two groups. After 6 months from the start of wearing Stellest™ glasses, the objective cycloplegic refraction increased by 0.11 ± 0.04 D, the average year progression rate (YPR) was 0.22 ± 0.08 D. In contrast, the children wearing monofocal glasses showed an average refraction increase of 0.35 ± 0.05 D, and the average YPR value of 0.7 ± 0.09 D. In the Stellest™ group, YPG drop was observed in 87 % of cases and averaged 0.95 ± 0.11 D. In the control group, YPR was found to drop in 65 % of cases and averaged 0.49 ± 0.1 D. In the Stellest™ group, AL increased by 0.04 ± 0.02 mm; in the control group, the increase in AL was 2.8 times greater — by 0.11 ± 0.02 mm ($p < 0.01$). In the Stellest™ group, relative accommodation reserves (RAR) increased by 0.88 ± 0.14 D, which is significantly higher than in the group wearing monofocal glasses, where the increase was 0.39 ± 0.12 D ($p < 0.01$). No differences were revealed between the groups in objective indicators of accommodation and binocular interaction. **Conclusion.** Wearing spectacles with Stellest™ lenses for 6 months contributes to slowing down the progression of myopia in children. Over the observation period, the refraction increase in the main group was 3.2 times lower than in the control group, whilst AL growth was 2.8 times lower than that in the control group. The children using spectacles with Stellest™ lenses showed a higher increase in RAR as compared to children wearing monofocal spectacles. The accommodation tone and objective accommodation parameters were essentially the same in both groups. Wearing Stellest™ glasses had no pronounced effect on binocular interaction.

Keywords: myopia; monofocal glasses; glasses with Stellest™ lenses; Burdon test; RAR; accommodative response; phoria

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

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

For citation: Tarutta E.P., Proskurina O.V., Tarasova N.A., Arutyunyan S.G., Milash S.V., Markossian G.A. Short-term results of wearing spectacle lenses with embedded rings of highly aspherical lenslets Stellest™ for myopia control. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 89–94 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-89-94>

Периферическому дефокусу отводится значительная роль в постнатальном рефрактогенезе. Результаты исследований, доказывающих это влияние [1, 2], стали основой для разработки оптических средств, способствующих замедлению прогрессирования миопии за счет манипулирования как центральным, так и периферическим дефокусом [3]. К таким средствам относят ортокератологические контактные линзы, дефокусные бифокальные мягкие контактные линзы и очковые линзы, формирующие относительный периферический миопический дефокус. В России с 2012 г. известны перифокальные очки, индуцирующие миопический дефокус в горизонтальном меридиане, а с 2019 г. — особая конструкция перифокальных очков с аддидацией в 1,25 дптр для компенсации недостаточности аккомодации и наведения миопического дефокуса на верхнюю половину сетчатки [4]. В опубликованных ранее работах отмечалось высокое качество зрения и хороший уровень адаптации к перифокальным очкам [5], в отдаленные сроки доказана их эффективность как метода профилактики развития и прогрессирования миопии, реализованного в очковом формате [6]. С конца 2010-х гг. стали доступны новые конструкции очковых линз, которые, по заявлению производителей, также способны ин-

дуцировать миопический периферический дефокус за счет встроенных сегментов: линзы DIMS с множественными встроенными дефокусными сегментами, доказавшие свою эффективность в ходе двух- и трехлетних наблюдений за детьми в Китае [7, 8], и линзы Stellest™, в которые встроено более 1000 высокоасферичных микролинз, объединенных в 11 концентрических колец (технология HALT — Highly Aspherical Lenslet Target), призванных, по замыслу разработчиков, индуцировать градиентный периферический дефокус. Такие линзы сконструированы по типу однофокальной линзы, что обеспечивает высокое качество центрального зрения. В опубликованных нами ранее работах отмечается высокая острота зрения для дали и близи в очках Stellest™, отсутствие разницы в мезопической контрастной чувствительности в таких очках по сравнению с монофокальными и хорошая адаптация к очкам Stellest™, сопоставимая с адаптацией к монофокальным очкам по результатам опроса [9]. Линзы Stellest™ также доказали свою эффективность в торможении прогрессирующей миопии у китайских детей в ходе одно- и двухлетних наблюдений [10, 11].

ЦЕЛЬ работы — оценить зрительную работоспособность вблизи в очках с линзами Stellest™ и влияние их

постоянного ношения на динамику рефракции, аккомодацию и бинокулярное взаимодействие через 6 мес от начала использования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Очки с линзами Stellest™ назначили 35 детям с приобретенной миопией слабой и средней степени (в среднем $3,15 \pm 0,19$ дптр) с астигматизмом не более 3,5 дптр в возрасте 8–13 лет (средний возраст — $10,5 \pm 0,36$ года) и максимальной корригированной остротой зрения 0,8 и выше (в среднем — $1,07 \pm 0,02$). Контрольную группу составили 32 ребенка с миопией слабой и средней степени (в среднем $2,68 \pm 0,18$ дптр) в возрасте 8–13 лет (средний возраст — $10,6 \pm 0,2$ года) с астигматизмом не более 3,5 дптр и максимальной корригированной остротой зрения 0,8 и выше (в среднем $1,03 \pm 0,02$), а также дети, имевшие монофокальные очки, недавно изготовленные и соответствующие рефракции на момент осмотра.

Исследования проводились в соответствии с утвержденным дизайном и включали оценку зрительной работоспособности, рефракции манифестной и циклоплегической, объективной и субъективной аккомодации, передне-задней оси (ПЗО) глаза, бинокулярного баланса. Бинокулярный характер зрения и отсутствие воспалительных и дистрофических заболеваний были необходимым условием для включения пациентов в исследование. Наличие астигматизма до 3,5 дптр и анизометропии до 1,5 дптр не было препятствием для включения в основную и контрольную группы.

Аккомодационной ответ измеряли с помощью авторефрактометра открытого поля Grand-Seiko [12]. Длину ПЗО измеряли бесконтактным методом, использовали оптический биометр Nidek AL-Skan. Зрительную работоспособность оценивали не ранее чем через 3 мес от начала ношения очков. Использовали печатную таблицу для корректурной пробы, разработанную Т.С. Егоровой [13]. Таблица содержит заглавные буквы русского алфавита (И, К, Н, Л, В, Б, П, Р, М, Е). Оценивали разницу в числе правильно отмеченных знаков и время (в секундах), затраченное на прохождение пробы. Исследование проводили в очках (Stellest™ или монофокальных) и в пробной оправе в случайном порядке. Корректурная проба была проведена у 34 детей, использовавших очки Stellest™, и у 26 детей, использовавших монофокальные очки.

Форию для дали и близи измеряли с помощью пробы Меддокса, отношение аккомодативной конвергенции к аккомодации (АК/А) — градиентным методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Зрительная работоспособность. В очках Stellest™ значение корректурной пробы (число ошибок при подсчете букв) составило $4,50 \pm 0,64$, время на прохождение пробы составило в среднем $103,3 \pm 6,4$ с. В монофокальных очках результаты корректурной пробы были несколько лучше, чем в очках Stellest™. Число ошибок уменьшилось до $2,96 \pm 0,42$, разница была достоверна ($p < 0,05$). Время на прохождение пробы в монофокальных очках составило в среднем $110,7 \pm 7,5$ с, разница по сравнению со Stellest™ была недостоверна.

2. Оценка динамики рефракции и длины ПЗО через 6 мес от начала ношения очков.

Рефракция. Через 6 мес от начала ношения очков Stellest™ у пациентов основной группы циклоплегическая объективная рефракция изменилась по сравнению с исходными значениями на (+) 0,62 дптр (ослабление!) — (–) 1,0 дптр. Данные распределились следующим образом. В 18,6 % случаев (13 глаз) выявлено ослабление циклоплегической рефракции на 0,25 или более. Стабилизация циклоплегической рефракции (отсутствие изменений сферэквивалента (СЭ) рефракции либо его изменение менее чем на $\pm 0,25$ дптр — $\Delta R < \pm 0,25$ дптр) наблюдалось в 38,6 % случаев (27 глаз). Усиление рефракции на 0,25 дптр и более отмечалось в 42,8 % случаев наблюдения (30 глаз) (табл. 2), из них в 18,6 % случаев (13 глаз) рефракция усилилась более чем на 0,5 дптр. Только у одного (1,4 %) ребенка наблюдалось одностороннее усиление циклоплегической рефракции на 1,0 дптр в течение 6 мес.

Среднее изменение объективной циклоплегической рефракции составило $-0,11 \pm 0,04$ дптр. Среднее значение годового градиента прогрессирования (ГПП) за этот период составило $0,22 \pm 0,08$ дптр. У 23 детей (46 глаз) сравнили значения ГПП за период, предшествующий назначению очков Stellest™, с расчетными данными ГПП, полученными за 6 мес наблюдения. Значение исходного ГПП составило в среднем $1,17 \pm 0,11$ дптр/год. Уменьшение значений ГПП у этих детей наблюдалось в 87 % случаев. В среднем ГПП снизился на $0,95 \pm 0,11$ дптр/год (табл. 3). Максимальное значение уменьшения ГПП составило 3,31 дптр/год.

У детей, носивших монофокальные очки в течение 6 мес, циклоплегическая объективная рефракция изменялась по сравнению с исходными значениями на (+) 0,37 дптр (ослабление!) — (–) 1,37 дптр. Данные распределились следующим образом. В 7,8 % случаев (5 глаз) выявлено ослабление циклоплегической рефракции на 0,25 или более.

Стабилизация циклоплегической рефракции (отсутствие изменений СЭ рефракции либо его изменение менее чем на $\pm 0,25$ дптр — $\Delta R < \pm 0,25$ дптр) наблюдалось в 18,8 % случаев (12 глаз). Усиление рефракции на 0,25 дптр и более отмечалось в 73,4 % случаев наблюдения (47 глаз) (табл. 2), из них в 29,7 % случаев (19 глаз) рефракция усилилась на 0,5 дптр и более. У одного ребенка наблюдалось двустороннее усиление циклоплегической рефракции более чем на 1,0 дптр в течение 6 мес наблюдения.

Среднее изменение объективной циклоплегической рефракции у детей, носивших монофокальные очки, за 6 мес составило $-0,35 \pm 0,05$ дптр. Среднее значение ГПП за этот пери-

Таблица 1. Результаты корректурной пробы
Table 1. Sheet-proofs test results

Показатели Parameters	Очки Spectacles	
	Stellest™ n = 34	Монофокальные Single vision n = 26
Число ошибок при подсчете букв в корректурной пробе Number of errors in counting letters in the sheet-proofs test		
В пробной оправе In trial frame	$5,38 \pm 0,85$	$6,27 \pm 0,69$
В очках In spectacles	$4,50 \pm 0,64$	$2,96 \pm 0,42$
Время (в секундах) затраченное на прохождение корректурной пробы Time (in seconds) spent on the sheet-proofs test		
В пробной оправе In trial frame	$105,6 \pm 6,4$	$110,7 \pm 7,4$
В очках In spectacles	$103,3 \pm 6,4$	$110,7 \pm 7,5$

Таблица 2. Изменение рефракции в течение 6 мес наблюдения у пациентов, носивших очки Stellest™ и монофокальные очки
Table 2. Change in refraction during 6 months of follow-up in patients wearing Stellest™ glasses and monofocal glasses

Группа Group	Среднее усиление СЭ рефракции, дптр Mean SE refraction increase, D	Ослабление СЭ рефракции на 0,25 дптр и более, % SE refraction decrease by 0.25 D or more, %	Стабилизация рефракции, % Refraction stabilisation, %	Усиление СЭ рефракции на 0,25 дптр и более, % SE refraction increase by 0.25 D or more, %		
Stellest™	0,11 ± 0,04	18,6	38,6	42,8	в том числе including	
					на 0,5 дптр и более by 0.5 D and more	на 1,0 дптр и более by 1.0 D and more
					18,6	1,4
Монофокальные очки Monofocal spectacles	0,35 ± 0,05	7,8	18,8	73,4	29,7	3,1

од составило $0,70 \pm 0,09$ дптр/год. У 21 ребенка (42 глаза) сравнили значения ГПП за предшествующий период с расчетными данными ГПП, полученными за полгода наблюдения. Значение исходного ГПП составило в среднем $1,05 \pm 0,11$ дптр/год. Уменьшение значений ГПП у этих детей наблюдалось в 65 % случаев. Среднее значение уменьшения ГПП составило $0,49 \pm 0,10$ дптр/год. Максимальное значение уменьшения ГПП в группе детей, носивших монофокальные очки, составило 2,25 дптр в год.

Биометрия. До назначения очков Stellest™ среднее значение длины ПЗО составило $24,67 \pm 0,10$ мм, через 6 мес от начала ношения очков Stellest™ — $24,71 \pm 0,10$ мм, разница составила $0,04 \pm 0,02$ мм. В 37,1 % случаев (26 глаз) длина глаза не изменилась, в 15,7 % (11 глаз) отмечалось уменьшение длины ПЗО. Максимальное уменьшение длины ПЗО составило 0,38 мм (миопическая рефракция при этом уменьшилась на 0,25 дптр).

У детей, носивших монофокальные очки, в начале наблюдения среднее значение длины ПЗО составило $24,72 \pm 0,11$ мм, через 6 мес от начала наблюдения — $24,83 \pm 0,12$ мм, разница составила $0,11 \pm 0,02$ мм. В 7,8 % случаев (5 глаз) длина глаза не изменилась, в 3,1 % (2 глаза) отмечалось уменьшение длины ПЗО. Максимальное уменьшение длины ПЗО составило 0,05 мм.

Разница между группами Stellest™ и монофокальных очков по значениям изменения длины ПЗО (0,07 мм) была достоверной ($p < 0,01$).

3. Аккомодация. В начале исследования, до назначения очков Stellest™, у большинства детей (80 %) величина запасов относительной аккомодации (ЗОА) была ниже нормальных возрастных значений [14]: у детей 8–9 лет — менее 2,0 дптр, у детей 10–13 лет — менее 3,0 дптр. Средние значения ЗОА составили $1,43 \pm 0,13$ дптр. Через 6 мес от начала ношения очков Stellest™ показатели ЗОА ниже нормальных возрастных значений отмечались у 48,6 % детей, в среднем составили

$2,31 \pm 0,19$ дптр. Разница значений: $0,88 \pm 0,14$ дптр — была достоверна ($p < 0,01$).

У большинства детей (89,7 %), носивших монофокальные очки, в начале исследования ЗОА были ниже нормальных возрастных значений. Средние значения ЗОА составили $1,34 \pm 0,17$ дптр. Через 6 мес ЗОА ниже возрастной нормы отмечались у 65,4 % детей, в среднем составили $1,73 \pm 0,18$ дптр. Разница значений ЗОА в начале и в конце наблюдения составила $0,39 \pm 0,12$ дптр и была недостоверна ($p > 0,1$). Отмечалась тенденция к увеличению ЗОА в обеих группах, более выраженная и достоверная в группе ношения очков Stellest™. Возможно, здесь имел место низкий комплаенс: родители не мотивировали детей к ношению монофокальных очков.

Отмечена некоторая тенденция к увеличению объективного привычного тонуса аккомодации (ПТА). Объективный ПТА до назначения очков Stellest™ составил в среднем $0,20 \pm 0,03$ дптр, через 6 мес — $0,22 \pm 0,03$ дптр. Объективный привычный тонус аккомодации открытого поля (ПТАОП) до назначения очков Stellest™ составил в среднем $0,17 \pm 0,04$ дптр, через 6 мес — $0,20 \pm 0,03$ дптр ($p > 0,05$).

У детей, носивших монофокальные очки, объективный ПТА в начале наблюдения составил в среднем $0,19 \pm 0,03$ дптр, через 6 мес — $0,21 \pm 0,06$ дптр. Объективный ПТАОП не изменился: в начале наблюдения составил в среднем $0,19 \pm 0,03$ дптр, через 6 мес — $0,19 \pm 0,06$ дптр.

Объективный бинокулярный аккомодационный ответ (БАО) для 33 см до назначения очков Stellest™ составил $-1,86 \pm 0,05$ дптр (при расчетном значении 3,0 дптр). При измерении БАО в 82,9 % случаев значения Lag были больше допустимых 0,75 дптр. Объективный монокулярный аккомодационный ответ (МАО) до назначения очков Stellest™ составил $-1,63 \pm 0,07$ дптр. При измерении МАО в 88,6 % случаев значения Lag были выше допустимых 0,75 дптр.

Через 6 мес от начала ношения очков Stellest™ БАО составил $-1,90 \pm 0,05$ дптр, в 78,6 % случаев Lag был больше 0,75 дптр. МАО через 6 мес составил $-1,7 \pm 0,07$ дптр, в 82,8 % случаев Lag был выше 0,75 дптр. Таким образом, достоверных изменений БАО и МАО у детей, носивших Stellest™, не выявлено.

У детей, носивших монофокальные очки, объективный БАО для 33 см в начале наблюдения составил $-1,72 \pm 0,07$ дптр, в 87 % случаев Lag был больше 0,75 дптр. Объективный МАО в начале наблюдения составил

Таблица 3. Изменение рефракции, ГПП и длины ПЗО в течение 6 мес наблюдения у пациентов, носивших очки Stellest™ и монофокальные очки
Table 3. Change of refraction, year progression rate (YPR) and axial length (AL) during 6 month of observation in patients wearing Stellest™ and monofocal glasses

Группа Group	Среднее усиление СЭ рефракции, дптр Mean SE refraction increase, D	Среднее уменьшение ГПП, дптр/год Mean YPR decrease, D/year	Среднее увеличение длины ПЗО, мм Mean AL increase, mm
Stellest™	0,11 ± 0,04	0,95 ± 0,11	0,04 ± 0,02
Монофокальные очки Monofocal spectacles	0,35 ± 0,05	0,49 ± 0,10	0,11 ± 0,02

-1,59 ± 0,09 дптр, Lag больше 0,75 дптр был в 88,6 % случаев.

Через 6 мес у детей, носивших монофокальные очки, БАО составил -1,87 ± 0,08 дптр, в 78,6 % случаев Lag был больше 0,75 дптр. Значение МАО через 6 мес составило -1,75 ± 0,06 дптр, Lag больше 0,75 дптр был в 88,9 % случаев.

Хотя и прослеживается тенденция к повышению БАО и МАО в монофокальных очках, достоверных изменений этих показателей не выявлено (табл. 4).

4. Вергенция, бинокулярное взаимодействие. Наличие бинокулярного зрения было одним из условий включения в основную и контрольную группы. Измерение фории для дали до назначения очков Stellest™ выявило ортофорию только у 20 % детей, еще в 48,6 % случаев выявлялась эзофория до 3 пр. дптр. В остальных случаях выявлялась эзофория от 1 до 10 пр. дптр (14,3 %) и эзофория от 4 до 6 пр. дптр (17,1 %).

Через 6 мес от начала ношения очков Stellest™ значительных изменений величины и типа фории для дали не наблюдалось. У 20 % детей выявлялась ортофория, у 40,0 % детей выявлялась эзофория до 3 пр. дптр, в остальных случаях одинаково часто (20 %) выявлялась эзофория от 1 до 5 пр. дптр и эзофория от 4 до 8 пр. дптр.

Измерение фории для близи до назначения очков Stellest™ у 28,6 % детей выявило ортофорию, еще в 31,4 % случаев выявлялась эзофория для близи до 6 пр. дптр. В остальных случаях установлена эзофория от 1 до 10 пр. дптр (22,9 %) и эзофория от 7 до 15 пр. дптр (17,1 %).

Через 6 мес от начала ношения очков Stellest™ значительных изменений величины и типа фории для близи не наблюдалось. У 34,3 % детей выявлялась ортофория, еще в 31,4 % случаев выявлялась эзофория для близи до 6 пр. дптр. В остальных случаях выявлялась эзофория от 1 до 12 пр. дптр (20,0 %) и эзофория от 7 до 15 пр. дптр (14,3 %).

Таблица 4. Значения аккомодации у пациентов, носивших очки Stellest™ и монофокальные очки, в начале наблюдения и через 6 мес

Table 4. Accommodation values in patients wearing Stellest™ glasses and monofocal glasses at baseline and 6 months later

Показатель, дптр Parameter, D	Stellest™	Монофокальные очки Single vision
ЗОО в начале наблюдения RAR at baseline	1,43 ± 0,13	1,34 ± 0,17
ЗОО через 6 мес RAR in 6 months	2,31 ± 0,19	1,73 ± 0,18
Разница значений ЗОО Difference of RAR values	0,88 ± 0,14	0,39 ± 0,12
ПТА в начале наблюдения HAT at baseline	0,20 ± 0,03	0,19 ± 0,03
ПТА через 6 мес HAT in 6 months	0,22 ± 0,03	0,21 ± 0,06
ПТАОП в начале наблюдения HAT in OF at baseline	0,17 ± 0,04	0,19 ± 0,04
ПТАОП через 6 мес HAT in OF in 6 months	0,20 ± 0,03	0,19 ± 0,06
БАО в начале наблюдения BAR at baseline	1,86 ± 0,05	1,72 ± 0,07
БАО через 6 мес BAR in 6 months	1,90 ± 0,05	1,87 ± 0,08
МАО в начале наблюдения MAR at baseline	1,63 ± 0,07	1,59 ± 0,09
МАО через 6 мес MAR in 6 months	1,70 ± 0,07	1,75 ± 0,06

Примечание. ЗОО — запасы относительной аккомодации, ПТА — привычный тонус аккомодации, ПТАОП — привычный тонус аккомодации открытого поля, БАО — бинокулярный аккомодационный ответ, МАО — монокулярный аккомодационный ответ.
Note. RAR — relative accommodation response, HAT — habitual accommodation tonus, HAT in OF — habitual accommodation tonus in open field, BAR — binocular accommodation response, MAR — monocular accommodation response.

До назначения очков Stellest™ отмечался значительный разброс значений соотношения АК/А: от -4 до 11 пр. дптр / дптр. Отрицательные значения АК/А отмечались в 2 (5,7 %) случаях, значения АК/А более 7 пр. дптр / дптр выявлялись в 3 (8,6 %) случаях, средние значения АК/А составили 2,49 ± 0,61 пр. дптр / дптр.

Через 6 мес от начала ношения очков Stellest™ отмечался еще больший, чем в начале наблюдения, разброс значений изменения величины соотношения АК/А: от -7 до 15 пр. дптр / дптр. Отрицательные значения АК/А отмечались в 3 (8,6 %) случаях, значения АК/А более 7 пр. дптр / дптр выявлялись в 3 (8,6 %) случаях, средние значения АК/А составили 2,03 ± 0,67 пр. дптр / дптр. Разница в величине АК/А в начале наблюдения и через 6 мес была недостоверной.

У детей, носивших монофокальные очки, при измерении фории для дали в начале наблюдения ортофория выявлялась в 18,5 % случаев, еще в 44,5 % случаев выявлялась эзофория до 3 пр. дптр. В остальных случаях одинаково часто (18,5 %) выявлялась эзофория от 1 до 5 пр. дптр и эзофория от 4 до 13 пр. дптр.

Через 6 мес наблюдения увеличилось число случаев ортофории до 29,2 %, в основном за счет сокращения числа случаев эзофории до 3 пр. дптр — до 25 %. Эзофория от 1 до 2 пр. дптр выявлялась в 16,6 % случаев, эзофория от 4 до 15 пр. дптр — в 29,2 % случаев.

Измерение фории для близи в начале наблюдения у 40,8 % детей выявило ортофорию, еще в 33,3 % случаев выявлялась эзофория для близи до 6 пр. дптр. В остальных случаях выявлялась эзофория от 1 до 4 пр. дптр (11,1 %) и эзофория от 7 до 17 пр. дптр (17,1 %).

Через 6 мес наблюдения число случаев ортофории для близи увеличилось до 54,1 %, частично за счет уменьшения числа случаев эзофории до 6 пр. дптр — до 29,2 %. Число случаев эзофории уменьшилось до 4,2 %, однако максимальная величина ее стала больше 9 пр. дптр, эзофория для близи от 7 до 10 пр. дптр наблюдалась в 12,5 %.

Значения соотношения АК/А в начале наблюдения у детей, носивших монофокальные очки, колебались от -2,5 до 13 пр. дптр / дптр. Отрицательное значение АК/А отмечалось в одном случае (3,1 %), значения АК/А более 7 пр. дптр / дптр выявлялись в 2 случаях (6,3 %), средние значения АК/А составили 2,83 ± 0,71 пр. дптр / дптр.

Значения соотношения АК/А через 6 мес от начала ношения очков колебались от -1 до 8 пр. дптр / дптр. Отрицательные значения АК/А отмечались в 2 случаях (6,3 %) (-1 пр. дптр / дптр), значения АК/А более 7 пр. дптр / дптр (8 пр. дптр / дптр) выявлено в одном случае (3,1 %), средние значения АК/А составили 2,50 ± 0,61 пр. дптр / дптр.

Таким образом, на фоне постоянного ношения очков Stellest™ число случаев эзофории вдаль уменьшилось на 5,7 %, число случаев эзофории вдаль увеличилось на 5,7 %. Число случаев эзо- и эзофории вблизи уменьшилось

на 3,2 и 2,9 % соответственно. На фоне ношения монофокальных очков число случаев экзо- и эзофории вдаль уменьшилось на 6,8 и у 1,9 % соответственно, вблизи — на 8,7 и у 6,9 % соответственно.

Поскольку эзофория в зарубежной литературе считается одним из ведущих факторов риска возникновения и прогрессирования миопии, отдельно проследили динамику рефракции у детей с эзофорией для дали и/или для близи в начале наблюдения и не выявили каких-либо закономерностей. В группе Stellest™ у детей с эзофорией для дали усиление рефракции составило $0,08 \pm 0,16$ дптр, у детей с эзофорией для близи — $0,34 \pm 0,16$ дптр. В контрольной группе у детей с эзофорией для дали усиление рефракции составило $0,66 \pm 0,12$ дптр, у детей с эзофорией для близи — $0,03 \pm 0,10$ дптр. Характерное влияние типа и значений фории на динамику рефракции не выявлено.

Достоверной разницы в изменении значений АК/А между двумя группами не обнаружено. Однако прослеживалась общая для двух групп тенденция к уменьшению соотношения АК/А, которая может объясняться повышением аккомодационной функции на фоне постоянного ношения очков с полной коррекцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ношение очков с линзами Stellest™ способствует замедлению прогрессирования миопии у детей. Усиление рефракции в прослеженный период 6 мес в основной группе было меньше в 3,2 раза, а динамика роста ПЗО — в 2,8 раза меньше, чем в контрольной группе. Выявлено достоверное увеличение ЗОА у детей, использующих очки с линзами Stellest™ в течение 6 мес, по сравнению детьми, использующими монофокальные очки. Тонус аккомодации и объективные параметры аккомодации существенно не изменились и были одинаковыми в обеих группах. Ношение очков Stellest™ не оказывает какого-либо выраженного характерного влияния на бинокулярное взаимодействие.

Вклад авторов в работу: Е.П. Тарутта — дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, анализ литературы, редактирование статьи; О.В. Проскурина — сбор, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, написание статьи; Н.А. Тарасова — сбор данных, участие в подготовке статьи; С.Г. Арутюнян, С.В. Милаш, Г.А. Маркосян — сбор данных.

Authors' contribution: E.P. Tarutta — concept and design of the study, analysis and interpretation of the results, analysis of the literature, editing of the article; O.V. Proskurina — data collection, processing, analysis and interpretation, writing of the article; N.A. Tarasova — data collection, article preparation; S.G. Arutyunyan, S.V. Milash, G.A. Markossian — data collection.

Поступила: 01.08.2022. **Переработана:** 15.08.2022. **Принята к печати:** 18.08.2022

Originally received: 01.08.2022. **Final revision:** 15.08.2022. **Accepted:** 18.08.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия
Елена Петровна Тарутта — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии рефракции бинокулярного зрения и офтальмоэргоники

Ольга Владимировна Проскурина — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники

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

Сона Гришаевна Арутюнян — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии рефракции бинокулярного зрения и офтальмоэргоники

Сергей Викторович Милаш — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии рефракции бинокулярного зрения и офтальмоэргоники

Гаяне Айказовна Маркосян — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники

Для контактов: Ольга Владимировна Проскурина,
proskourina@mail.ru

Литература/References

- Schaeffel F, Feldkaemper M. Animal models in myopia research. Clin. Exp. Optom. 2015; 98 (6): 507–17. doi: 10.1111/exo.12312
- Troilo D, Smith E.L., 3rd, Nickla D.L., et al. IMI - Report on experimental models of emmetropization and myopia. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2019; 60 (3): M31-M88. doi: 10.1167/iov.18-25967
- 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)]. doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-4-7-16
- Berntsen D.A., Barr C.D., Mutti D.O., Zadnik K. Peripheral defocus and myopia progression in myopic children randomly assigned to wear single vision and progressive addition lenses. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; 54 (8): 5761–70. https://doi.org/10.1167/iov.13-11904
- Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Милаш С.В. и др. Индуцированный очками Перифокал-М периферический дефокус и прогрессирование миопии у детей. Российская педиатрическая офтальмология. 2015; 10 (2): 33–7. [Tarutta E.P., Proskurina O.V., Milash S.V., et al. Peripheral defocus induced by Perifocal-M spectacles and myopia progression in children. Russian pediatric ophthalmology. 2015; 10 (2): 33–7 (in Russian)]. doi: 10.17816/rpo37658
- Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Тарасова Н.А. и др. Отдаленные результаты очковой коррекции с перифокальным дефокусом у детей с прогрессирующей миопией. Вестник офтальмологии. 2019; 135 (5): 46–53. [Tarutta E.P., Proskurina O.V., Tarasova N.A., et al. Long-term results of perifocal defocus spectacle lens correction in children with progressive myopia. Vestnik oftal'mologii. 2019; 135 (5): 46–53 (in Russian)]. doi: 10.17116/oftalma201913505146
- Lam C.S.Y., Tang W.C., Tse D.Y., et al. Defocus incorporated multiple segments (DIMS) spectacle lenses slow myopia progression: a 2-year randomised clinical trial. Br. J. Ophthalmol. 2020; 104 (3): 363–8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-313739
- Lam C.S., Tang W.C., Lee P.H., et al. Myopia control effect of defocus incorporated multiple segments (DIMS) spectacle lenses in Chinese children: results of a 3-year follow-up study. Br. J. Ophthalmol. 2022 Aug; 106 (8): 1110–4. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-317664
- Проскурина О.В., Тарасова Н.А., Маркосян Г.А. и др. Адаптация и качество зрения в очках с линзами для контроля миопии Stellest с встроенными высокоасферичными микролинзами. Российская педиатрическая офтальмология. 2022; 16 (2): 5–12. [Proskurina O.V., Tarasova N.A., Markossian G.A., et al. Adaptation and quality of vision in glasses with lenses for the control of Stellest myopia with built-in high-spherical microlenses. Russian pediatric ophthalmology. 2022; 16 (2): 5–12. doi: 10.17816/rpo97296]
- Bao J., Yang A., Huang Y., et al. One-year myopia control efficacy of spectacle lenses with aspherical lenslets. Br. J. Ophthalmol. 2021; 0:1–6. https://doi:10.1136/bjophthalmol-2020-318367
- Bao J., Huang Y., Li X., et al. Spectacle lenses with aspherical lenslets for myopia control vs single-vision spectacle lenses. A randomized clinical trial. JAMA Ophthalmol. 2022; 140 (5): 472–8. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2022.0401
- 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. Russian pediatric ophthalmology. 2012; 1: 45–8 (in Russian)].
- Егорова Т.С., Гончарова И.С., Чувилина М.В. Способ оценки зрительной работоспособности у лиц с пониженным зрением. Патент на изобретение RU 2364313, 2009. [Egorova T.S., Goncharova I.S., Chuvilina M.V. A method for assessing visual performance in persons with low vision. RU Patent 2364313, 2009 (in Russian)].
- Проскурина О.В., Голубев С.Ю., Маркова Е.Ю. Субъективные методы исследования аккомодации. В кн.: Катаргина Л.А., ред. Аккомодация. Руководство для врачей. Москва: Апрель; 2012: 40–9. [Proskurina O.V., Golubev S.Yu., Markova E.Yu. Subjective methods for accommodation studying. In: Katargina L.A., ed. Accommodation. Guide for doctors. Moscow: April; 2012: 40–9 (in Russian)].

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

Olga V. Proskurina — Dr. of Med. Sci., leading researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

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

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

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

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

Contact information: Olga V. Proskurina,
proskourina@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-95-101>

Состояние глазного артериального кровотока при активной ретинопатии недоношенных

И.Г. Трифаненкова✉, А.В. Терешенко, Е.В. Ерохина

Калужский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Святослава Федорова, д. 5, Калуга, 5248007, Россия

Цель работы — изучение кровотока в артериях глаза у пациентов с различными формами, стадиями и типами течения активной ретинопатии недоношенных (РН). **Материал и методы.** Цветовое дуплексное сканирование в режимах цветового доплеровского картирования и импульсной доплерографии выполнено 55 недоношенным детям (55 глаз) с активной РН и 8 недоношенным детям (8 глаз) без признаков РН, рожденным на сроке гестации 25–32 нед, с массой тела при рождении 680–1760 г. Исследовали кровоток в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), медиальных и латеральных задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА). **Результаты.** Анализ гемодинамики в ГА не выявил значимых различий между группой детей с РН и без РН, кроме достоверного увеличения максимальной систолической скорости кровотока (V_{syst}) при неблагоприятном типе течения III стадии РН. Развитие задней агрессивной РН сопровождается статистически незначимым уменьшением скорости кровотока в ГА. Показатели гемодинамики в ЦАС свидетельствуют об увеличении периферического сосудистого сопротивления у детей с неблагоприятным типом течения РН. Выявлено достоверное увеличение V_{syst} в ЗКЦА у детей с неблагоприятным типом течения РН на I–III стадиях и V_{syst} , V_{diast} (диастолическая скорость кровотока) у детей с задней агрессивной РН по сравнению с детьми без РН. Установлено ярко выраженное влияние характера течения РН (благоприятного или неблагоприятного) на показатели V_{syst} , V_{diast} и индекс периферического сопротивления в ЗКЦА. Наиболее информативными гемодинамическими параметрами в прогнозе течения активной РН являются V_{syst} и V_{diast} в ГА и V_{syst} в ЗКЦА. Наименее значимую информативность продемонстрировали гемодинамические показатели ЦАС. **Заключение.** Оценка изменений гемодинамики в артериях глаза может быть использована в качестве дополнительного диагностического критерия в ранней диагностике РН.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных; глазная артерия; центральная артерия сетчатки; задние короткие цилиарные артерии

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Трифаненкова И.Г., Терешенко А.В., Ерохина Е.В. Состояние глазного артериального кровотока при активной ретинопатии недоношенных. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 95–101. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-95-101>

The state of ocular arterial blood flow in active retinopathy of prematurity

Irina G. Trifanenkova✉, Alexander V. Tereshchenko, Elena V. Erokhina

Kaluga Branch, S.N. Fedorov NMRC MNTK "Eye microsurgery", 5, Svyatoslav Fyodorov St., Kaluga, 248007, Russia
nauka@mntk.kaluga.ru

Purpose: to study the state of blood flow in the ocular arteries of patients with various forms, stages and course types of active retinopathy of prematurity (ROP). **Material and methods.** Colour duplex scanning was performed by colour Doppler mapping and pulsed Doppler sonography for 55 premature babies (55 eyes) with active ROP and 8 premature babies (8 eyes) without ROP signs. The children's gestation age was 25 to 32 weeks, and the body weight at birth was 680 to 1760 g. Blood flow was examined in the ophthalmic artery (OA), the central retinal artery (CRA) and the medial and lateral posterior short ciliary arteries (PSCA). **Results.** The ophthalmic artery revealed no significant differences

between the children with ROP and without ROP, except for a significant increase in the peak systolic velocity (V_{syst}) in an unfavorable course of stage III of ROP. The development of aggressive posterior ROP is accompanied by a statistically insignificant decrease in blood flow velocity of OA. Hemodynamic parameters of CRA indicate an increase in peripheral vascular resistance in children with an unfavorable course of ROP. A significant increase of V_{syst} in the posterior short ciliary arteries was revealed in children with an unfavorable course of stages I–III of ROP and V_{syst} and V_{diast} (diastolic blood flow velocity) in children with aggressive posterior ROP as compared with children without ROP. A pronounced impact of the ROP course (favorable or unfavorable) on the V_{syst} , V_{diast} and PI indicators in the posterior short ciliary arteries was revealed. The most informative hemodynamic parameters in predicting the course of active ROP are V_{syst} and V_{diast} values in the ophthalmic artery and V_{syst} in the posterior short ciliary arteries. The least informative were the hemodynamic parameters of the central retinal artery. **Conclusion.** The assessment of hemodynamic changes in eye arteries may be used as an additional diagnostic criterion in the early diagnosis of ROP.

Keywords: retinopathy of prematurity; ophthalmic artery; central retinal artery; posterior short ciliary arteries

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

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

For citation: Trifanenkova I.G., Tereshchenko A.V., Erokhina E.V. The state of ocular arterial blood flow in active retinopathy of prematurity. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 95–101 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-95-101>

Состояние сосудов сетчатки при активной ретинопатии недоношенных (РН) является объектом активного изучения на протяжении многих десятилетий. Еще в 1949 г. W. Owens и E. Owens [1] установили, что расширение вен и извитость артерий сетчатки у недоношенных детей являются индикаторами РН. В дальнейшем была показана прямая зависимость между выраженностью сосудистых нарушений по данным непрямой бинокулярной офтальмоскопии и тяжестью заболевания [2, 3].

После внедрения в офтальмологическую практику ретинальной педиатрической системы RetCam метод цифровой ретиноскопии сетчатки прочно вошел в систему выявления, диагностики и мониторинга данного заболевания [4, 5]. В дальнейшем необходимость более детальной и точной оценки патологических изменений сосудов сетчатки привела к разработке различных программных продуктов для их цифровой морфометрии. В результате компьютерного анализа были оценены диаметр и извитость ретинальных артерий и вен на различных стадиях РН [6, 7]. Это позволяет судить о нарушениях в сосудах сетчатки на основании внешних, визуализируемых признаков, но не дает возможности оценивать функциональные изменения.

В то же время необходимо отметить, что морфометрические исследования, проведенные отечественными специалистами, позволили получить крайне важный в клиническом отношении результат — выделение типов течения активной РН: благоприятного, с низким риском прогрессирования и неблагоприятного, с высоким риском прогрессирования, требующего лечения уже на ранних стадиях [8].

Учитывая, что РН является панокулярным заболеванием и его проявления носят распространенный характер [9], целесообразно исследовать состояние региональной гемодинамики в сосудистых бассейнах глаза.

Метод цветового дуплексного сканирования (ЦДС) позволяет определить качественные и количественные гемодинамические показатели. В ряде публикаций представлены данные ЦДС на различных стадиях РН. В основном это касается глазной артерии (ГА), реже — центральной артерии сетчатки (ЦАС), единичные работы посвящены задним коротким цилиарным артериям (ЗКЦА) [10–15]. Однако полученные результаты носят неоднозначный характер. Кроме того, отсутствуют систематизированные данные в зависимости от типа течения и формы заболевания.

ЦЕЛЬ работы — изучить состояние кровотока в артериях глаза пациентов с различными формами, стадиями и типами течения активной РН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

ЦДС в режимах цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсной доплерографии (ИД) проведено 55 недоношенным детям (55 глаз) с активной РН и 8 недоношенным детям (8 глаз) без признаков РН, рожденным на сроке гестации 25–32 нед, с массой тела при рождении 680–1760 г.

Стадия и тип течения патологического процесса определялись на основании комплексного офтальмологического обследования, включавшего обратную офтальмоскопию, цифровую ретиноскопию и морфометрию.

Активная РН с I стадией заболевания была у 15 детей, из них у 7 — с благоприятным типом течения, у 8 — с неблагоприятным; со II стадией — у 16 детей, в том числе у 8 — с благоприятным типом течения и у 8 — с неблагоприятным; с III стадией — у 17 детей, из них у 8 — с благоприятным, у 9 — с неблагоприятным типом течения; у 7 детей была задняя агрессивная РН.

Основываясь на опубликованных данных о зависимости показателей кровотока в ГА от постконцептуального возраста (ПКВ), а не от продолжительности жизни [16], исследование проводили в однородном гестационном возрасте на момент обследования — на 37–38-й неделе ПКВ или на 6–11-й неделе жизни.

Обследование выполняли под контролем анестезиолога-реаниматолога с использованием севофлюранового ингаляционно-масочного наркоза, под мониторингом контролем функций дыхательной и сердечно-сосудистой систем ребенка при помощи многофункционального ультразвукового диагностического прибора GE Logicq (GE, США) с использованием линейного датчика с частотой от 4 до 12 МГц. Все проведенные ультразвуковые исследования соответствовали стандартам безопасности: значения TI не превышали 0,7, значения MI варьировали от 0,15 до 0,2, интенсивность ультразвукового потока не превышала 50 мВт/см².

Исследовали кровотоки в ГА, ЦАС, медиальных и латеральных ЗКЦА. Регистрировали спектр доплеровского сдвига частот (СДСЧ) и определяли наиболее важные количественные показатели кровотока: максимальную систолическую скорость (V_{syst} , наибольшая линейная скорость потока в момент его максимального ускорения в систолу), конечную диастолическую скорость (V_{diast} , скорость кровотока в конце диастолы) и индексы резистентности, или периферического сопротивления — RI и PI.

Для получения оптимальных значений кровотока измерение в каждом сосуде проводили 3–4 раза. В анализ

включали результаты исследования одного глаза ребенка, выбранного случайным образом.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Statistica 13.3 (Tibco Software Inc., США). Для характеристики статистических рядов распределения использовались средние значение (М) и средняя ошибка среднего (m). Для попарного сравнения использовался непараметрический критерий Манна — Уитни, для выявления корреляций показателей кровотока со стадией и типом течения РН применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rs). Определение прогностического значения показателей кровотока в отношении типа течения активной РН выполняли с помощью ROC-анализа и комплексно — методом дискриминантного анализа. Статистически достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для *глазной артерии (ГА)* был характерен однонаправленный, к датчику, двухфазный кровоток, регистрирующийся на протяжении всего сердечного цикла. Цветовые потоки, определяющие кровоток в ГА, хорошо визуализировались в проекции орбитальной части зрительного нерва (рис. 1).

В результате количественного анализа доплеровского спектра кровотока выявлены средние показатели V_{syst} , V_{diast} , RI, PI в ГА (табл. 1).

Учитывая малочисленные и крайне противоречивые данные литературы о зависимости кровотока в ГА от наличия и степени тяжести клинических проявлений РН, в первую очередь провели сравнение показателей V_{syst} , V_{diast} , RI, PI при различных стадиях и типах течения РН с показателями группы контроля (недоношенные дети без РН).

Установлено, что скорости кровотока у детей с РН отличались от показателей в группе контроля как в сторону увеличения, так и уменьшения. Статистически достоверной оказалась только разница между контролем и неблагоприятным типом течения III стадии РН по V_{syst} , (значения V_{syst} на III стадии с неблагоприятным типом течения превыша-

ли показатели недоношенных детей без РН: $45,19 \pm 2,94$ и $37,11 \pm 5,76$ см/с соответственно, $p = 0,048$).

Изменение показателей кровотока у недоношенных детей с другими стадиями активной РН были менее существенными, различия с показателями контрольной группы несогласованы ($p > 0,05$). Полученные результаты частично согласуются с данными работы Р. Ozcan и соавт.[10], однако в ней статистически достоверная разница в величине V_{syst} была получена и при сравнении показателей контроля с менее тяжелыми проявлениями РН — I и II стадиями, а не только с III стадией.

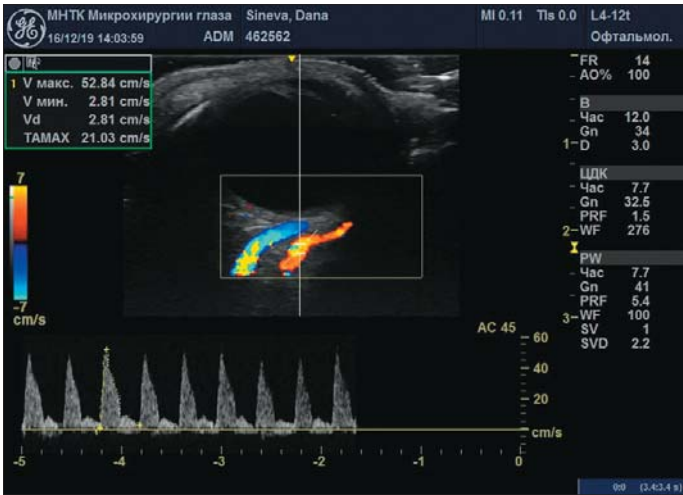


Рис. 1. Спектр доплеровского сдвига частот и показатели кровотока в глазной артерии на III стадии РН с неблагоприятным типом течения; в режиме цветового доплеровского картирования определяется расширенная верхняя глазничная вена
Fig. 1. Doppler frequency shift spectrum and indicators of blood flow in the ocular artery at stage III of unfavorable type of ROP; in the mode of color Doppler mapping, the dilated superior orbital vein is determined

Таблица 1. Средние показатели V_{syst} , V_{diast} , RI, PI в глазной артерии у детей с различными стадиями и типами течения активной РН
Table 1. Mean values of V_{syst} , V_{diast} , RI, PI in the ocular artery in children with different stages and types of active retinopathy of prematurity (ROP)

Стадии активной РН Stages of active ROP	Тип течения РН Type of course of ROP	n	V_{syst} , см/с sm/s	V_{diast} , см/с sm/s	RI	PI
Недоношенные без РН Preterm infants without ROP		8	$37,11 \pm 5,76$	$4,03 \pm 0,76$	$0,85 \pm 0,04$	$2,49 \pm 0,19$
I	Благоприятный Favorable	7	$28,76 \pm 1,11^3$	$4,01 \pm 0,12$	$0,86 \pm 0,01$	$2,29 \pm 0,12$
	Неблагоприятный Unfavorable	8	$32,91 \pm 0,65^3$	$3,67 \pm 0,27$	$0,85 \pm 0,03$	$2,63 \pm 0,32$
II	Благоприятный Favorable	8	$30,71 \pm 0,46^3$	$2,71 \pm 0,45$	$0,88 \pm 0,03$	$2,39 \pm 0,17$
	Неблагоприятный Unfavorable	8	$33,38 \pm 2,85^{2,3}$	$4,13 \pm 0,36$	$0,89 \pm 0,03$	$2,42 \pm 0,31$
III	Благоприятный Favorable	8	$32,19 \pm 4,72^3$	$2,80 \pm 0,23$	$0,83 \pm 0,09$	$2,71 \pm 0,11$
	Неблагоприятный Unfavorable	9	$45,19 \pm 2,94^{1,2,3,4}$	$3,85 \pm 0,26$	$0,93 \pm 0,06$	$2,75 \pm 0,43$
Задняя агрессивная РН Aggressive posterior ROP		7	$34,13 \pm 1,76^4$	$3,71 \pm 0,23$	$0,88 \pm 0,02$	$2,77 \pm 0,18$

Примечание. Здесь и в таблице 2: ¹ — достоверные различия с контрольной группой (недоношенные без РН) ($p < 0,05$), ² — достоверные различия между одноименными типами течения стадий активной РН ($p < 0,05$), ³ — достоверные различия между благоприятным и неблагоприятным типом течения РН ($p < 0,05$), ⁴ — достоверные различия между неблагоприятным типом III стадии и задней агрессивной РН ($p < 0,05$).
Note. Here and in the table 2: ¹ — significant difference with the control group (premature infants without ROP) ($p < 0,05$), ² — significant difference between the eponymous types of the active ROP stages ($p < 0,05$), ³ — significant difference between the favorable and unfavorable type of ROP ($p < 0,05$), ⁴ — significant difference between the unfavorable type of stage III and the aggressive posterior ROP ($p < 0,05$).

Далее выявляли зависимости показателей V_{syst} , V_{diast} , RI , PI в ГА от тяжести клинических проявлений РН (т. е. от стадии заболевания). И хотя цифровые значения средних показателей V_{syst} , V_{diast} отражают стадийность заболевания, анализ с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена показал отсутствие статистической зависимости всех исследуемых показателей кровотока от стадии заболевания ($r_s = 0,112$, $r_s = -0,227$, $r_s = 0,136$, $r_s = 0,182$ для V_{syst} , V_{diast} , RI , PI соответственно).

С целью поиска зависимости показателей гемодинамики от стадии заболевания при различных типах течения РН проведено их попарное сравнение на различных стадиях при одноименных типах.

Результаты сравнения показателей кровотока при I и II стадиях и II и III стадиях в группах с благоприятным течением РН продемонстрировали повышение V_{syst} и снижение V_{diast} по мере прогрессирования заболевания, однако статистически достоверных различий выявить не удалось ($p > 0,05$).

При анализе аналогичных групп, но при неблагоприятном течении РН установлено статистически достоверное отличие по показателю V_{syst} между II и III стадиями активной РН ($33,38 \pm 2,85$ и $45,19 \pm 2,94$ см/с соответственно, $p = 0,027$).

Дополнительно проведенное сравнение состояния гемодинамики в ГА в глазах с благоприятным ($n = 23$) и неблагоприятным ($n = 25$) типами течения РН обнаружило достоверное различие по V_{syst} ($p = 0,002$).

Оценка состояния кровотока в ГА у детей с задней агрессивной, наиболее неблагоприятной в прогностическом отношении формы РН выявила значимое снижение V_{syst} в сравнении с неблагоприятным течением III стадии активной РН ($p = 0,020$), что может отражать срыв компенсаторных механизмов и дисрегуляцию кровотока вследствие грубых сосудистых и структурных изменений, присутствующих в заднем полюсе у данной группы младенцев.

Учитывая принципиальное значение влияния степени зрелости ребенка при рождении на состояние ангиоархитектоники сосудистой системы сетчатки, провели поиск зависимости гемодинамических показателей в ГА от гестационного срока при рождении с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Искомой зависимости

выявить не удалось ($r_s = -0,275$, $r_s = -0,288$, $r_s = -0,270$, $r_s = -0,194$ для V_{syst} , V_{diast} , RI , PI соответственно).

Тщательно изучено также состояние кровотока в ЦАС. Подробные результаты будут представлены нами в отдельной публикации. В данной работе хочется отметить, что наибольший интерес для нас представлял поиск корреляций гемодинамических показателей с типом течения заболевания. Сравнение показателей кровотока в ЦАС при благоприятном ($n = 23$) и неблагоприятном ($n = 25$) типе течения I–III стадий активной РН позволило выявить достоверное различие лишь по RI ($p = 0,012$).

Получен ряд характеристик кровотока в ЗКЦА (рис. 2) недоношенных детей как с различными стадиями и типами течения активной РН, так и без РН (табл. 2).

Результаты сравнения с контрольной группой продемонстрировали достоверное увеличение V_{syst} у детей с неблагоприятным типом течения РН на I, II и III стадиях ($p = 0,020$,

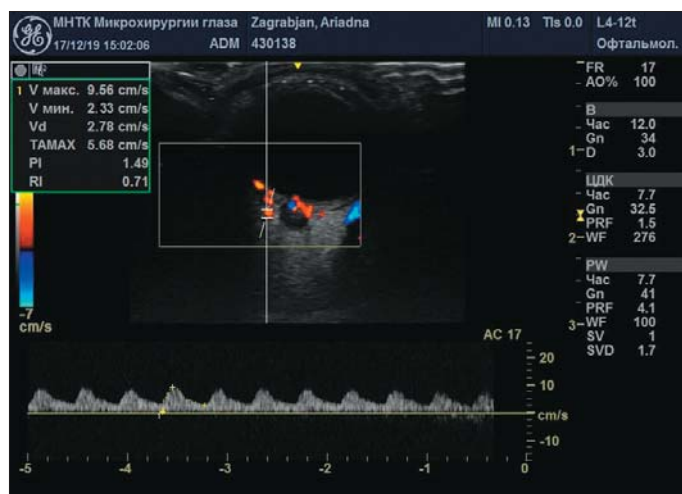


Рис. 2. Спектр доплеровского сдвига частот с гемодинамическими показателями кровотока в задних коротких цилиарных артериях при задней агрессивной РН

Fig. 2. Doppler frequency shift spectrum with hemodynamic parameters of blood flow in the posterior short ciliary arteries in aggressive posterior ROP

Таблица 2. Средние показатели V_{syst} , V_{diast} , RI , PI в задних коротких цилиарных артериях у детей с различными стадиями и типами течения активной РН

Table 2. Mean values of V_{syst} , V_{diast} , RI , PI in the posterior short ciliary arteries in children with different stages and types of active retinopathy of prematurity (ROP)

Стадии активной РН Stages of active ROP	Тип течения РН Type of course of ROP	n	V_{syst} см/с sm/sec	V_{diast} см/с sm/sec	RI	PI
Недоношенные без РН Preterm infants without ROP		8	$5,20 \pm 0,24$	$2,06 \pm 0,21$	$0,63 \pm 0,02$	$1,18 \pm 0,04$
I	Благоприятный Favorable	7	$4,85 \pm 0,50^3$	$1,73 \pm 0,25^3$	$0,70 \pm 0,04$	$1,37 \pm 0,17^3$
	Неблагоприятный Unfavorable	8	$7,00 \pm 0,84^{1,3}$	$2,30 \pm 0,20^3$	$0,69 \pm 0,03$	$1,23 \pm 0,07^3$
II	Благоприятный Favorable	8	$4,74 \pm 0,33^3$	$1,49 \pm 0,10^3$	$0,71 \pm 0,04$	$1,38 \pm 0,06^3$
	Неблагоприятный Unfavorable	8	$8,64 \pm 0,98^{1,3}$	$2,70 \pm 0,57^{1,3}$	$0,67 \pm 0,04$	$1,32 \pm 0,14^3$
III	Благоприятный Favorable	8	$5,12 \pm 0,11^3$	$2,17 \pm 0,11^3$	$0,65 \pm 0,03$	$1,33 \pm 0,07^3$
	Неблагоприятный Unfavorable	9	$7,31 \pm 0,37^{1,3,4}$	$2,55 \pm 0,17^{3,4}$	$0,70 \pm 0,02^4$	$1,40 \pm 0,09^3$
Задняя агрессивная РН Aggressive posterior ROP		7	$8,58 \pm 0,16^{1,4}$	$3,39 \pm 0,12^{1,4}$	$0,60 \pm 0,01^4$	$1,26 \pm 0,03$

$p = 0,010$, $p = 0,020$ соответственно), сопровождающееся также достоверным повышением V_{diast} на II стадии ($p = 0,010$).

При благоприятном типе течения I, II и III стадии РН достоверные различия всех показателей кровотока в ЗКЦА по сравнению с контрольной группой отсутствовали ($p > 0,05$).

У детей с задней агрессивной РН значения V_{syst} , V_{diast} значительно превышали таковые в контрольной группе ($p = 0,010$, $p = 0,033$ соответственно).

Анализ зависимости показателей кровотока от степени выраженности клинических проявлений заболевания (т. е. от стадии РН) с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена выявил заметную прямую зависимость V_{syst} и V_{diast} и заметную обратную зависимость RI от стадии РН ($r_s = 0,513$, $r_s = 0,574$, $r_s = -0,514$, $r_s = -0,174$ для V_{syst} , V_{diast} , RI, PI соответственно, $p < 0,05$).

Выявлено также значимое влияние характера течения РН (благоприятный или неблагоприятный) на количественные показатели кровотока в ЗКЦА. Сравнение показателей кровотока между благоприятным ($n = 23$) и неблагоприятным ($n = 25$) типами течения I–III стадий активной РН выявило достоверное различие по каждому из них ($p = 0,002$, $p = 0,007$, $p = 0,030$ для V_{syst} , V_{diast} , PI соответственно) за исключением RI ($p = 0,428$).

Сравнение показателей гемодинамики при задней агрессивной РН выявило достоверное увеличение V_{syst} и V_{diast} , а также достоверное снижение RI по сравнению с неблагоприятным типом течения III стадии активной РН ($p = 0,014$, $p = 0,008$, $p = 0,017$ соответственно).

Изучение взаимосвязи между гестационным сроком при рождении и показателями V_{syst} , V_{diast} , RI, PI в ЗКЦА у детей с РН, обследованных методом ЦДК, с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена показало отсутствие таковых как в ГА, так и в ЦАС.

Следующим этапом работы стало определение прогностического значения количественных показателей кровотока в отношении типа течения активной РН, который является определяющим в тактике лечения [8].

Прогностическое значение гемодинамических показателей в ГА, ЦАС, ЗКЦА определяли с помощью ROC-анализа (вычисляли площадь под кривой, AUC) и комплексно — методом дискриминантного анализа.

Результаты ROC-анализа показали, что для ГА наиболее тесную связь с типом течения активной РН имеют V_{syst} и V_{diast} (AUC = 0,899 и 0,778 соответственно), для ЦАС — V_{syst} (AUC = 0,803), для ЗКЦА — V_{syst} и V_{diast} (AUC = 0,984 и 0,876 соответственно).

Дискриминантный анализ позволил уточнить результаты ROC-анализа. Так, показано, что наиболее важными среди изучаемых гемодинамических показателей в ГА являются V_{syst} и V_{diast} . По сравнению с индексами резистентности для этих показателей выявлена большая лямбда Уилкса, меньшая частная лямбда, достоверный F-критерий ($p = 0,000817$ для V_{syst} и 0,000931 для V_{diast}), в ЦАС — V_{syst} ($p = 0,000153$), в ЗКЦА — V_{syst} ($p = 0,000000$). При этом в ЦАС, в отличие от других артерий, V_{syst} наиболее значима лишь по сравнению с другими гемодинамическими параметрами, а не по информативности в определении типа течения активной РН, что подтверждается недостаточным качеством классифицирования пациентов по типам течения РН посредством полученной канонической дискриминантной функции $Y = -5,465 + 1,153 \times V_{syst} + 1,115 \times V_{diast} + 1,219 \times RI + 0,790 \times PI$ (83,87 % — для неблагоприятного типа и 66,6 % — для благоприятного течения заболевания).

Для гемодинамических параметров в ГА каноническая дискриминантная функция имела вид: $Y = -9,877 + 0,150 \times V_{syst} + 0,904 \times V_{diast} + 1,005 \times RI + 0,295 \times PI$, где Y — тип течения

активной РН, принимает значения 1 (благоприятный тип) и 2 (неблагоприятный тип).

Вероятность классифицирования пациентов по типам течения РН составила: для неблагоприятного типа течения активной РН — 78,13 %, благоприятного — 96,67 %.

Для гемодинамических показателей в ЗКЦА каноническая дискриминантная функция имела вид: $Y = 2,245 \times V_{syst} + 1,311 \times V_{diast} + 0,971 \times RI + 4,744 \times PI$, где Y — тип течения активной РН, принимает значения 1 (благоприятный тип) и 2 (неблагоприятный тип).

Вероятность классифицирования пациентов по типам течения РН составила: для неблагоприятного типа течения активной РН — 93,75 %, благоприятного — 100 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушения артериального кровотока играют важную роль при различной патологии. В настоящей работе изучено состояние кровотока в артериях глаза у детей с различными формами, стадиями и типами течения активной РН.

Анализ особенностей гемодинамики в ГА, лишь часть ветвей которой принимает участие в кровоснабжении сетчатки, не выявил значимых различий между группой детей с РН и контрольной группой, кроме достоверного увеличения V_{syst} при неблагоприятном типе течения III стадии РН. При этом развитие наиболее тяжелой формы РН — задней агрессивной сопровождается уменьшением скорости кровотока в ГА, однако статистически незначимым. Показано также отсутствие статистической зависимости исследуемых показателей кровотока от стадии заболевания, кроме достоверного увеличения V_{syst} между II и III стадиями с неблагоприятным характером течения РН, что можно связать с увеличенной потребностью в кровоснабжении формирующейся у данной группы детей экстраретинальной фиброваскулярной ткани. Основные межгрупповые различия связаны с достоверным повышением значения V_{syst} в группе детей с неблагоприятным типом течения I–III стадий активной РН по сравнению с благоприятным, что свидетельствует об изменении гемодинамики ГА и увеличении V_{syst} в случаях развития прогрессирующих форм РН, характеризующихся значительно более выраженными проявлениями патологической ангиоархитектоники и пролиферативной активности сетчатки.

Кроме того, обращают на себя внимание низкие значения V_{diast} в ГА и сопряженные с ними высокие значения RI у всех обследованных недоношенных детей, в том числе и без РН. В то же время из литературных источников известно, что при перинатальном поражении ЦНС и наличии внутриутробной инфекции у недоношенных детей наблюдается резкое снижение скоростей кровотока по магистральным сосудам головного мозга, преимущественно диастолической, что сопровождается повышением RI [17]. С учетом существующей анатомической и функциональной общности глазных и церебральных сосудов [18], а также наличия у исследованной группы детей вышеперечисленной патологии полученные результаты являются обоснованными. Так, значения RI в ГА не опускались ниже $0,83 \pm 0,09$, достигая на III стадии РН у детей с неблагоприятным типом течения критических значений в $0,93 \pm 0,06$. Это свидетельствует о высоком сосудистом сопротивлении в исследуемой артерии и спастическом, высокорезистентном кровотоке. Полученные результаты дают основание говорить о нарушении баланса ауторегуляции у недоношенных младенцев с преобладанием выработки вазоконстрикторов (эндотелины, тромбоксан (простагландин A2), ангиотензин II, простагландин H2) и согласуются с выводами Е.И. Сидоренко и Г.В. Николаевой [19] о незрелости ауторегуляции в ГА и развитии ангиоспазма.

Относительно ЦАС необходимо отметить, что полученные результаты свидетельствуют об увеличении периферического сосудистого сопротивления у детей с неблагоприятным характером течения РН.

Исследование гемодинамики ЗКЦА выявило достоверное увеличение $V_{\text{сyst}}$ у детей с неблагоприятным типом течения РН на I–III стадиях и $V_{\text{сyst}}$, V_{diast} у детей с задней агрессивной РН по сравнению с контрольной группой. Обнаруживались заметные зависимости показателей гемодинамики ЗКЦА от стадии РН ($0,5 < r_s < 0,7$, $p < 0,05$). Найдено ярко выраженное влияние характера течения РН (благоприятного или неблагоприятного) на показатели $V_{\text{сyst}}$, V_{diast} , PI.

В отношении ЗКЦА обращают на себя внимание наименьшие по сравнению с другими артериями значения индексов периферического сопротивления. Главным образом это объясняется значительным суммарным просветом сосудов хориоидеи. Так, диаметр капилляров хориокапиллярного слоя в 2–3 раза превосходит величину просвета капилляров сетчатки, что ведет к значительному уменьшению общего сосудистого сопротивления и, следовательно, к значительному увеличению кровотока. Становится очевидной огромная роль хориоидального кровотока в кровоснабжении сетчатки при РН, что подтверждается высокой проницаемостью стенок капилляров, создающей условия для интенсивного обмена между наружными слоями сетчатки и хориоидеи.

Определение прогностического значения параметров кровотока в артериях глаза в отношении типа течения активной РН показало, что среди гемодинамических показателей в ГА, определяемых методом ЦДС, наиболее важными для прогноза типа течения активной РН выступают значения $V_{\text{сyst}}$ и V_{diast} . Наиболее информативным гемодинамическим параметром в ЗКЦА в отношении типа течения активной РН является $V_{\text{сyst}}$. Наименее значимую информативность в отношении типа течения заболевания продемонстрировали гемодинамические показатели ЦАС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о наличии различной степени выраженности не только структурно-морфологических, но и функциональных нарушений в артериях глаза при РН, нашедших свое отражение в изменении гемодинамических параметров, что позволило расширить наше представление об изучаемом заболевании. ЦДС, обладая значительным диагностическим потенциалом в оценке гемодинамических параметров и отличаясь высокой воспроизводимостью и объективностью, позволяет получить достоверную информацию о линейной скорости кровотока и состоянии периферического сопротивления в разных артериях глаза. Исследование гемодинамики в артериях глаза необходимо для фундаментального подхода к оценке изменений регионарного кровотока при РН, его результаты могут быть использованы в качестве дополнительного диагностического критерия в ранней диагностике РН.

Литература/References

1. Owens W.C., Owens E.U. Retrolental fibroplasia in premature infants. *Am. J. Ophthalmol.* 1949; 32 (1): 1–21. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(49\)91102-2](https://doi.org/10.1016/0002-9394(49)91102-2)
2. Saunders R.A., Bluestein E.C., Sinatra R.B., et al. The predictive value of posterior pole vessels in retinopathy of prematurity. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 1995; 32 (2): 82–5.

3. Wallace D.K., Kylstra J.A., Chesnutt D.A. Prognostic significance of vascular dilation and tortuosity insufficient for plus disease in retinopathy of prematurity. *J. AAPOS.* 2000; 4 (4): 224–9. <https://doi.org/10.1067/mpa.2000.105273>
4. Quinn G.E., Ying G.S., Daniel E., et al.; e-ROP Cooperative Group. Validity of a telemedicine system for the evaluation of acute-phase retinopathy of prematurity. *JAMA Ophthalmol.* 2014; 132 (10): 1178–84. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.1604>
5. Daniel E., Quinn G.E., Hildebrand P.L., et al.; e-ROP Cooperative Group. Validated system for centralized grading of retinopathy of prematurity: Telemedicine approaches to evaluating acute-phase retinopathy of prematurity (e-ROP) study. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133 (6): 675–82. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.0460>
6. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Исаев С.В., Трифаненкова И.Г. Состояние сосудов сетчатки при ретинопатии недоношенных. *Вестник офтальмологии.* 2014; 130 (3): 26–31. [Tereshchenko A.V., Belyj Yu.A., Isaev S.V., Trifanenkova I.G. Retinal vessels condition in retinopathy of prematurity. *Vestnik oftalmologii.* 2014; 130 (3): 26–31 (in Russian)]. <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-ofthalmologii/2014/3/downloads/ru/030042-465X201436>
7. Ataer-Cansizoglu E., Bolon-Canedo V., Campbell J.P., et al.; e-ROP Research Consortium. Computer-based image analysis for plus disease diagnosis in retinopathy of prematurity: Performance of the i-ROP system and image features associated with expert diagnosis. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2015; 4 (6): 5. <https://doi.org/10.1167/tvst.4.6.5>
8. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. Рабочая классификация ранних стадий ретинопатии недоношенных. *Офтальмохирургия.* 2008; 1: 32–4. [Tereshchenko A.V., Belyj Yu.A., Trifanenkova I., Tereshchenkova M. Working classification of early stages of retinopathy of prematurity. *Oftal'mokhirurgiya.* 2008; (1): 32–4 (in Russian)]. <https://elibrary.ru/item.asp?id=15533675>
9. Сидоренко Е.И., Асташева И.Б. Ретинопатия недоношенных как проблема современной офтальмологии. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2007; 4: 4–10. [Sidorenko E.I., Astasheva I.B. Retinopathy of prematurity as a problem of modern ophthalmology. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya.* 2007; 4: 4–10 (in Russian)].
10. Ozcan P., Dogan F., Sonmez K., Con R., Dokumaci D., Seyhanli E. Assessment of orbital blood flow velocities in retinopathy of prematurity. *Int. Ophthalmol.* 2017; 37 (4): 795–9. <https://doi.org/10.1007/s10792-016-0333-1>
11. Hartenstein S., Müller B., Metz B., Czernik C., Bührer C. Blood flow assessed by color Doppler imaging in retinopathy of prematurity. *J. Perinatol.* 2015; 35 (9): 745–7. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.45>
12. Neely D., Harris A., Hynes E., et al. Longitudinal assessment of plus disease in retinopathy of prematurity using color Doppler imaging. *J. AAPOS.* 2009; 13 (5): 509–11. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2009.08.012>
13. Soares C., Silveira R., Procianny R. Ophthalmic artery blood flow in very-low-birth-weight preterm infants. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010 Feb; 51 (2): 708–11. <https://doi.org/10.1167/iops.09-4206>
14. Niwald A., Gratek M. Evaluation of blood flow in the ophthalmic artery and central retinal artery in children with retinopathy of prematurity. *Klin. Oczna.* 2006; 108 (1–3): 32–5.
15. Harris A., Garzozzi H., Harris-Izhak M., Shoham N., Holland D. Color Doppler imaging of central retinal artery in retinopathy of prematurity. *Harefuah.* 2000; 138 (10): 812–5, 912. PMID: 10883241
16. Николаева Г.В. Выявление миогенной ауторегуляции кровотока в передней мозговой и глазной артерии у недоношенных новорожденных. *Российская детская офтальмология.* 2014; 4: 15–21. [Nikolaeva G. Detection of myogenic autoregulation of blood flow in the anterior cerebral and ocular arteries in premature infants. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya.* 2014; 4: 15–21 (in Russian)]. <https://eyepress.ru/article.aspx?15676>
17. Куликов В.П. Основы ультразвукового исследования сосудов. Москва: Видар-М; 2015. [Kulikov V.P. Vascular Ultrasound Fundamentals. Moscow: Vidar-M, 2015 (in Russian)].
18. Бунин А.Я., Качельсон Л.А., Форофонов Т.И. Сосудистые заболевания глаз. Москва: Медицина, 1990. [Bunin A.Ya., Katsnel'son L.A., Foronov T.I. Vascular eye diseases. Moscow: Meditsina, 1990 (in Russian)].
19. Сидоренко Е.И., Николаева Г.В. Биохимическая ауторегуляция сосудов глаза как фактор риска развития РН. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2007; 4: 7–10. [Sidorenko E.I., Nikolaeva G.V. Biochemical autoregulation of the eye vessels as a risk factor for the development of ROP. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftalmologiya.* 2007; (4): 7–10 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: И.Г. Трифаненкова — концепция и дизайн исследования, сбор и статистическая обработка данных, написание и редактирование статьи; А.В. Терещенко — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; Е.В. Ерохина — сбор и статистическая обработка данных.

Authors' contribution: I.G. Trifanenkova — concept and design of the study, data collection and processing, writing and editing of the article; A.V. Tereshchenko — concept and design of the study, editing of the article; E.V. Erokhina — data collection and processing.

Поступила: 22.06.2021. Переработана: 07.09.2021. Принята к печати: 08.09.2021

Originally received: 22.06.2021. Final revision: 07.09.2021. Accepted: 08.09.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Калужский филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. им. Святослава Федорова, д. 5, Калуга, 5248007, Россия

Ирина Георгиевна Трифаненкова — канд. мед. наук, заместитель директора по научной работе, ORCID 0000-0001-9202-5181

Александр Владимирович Терещенко — д-р мед. наук, директор, ORCID 0000-0002-0840-2675

Елена Владимировна Ерохина — заведующая 2-м диагностическим отделением, ORCID 0000-0003-0678-884X

Для контактов: Ирина Георгиевна Трифаненкова,
nauka@mntk.kaluga.ru

Kaluga Branch, S.N. Fedorov NMRC MNTK "Eye microsurgery", 5, Svyatoslav Fyodorov St., Kaluga, 248007, Russia

Irina G. Trifanenkova — Cand. of Med. Sci., deputy director, ORCID 0000-0001-9202-5181

Alexander V. Tereshchenko — Dr. of Med. Sci., director, ORCID 0000-0002-0840-2675

Elena V. Erokhina — head of the 2nd diagnostic department, ORCID 0000-0003-0678-884X

Contact information: Irina G. Trifanenkova,
nauka@mntk.kaluga.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-102-106>



Патоморфологические особенности рубцевания тканей век после воздействия богатой тромбоцитами плазмы

И.А. Филатова¹, Ю.А. Павленко¹ ✉, Н.С. Измайлова¹, А.А. Жаров¹, С.А. Шеметов¹, И.Н. Пономарев², Н.В. Боровкова²

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

² ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, пл. Большая Сухаревская, д. 3, Москва, 129090, Россия

Цель работы — патоморфологическая оценка эффективности противорубцового лечения тканей век с применением лизата богатой тромбоцитами плазмы (БоТП). **Материал и методы.** Двадцати пациентам (мужчинам в возрасте 27–64 лет) с рубцами век, вызванными травматическим разрывом тканей, была проведена реконструктивно-пластическая операция на веках. Пациенты имели схожий характер травмы и травмирующего агента, вид и локализацию рубца, а также одинаковую продолжительность посттравматического периода (12 мес после травмы). Пациенты были разделены на 2 группы (основную и контрольную) в зависимости от того, получали ли они противорубцовое лечение с применением лизата БоТП в предоперационном периоде. Это лечение заключалось в инъекционном введении в ткани рубца персонализированного биотрансплантата. В ходе хирургического вмешательства у всех пациентов был взят фрагмент рубцовой ткани для патоморфологического исследования. **Результаты.** У пациентов контрольной группы патоморфологическая картина была однотипна и соответствовала третьей фазе заживления ран с ремоделированием и формированием грубого рубца. Третья фаза заживления ран с ремоделированием рубца у пациентов основной группы характеризовалась значительно менее выраженными фиброзно-дистрофическими изменениями как клеточного, так и стромального компонентов дермы и гиподермы. **Заключение.** У пациентов основной группы (с терапией лизатом БоТП) рубцовая ткань характеризовалась значительно менее выраженными фиброзно-дистрофическими изменениями как клеточного, так и стромального компонентов дермы и гиподермы, чем в группе контроля. Описанная морфологическая картина близка к полной инволюции рубца с его перестройкой, приближающейся к нормальной гистоархитектонике дермы и гиподермы.

Ключевые слова: посттравматический рубец; рубцовые изменения век; тромбоциты; лизат богатой тромбоцитами плазмы; аутологичная плазма; патоморфологическое исследование

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Филатова И.А., Павленко Ю.А., Измайлова Н.С., Жаров А.А., Шеметов С.А., Пономарев И.Н., Боровкова Н.В. Патоморфологические особенности рубцевания тканей век после воздействия богатой тромбоцитами плазмы. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 102–6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-102-106>

Pathomorphological features of eyelid tissue scarring after treatment with platelet-rich plasma

Irina A. Filatova¹, Yuri A. Pavlenko¹ ✉, Natalia S. Izmailova¹, Andrei A. Zharov¹, Sergey A. Shemetov¹, Ivan N. Ponomarev², Natalia V. Borovkova²

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

² N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 3, Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia yuriy.pav@gmail.com

Purpose: to evaluate the effectiveness of anti-scar treatment of eyelid tissues with platelet-rich plasma (PRP) lysate by pathomorphological examination. **Material and methods.** 20 patients (men aged 27–64 years with eyelid scars caused by traumatic tissue rupture) underwent reconstructive plastic surgery on their eyelids. All patients had similar injuries and traumatic agents, the type and localization of the scar, and the same duration of the post-traumatic period (12 months after the injury). The patients were divided into 2 groups depending on the application of anti-scar treatment using PRP lysate in the preoperative period. The treatment consisted in injecting a personalized bio-transplant into the scar tissue. During the surgery, a fragment of scar tissue was taken from each patient for pathomorphological examination. **Results.** In the control group, the pathomorphological picture was of the same type and corresponded to the third phase of wound healing with remodeling and the formation of a rough scar. The third phase of wound healing with scar remodeling in patients of the main group was characterized by significantly less pronounced fibrotic-dystrophic changes in both cellular and stromal components of the dermis and hypodermis. **Conclusion.** In the main group with PRP lysate therapy, scar tissue was characterized by significantly less pronounced fibrotic-dystrophic changes in both cellular and stromal components of the dermis and hypodermis as compared to the control group. The observed morphological picture was close to a complete involution of the scar with its restructuring, approaching the normal histoarchitectonics of the dermis and hypodermis.

Keywords: post-traumatic scar; scarring of the eyelids; platelets; platelet-rich plasma lysate; autologous plasma; pathomorphological study

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

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

For citation: Filatova I.A., Pavlenko Yu.A., Izmailova N.S., Zharov A.A., Shemetov S.A., Ponomarev I.N., Borovkova N.V. Pathomorphological features of eyelid tissue scarring after treatment with platelet-rich plasma. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 102-6 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-102-106>

Травматическое поражение органа зрения представляет собой важную медико-социальную проблему. Это обусловлено полиморфизмом развивающихся изменений, а также высоким процентом инвалидизации пациентов в исходе лечения [1]. Травматизация органа зрения часто сопровождается поражением вспомогательного аппарата глаза. С учетом особенностей анатомического строения процесс заживления, в частности процесс рубцевания, может негативно отразиться на косметическом и функциональном состоянии век. Изменения в структуре век как части вспомогательного аппарата могут привести к усугублению состояния глаза, вплоть до необратимого снижения зрения пациента [2, 3].

Поскольку в настоящее время единственного эффективного метода лечения и профилактики рубцов не существует [4], продолжается поиск новых перспективных подходов. В частности, предложено использовать факторы роста, содержащиеся в богатой тромбоцитами плазме (БотП). Тромбоциты человека обладают регенераторным эффектом за счет альфа-гранул, которые являются естественным депо факторов роста и усиливают процессы пролиферации и дифференцировки клеток [5–7]. Наиболее перспективным препаратом на основе цельной крови, на наш взгляд, является лизат БотП, так как особенности технологии его изготовления позволяют как одновременно хранить полученный персонализированный трансплантат, так и обеспечивать моментальный выход цитокинов и факторов роста из клеток [7].

Ценным методом, позволяющим получить наиболее точную и полную диагностическую информацию о рубцовом процессе, является морфологическое исследование биоптатов рубцово-измененных тканей [8–10]. Морфологическое исследование — это объективный метод, который является неотъемлемой частью современного лечебно-диагностического процесса, позволяющий получить достоверную информацию о состоянии органов и тканей пациента [11].

На сегодняшний день патоморфологическое исследование — это один из немногих объективных методов, который позволяет не только определить тип рубцевания тканей для дифференциальной диагностики, верифицировать диагноз, но и отслеживать эффективность проводимого противорубцового лечения.

ЦЕЛЬ работы — патоморфологическая оценка эффективности противорубцового лечения тканей век с применением лизата БотП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе отдела пластической хирургии и глазного протезирования и отдела патологической анатомии и гистологии ФГБУ МНИЦ ГБ им. Гельмгольца. Клиническую группу составили 20 пациентов с посттравматическим рубцеванием тканей век. Все пациенты — мужчины в возрасте от 27 до 64 лет (средний возраст — $39,1 \pm 10,0$ года). Причиной рубцевания тканей были механические травмы век (травматический разрыв мягких тканей). Длительность посттравматического периода во всех случаях составила 12 мес — завершённый процесс формирования рубца.

Исследуемые пациенты имели схожий характер травмы и травмирующего агента, вид и локализацию рубца.

Все пациенты поступили в отделение пластической хирургии и глазного протезирования Центра для проведения реконструктивно-пластической операции на веках.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа — контрольная, пациенты не получали противорубцового лечения (10 человек); 2-я группа — основная, пациентам проводили противорубцовую терапию с применением лизата БотП (10 человек). Пациентам 2-й группы за 6 мес до реконструктивно-пластической операции на веках проведено противорубцовое лечение — инъекция в рубцовые ткани лизата БотП.

Лизат БотП изготавливали на базе ГБУЗ НИИ СП им. Н.В. Склифосовского.

Для получения лизата БотП не менее чем за сутки до операции у пациентов основной группы из кубитальной вены в стерильные вакуумные пробирки с антикоагулянтом К2ЭДТА забирали 20 мл крови. Для разделения крови на фракции пробирки центрифугировали 5 мин с ускорением 300 g. Затем всю надосадочную плазму из вакуумных пробирок перенесли в стерильные центрифужные пробирки с коническим дном (тип Falcon), после чего проводили дополнительное центрифугирование с ускорением 700 g в течение 17 мин. Затем из пробирок отбирали супернатантную бедную тромбоцитами плазму в таком объеме, чтобы над осадком клеток ее оставалось порядка 2 мл. Содержимое пробирки тщательно перемешивали. Лизис тромбоцитов проводили путем замораживания биоматериала до температуры -40°C . Финальный этап подготовки препарата к клиническому применению начинали с медленного размо-

раживания при температуре +4 °С. Для осаждения разрушенных клеток пробирку центрифугировали с ускорением 3000 g в течение 20 мин. Супернатант, насыщенный факторами роста из тромбоцитов (бесклеточный лизат БоТП), переносили в транспортные контейнеры, которые затем герметично закрывали и хранили при +4 °С не более 12 ч.

Учитывая зависимость клинической эффективности БоТП от количества секреторных веществ в тромбоцитах, на этапе эксперимента провели морфофункциональный анализ тромбоцитов. Его проводили посредством витального окрашивания тромбоцитов с помощью 2 красителей: трипафлавина и акридинового оранжевого. При данном способе отчетливо видны гранулы тромбоцитов, имеющие красное свечение во флуоресцентном микроскопе. Тромбоциты с гранулами содержат от 3 до 15 визуально различимых везикул диаметром 300–600 нм, которые распределены по всему объему клетки и интенсивно окрашиваются также на Ca^{2+} и серотонин. Тромбоциты без гранул не содержат везикул диаметром 300–600 нм или содержат 1–2 меньших размеров гранулы, которые всегда связаны с клеточной оболочкой и практически не окрашиваются на Ca^{2+} и серотонин. Клинический эффект лизата БоТП проявляется, если общая концентрация тромбоцитов составляет не менее $700 \times 10^9 / \text{л}$, а концентрация функционально полноценных клеток с гранулами — не менее 33 % [12–14].

Полученный лизат БоТП вводили в рубцовые ткани инъекционно. Для уменьшения неприятных ощущений у пациента до введения проводили инфильтрационную анестезию раствором лидокаина по разработанной нами методике [5].

При проведении реконструктивно-пластической операции на веках у всех пациентов иссекали фрагмент рубцовой ткани для патоморфологического исследования.

С этой целью тканевой материал фиксировали в растворе 10 % нейтрального формалина в течение 24 ч, после стандартной проводки заливали в парафин. Из парафиновых тканевых блоков готовили срезы толщиной 5 мкм и окрашивали гематоксилином-эозином. Окрашенные препараты изучали в проходящем свете в светлом поле с последующей фотофиксацией изображений с использованием системы для сканирования микропрепаратов Aregio AT2 (производства Leica Biosystems). При анализе состояния рубцовой ткани

оценивали характер и выраженность репаративных и дистрофических изменений дермы и гиподермы, клеточный состав, метакроматические свойства соединительной ткани.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Макроскопическая картина рубца век у пациентов контрольной группы через 12 мес после полученной травмы соответствовала грубому малоподвижному соединительнотканному образованию, которое деформировало веко и периорбитальную зону путем натяжения окружающих тканей, что являлось причиной нарушений косметического и функционального состояния вспомогательного аппарата глаза.

У больных контрольной группы во всех исследованных фрагментах рубцовой ткани морфологическая картина была однотипна. Определялось разрастание зрелой плотной соединительной ткани, в которой грубые коллагеновые волокна и пучки резко преобладали над другими внеклеточными и клеточными компонентами. Выраженные склеротические изменения определялись преимущественно в ретикулярном слое дермы и гиподерме с формированием грубого рубца. Папиллярный слой дермы на большем протяжении сохранялся и был представлен преимущественно эластическими волокнами в виде сеточки. В глубоких слоях дермы и гиподерме формировались разрастания плотной неоформленной фиброзной ткани с выраженной коллагенизацией с формированием толстых, беспорядочно ориентированных изогнутых пучков коллагена, местами сливающихся в общую массу за счет гиалиноза. Эластические волокна практически отсутствовали. Сосуды микроциркуляторного русла разрежены, число их снижено, распределение неравномерно. В целом выявленная морфологическая картина соответствовала третьей фазе заживления ран с ремоделированием и формированием грубого рубца по модифицированной классификации А.Б. Шехтера [15] (рис. 1–3).

У пациентов основной группы макроскопическая картина рубца век через 12 мес после полученной травмы соответствовала соединительнотканному образованию нормальной или незначительно повышенной плотности. Деформация века и окружающих тканей отсутствовала или была минимальной.

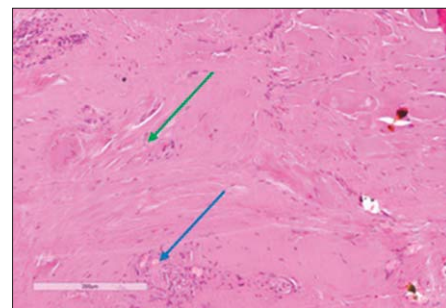
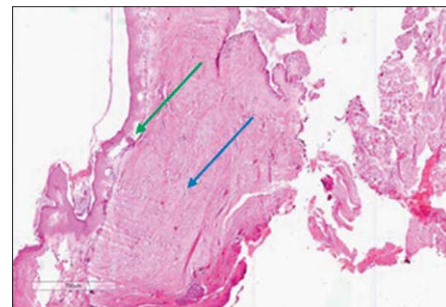
У больных основной группы через 12 мес после травмы и 6 мес после лечения лизатом БоТП при морфологическом исследовании ткани рубца отмечались умеренно и

Рис. 1. Микропрепарат рубцовой ткани пациента контрольной группы, окраска гематоксилином-эозином. $\times 20$. Лоскут кожи с выраженными склеротическими изменениями, определяющимися преимущественно в ретикулярном слое дермы и гиподерме с формированием грубого рубца (синяя стрелка). Папиллярный слой дермы на большем протяжении сохранен и представлен преимущественно эластическими волокнами в виде сеточки (зеленая стрелка)

Fig. 1. Micro-preparation of the scar tissue of a control group patient, stained with hematoxylin-eosin. $\times 20$. A flap of skin with pronounced sclerotic changes, determined mainly in the reticular layer of the dermis and hypodermis with the formation of a rough scar (blue arrow). The papillary layer of the dermis is preserved for a longer period and is mainly represented by elastic fibers in the form of a mesh (green arrow)

Рис. 2. Микропрепарат рубцовой ткани пациента контрольной группы, окраска гематоксилином-эозином. $\times 40$. Ткань рубца представлена разрастаниями плотной неоформленной фиброзной ткани с выраженной коллагенизацией с формированием толстых, беспорядочно ориентированных изогнутых пучков коллагена, местами сливающихся в общую массу за счет гиалиноза (синяя стрелка). Эластические волокна практически отсутствуют. Сосуды микроциркуляторного русла разрежены, число их снижено, распределение неравномерно (зеленая стрелка)

Fig. 2. Micro-preparation of the scar tissue of the control group patient, stained with hematoxylin-eosin. $\times 40$. The scar tissue is represented by overgrowths of dense unformed fibrous tissue with pronounced collagenization with the formation of thick, randomly oriented, curved bundles of collagen, sometimes merging into the total mass due to hyalinosis (blue arrow). Elastic fibers are practically absent. The vessels of the microcirculatory bed are sparse, their number is reduced, the distribution is uneven (green arrow)



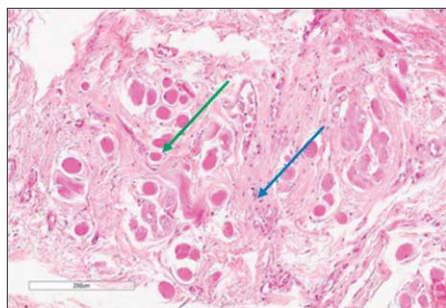


Рис. 3. Микропрепарат рубцовой ткани пациента контрольной группы, окраска гематоксилином-эозином. $\times 40$. Пучки мимических мышц разволокнены, инкарцерированы (синяя стрелка) в разрастаниях грубой рубцовой ткани с вторичными атрофическими изменениями мышечных волокон (зеленая стрелка)

Fig. 3. Micro-preparation of the scar tissue of the control group patient, stained with hematoxylin-eosin. $\times 40$. Bundles of mimetic muscles are unfolded, incarcerated (blue arrow) into an overgrowth of coarse scar tissue with secondary atrophic changes in muscle fibers (green arrow)

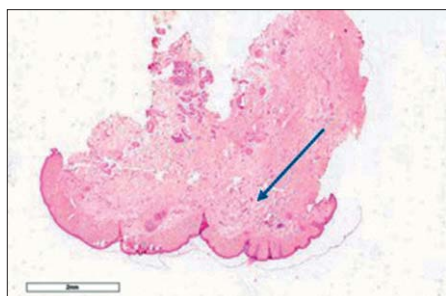


Рис. 4. Микропрепарат рубцовой ткани пациента основной группы после лечения с применением лизата БоТП, окраска гематоксилином-эозином. $\times 20$. Отмечается умеренно и слабо выраженные склеротические изменения, без формирования грубого коллагенового матрикса (синяя стрелка)

Fig. 4. Micro-preparation of scar tissue of the patient of the main group after treatment with PRP lysate, staining with hematoxylin-eosin. $\times 20$. Moderate and mild sclerotic changes are noted, without the formation of a coarse collagen matrix (blue arrow)

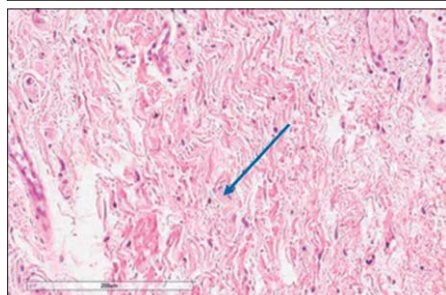


Рис. 5. Микропрепарат рубцовой ткани пациента основной группы после лечения с применением лизата БоТП, окраска гематоксилином-эозином. $\times 20$. Фрагмент представлен тонкими параллельно ориентированными коллагеновыми и эластическими волокнами постоянной толщины без значимых признаков стромальной дистрофии (синяя стрелка)

Fig. 5. Micro-preparation of scar tissue of the patient of the main group after treatment with PRP lysate, staining with hematoxylin-eosin. $\times 20$. The fragment is represented by thin parallel oriented collagen and elastic fibers of constant thickness without significant signs of stromal dystrophy (blue arrow)

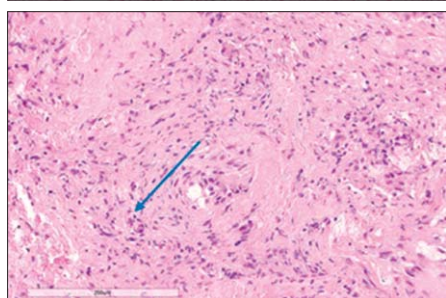


Рис. 6. Микропрепарат рубцовой ткани пациента основной группы после лечения с применением лизата БоТП, окраска гематоксилином-эозином. $\times 20$. Между коллагеновыми и эластическими волокнами обнаруживается обилие фибробластов, расположенных диффузно и частью тяжами (синяя стрелка)

Fig. 6. Micro-preparation of scar tissue of the patient of the main group after treatment with PRP lysate, staining with hematoxylin-eosin. $\times 20$. There is an abundance of fibroblasts located diffusely and partly in strands between collagen and elastic fibers (blue arrow)

склеротические изменения были слабо выражены, без формирования грубого коллагенового матрикса. Рубцовая ткань была представлена тонкими параллельно ориентированными коллагеновыми и эластическими волокнами постоянной толщины без значимых признаков стромальной дистрофии. Клеточные элементы соединительной ткани распределились диффузно и относительно равномерно. Молодые клеточные элементы отличались четкой структурой и отсутствием дистрофических изменений. Между коллагеновыми и эластическими волокнами обнаруживалось обилие фибробластов, расположенных диффузно и частью тяжами (рис. 4–6). Таким образом, в группе с терапией лизатом БоТП третья фаза заживления ран с ремоделированием рубца характеризовалась значительно менее выраженными фиброзно-дистрофическими изменениями как клеточного, так и стромального компонентов дермы и гиподермы, что согласуется с клиническими данными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфологическое исследование, являясь объективным методом контроля, наглядно демонстрирует положительные изменения в тканях под воздействием терапии лизатом

БоТП, вводимым в рубцовые ткани век. У пациентов с однотипным характером травмы и травмирующего агента, видом и локализацией рубца и в аналогичный период после травмы (12 мес) наблюдаются значимые различия в структуре рубца в зависимости от наличия или отсутствия противорубцовой терапии. В контрольной группе, у пациентов без проведения противорубцовой терапии, во всех исследованных фрагментах ткани морфологическая картина однотипна и представлена разрастанием зрелой плотной соединительной ткани, в которой грубые коллагеновые волокна и пучки резко преобладают над другими внеклеточными и клеточными компонентами. В группе с проведением терапии лизатом БоТП рубцовая ткань характеризовалась значительно менее выраженными фиброзно-дистрофическими изменениями как клеточного, так и стромального компонентов дермы и гиподермы. Описанная морфологическая картина была близка к полной инволюции рубца с его перестройкой, приближающейся к нормальной гистоархитектонике дермы и гиподермы.

Литература/References

1. Гундорова Р.А., Степанов А.В., Курбанова Н.Р. Современная офтальмотравматология. Москва: Медицина; 2007. [Gundorova R.A., Stepanov A.V., Kurbanova N.R. Modern ophthalmic traumatology. Moscow: Medicine; 2007 (in Russian)].

2. 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)].
3. Филатова И.А., Романова И.А. Первый опыт применения метода лазерной доплеровской флоуметрии в оценке состояния рубцов в различные сроки. Вестник ОГУ. 2010; 12: 234–6. [Filatova I.A., Romanova I.A. The first experience of using of laser doppler flowmetry in estimation of cicatrices at different stages. Vestnik OSU. 2010; 12: 234–6 (in Russian)].
4. Черняков А.В. Профилактика и лечение патологических рубцов в хирургической практике. РМЖ. 2017; 25 (28): 2063–8. [Chernyakov A.V. Prevention and treatment of pathological scars in surgical practice. RMJ. 2017; 25 (28): 2063–8 (in Russian)].
5. Боровкова Н.В., Филатова И.А., Ченцова Е.В. и др. Эффективность применения лизата БоТП у пациентов с эрозией роговицы или посттравматическим рубцеванием тканей век. Российский офтальмологический журнал, 2020; 13 (3): 8–14. [Borovkova N.V., Filatova I.A., Chentsova E.V., et al. Efficacy of platelet-rich plasma lysate in patients with corneal erosion or post-traumatic scarring of the tissues of the eyelids. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (3): 8–14 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-3-8-14>
6. Федосеева Е.В., Ченцова Е.В., Боровкова Н.В. и др. Случай применения аутологичного тромбофибринового сгустка у пациента с послеожоговой персистирующей эрозией роговицы. Трансплантология. 2019; 11 (2): 150–7. [Fedoseeva E.V., Chentsova E.V., Borovkova N.V., et al. Case of autologous thrombofibrin clot application in a patient with post-burn persistent corneal erosion. Transplantologiya. The Russian journal of transplantation. 2019; 11 (2): 150–7 (in Russian)]. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-2-150-157>
7. Пономарев И.Н., Сахарова О.М., Макаров М.С., Малыгина М.А., Боровкова Н.В. Способ лечения пациентов с переломом шейки плеча. Патент РФ, № 0002681753; 2019. [Ponomarev I.N., Sakharova O.M., Makarov M.S., Malygina M.A., Borovkova N.V. Method of treatment of patients with shoulder neck fracture. Patent RF № 0002681753; 2019 (in Russian)].
8. Гуллер А.Е., Шехтер А.Б. Клинический тип и гистологическая структура кожных рубцов как прогностические факторы исхода лечения. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2007; 4: 19–31. [Guller A.E., Shechter A.B. Clinical type and histological structure of skin scars as prognostic factors of treatment outcome. Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. 2007; 4: 19–31 (in Russian)].
9. Berman B., Viera M.H., Amini S., Huo R., Jones I.S. Prevention and management of hypertrophic scars and keloids after burns in children. J. Craniofac Surg. 2008; 19 (4): 989–1006. doi: 10.1097/SCS.0b013e318175f3a7
10. Verhaegen P.D., van Zuijlen P.P., Pennings N.M., et al. Differences in collagen architecture between keloid, hypertrophic scar, normotrophic scar, and normal skin: An objective histopathological analysis. Wound Repair Regen. 2009; 17 (5): 649–56. doi: 10.1111/j.1524-475X.2009.00533.x
11. Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей (2021). [National Medical Research Center for Children's Health]. Available at: <https://nczd.ru/morfologicheskaja-laboratoriya/> (Accessed 23 August 2021).
12. Пономарев И.Н., Сахарова О.М., Макаров М.С., Малыгина М.А., Боровкова Н.В. Способ лечения пациентов с переломом шейки плеча. Патент РФ № 0002681753; 2019. [Ponomarev I.N., Sakharova O.M., Makarov M.S., Malygina M.A., Borovkova N.V. Method of treatment of patients with shoulder neck fracture. Patent RF № 0002681753; 2019 (in Russian)].
13. Филатова И.А., Павленко Ю.А., Шеметов С.А., Пономарев И.Н., Боровкова Н.В. Способ лечения посттравматических рубцов периорбитальной области и области век. Патент РФ № 2020117512; 2020. [Filatova I.A., Pavlenko Yu.A., Shemetov S.A., Ponomarev I.N., Borovkova N.V. Method of treating post-traumatic scars of peri-orbital region and eyelid. Patent RF № 2020117512; 2020 (in Russian)].
14. Хубутия М.Ш., Макаров М.С., Хватов В.Б. и др. Способ оценки морфофункционального статуса тромбоцитов человека. Патент РФ № 2485502; 2013. [Khubutija M.Sh., Makarov M.S., Khvatov V.B., et al. Method for assessing morphofunctional status of human thrombocytes. Patent RF № 2485502; 2013 (in Russian)].
15. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). Москва: Медицина, 1981. [Sarov V.V., Shekhter A.B. Connective tissue (functional morphology and general pathology. Moscow: Meditsina, 1981 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: И.А. Филатова, Н.В. Боровкова — концепция и дизайн исследования, научное редактирование; Ю.А. Павленко — сбор материала, написание статьи; Н.С. Измайлова — концепция и дизайн исследования, патоморфологическое исследование, А.А. Жаров — патоморфологическое исследование, фотосопровождение, И.Н. Пономарев — научное редактирование, изготовление лизата; С.А. Шеметов — научное редактирование, ведение пациентов.

Author's contribution: I.A. Filatova, N.V. Borovkova — concept and design of research, editing of the article; Yu.A. Pavlenko — data collection, writing of the article; N.S. Izmailova — concept and design of research, pathomorphological study; A.A. Zharov — pathomorphological study, preparing photos; I.N. Ponomarev — editing of the article, lysate manufacturing; S.A. Shemetov — editing of the article, patients examinations and monitoring.

Поступила: 20.11.2021. Переработана: 30.11.2021. Принята к печати: 02.12.2021

Originally received: 20.11.2021. Final revision: 30.11.2021. Accepted: 02.12.2021

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

Юрий Александрович Павленко — аспирант отдела пластической хирургии и глазного протезирования

Наталья Сергеевна Измайлова — канд. мед. наук, руководитель отдела патологической анатомии и гистологии

Андрей Александрович Жаров — научный сотрудник отдела патологической анатомии и гистологии

Сергей Александрович Шеметов — канд. мед. наук, офтальмохирург отдела пластической хирургии и глазного протезирования

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, пл. Большая Сухаревская, д. 3, Москва, 129090, Россия

Иван Николаевич Пономарев — канд. мед. наук, хирург, научный сотрудник лаборатории трансплантации клеток и иммунотипирования

Наталья Валерьевна Боровкова — д-р мед. наук, заведующая лабораторией трансплантации клеток и иммунотипирования

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

Yuri A. Pavlenko — PhD student, department of plastic surgery and eye prosthetics

Natalia S. Izmailova — Cand. of Med. Sci., head of the department of pathological anatomy and histology

Andrei A. Zharov — Researcher, department of pathological anatomy and histology

Sergey A. Shemetov — Cand. of Med. Sci., ophthalmic surgeon, department of plastic surgery and eye prosthetics

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 3, Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

Ivan N. Ponomarev — Cand. of Med. Sci., surgeon, researcher, laboratory of cell transplantation and immunotyping

Natalia V. Borovkova — Dr. of Med. Sci., head of the laboratory of cell transplantation and immunotyping

Contact information: Yuriy A. Pavlenko, yuriy.pav@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-107-114>



Прогностическое значение цитологического состава слезы в диагностике эндометриоза

Ю.А. Гусева^{1, 2} ✉, О.Л. Жарикова¹, А.В. Василевская³

¹ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», пр-т Дзержинского, д. 83, Минск, 220083, Республика Беларусь

² Учреждение здравоохранения «4-я городская детская клиническая больница», ул. Шишкина, д. 24, Минск, 220118, Республика Беларусь

³ Учреждение здравоохранения «Женская консультация поликлиники № 32» г. Минска, пр-т Газеты «Правда», д. 26, Минск, 220116, Республика Беларусь

Цель работы — изучить клеточный состав слезы у здоровых женщин и пациенток с эндометриозом для определения потенциальных диагностических критериев эндометриоза. **Материал и методы.** Образцы слезы, полученные с помощью стеклянного капилляра из нижнего свода конъюнктивы, исследованы методом микроскопии у 100 женщин в возрасте от 18 до 48 лет: 60 здоровых женщин, составивших контрольную группу, и 40 пациенток с эндометриозом. **Результаты.** Доля женщин с эндометриозом, в слезе которых определялись эритроциты, была значимо выше (32,5 %), чем в контрольной группе (25,0 %). У 69,2 % женщин с эндометриозом латентная гемолакрия выявлена в фолликулярной фазе менструального цикла, а в лютеиновой фазе она отмечена в 2 раза реже — у 30,8 % женщин. Эпителиоциты обнаружены в слезе у 97,5 % пациенток с эндометриозом против 75,0 % здоровых женщин; при этом в фолликулярной фазе менструального цикла при эндометриозе эти клетки выявлялись в 100 % случаев, тогда как у здоровых женщин в той же фазе цикла — в 74,3 % случаев. Доля женщин с эпителиоцитами в слезе в количестве «++» составила 56,4 % при эндометриозе, что значимо выше данного показателя (20 %) контрольной группы при равном количестве эпителиоцитов; при этом групповые скопления этих клеток обнаружены у 15 % пациенток с эндометриозом, что достоверно выше, чем у здоровых женщин, — 8,3 %. В 90 % случаях при эндометриозе в слезе обнаружены железистые кубические клетки эпителия, морфологически напоминающие клетки эндометрия. **Заключение.** Выявленные особенности цитологического состава слезы у пациенток с эндометриозом отражают определенные звенья его этиопатогенеза, поэтому исследование параметров слезы может быть полезно для прогнозирования распространенности «эндометриозной болезни» и разработки патогенетически обоснованного лечения.

Ключевые слова: слеза; гемолакрия; эндометриоз; микроскопия; эритроциты; эпителиоциты; нейтрофилы; лимфоциты; фолликулярная и лютеиновая фазы менструального цикла

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Благодарности: авторы благодарны врачу — акушер-гинекологу Городского центра эндометриоза на базе УЗ «Городская гинекологическая больница» Алле Борисовне Дмитриевой и врачу клинко-диагностической лаборатории службы трансплантации костного мозга Ольге Владимировне Шиманец ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» за помощь в проведении данного исследования.

Для цитирования: Гусева Ю.А., Жарикова О.Л., Василевская А.В. Прогностическое значение цитологического состава слезы в диагностике эндометриоза. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 107-114. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-107-114>

The prognostic value of the cytological composition of the tear in the diagnosis of endometriosis

Yuliya A. Huseva^{1, 2} ✉, Olga L. Zharikova¹, Anna V. Vasilevskaya³

¹ Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinsky Ave., Minsk, 220083, Republic of Belarus

² 4th City Children's Clinical Hospital, 24, Shishkina St., Minsk, 220118, Republic of Belarus

³ Women's Health Department, Polyclinic # 32, 26, Gazety Pravda Avenue, Minsk, 220116, Republic of Belarus
gusevay76@mail.ru

Purpose. To investigate the cell composition of the tear in healthy women and endometriosis patients in order to find the potential diagnostic criteria of endometriosis. **Material and methods.** Tear samples obtained from the lower fornix of the conjunctiva using a glass capillary tube were microscopically examined in 100 females aged 18 to 48: 60 healthy women, who made up the control group, and 40 patients with endometriosis. **Results.** The share of women with endometriosis who were found to have erythrocytes was 32.5 %, which was significantly higher as compared with the control group, where it was 25.0%. 69.2 % of women with endometriosis showed haemolacria in the follicular phase of the menstrual cycle, which significantly exceeded the percentage of women with erythrocytes in the tear (30.8 %) who had them in the luteal phase. Epitheliocytes were found in the tear of 97.5 % of patients with endometriosis, versus 75.0 % of healthy women. In all 100 % of such patients, these cells were found in the follicular phase of the menstrual cycle, compared with 74.3 % of healthy women who showed these cells in the same phase of the cycle. The share of women with endometriosis showing the ++ quantity of epitheliocytes in the tear was 56.4 %, which was significantly higher than the 20 % of the control group subject with the same level of epitheliocytes. It is to be noted that group accumulations of epitheliocytes were found in 15 % of endometriotic patients, which was significantly higher than in healthy women, of whom only 8.3 % had such accumulations. 90 % of endometriosis group cases revealed glandular cuboidal epithelial cells in the tear, which morphologically resembling endometrial cells. **Conclusion.** The revealed properties of the cytological composition of the tear of patients with endometriosis reflected particular links in its etiopathogenesis, which suggests that the study of tear parameters can help predict the incidence of the "endometrioid disease" and develop pathogenetically oriented treatment methods.

Keywords: tear; haemolacria; endometriosis; microscopy; erythrocytes; epitheliocytes; neutrophils; lymphocytes; follicular phase, luteal phase, menstrual cycle

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

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

Acknowledgements: the authors are grateful to Alla Borisovna Dmitrieva, obstetrician-gynecologist of the City Endometriosis Center at the City Gynecological Hospital, and Olga Vladimirovna Shimanets, a doctor of the clinical diagnostic laboratory of the bone marrow transplantation service, Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, for their assistance in conducting this study.

For citation: Huseva Y.A., Zharikova O.L., Vasilevskaya A.V. The prognostic value of the cytological composition of the tear in the diagnosis of endometriosis. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 107-14 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-107-114>

Будучи проявлением ряда глазных и системных заболеваний, гемолакия (кровавая эпифора) — истечение крови вместе со слезой — представляет особый интерес как манифестация эндометриоза, который занимает третье место в структуре гинекологических заболеваний, поражая от 7 до 50 % женщин [1–3]. Впервые случай глазной викарной (заместительной) менструации — циклического кровотечения вне полости матки во время менструального цикла описан в 1581 г. у 16-летней девочки, у которой кровь «истекала из глаз, как слеза» [4]. В источниках XVI в. имеется описание монахини, у которой вместо менструации ежемесячно наблюдались глазные и ушные кровотечения [5]. В ряде публикаций упоминаются случаи глазной викарной менструации с рецидивирующими субконъюнктивальными и/или орбитальными кровоизлияниями, совпадающими с менструальным циклом [6–9]. Описано циклическое кровотечение из нижней слезной точки у 13-летней девочки, причиной которого послужил носослезный эндометриоз [10]. Однако источник глазного кровотечения не всегда может быть обнаружен [11, 12].

По мнению ряда авторов, викарная менструация может быть вызвана реакцией сосудистой системы на гормоны, независимо от присутствия или отсутствия ткани эндометрия вне матки [13]. Согласно исследованиям последних лет, циклические изменения могут наблюдаться в конъюнктивальном эпителии, а также в роговице глаза и приводить к изменению ее параметров, причем как во время менструации, так и в соответствующей фазе цикла у женщин после наступления менопаузы [14]. В пользу последних данных свидетельствуют результаты исследования слезы 125 здоровых женщин фертильного возраста, когда скрытая (латентная) гемолакия была обнаружена у 18 % женщин, при этом во время менструации — у 39 % [15]. Другими авторами латентная гемолакия была обнаружена у 3–32 % здоровых женщин [16, 17]. В то же время возможной причиной возникновения гемолакии у женщин и девочек при отсутствии органической патологии и гормональных нарушений, по мнению авторов, может быть «нестабильность нервной системы» [1].

Несмотря на то, что патофизиология эндометриоза не до конца изучена, полагают, что он обусловлен присутствием

ткани эндометрия (внутреннего слоя матки) за пределами этого слоя: в половых органах, мочевом пузыре, почках, легких, тонкой или толстой кишке, пупочном кольце, паховом канале, кожных рубцах после лапаротомий, диафрагме, слизистой оболочке носа, а также в глазных структурах: слезном аппарате, конъюнктиве, экстраокулярных мышцах и сетчатке. В результате гематогенного распространения ткани эндометрия и наличия в ней рецепторов к эстрогенам и прогестерону под влиянием последних увеличивается проницаемость капилляров, приводя к отеку, гиперемии и вторичному кровотечению из внематочной ткани [18]. Многообразие клинической картины, разная локализация эндометриозных очагов, отсутствие специфических маркеров приводят к тому, что зачастую эндометриоз скрывается под маской других заболеваний и диагностируется на стадии далеко зашедших изменений, приводя к инвалидизации женщин репродуктивного возраста [19].

В связи с вышеизложенным, поиск неинвазивных методов ранней диагностики эндометриоза, а также разработка прогностических критериев его прогрессирования остаются одной из актуальных проблем современной медицины. Дискутабельность происхождения и механизмов развития эндометриоза затрудняет разработку этиопатогенетически обоснованной терапии этого заболевания. Большинство авторов основной целью лечения викарной менструации считают подавление овуляции, в частности они отмечают эффективность лечения глазного эндометриоза препаратами, содержащими эстрогены и прогестерон. Кроме того, показана эффективность резекции aberrантной ткани эндометрия при викарных менструациях [7–9].

Учитывая все вышеизложенное, мы предположили, что такой простой и неинвазивный способ, как микроскопическое исследование слезы, может быть полезен в определении ее цитологического состава и выявлении скрытой гемولاкирии, а также может помочь в ранней диагностике распространенных, активных и генерализованных форм эндометриоза.

ЦЕЛЬ работы — изучить клеточный состав слезы у здоровых женщин и пациенток с эндометриозом для определения потенциальных диагностических критериев эндометриоза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены образцы слезы 100 женщин в возрасте от 18 до 48 лет, медианное значение возраста составило 35 [24; 43] лет. В зависимости от отсутствия/наличия эндометриоза женщины были разделены на две группы. Первую (контрольную) группу составили 60 здоровых добровольцев. Во вторую группу включили 40 пациенток с эндометриозом, наблюдавшихся в женской консультации поликлиники № 32 и в Городском центре эндометриоза на базе УЗ «Городская гинекологическая больница» г. Минска.

В каждом случае было получено информированное согласие на забор и исследование слезы, учитывалась продолжительность менструального цикла, его день и фаза на момент обследования. Принимали во внимание наличие глазных, общих заболеваний, аллергических реакций, акушерско-гинекологический анамнез, прием лекарственных препаратов, а также ношение контактных линз. Длительность менструального цикла обследуемых женщин составила 28 [28; 30] дней, причем в контрольной группе — 28,5 [28; 30,5] дня, в группе с эндометриозом — 28 [27; 28] дней. В день забора слезы 55 женщин находилось в фолликулярной фазе менструального цикла, в то же время 45 — в лютеиновой фазе.

Следует отметить, что группу пациенток с эндометриозом составили 45 % (18) женщин с диагнозом «эндометриоз матки»; 32,5 % (13) — с эндометриозом яичников и/или тазовой брюшины; 15 % (6) — с эндометриозом ректовагинальной перегородки и влагалища и 7,5 % (3) — с экстрагенитальным эндометриозом с локализацией в кишечнике и кожном рубце. В 30 % (12) случаев наряду с эндометриозом у пациенток была диагностирована миома матки, что согласуется с данными литературы о сочетании этих заболеваний в 55–85 % наблюдений и связано с общностью их этиопатогенеза [20].

В своей работе мы руководствовались принципами, описанными в международных актах о юридических и этических принципах проведения научных исследований с участием человека, и действовали с разрешения Комитета по биомедицинской этике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (приказ № 309 от 15.06.2012 «О создании Комитета по биомедицинской этике УО БГМУ»).

Для изучения состава слезы мы применяли микроскопический метод. Для забора слезы использовали стеклянный капилляр со следующими характеристиками: длина — 89 мм, внешний диаметр — 1 мм, объем — 35 мкл. Слезу, поступившую свободным током в капилляр, конец которого располагался в нижнем своде конъюнктивы, высвобождали в объеме 10–30 мкл на предметное стекло, чтобы получился осадок размером 5–10 мм, фиксировали по Май — Грюнвальду, окрашивали по Нохту в течение 3 мин и исследовали в свете микроскопа фирмы «Микромед» при иммерсии. Присутствие форменных элементов в слезе характеризовали следующим образом: 0 — клетки отсутствуют, «+» — 1–2 клетки, «++» — 3–5 клеток, «+++» — 6–10 клеток, «++++» — более 10 клеток в поле зрения микроскопа на фоне неорганизованного (кристаллы и аморфные соли) осадка слезы.

Статистическая обработка данных проведена с использованием статистических пакетов Statistica 10,0 for Windows, расчета критерия хи-квадрат Пирсона, коэффициента ассоциаций Юла, точного критерия Фишера. Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение образцов слезы показало наличие в ней форменных элементов крови, которые представлены эритроцитами, нейтрофилами, лимфоцитами и плазматическими клетками, а также эпителиальными клетками. Сравнение образцов слезы больных эндометриозом и здоровых женщин позволило установить различия в распределении женщин этих групп по наличию клеток в составе их слезы. Полученные данные представлены в таблице.

Микроскопически эритроциты были обнаружены у 25 % (15) женщин из контрольной группы, что согласуется с данными литературы о присутствии следов крови в слезе здоровых женщин, в частности в 18 % случаев из 125 [15] и 13 % из 306 [21]. В группе с эндометриозом доля женщин, в слезе которых определялись эритроциты, оказалась достоверно большей — 32,5 % (13), чем в контрольной группе ($k = 0,75$, $p \leq 0,05$), что свидетельствует об ассоциативной связи между латентной гемولاкирией и эндометриозом. Большинство случаев латентной гемولاкирии среди пациенток с эндометриозом — 76,9 % (10 из 13) — пришлось на женщин с эндометриозом матки. Причем в трех (23,1 %) случаях имелись множественные и глубокие очаги эндометриоза, приведшие к плотному сращению органов таза, а еще в трех (23,1 %) эндометриоз матки сопровождался эндометриозом тазовой брюшины и/или яичников.

Таблица. Распределение женщин по наличию клеток в слезе, % (абсолютное число)
Table. Distribution of women by the presence of cells in the tear, % (absolute number)

Тип и количество клеток в слезной жидкости Type and number of cells in the tears	Группа Group	
	контрольная (без эндометриоза) control (without endometriosis) n = 60	с эндометриозом with endometriosis n = 40
Эритроциты Erythrocytes	25,0 % (15)	32,5 % (13)*
— в фолликулярную фазу менструального цикла in the follicular phase of the menstrual cycle	53,3 % (8)	69,2 % (9)*
— в лютеиновую фазу менструального цикла in the luteal phase of the menstrual cycle	46,7 % (7)	30,8 % (4)
Эритроциты и нейтрофилы в количестве «++» и больше Erythrocytes and neutrophils in the amount of «++» and more	46,7 % (7)	61,5 % (8)*
Эритроциты и лимфоциты в количестве «++» и больше Erythrocytes and lymphocytes in the amount of «++» and more	33,3 % (5)*	7,7 % (1)
Эритроциты с нейтрофилами и/или лимфоцитами в количестве «+» или без них Erythrocytes with neutrophils and/or lymphocytes in the amount of «+» or without them	20 % (3)	30,8 % (4)
Лимфоциты: Lymphocytes:	60,0 % (36)	60,0 % (24)
— лимфоциты в количестве «+» — lymphocytes in the amount of «+»	75,0 % (27)	83,3 % (20)
— лимфоциты в количестве «++» и больше — lymphocytes in the amount of «++» and more	25 % (9)*	16,7 % (4)
Нейтрофилы: Neutrophils:	70,0 % (42)	85,0 % (34)*
— нейтрофилы в количестве «+» — neutrophils in the amount of «+»	59,5 % (25)	61,8 % (21)
— нейтрофилы в количестве «++» и больше — neutrophils in the amount of «++» and more	40,5 % (17)	38,2 % (13)
Эпителиоциты: Epitheliocytes:	75,0 % (45)	97,5 % (39)*
— эпителиоциты в количестве «+» — epitheliocytes in the amount of «+»	64,4 % (29)*	25,6 % (10)
— эпителиоциты в количестве «++» и больше — epitheliocytes in the amount of «++» and more	20,0 % (9)	56,4 % (22)*
— эпителиоциты в количестве «+++», «++++» — epitheliocytes in the amount of «+++», «++++»	15,6 % (7)	17,9 % (7)
Эпителиоциты в фолликулярную фазу менструального цикла Epitheliocytes in the follicular phase of the menstrual cycle	74,3 % (26)	100,0 % (20)*
Эпителиоциты в лютеиновую фазу менструального цикла Epitheliocytes in the luteal phase of the menstrual cycle	76 % (19)	94,7 % (18)
Эпителиальные клеточные скопления Epithelial cell clusters	8,3 % (5)	15,0 % (6)*
Изолированно расположенные эпителиоциты Isolated epithelial cells	91,7 % (55)	85 % (34)*
Железистые кубические эпителиоциты, морфологически напоминающие клетки эндометрия Glandular cuboidal epithelial cells morphologically resembling endometrial cells	—	90,0 % (36)*

Примечание. n — количество пациентов, * — различие между группами достоверно, $p < 0,05$.
Note. n — number of patients, * — difference with control group is significant, $p < 0.05$.

Следует отметить, что в подавляющем большинстве образцов слезы (96,4 %), как в контрольной группе, так и в группе пациенток с эндометриозом, выявлялись лишь единичные эритроциты и только в одном случае — более 10 эритроцитов в поле зрения (рис. 1). Это согласуется с данными литературы: в частности, один или несколько эритроцитов были обнаружены в 32 % случаев из 612 образцов слезы [17], а эритроциты в количестве 100 или более — всего у 3 % здоровых женщин [15].

Полученные нами данные выявили связь между наличием эритроцитов в слезе и фазой менструального цикла. Так, в фолликулярной фазе цикла, вероятно под влиянием растущего уровня эстрогенов, доля женщин, в слезе которых

определялись эритроциты, составила 60,7 % (17), что значительно больше ($\chi^2 = 4,2$, $p = 0,041$), чем 39,3 % (11) женщин в лютеиновой фазе с эритроцитами в слезе. У 14 женщин образцы слезы, содержащие эритроциты, были получены в первые 7 дней фолликулярной фазы менструального цикла, что коррелирует с описанным в литературе феноменом так называемого викарного (заместительного) кровотечения, как со стороны конъюнктивы, так и слизистых оболочек экстрагенитальных органов [9, 16, 22]. Подобное кровотечение может возникнуть синхронизированно с менструацией.

Влияние фазы менструального цикла на выявление эритроцитов в слезе оказалось незначительным (или отсутствовало) в контрольной группе, где случаи латентной ге-

молактрии равномерно распределились между женщинами в фолликулярной и лютеиновой фазах цикла — 53,3 % (8) и 46,7 % (7) соответственно. В то же время в группе с эндометриозом доля пациенток, в слезе которых обнаруживались эритроциты, была значимо больше ($\chi^2 = 7,3$, $p = 0,050$) среди тех, кто находился в фолликулярной фазе менструального цикла — 69,2 % (9), чем среди пребывавших в лютеиновой фазе — 30,8 % (4). Преобладание доли женщин с латентной гемолакрией в группе с эндометриозом можно объяснить с точки зрения этиопатогенеза этого заболевания как «зависимого от эстрогенов», при котором уровни эстрогенов выше, чем у здоровых женщин. По данным литературы, эктопические клетки эндометрия реагируют на циклические изменения половых гормонов пролиферацией и секрецией, что, соответственно, может проявляться болью и локальными кровотечениями, обычно более выраженными во время менструации [23].

Из других клеточных элементов в образцах слезы с латентной гемолакрией преобладали нейтрофилы в количестве «++» и больше (рис. 2).

Полученные нами результаты согласуются с данными других авторов, согласно которым эритроциты чаще встречались в образцах слезы, полученной из глаз с нейтрофилезом (45 %), реже — с лимфоцитозом (35 %) и совсем редко — в отсутствие нейтрофилов или лимфоцитов (11 %) [24]. Следует отметить, что доля женщин, у которых скрытая гемолакрия определялась в сочетании с большим числом нейтрофилов в слезе, достоверно преобладала ($\chi^2 = 2,5$, $p = 0,048$) в группе с эндометриозом, составив 61,5 % (8) против 46,7 % (7) в контрольной группе. И наоборот, латентная гемолакрия в сочетании с большим числом лимфоцитов (рис. 3) чаще встречалась в контрольной группе — у 33,3 % (5) против 7,7 % (1) из группы с эндометриозом ($F = 0,3$, $p = 0,002$).

По нашему мнению, преобладание доли женщин с латентной гемолакрией в сочетании с нейтрофилами в группе с эндометриозом, в отличие от контрольной группы, можно объяснить с точки зрения гистопатогенеза эндометриоза, существенную роль в котором играет воспалительная реакция в ответ на наличие эктопированного эндометрия, в связи с чем многие исследователи рассматривают ингибиторы неоангиогенеза и блокаторы простагландиновых рецепторов в качестве дополнительной терапии эндометриоза [18, 23]. Вероятно, в выявленных нами случаях скрытой гемолакрии экссудация нейтрофилов в слезную жидкость могла сопровождаться расширением сосудов конъюнктивы и выходом эритроцитов в конъюнктивальную полость. Известно, что выраженный нейтрофилез (≥ 100 нейтрофильных гранулоцитов), выявляемый при исследовании слезной жидкости, указывает на бактериальную инфекцию, в то время как лимфоцитоз (≥ 100 лимфоцитов) с наибольшей вероятностью предполагает вирус-индуцированный или фолликулярный конъюнктивит [21]. В нашем исследовании нейтрофилы и лимфоциты в настолько большом количестве не встречались, следовательно, выявленные нами случаи гемолакрии не были связаны с бактериальным или вирусным конъюнктивитом.

Сравнение распределения женщин из контрольной группы и из группы с эндометриозом по наличию и количеству лимфоцитов, нейтрофилов и плазматических клеток в образцах слезы не выявило статистически достоверных различий. Так, доля женщин, в слезе которых присутствовали лимфоциты, составила 60 % (36) в контрольной группе и так же, 60 % (24), распределилась в группе с эндометриозом. В количественном отношении преобладали единичные клетки в обе-

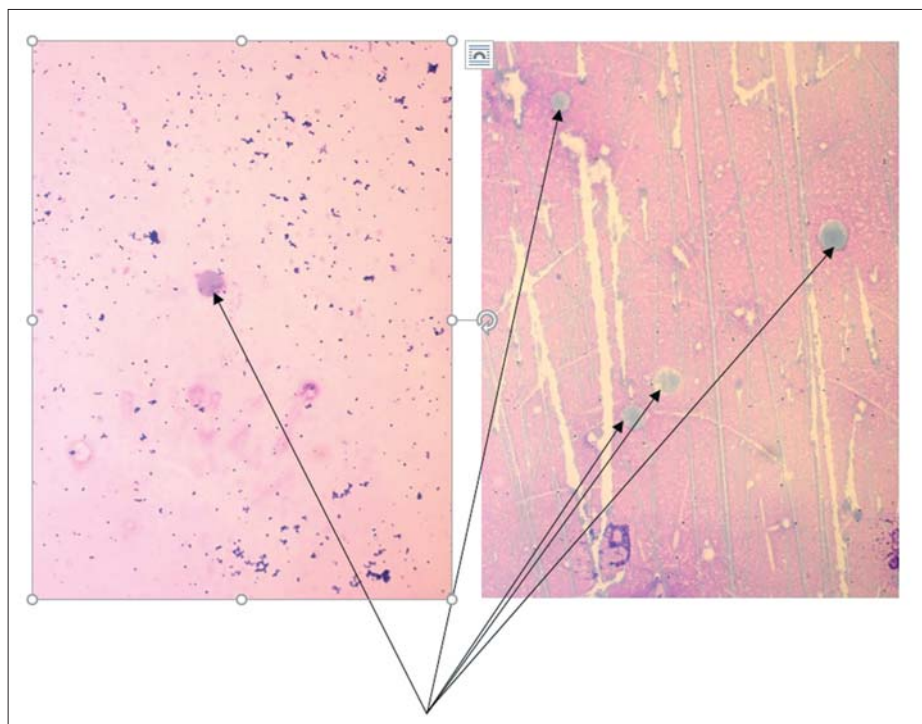


Рис. 1. Эритроциты (отмечены стрелками) в образцах слезы. Окраска по Нохту. $\times 1000$, иммерсия

Fig. 1. Erythrocytes (indicated by arrows) in tear samples. Nokht's stain. $\times 1000$, immersion

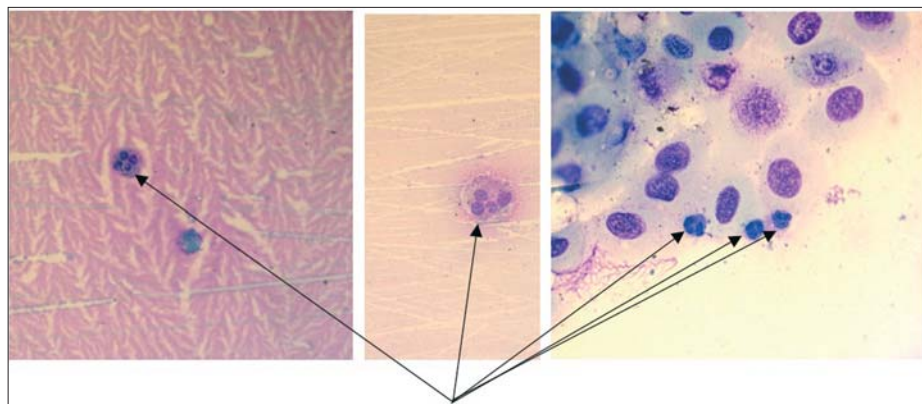


Рис. 2. Нейтрофилы (отмечены стрелками) в образцах слезы. Окраска по Нохту. $\times 1000$, иммерсия

Fig. 2. Neutrophils (indicated by arrows) in tear samples. Nokht's stain. $\times 1000$, immersion

их группах — в 75 % (27) и 83,3 % (20) случаев соответственно. Лимфоциты в количестве «++» и больше обнаружены в образцах слезы у 25 % (9) женщин контрольной группы и у 16,7 % (4) пациенток с эндометриозом, но различия не были статистически значимыми. Несмотря на то, что доля женщин, в слезе которых встречались нейтрофилы, преобладала (85 %, 34) в группе с эндометриозом, по сравнению с контрольной группой (70 %, 42) ($\chi^2 = 14,7$, $p = 0,02$), количество нейтрофилов в образцах слезы сравниваемых групп не отличалось. Так, единичные нейтрофилы в контрольной группе и у пациенток с эндометриозом обнаруживались соответственно в 59,5 % (25) и в 61,8 % (21) образцов слезы, а нейтрофилы в количестве «++» и больше — в 40,5 % (17) и в 38,2 % (13) случаев соответственно. Единичные плазматические клетки выявлены лишь в двух из всех изученных нами образцов слезы.

Изучение клеточного состава слезы в различные фазы менструального цикла показало, что эпителиоциты в слезе в фолликулярной фазе менструального цикла были выявлены у всех женщин, страдающих эндометриозом, 100 % (20), тогда как доля женщин в той же фазе цикла из контрольной группы с клетками эпителия в слезе составила лишь 74,3 % (26) ($F = 0,1$, $p = 0,019$). Подобное различие в распределении женщин (хотя и недостоверное) отмечено и в лютеиновой фазе цикла, а именно доля женщин, в слезе которых выявлены эпителиальные клетки, составила 94,7 % (18) при эндометриозе и 76 % (19) в контрольной группе. Кроме единичных

клеток плоского и цилиндрического эпителия, типичных для конъюнктивы здоровых глаз, в образцах слезы присутствовали эпителиоциты с признаками железистой метаплазии, что подтверждает данные нашего предыдущего исследования (рис. 4) [16]. В двух из всех изученных нами образцов слезы выявлены единичные плазматические клетки.

Настоящее исследование подтвердило выявленную ранее тенденцию к повышению количества эпителиальных клеток в слезе при эндометриозе [16]. В целом доля пациенток с эндометриозом, имеющих эпителиоциты в слезе, составила 97,5 % против 75,0 % в контрольной группе ($F = 0,3$, $p = 0,002$). И если единичные клетки эпителия в образцах слезы встречались чаще в контрольной группе, чем в группе больных, — в 64,4 % (29) против 25,6 % (10) случаев ($\chi^2 = 9,0$, $p = 0,003$), то эпителиоциты в количестве «++» и больше достоверно чаще ($\chi^2 = 14,7$, $p = 0,002$) выявлялись в группе пациенток с эндометриозом — в 56,4 % (22) случаев против 20 % (9) в контрольной группе.

Обращает на себя внимание и то, что в образцах слезы пациенток с эндометриозом эпителиоциты имели тенденцию к образованию эпителиальных клеточных скоплений с тенденцией к агглютинации их ядер и инфильтрации нейтрофилами, что было замечено нами ранее при изучении меньшего числа случаев выборки образцов слезы [16].

В настоящем исследовании доля женщин, в образцах слезы которых содержались скопления клеток эпителия, была значимо больше в группе с эндометриозом — 15 % (6), чем в контрольной группе — 8,3 % (5) ($\chi^2 = 4,4$, $p = 0,035$). В остальных случаях в образцах из обеих групп клетки эпителия располагались на расстоянии друг от друга. С нашей точки зрения, увеличенная десквамация эпителия конъюнктивы у пациенток с эндометриозом, наряду с тенденцией к формированию скоплений эпителиоцитов в образцах слезы, может быть связана с повышением уровня эстрогенов, наблюдаемым при этом заболевании, и потерей контактов эпителиальных клеток друг с другом, аналогично тому, как это происходит с клетками эндометрия в процессе образования эндометриоидных очагов.

Следует подчеркнуть, что только в группе с эндометриозом, к тому же в подавляющем большинстве образцов слезы — в 90 % (36), нами обнаружены железистые кубические эпителиальные клетки (рис. 5), морфологически напоминающие клетки эндометрия, что может свидетельствовать о генерализации заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования образцов слезы выявлено, что в ее составе присутствуют различные клеточные элементы — единичные эритроциты, лимфоциты, нейтрофилы и эпителиоциты. Установлено, что наличие эритроцитов и эпителиоцитов, а также количество эпителиальных клеток в слезе у женщин связано с эндометриозом. Латентная гемолакрия при

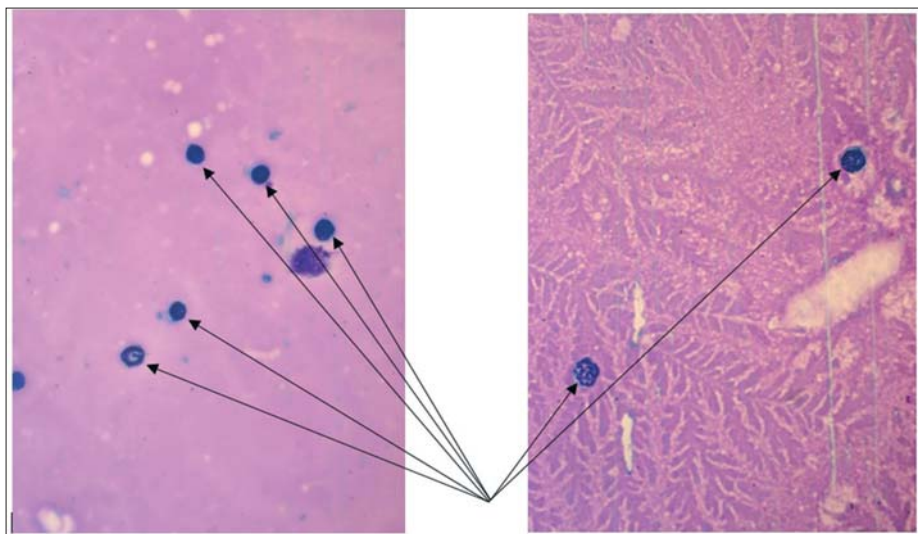


Рис. 3. Лимфоциты (отмечены стрелками) в образцах слезы. Окраска по Нохту. $\times 1000$, иммерсия

Fig. 3. Lymphocytes (indicated by arrows) in tear samples. Nohkht's stain. Magnification $\times 1000$, immersion

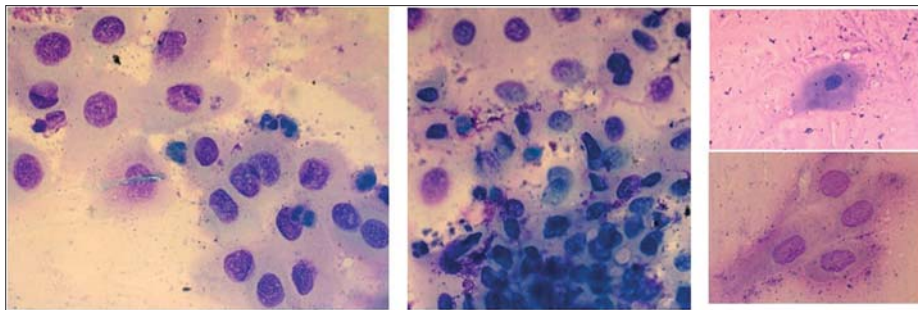


Рис. 4. Клетки эпителия в образцах слезы. Окраска по Нохту. $\times 1000$, иммерсия

Fig. 4. Epithelial cells in tear samples. Nohkht's stain. $\times 1000$, immersion

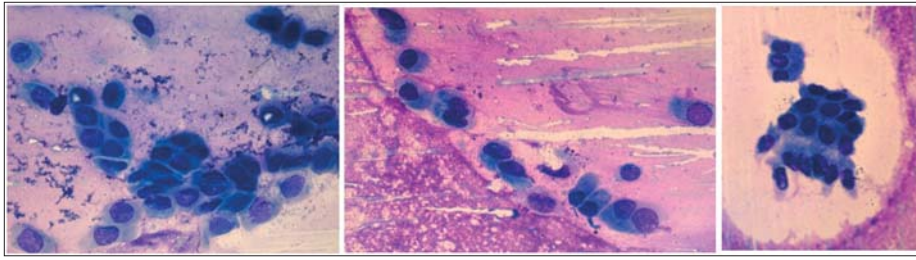


Рис. 5. Железистые кубические эпителиоциты, морфологически напоминающие эндометрий, в образцах слезы. Окраска по Нохту. $\times 1000$, иммерсия
Fig. 5. Glandular cubic epithelial cells morphologically similar to endometrium in tear samples. Nohkht's stain. $\times 1000$, immersion

эндометриозе наблюдалась чаще, чем в контрольной группе, и в большинстве случаев ей сопутствовало большое количеством нейтрофилов, тогда как количество лимфоцитов было незначительным. Экссудация нейтрофилов может сопровождаться расширением сосудов конъюнктивы и, возможно, способствует выходу эритроцитов в конъюнктивальную полость. В то же время в группе женщин с эндометриозом проявление латентной гемолакии в значительной степени зависело от фазы менструального цикла. Последнее, наряду с достоверным преобладанием, более чем в 2 раза, в группе с эндометриозом доли пациенток с латентной гемолакией в фолликулярной фазе менструального цикла, по сравнению с таковой в лютеиновой фазе, может быть обусловлено этиопатогенезом этого «зависимого от эстрогенов» заболевания, уровень которых выше, чем в норме.

Характерной особенностью слезы у пациенток с эндометриозом было наличие эпителиоцитов практически во всех изученных образцах и в достоверно больших количествах, чем в слезе женщин контрольной группы. Помимо преобладания в количестве, десквамированные эпителиальные клетки в большей степени, чем в контроле, проявляли тенденцию к образованию скоплений с агглютинацией их ядер и инфильтрацией нейтрофилами. И наконец, в 90 % случаев в слезе у пациенток с эндометриозом были обнаружены клетки железистого эпителия, сходные по морфологии с клетками эндометрия, что, на наш взгляд, может свидетельствовать о генерализации заболевания. Выявление подобных клеток в образцах слезы, вероятно, является важным прогностическим признаком в развитии эндометриоза, что может способствовать дифференцированному, патогенетически обоснованному подходу к его диагностике и лечению.

На основании вышеизложенного для прогнозирования распространенности эндометриоза мы предлагаем учитывать, наряду с клиническими критериями и результатами инструментальных методов исследования, и показатели состава слезной жидкости. Отмеченные нами особенности состава слезы, а также определенная связь изменений в ее составе с клиническими проявлениями эндометриоза обуславливает необходимость междисциплинарного подхода в диагностике и лечении «эндометриозной болезни».

Литература/References

1. Клейменова М.Н., Хащенко Е.П., Киселева И.А., Уварова Е.В. Гемолакия и гематогидроз: обзор литературы и описание редких клинических случаев у девочек подросткового возраста. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2020; 16 (4): 102–6. [Klyemenova M.N., Khashchenko E.P., Kiseleva I.A., Uvarova E.V. Hemolacia and hematohydrosis: literature review and description of rare clinical cases in adolescent girls. Reproductive health of children and adolescents. 2020; 16 (4): 102–6 (in Russian)]. doi: 10.33029/1816-2134-2020-16-4-102-116
2. Гусева Ю.А. Гемолакия: этиопатогенез, диагностика, лечение. Вестник офтальмологии. 2021; 137 (6): 136–41. [Huseva Yu.A. Haemolacia:

- etiopathogenesis, diagnosis, treatment. Vestnik oftalmologii. 2021; 137 (6): 136–41 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137061136>
3. Veeraswamy A., Lewis M., Mann A., et al. Extragenital endometriosis. Clin. Obstet. Gynecol. 2010; 53 (2): 449–66. doi: 10.1097/GRF.0b013e3181e0ea6e
4. Dodoens R. Medicinalium observationum exempla rara. Leiden; 1581. <https://archive.org/details/hin-wel-all-00000419-001>
5. Brassavola A.M. In octo libros aphorismorum Hippocratis Galeni commentaria annotationes. Liber IV. Basel; 1541. <https://www.abebooks.com/octo-libros-aphorismorum-Hippocratis-Galenicommentaria/12328276940/bd>
6. Dejean C. Bloody tears ceasing with the first menstruation. Arch. Sod. Sei Med. Biol. (Montpellier). 1934; 15: 468.
7. Dua P., Pointdujour R., Reich I., Lazzaro D.R., Shinder R. Orbital vicarious menstruation. Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg. 2014; 30 (2): e35–7. <https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e3182937527>
8. Ghosh S., Tale S., Handa N., Bhalla A. Rare case of red tears: ocular vicarious menstruation. BMJ Case Rep. 2021; 14 (3): e237294. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237294>
9. Barar M., Kwedar S.A. Ocular vicarious menstruation. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. 1988; 25 (5): 254–5. doi: 10.3928/0191-3913-19880901-13
10. Türkçüoğlu I., Türkçüoğlu P., Kurt J., Yildirim H. Presumed nasolacrimal endometriosis. Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg. 2008; 24 (1): 47–8. <https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e31815c9053>
11. Ho V.H., Wilson M.W., Linder J.S., Fleming J.C., Haik B.G. Bloody tears of unknown cause: case series and review of the literature. Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg. 2004; 20 (6): 442–7. <https://doi.org/10.1097/01.iop.0000143713.01616.cf>
12. Jha A. Idiopathic Hemolacia: a case report. J. Psychiatr. Ass Nepal. 2020; 9 (2): 85–7.
13. Bakhurji S., Yassin S.A., Abdulhameed R.M. A healthy infant with bloody tears: Case report and mini-review of the literature. Saudi J. Ophthalmol. 2018; 32 (3): 246–9. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2017.10.006>
14. Duke-Elder S. Diseases of the outer eye: conjunctiva, cornea and sclera. In: System of Ophthalmology. Vol. VIII. London: Henry Kimpton; 1965: 37–9; 1180–5.
15. Ottovay E., Norm M. Occult haemolacia in females. Acta Ophthalmol (Copenh). 1991; 69 (4): 544–6. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1991.tb02038.x>
16. Гусева Ю.А., Шиманец О.В. Диагностическая значимость латентной гемолакии. Вестник офтальмологии. 2022; 138 (3): 44–52. [Huseva Yu.A., Shimanets O.V. Diagnostic value of latent haemolacia. Vestnik oftalmologii. 2022; 138 (3): 44–52 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma202213803144>
17. Tripathy K., Salini B. Hemolacia. 2020. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
18. Сидорова И.С., Коган Е.А., Зайратянц О.В., Унанян А.Л., Леваков С.А. Новый взгляд на природу эндометриоза. Акушерство и гинекология. 2002; 3: 32–8. [Sidorova I.S., Kogan E.A., Zayratyants O.V., Unanyan A.L., Levakov S.A. A new look at the nature of endometriosis. Akusherstvo i ginekologiya. 2002; 3: 32–8 (in Russian)].
19. Chen P., Wang D.B., Liang Y.M. Evaluation of estrogen in endometriosis patients: regulation of GATA-3 in endometrial cells and effects on Th2 cytokines. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2016; 42 (6): 669–77. <https://doi.org/10.1111/jog.12957>
20. Баранов В.С. Новое в патогенетике мультифакторных заболеваний на примере главных акушерских синдромов: эндометриоза, миомы матки и ректоза. Патогенез. 2017; 15 (3): 4–11. [Baranov V.S. New in the pathogenetics of multifactorial diseases on the example of the main obstetric syndromes: endometriosis, uterine fibroids and preeclampsia. Patogeneez. 2017; 15 (3): 4–11 (in Russian)]. doi: 10.25557/GM.2017.3.8492
21. Norn M.S. Microscopically and chemically detected haemolacia. Acta Ophthalmol. (Copenh). 1977; 55 (1): 132–40. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1977.tb06102.x>
22. Heyrowsky K. Vicarious hemorrhage of conjunctiva and bloody tears. Wien Klin. Wochenschr. 1947; 59: 702–4.
23. Самойлова А.В., Гунин А.Г., Сидоров А.Е. и др. Современные направления изучения этиологии и патогенеза эндометриоза (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2020; 26 (5): 118–32. [Samoilova A.V., Gunin A.G., Sidorov A.E., et al. Actual research trends in etiology and pathogenesis of endometriosis (a review). Problemy reproduktivnoy. 2020; 26 (5): 118–32 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/repro202026051118>
24. Norn M.S. Tear stix tests for leucocyte-esterase, nitrite, haemoglobin, and albumin in normals and in clinical series. Acta Ophthalmol. (Copenh). 1989; 67 (2): 192–8. doi: 10.1111/j.1755-3768.1989.tb00752.x

Вклад авторов в работу: Ю.А. Гусева — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста; О.Л. Жарикова — консультирование и редактирование, финальная подготовка проекта статьи к публикации; А.В. Василевская — сбор данных и редактирование статьи.

Authors' contribution: Y.A. Huseva — development of concept and design of the study, data collection and processing, writing of the article; O.L. Zharikova — consulting and final editing of the article; A.V. Vasilevskaya — data collection and editing of the article.

Поступила: 06.07.2022. Переработана: 01.08.2022. Принята к печати: 02.08.2022

Originally received: 06.07.2022. Final revision: 01.08.2022. Accepted: 02.08.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», пр-т Дзержинского, д. 83, Минск, 220116, Республика Беларусь

² Учреждение здравоохранения «4-я городская детская клиническая больница», ул. Шишкина, д. 24, Минск, 220083, Республика Беларусь
Юлия Александровна Гусева — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры нормальной анатомии¹, врач-офтальмолог²

Ольга Леонидовна Жарикова — канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры нормальной анатомии¹

Учреждение здравоохранения «Женская консультация поликлиники №32» г. Минска, пр-т Газеты «Правда», д. 26, Минск, 220116, Республика Беларусь

Анна Владимировна Василевская — врач — акушер-гинеколог, заведующая

Для контактов: Юлия Александровна Гусева,
gusevay76@mail.ru

¹ Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinsky Ave., Minsk, 220083, Republic of Belarus

² 4th City Children's Clinical Hospital, 24, Shishkina St., Minsk, 220118, Republic of Belarus

Yuliya A. Guseva — Cand. of Med. Sci., associate professor, associate professor of chair of normal anatomy¹, ophthalmologist²

Olga L. Zharikova — Cand. of Med. Sci., associate professor, associate professor of department of normal anatomy¹

Women's Health Department, Polyclinic # 32, 26, Gazety Pravda Avenue, Minsk, 220116, Republic of Belarus

Anna V. Vasilevskaya — obstetrician-gynecologist, head

Contact information: Yuliya A. Guseva,
gusevay76@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-115-120>



Биологический эффект комбинации лизата тромбоцитов и амниотической мембраны в культуре буккального эпителия

Е.В. Ченцова¹, Н.В. Боровкова², П.В. Макаров¹, Д.А. Боженко¹ ✉, И.Н. Пономарев², М.В. Сторожева², М.С. Макаров²

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

² ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗМ, пл. Большая Сухаревская, д. 3, Москва, 129090, Россия

Цель работы — оценить биологический эффект комбинации лизата тромбоцитов и амниотической мембраны, консервированной разными способами, на примере культуры буккального эпителия человека. **Материал и методы.** Исследованы трансплантаты амниона человека, консервированные тремя способами: силиковысушивание, лиофилизация, криоконсервирование. В качестве источника тромбоцитов использовали кровь здоровых добровольцев, из которой выделяли богатую тромбоцитами плазму (БоТП) с содержанием тромбоцитов свыше 1000 тыс/мкл, замораживали при -80°C и размораживали при $0-4^{\circ}\text{C}$ с целью получения лизата БоТП. Для оценки ростостимулирующего эффекта трансплантатов амниона исследовали следующие группы: контроль 1 — без амниона и без лизата БоТП; контроль 2 — лизат БоТП без амниона; 1-я опытная группа — амнион без лизата БоТП; 2-я опытная группа — образцы амниона, совмещенные с лизатом БоТП. Исследование проводили на примере культуры буккального эпителия человека 3–5-го пассажа. Динамику роста клеток оценивали через 1, 2 и 3 сут с момента посева. Число клеток и их жизнеспособность оценивали с помощью оригинальных методов, основанных на витальном окрашивании клеток и их исследовании с помощью флуоресцентного микроскопа. **Результаты.** Все образцы консервированных амнионов были нетоксичными и не нарушали структурно-функциональных характеристик буккального эпителия. Использование амниона без лизата БоТП не оказывало ростостимулирующего действия на клетки. Среди образцов амниона, совмещенных с лизатом БоТП, наиболее эффективной в течение всего срока исследования была комбинация лиофилизированного амниона и БоТП. **Заключение.** Силиковысушивание, лиофилизация и криоконсервирование амниотической мембраны позволяют получить биосовместимые и нетоксичные трансплантаты. Для насыщения трансплантатов амниона лизатом БоТП наиболее оправданно использовать лиофилизированные амнионы. Комбинация лиофилизированного амниона и лизата БоТП стимулирует рост клеток *in vitro* без нарушения их структурной целостности.

Ключевые слова: амнион; богатая тромбоцитами плазма; лизат тромбоцитов; буккальный эпителий; ростостимулирующий эффект

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Ченцова Е.В., Боровкова Н.В., Макаров П.В., Боженко Д.А., Пономарев И.Н., Сторожева М.В., Макаров М.С. Биологический эффект комбинации лизата тромбоцитов и амниотической мембраны в культуре буккального эпителия. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 115–20. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-115-120>

The biological effect of a combination of platelet lysate and amniotic membrane in buccal epithelium culture

Ekaterina V. Chentsova¹, Natalia V. Borovkova², Pavel V. Makarov¹, Dmitry A. Bozhenko¹ ✉, Ivan N. Ponomarev², Maya V. Storozheva², Maxim S. Makarov²

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

² N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Bolshaya Sukharevskaya Square 3, Moscow, 129090, Russia
panacelum@gmail.com

Purpose: To study the biological effect of a combination of platelet lysate and amniotic membrane, preserved by various techniques, on human buccal epithelium culture. **Materials and methods.** Human amnion transplants were preserved using 3 methods: silicate drying, lyophilization, cryopreservation. The blood of healthy volunteers was used as a source of platelets. Platelet-rich plasma (PRP) with a platelet content over 1000 thousand/mcl and more was isolated from the donors' blood, frozen at -80 °C and defrosted at 0–4 °C to prepare platelet lysate. Growth-stimulating effect of the amnion transplants was studied in different groups: control group 1 — without amnion and without PRP lysate; control group 2 — PRP lysate without amnion; experimental group 1 — amnion without PRP lysate; experimental group 2 — amnion samples combined with PRP lysate. The study was carried out on the example of human buccal epithelium culture of 3–5 passages. The dynamics of cell growth was evaluated after 1, 2 and 3 days from the moment of seeding. The number of cells and their viability were evaluated using original methods based on vital cell staining and their examination in a fluorescent microscope. **Results.** All samples of preserved amnions were non-toxic and did not damage the structural and functional characteristics of the buccal epithelium. On the other hand, the use of amnion without PRP lysate did not have a growth-stimulating effect on cells. Among the amnion samples combined with PRP lysate, the combination of lyophilized amnion and PRP lysate was the most effective during the entire study period. **Conclusions.** Silicate drying, lyophilization and cryopreservation of the amniotic membrane makes it possible to obtain biocompatible and non-toxic transplants, based on human amnion. Lyophilized amnions are the most optimal for saturating PRP lysate. The combination of lyophilized amnion and PRP lysate stimulates cell growth in vitro without violating their structural integrity.

Keywords: amnion; platelet-rich plasma; platelet lysate; buccal epithelium; growth-stimulating effect

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

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

For citation: Chentsova E.V., Borovkova N.V., Makarov P.V., Bozhenko D.A., Ponomarev I.N., Storozheva M.V., Makarov M.S. The biological effect of a combination of platelet lysate and amniotic membrane in buccal epithelium culture. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 115–20 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-115-120>

Согласно данным ВОЗ, на долю заболеваний роговицы приходится около четверти всех глазных болезней, вызванная ими слепота составляет 4–5 % среди всех причин слепоты [1]. Развитие дефектов роговицы часто сопровождается нарушением регенераторной функции роговичного эпителия, а также низкой активностью стволовых клеток лимба и стромы [2, 3]. В условиях дефицита жизнеспособных клеток в зоне роговичного дефекта происходит дегенерация стромы, изъязвление и рубцевание всей поверхности роговицы [2, 4]. Таким образом, высокоактуальной задачей является разработка препаратов, стимулирующих пролиферацию эпителиальных и мезенхимных клеток в роговице. В настоящее время в офтальмохирургии активно используются трансплантаты на основе амниотической мембраны человека. Показано, что клетки в составе амниона секретируют большое количество биологически активных веществ, которые стимулируют рост клеток, а также обладают противовоспалительным, антибактериальным и противовирусным эффектом [5–10]. Большое число исследований свидетельствует о клинической эффективности амниотической мембраны при лечении дефектов роговицы с минимальным воспалением и рубцеванием [6, 7, 9]. Стоит учитывать, что использование нативного амниона чаще всего недоступно в практике ЛПУ,

в связи с этим требуется предварительное консервирование трансплантатов. Наиболее часто для консервации амниотических мембран используют высушивание над силикогелем, лиофилизацию и криоконсервирование [6, 8, 10]. Все эти процедуры так или иначе вызывают изменение нативной структуры амниона, что может сопровождаться значительной потерей репаративных факторов. Перспективным источником факторов репарации является богатая тромбоцитами плазма (БотП), полученная из собственной крови пациента [11–14]. Одним из распространенных препаратов на основе БотП является лизат тромбоцитов, который получают путем криодеструкции клеток БотП. Использование лизата тромбоцитов позволяет насыщать различные матриксы и раневые покрытия ростовыми факторами и другими тромбоцитарными компонентами, которые стимулируют репарацию поврежденных тканей [11, 13]. Можно предположить, что насыщение лизатом тромбоцитов позволит увеличить ростостимулирующие свойства трансплантатов на основе амниотической мембраны.

ЦЕЛЬ работы — оценить биологический эффект комбинации лизата тромбоцитов и амниотической мембраны, консервированной разными способами, на примере культуры буккального эпителия человека.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

НМИЦ глазных заболеваний им. Гельмгольца и НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (отделение биотехнологий и трансфузиологии) провели в 2022 г. совместное исследование. На культуре буккального эпителия 3–5-го пассажа, полученной от доноров-добровольцев, в рамках первой группы экспериментов исследовали амнионы, консервированные одним из трех способов, а в рамках второй группы — их комбинации с лизатом тромбоцитов. Всего было поставлено 5 серий экспериментов.

Амнионы были консервированы различными способами.

1. Силиковисушенный — изготавливали путем высушивания на поверхности силикатных гранул по стандартной методике [6].

2. Лиофилизированный в вакууме — изготавливали из криоконсервированных амнионов. Образцы отмывали от криопротектора путем помещения в среду DMEM/F12 и инкубировали при температуре 36 °C в течение суток. Затем замораживали до -80 °C и помещали в лиофильную сушилку (Thermo Heto PowerDry PL3000, США). После создания в камере вакуума проводили постепенное нагревание полки, на которой располагался амнион, с 21 до 36 °C со скоростью 1 °C/ч в течение 15 ч. В заключение выдерживали образец в вакууме при температуре 36 °C еще 9 ч.

3. Криоконсервированный в среде Борзенка — Мороз с глицеролом и антибиотиком [10]. Перед использованием данные образцы отмывали от криопротектора путем помещения в среду DMEM/F12 и инкубировали при температуре 36 °C в течение суток.

Силиковисушенные и лиофилизированные в вакууме амнионы дополнительно стерилизовали УФ-лучами в течение часа на расстоянии 10 см от источника.

Лизат тромбоцитов отдельно получали для каждой серии экспериментов. Клетки выделяли из 12 мл венозной крови доноров-добровольцев, забранной из кубитальной вены в вакуумные пробирки с антикоагулянтом EDTA. На первом этапе пробирки центрифугировали 5 мин с ускорением 300 g. Затем из них отбирали и переносили всю супернатантную плазму с тромбоцитами в новые пробирки, но уже с коническим дном (тип Falcon). Далее для концентрации тромбоцитов на дне пробирки с плазмой центрифугировали 17 мин с ускорением 700 g. После этого из пробирки, аккуратно продвигая пипетку сверху вниз, отбирали бедную тромбоцитами плазму в таком объеме, чтобы с клетками ее оставалось порядка 1,2 мл. Осадок тромбоцитов ресуспендировали в оставшейся плазме. В результате получали БоТП с общей концентрацией клеток 1300–1600 тыс./мкл, концентрацией биологически полноценных тромбоцитов (адгезивно активные клетки с гранулами) 620–950 тыс./мкл.

Лизис тромбоцитов вызывали путем замораживания БоТП до -80 °C и медленного размораживания при 0–4 °C. Для удаления фрагментов разрушенных клеток пробирки центрифугировали 20 мин с ускорением 3000 g и отбирали супернатант. Готовый лизат представляет собой плазму с выделенными из тромбоцитов факторами.

Для осуществления 1-й группы экспериментов в лунки 4-луночного планшета (площадь ростовой поверхности лунки $S = 1,9 \text{ см}^2$) укладывали по одному образцу амниона ($S = 0,25 \text{ см}^2$), консервированного одним из способов. Четвертую лунку оставляли пустой для контроля культуры (контроль 1).

В рамках 2-й группы экспериментов образцы амниона ($S = 0,25 \text{ см}^2$), консервированного одним из способов, отделяли от целлюлозной подложки и помещали в чашку Петри.

Затем на амнионы пипеткой наносили лизат БоТП объемом 25–60 мкл. Объем лизата был выбран исходя из качества тромбоцитов исходной БоТП и расчетного содержания в них фактора PDGF. По нашим данным, оптимальное количество PDGF составляет 10–15 пг на 10 тыс. высевных клеток [12]. Чашку Петри закрывали и помещали на 15 мин в инкубатор при температуре 37 °C. После инкубирования амнионы перекладывали в отдельные лунки 4-луночного планшета ($S = 1,9 \text{ см}^2$). В 4-ю лунку вносили лизат в объеме, используемом при комбинировании, — для контрольной оценки ростостимулирующего эффекта лизата БоТП (контроль 2).

Затем в каждую лунку обоих 4-луночных планшетов вносили по 10 тыс. клеток в питательной среде DMEM/F12 с добавлением 10 % бычьей сыворотки и антибиотика-антимикотика (Gibco, США). Последующее культивирование проводили 3 сут с ежедневным контролем динамики роста клеток. Число клеток и их жизнеспособность оценивали с помощью оригинальных методов, основанных на витальном окрашивании клеток и их исследовании во флуоресцентном микроскопе [14]. Для окраски клеток использовали витальные флуорохромные красители триафлавин — акридиновый оранжевый и триафлавин — родамин С («Диаэм», Россия). Оценивали содержание клеток в лунке (тыс./см²), общую морфологию клеток, наличие секреторных везикул в клетках, целостность клеточных мембран.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью методов вариационной статистики с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 22. Вычисляли среднее значение (m), среднее квадратичное отклонение (σ), для сравнения количественных данных в двух не связанных между собой выборках использовали t -критерий Стьюдента. Различия между значениями считали достоверными при уровне значимости более 95 % ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех опытах с использованием лизата БоТП наблюдалось образование фибриновой пленки. В опытах, где использовали лизат БоТП без амниона, фибриновая пленка формировалась на дне лунок и в толще среды над дном. В опытах с лизатом БоТП и амнионом дно лунок было свободно от фибрина. Рост клеток наблюдался как на дне лунок, так и на поверхности фибриновой пленки над дном, поэтому для оценки общего числа клеток в лунке оценивали число клеток на дне и на фибриновой пленке. В течение 3 сут культивирования высевные клетки буккального эпителия не адгезировали на поверхности амниона и не мигрировали со дна. Таким образом, для заселения амниона буккального эпителия требуется более продолжительное культивирование. Все образцы амниона не вызывали нарушения структурной целостности клеток и снижения их пролиферативной активности в течение всего срока наблюдения (табл. 1).

При витальном окрашивании в составе криоконсервированных амниотических мембран отчетливо можно было видеть клетки амниотического эпителия с нормальной структурой ядра и цитоплазмы, при этом секреторные везикулы выявлялись очень слабо или вообще не выявлялись. Образцы криоконсервированного амниона не вызывали нарушения структурной целостности клеток культуры буккального эпителия и были биосовместимыми, однако не оказывали выраженного ростостимулирующего действия. Таким образом, трансплантаты амниона, консервированные предложенными способами (силиковисушивание, лиофилизация, криоконсервирование) являлись нетоксичными, поэтому данные методики консервирования могут быть использованы для получения трансплантатов и биоконструк-

ций на основе амниона. Ростостимулирующий эффект мог предположительно иметь место благодаря сохранившимся после криоконсервирования жизнеспособным клеткам амниона, однако в нашем исследовании такой эффект отсутствовал.

В опытах с лизатом БоТП без амниона количество клеток в лунках на 1-е и 2-е сутки достоверно не отличалось от контроля (табл. 1, 2).

Только на 3-и сутки в опытах с лизатом БоТП общее число клеток было достоверно выше, чем без использования лизата БоТП. Комбинация лиофилизированного амниона и лизата БоТП заметно ускоряла рост клеток: уже через сутки в опытах, где использовали лиофилизированный амнион, общее число клеток в 1,3–1,4 раза превышало аналогичный показатель в лунках без лизата БоТП и с лизатом БоТП без амниона ($p < 0,05$). Этот же эффект наблюдался и на 2–3-и сутки. В опытах, где лизат БоТП совмещали с силиковысушенным амнионом, число клеток было выше, чем в контроле (лизат БоТП без амниона), однако статистически значимым это различие было только на 1-е сутки (табл. 2). Использование криоконсервированного амниона в комбинации с лизатом БоТП не вызывало выраженной стимуляции роста клеток буккального эпителия (табл. 2). Можно заключить, что на всех этапах исследования наибольший ростостимулирующий эффект наблюдался в лунках, содержащих лиофилизированный амнион с лизатом БоТП. Таким образом, лиофилизация является наиболее адекватной обработкой амниона для последующего насыщения его лизатом в БоТП.

Несмотря на присутствие в образцах криоконсервиро-

ванного амниона большого числа жизнеспособных клеток, не удалось добиться ускорения роста буккального эпителия *in vitro*, в том числе при дополнительном насыщении таких трансплантатов лизатом БоТП. В литературе есть данные о том, что комбинирование криоконсервированного амниона и препаратов на основе БоТП дает более низкий клинический эффект, нежели использование этих препаратов по отдельности [15, 16]. Не исключено, что содержащиеся в тромбоцитах и препаратах БоТП цитокины разрушаются или поглощаются при контакте с живыми клетками амниона, что в конечном итоге нивелирует репаративный потенциал БоТП. Важно отметить, что в нашей работе лизат БоТП вносили в лунки малого объема, таким образом, разведение плазмы средой было недостаточным для того, чтобы препятствовать фибринообразованию. Фибрин является адгезивным субстратом, однако скорость пролиферации и миграции клеток на фибрине, как и на коллагене, ниже, чем при адгезии клеток на культуральном пластике [17]. Выпадение фибрина в осадок могло несколько уменьшать ростостимулирующий эффект лизата БоТП, особенно на 1-е и 2-е сутки. В связи с этим для работы *in vitro* представляется оправданным использовать лизат суспензии тромбоцитов в бесплазменной среде. Стоит учитывать, что амниотическая мембрана имеет очень малую толщину (0,02–0,50 мм) и способна без потерь адсорбировать только очень небольшие объемы растворимых препаратов. В условиях ЛПУ не всегда есть возможности использования малых аликвот препаратов на основе БоТП. Возможно вымачивание исходных образцов амниона в избытке лизата БоТП, однако при этом очень сложно оценить концентрацию биологически активных веществ, которые распределятся в

Таблица 1. Рост культуры буккального эпителия человека в присутствии трансплантатов амниона, консервированных разными способами

Table 1. Growth of human buccal epithelium culture in the presence of amnion transplants preserved in various ways

Тип образца Sample type	Общее количество клеток в лунке, тыс. Total number of cells in the well, thousand		
	через сутки after 1 day	через 2 сут after 2 days	через 3 сут after 3 days
Контроль (без амниона) Control (without amnion)	26,6 ± 2,2	36,1 ± 4,0	45,2 ± 3,9
Амнион силиковысушенный Silicate — dried amnion	27,3 ± 0,7	39,0 ± 0,7	44,9 ± 1,7
Амнион лиофилизированный Lyophilized amnion	27,1 ± 1,1	39,3 ± 0,8	44,8 ± 1,4
Амнион криоконсервированный Cryopreserved amnion	26,7 ± 0,7	39,1 ± 0,7	44,8 ± 1,3

Таблица 2. Стимуляция роста буккального эпителия человека под действием амниона и лизата тромбоцитов

Table 2. Stimulation of human buccal epithelium growth under the action of amnion and platelet lysate

Тип образца Sample type	Общее количество клеток в лунке, тыс. Total number of cells in the well, thousand		
	через сутки after 1 day	через 2 сут after 2 days	через 3 сут after 3 days
Контроль (лизат БоТП без амниона) Control (lysate PRP without amnion)	27,4 ± 1,9	37,8 ± 4,5	50,7 ± 4,1
Амнион силиковысушенный + лизат БоТП Silicate — dried amnion + lysate PRP	31,9 ± 2,4*	42,5 ± 3,3	52,2 ± 4,5
Амнион лиофилизированный + лизат БоТП Lyophilized amnion + lysate PRP	36,8 ± 4,7*	47,0 ± 1,8*	56,0 ± 3,5*
Амнион криоконсервированный + лизат БоТП Cryopreserved amnion + lysate PRP	28,7 ± 2,2	42,2 ± 2,9	51,7 ± 2,2

Примечание. * — $p < 0,05$ относительно контроля.

Note. * — $p < 0.05$ relative to the control.

амнионе. Кроме того, часто наблюдаемый *in vitro* дозозависимый эффект тромбоцитарных препаратов [12, 14] при лечении пациентов может отсутствовать, поскольку *in vivo* препарат не действует непосредственно на определенное количество клеток в закрытом объеме. Клетки могут мигрировать как в область тканевого дефекта, так и из нее, процесс миграции, роста и дифференцировки может заметно меняться во времени; кроме того, *in vivo* весьма вероятно вымывание части объема препарата из зоны дефекта.

Культура буккального эпителия является удобной моделью для тестирования различных препаратов и биоконструкций, предназначенных для офтальмохирургии. Вместе с тем *in vitro* невозможно моделировать воспалительные процессы и учесть все детали. Поэтому для оценки репаративного воздействия амниона, совмещенного с тромбоцитарными препаратами, на эпителий роговицы человека необходимо проведение комплексных клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методы силиковысушивания, лиофилизации и криоконсервирования амниотической мембраны позволяют получить биосовместимые и нетоксичные трансплантаты на основе амниона человека. При насыщении трансплантатов амниона лизатом БотП наиболее оправданно использовать лиофилизированные амнионы. Комбинация лиофилизированного амниона и лизата БотП стимулирует рост клеток *in vitro* без нарушения их структурной целостности

Литература/References

1. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Global Health*. 2021; 9 (2): e 144–60. doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30489-7.
2. Шевлюк Н.Н., Гатиатуллин И.З., Стадников А.А. Особенности репаративных гистогенезов при использовании биопластических материалов. Журнал анатомии и гистопатологии. 2020; 9 (1): 86–93. [Shevlyuk N.N., Gatiatullin I.Z., Stadnikov A.A. Features of reparative histogenesis when using bioplastic materials. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2020; 9 (1): 86–93 (in Russian)]. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-86-93
3. Куликов А.Н., Чурашов С.В., Черныш В.Ф. и др. Современные подходы к проблеме выбора носителя для культивирования стволовых клеток роговицы в лечении лимбальной недостаточности. Офтальмологические ведомости. 2018; 11 (2): 48–56. [Kulikov A.N., Churashov S.V., Chernysh V.F., et al. Modern approaches to the problem of choosing a carrier for the cultivation of corneal stem cells in the treatment of limbal insufficiency. *Ophthalmological journals*. 2018; 11 (2): 48–56 (in Russian)]. doi: 10.17816/OV11248-56.

4. Cabral J.V., Jackson C.J., Utheim T.P., Jirsova K. Ex vivo cultivated oral mucosal epithelial cell transplantation for limbal stem cell deficiency: a review. *Stem Cell Res Ther*. 2020; 11 (1): 301. doi: 10.1186/s13287-020-01783-8
5. Cirman T., Beltram M., Schollmayer P., Rožman P., Kreft M.E. Amniotic membrane properties and current practice of amniotic membrane use in ophthalmology in Slovenia. *Cell and Tissue Banking*. 2013; 15 (2): 177–92. doi: 10.1007/s10561-013-9417-6
6. Nejad A.R., Hamidieh A.A., Amirkhani M.A., Sisakht M.M. Update review on five top clinical applications of human amniotic membrane in regenerative medicine. *Placenta*. 2021; 103: 104–19. doi: 10.1016/j.placenta.2020.10.026
7. Le Q., Deng S.X. The application of human amniotic membrane in the surgical management of limbal stem cell deficiency. *Ocul Surf*. 2019; 17 (2): 221–9. doi: 10.1016/j.jtos.2019.01.003
8. McDaniel J.S., Wehmeyer J.L., Cornell L.E., Johnson A.J., Zamora D.O. Amniotic membrane allografts maintain key biological properties post SCCO2 and lyophilization processing. *J. Biomater Appl*. 2021; 35 (6): 592–601. doi: 10.1177/0885328220952585
9. Walkden A. Amniotic membrane transplantation in ophthalmology: An updated perspective. *Clin Ophthalmol*. 2020; 14: 2057–72. doi: 10.2147/OPTH.S208008
10. Борзенко С.А., Ролли О.И., Онищенко Н.А., Комах Ю.А. О возможности совершенствования консервации донорских роговиц путем применения регуляторных пептидов. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2011; 13 (4): 101–5. [Borzenok S.A., Rolik O.I., Onishchenko N.A., Komakh Yu.A. On the possibility of improving the preservation of donor corneas by using regulatory peptides. *Bulletin of transplantology and artificial organs*. 2011; 13 (4): 101–5 (in Russian)]. doi:10.15825/1995-1191-2011-4-101-105
11. Gupta S., Paliczak A., Delgado D. Evidence-based indications of platelet-rich plasma therapy. *Expert Rev. Hematol*. 2021; 14 (1): 97–108. doi: 10.1080/17474086.2021.1860002
12. Amable P.R., Carias R.B., Teixeira M.V., et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: optimization and quantification of cytokines and growth factors. *Stem Cell. Res Ther*. 2013; 4 (3): 67. doi: 10.1186/scrt218
13. Боровкова Н.В., Макаров М.С., Андреев Ю.В., Сторожева М.В., Пономарев И.Н. Оценка цитокинового состава сыворотки крови и препаратов на основе тромбоцитов человека. Молекулярная медицина. 2021; 19 (3): 51–7. [Borovkova N.V., Makarov M.S., Andreev Yu.V., Storozheva M.V., Ponomarev I.N. Evaluation of the cytokine composition of blood serum and drugs based on human platelets. *Molecular Medicine*. 2021; 19 (3): 51–7 (in Russian)]. doi: 10.29296/24999490-2021-03-08
14. Makarov M.S., Storozheva M.V., Konyushko O.I., Borovkova N.V., Khvatov V.B. Effect of concentration of Platelet-Derived Growth Factor on proliferative activity of human fibroblasts. *Bull. Exp. Biol Med*. 2013; 155: 576–80. doi: 10.1007/s10517-013-2199-9
15. Abdelghany A.A., Bahrawy M.E., Alio J.L. Combined platelet rich plasma and amniotic membrane in the treatment of perforated corneal ulcers. *Eur. J. Ophthalmol*. 2022; 32 (4): 2148–52. doi: 10.1177/11206721211049100
16. Davis A., Augenstein A. Amniotic allograft implantation for midface aging correction: A retrospective comparative study with platelet-rich plasma. *Aesthetic Plast. Surg*. 2019; 43 (5): 1345–52. doi: 10.1007/s00266-019-01422-5
17. De la Puente P., Ludeña D. Cell culture in autologous fibrin scaffolds for applications in tissue engineering. *Exp. Cell. Res*. 2014; 322 (1): 1–11. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.12.017

Вклад авторов в работу: Е.В. Ченцова, Н.В. Боровкова — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных; И.Н. Пономарев, М.В. Сторожева — проведение эксперимента, сбор данных и их интерпретация; Д.А. Боженко — проведение эксперимента, подготовка статьи; М.С. Макаров — проведение эксперимента, сбор данных и их интерпретация, финальная обработка; П.В. Макаров — научное редактирование статьи.

Authors' contribution: E.V. Chentsova, N.V. Borovkova — concept and design of the study, data interpretation; I.N. Ponomarev, M.V. Storozheva — conduction of the experiment, data collection and interpretation; D.A. Bozhenko — conduction of the experiment, writing of the article; M.S. Makarov conduction of the experiment, data collection and interpretation, final processing; P.V. Makarov — editing of the article.

Поступила: 22.03.2022. Переработана: 12.05.2022. Принята к печати: 13.05.2022
Originally received: 22.03.2022. Final revision: 12.05.2022. Accepted: 13.05.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Екатерина Валериановна Ченцова — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела травматологии и реконструктивной хирургии
Павел Васильевич Макаров — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии
Дмитрий Андреевич Боженко — аспирант-офтальмолог

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
Ekaterina V. Chentsova — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of traumatology and reconstructive surgery
Pavel V. Makarov — Dr. of Med. Sci., leading researcher, department of traumatology and reconstructive surgery
Dmitry A. Bozhenko — PhD student, leading researcher, department of traumatology and reconstructive surgery

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы, Большая Сухаревская площадь, д. 3, Москва, 129090, Россия

Наталья Валерьевна Боровкова — д-р мед. наук, заведующая отделением биотехнологий и трансфузиологии

Иван Николаевич Пономарев — канд. мед. наук, хирург, старший научный сотрудник лаборатории трансплантации клеток и иммунотипирования

Майя Викторовна Сторожева — научный сотрудник, отделение биотехнологий и трансфузиологии

Максим Сергеевич Макаров — канд. биол. наук, старший научный сотрудник, отделение биотехнологий и трансфузиологии

Для контактов: Дмитрий Андреевич Боженко,
panacelium@gmail.com

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Bolshaya Sukharevskaya Square 3, Moscow, 129090, Russia

Natalia V. Borovkova — Dr. of Med. Sci., head of the department of biotechnology and transfusiology

Ivan N. Ponomarev — Cand. of Med. Sci., senior researcher, laboratory of cell transplantation and immunotyping

Maya V. Storozheva — researcher, department of biotechnology and transfusiology

Maxim S. Makarov — Cand. of Biol. Sci., senior researcher, department of biotechnology and transfusiology

Contact information: Dmitry A. Bozhenko,
panacelium@gmail.com



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-121-125>

COVID-19-ассоциированный ретиноваскулит при поздней стадии ВИЧ-инфекции. Клинический случай

Т.В. Гаврилова¹ ✉, А.П. Сергиенко¹, М.В. Черешнева²

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, ул. Петропавловская, д. 26, Пермь, 614990, Россия

² ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН», ул. Первомайская, д. 106, Екатеринбург, 620041, Россия

Описан клинический случай ретиноваскулита на фоне течения коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентки с поздней стадией ВИЧ-инфекции, не получавшей антиретровирусную терапию. Выявлены клинические особенности глазных изменений, их степень тяжести и динамика при проводимой глазной терапии. Показана зависимость между течением COVID-19 и иммунодефицитным состоянием, связанным с поражением организма ВИЧ. В результате длительного течения болезни и развившихся осложнений наступила гибель пациентки.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; ретиноваскулит; ВИЧ-инфекция; антиретровирусная терапия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Гаврилова Т.В., Сергиенко А. П., Черешнева М.В. COVID-19-ассоциированный ретиноваскулит при поздней стадии ВИЧ-инфекции. Клинический случай. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 121-5. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-121-125>

COVID-19-associated retinovasculitis in the late stage of HIV infection: a clinical case

Tatiana V. Gavrilova¹ ✉, Anna P. Sergienko¹, Margarita V. Cheresheva²

¹ Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

² Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, 106, Pervomayskaya St., Ekaterinburg, 620041, Russia
gavrilova.tv@mail.ru

A clinical case of retinovasculitis with coronavirus infection COVID-19 involving a female patient in the late stage of HIV infection is reported. The patient had no antiretroviral therapy. Clinical features of eye changes, their severity and dynamics influenced by the ophthalmic therapy were revealed. A relationship between the course of COVID-19 and the state of immunodeficiency causes by HIV was found. As a result of the long disease duration and the complications, the patient died.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; retinovasculitis; HIV infection; antiretroviral therapy

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

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

For citation: Gavrilova T.V., Sergienko A.P., Cheresheva M.V. COVID-19-associated retinovasculitis in the late stage of HIV infection: a clinical case. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 121-5 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-121-125>

Новый коронавирус, появившийся в китайской провинции Хубэй в конце 2019 г., распространившийся по всему миру, был назван SARS-CoV-2, а вызываемое им заболевание — COVID-19 (CoronaVirus Disease — 2019). 11 марта 2020 г. вспышка заболевания признана пандемией [1]. Сегодня в мире зарегистрировано более 170 млн подтвержденных случаев COVID-19, в том числе более 5 млн в Российской Федерации. Умерло с начала пандемии более 3,7 млн человек [2]. SARS-CoV-2 тропен преимущественно к легочной ткани, однако, помимо респираторных проявлений, коронавирусная инфекция может проявляться изменениями сердечно-сосудистой, иммунной, нервной, других систем, а также поражением органа зрения [3]. Вирусная РНК обнаруживается в слезной жидкости, в тканях конъюнктивы инфицированных пациентов [4–7]. Однако концентрация вируса значительно ниже, чем в материале из респираторного тракта [8].

Офтальмологические проявления различны по степени выраженности, тяжести и продолжительности течения. Установлено, что глазные симптомы могут появляться до манифестации респираторных проявлений [5, 9].

Возможная передача SARS-CoV-2 через глазную поверхность вызывает серьезную обеспокоенность у офтальмологов. Обследование пациентов должно выполняться врачом с использованием средств индивидуальной защиты [10–12].

В ряде зарубежных исследований сообщается о проявлениях COVID-19 в заднем отделе глаза в виде хориоидита, сосудистых окклюзий, острой макулярной нейроретинопатии, острой парацентральной средней макулопатии, острого некроза сетчатки, ретинита, микроваскулопатии, папиллофлебита, неврита зрительного нерва, а также твердого экссудата и ватообразных очагов, ретинальных и перипапиллярных кровоизлияний, макулярной гиперпигментации, секторальной бледности сетчатки [13–19]. Высказано предположение, что сетчатка и сосудистая оболочка могут быть мишенями инфекции, поскольку передача SARS-CoV-2 включает связывание вируса с рецептором ангиотензинпревращающего фермента-2, который интенсивно экспрессируется в оболочках глазного яблока [20–22].

В настоящее время активно изучается коинфекция SARS-CoV-2 / вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), показана прямая связь между тяжестью течения и прогнозом заболевания новой коронавирусной инфекцией у ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от социального статуса, стадии, иммунного статуса и приема антиретровирусной терапии (АРВТ) [23–25].

До сих пор остаются нерешенными следующие вопросы: с какой частотой встречается поражение органа зрения на фоне коронавирусной инфекции, являются ли офтальмологические проявления у пациентов с COVID-19 результатом прямого повреждения нервов, сосудов и других структур глаза либо собственная иммунная система организма ответственна за возникшую патологию, влияет ли вирус на течение глазных хронических болезней. Эти вопросы требуют больших популяционных исследований со стандартизированными методами обследования, анализа и сбора данных. Офтальмологам всего мира следует сообщать о случаях, связанных с COVID-19, чтобы пополнить пул знаний на глобальном уровне.

Клинический случай. Под нашим наблюдением находилась пациентка С., 36 лет, жительница г. Перми, администратор магазина одежды, с диагнозом: «Ретиноваскулит левого глаза, миопия слабой степени обоих глаз».

Из анамнеза известно, что с 20.11.2020 по 14.12.2020 лечилась в инфекционном отделении Клинической медико-санитарной части (КМСЧ) № 1 с основным диагнозом: «Коронавирусная инфекция (COVID-19), подтвержденная

(PHK SARS-CoV-2 от 13.11.2020), тяжелая форма. Пневмония двусторонняя полисегментарная, тяжелое течение (КТ-3, объем поражения легочной ткани — 60 %), дыхательная недостаточность I степени». После выписки с положительной динамикой в удовлетворительном состоянии переведена на амбулаторное лечение. У пациентки длительное время сохранялись жалобы на кашель, одышку при физической нагрузке, общую слабость. 25.01.2021 больная отметила ухудшение самочувствия: вновь появилась фебрильная лихорадка, нарастание одышки, кашля, общей слабости, в связи с чем был вызван на дом врач. Взят мазок из носоглотки и ротоглотки для определения PHK SARS-CoV-2 методом ПЦР, положительный результат получен 27.01.2021. Выполнена компьютерная томография 29.01.2021, по результатам которой выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония, КТ-1 (объем поражения легочной ткани до 5–7 %). Лечение получала амбулаторно, на фоне проводимой терапии имела место положительная динамика, взяты контрольные мазки на COVID-19 дважды: от 03.02.2021 — положительный, от 08.02.2021 — отрицательный. К труду приступила 16.02.2021.

Спустя 3 мес от начала заболевания COVID-19-инфекцией (17.02.2021) пациентка впервые заметила резкое снижение зрения, наличие плавающих «мушек» и ощущение «тумана» перед левым глазом. За медицинской помощью обратилась к офтальмологу частной клиники лишь 01.03.2021 и была направлена для экстренной госпитализации в офтальмологическое отделение Городской клинической больницы (ГКБ) № 2 им. доктора Ф.Х. Граля, где и находилась на обследовании и лечении с 01.03.2021 по 12.03.2021.

Выяснено, что с августа 2001 г. пациентка состоит на диспансерном учете в Пермском краевом центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (КЦ СПИД), когда при иммуноферментном анализе впервые были выявлены антитела к ВИЧ. Путь передачи вируса был смешанный — половой и парентеральный (при употреблении инъекционных наркотиков совместно с ВИЧ-инфицированным партнером на протяжении 2 лет). Согласно данным амбулаторной карты из КЦ СПИД, последний осмотр пациентки С. был в 2018 г., в иммунограмме уровень CD4⁺-Т-лимфоцитов составлял 260 кл/мкл, что уже на тот момент свидетельствовало о сниженной сопротивляемости организма и возможном риске развития оппортунистических заболеваний. Тогда же у пациентки был лабораторно подтвержден диагноз «хронический вирусный гепатит С», однако на момент настоящего исследования суммарные антитела к вирусному гепатиту С не выявлены, что говорит о неактивности процесса. От показанной во время диспансерного наблюдения АРВТ пациентка отказывалась.

Офтальмологический статус: Vis OD = 0,1 M 2,0 D = 1,0, vis OS = 0,1 M 1,75 D = 0,6; ВГД OD = 19 мм рт. ст., ВГД OS = 18 мм рт. ст. OD — без патологических изменений, OS — передний отрезок глазного яблока без патологии. Глазное дно OS: диск зрительного нерва (ДЗН) деколорирован, отечен, границы ступеваны. На диске и по ходу верхневисочной сосудистой аркады — множественные штрихообразные геморрагии, инфильтрация, на средней периферии сетчатки — микрогеморрагии, в макуле невысокий отек, точечные геморрагии. Артерии сужены, вены расширены и извиты, соотношение артерии: вены = 1:3 (рис. 1).

Статическая периметрия: справа периферические границы поля зрения в норме. Слева — сужение границ в носовой половине на 15°, в парацентральной зоне нижней половины поля зрения выявлена скотома абсолютная кольцевидная, занимающая от 20° до 30°. Порог электрической чувствительности сетчатки: справа 75 мкА (сохранена), слева —

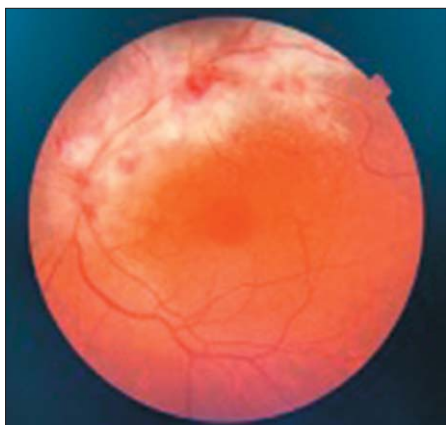


Рис. 1. Глазное дно ОС: диск зрительного нерва (ДЗН) деколорирован, отечен, границы ступеваются. На диске и по ходу верхневисочной сосудистой аркады — множественные штрихообразные геморрагии, инфильтрация, на средней периферии сетчатки — микрогеморрагии, в макуле невысокий отек, точечные геморрагии

Fig. 1. Eye fundus OS: optic disc is decolorized, edematous, the borders are blurred. On the disk and along the upper temporal vascular arcade, there are multiple streaky hemorrhages, infiltration, on the middle periphery of the retina, microhemorrhages, in the macula there is a low edema, pinpoint hemorrhages

105 мкА (снижена). Психофизическое исследование пространственно-временных показателей зрительного восприятия: критическая частота слияния мельканий импульсного света правого глаза 28 Гц (сохранена), левого — 22 Гц (снижена). Оптическая когерентная томография: OD — ретинальный профиль сохранен, структурность и толщина сетчатки не изменены. Толщина слоя нервных волокон сетчатки в норме. OS — ретинальный профиль частично деформирован, фовеа сохранена, перипапиллярно и вдоль верхней сосудистой аркады сетчатка утолщена, интравитреально по всей сосудистой аркаде скопление однородного умеренно среднерефлективного содержимого, экранирующего позадилежащие слои, участки отслойки нейроретинии. Толщину слоя нервных волокон сетчатки оценить не удалось из-за наличия перипапиллярного отека (рис. 2).

Из общеклинических анализов (общий и биохимический анализ крови, показатели гемостаза, общий анализ мочи) выявлено ускорение СОЭ до 36 мм/ч, остальные показатели были в пределах нормы. Антитела к бледной трепонеме, токсоплазме, хламидиям не выявлены, к вирусу простого герпеса и цитомегаловирусу выявлены иммуноглобулины класса G, индекс avidности соответственно 75 и 90 %. HBs-антиген не выявлен.

Учитывая данные анамнеза, клинической картины, офтальмологического осмотра и лабораторно-инструментальных исследований, пациентке установили диагноз: «Ретиноваскулит левого глаза, миопия слабой степени обоих глаз. Коронавирусная инфекция (COVID-19), реконвалесцент. ВИЧ-инфекция, IVA-стадия, фаза прогрессирования, без АРВТ».

Проведена комплексная терапия, включающая эпидуральное введение раствора дексаметазона 1 %, бромфенака 0,09 % ежедневно; субконъюнктивальное введение раствора цефтриаксона 0,5 мг, дексаметазона 0,5 мг, этамзилата 0,2 мг № 10; энтеральный прием ортофена 25 мг, ацетазоламида 250 мг; парентеральное введение раствора дексаметазона 8 мг № 7, метрогила 100 мг № 3, гентамицина 1,0 мг № 7, цефтриаксона 1,0 мг № 10.

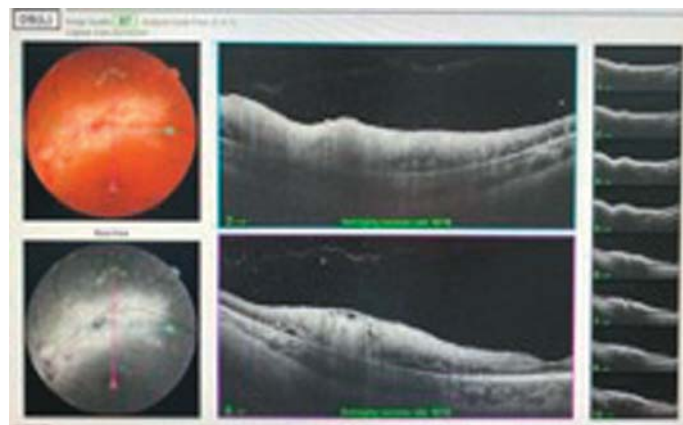


Рис. 2. Оптическая когерентная томография: OS — ретинальный профиль частично деформирован, фовеа сохранена, перипапиллярно и вдоль верхней сосудистой аркады сетчатка утолщена, интравитреально по всей сосудистой аркаде скопление однородного умеренно среднерефлективного содержимого, экранирующего позадилежащие слои, участки отслойки нейроретинии

Fig. 2. OCT OS: retinal profile is partially deformed, the fovea is preserved, the retina is thickened peripapillary and along the upper vascular arcade, intravitreally throughout the entire vascular arcade there is an accumulation of homogeneous moderately medium reflective content, shielding the underlying layers, areas of detachment of the neuroepithelium

Спустя 12 дней после лечения жалобы пациентки сохранялись, состояние правого глаза прежнее, состояние левого глаза — с умеренной положительной динамикой. Vis OS = 0,1 М 2,5 D = 0,7. ВГД OS = 18 мм рт. ст. Офтальмоскопически OS: на ДЗН количество геморрагий уменьшилось, в области макулы отек уменьшился, изменения по ходу верхневисочной сосудистой аркады (кровоизлияния, инфильтрация) сохранялись, на средней периферии остаточные микрогеморрагии, вены оставались расширенными (рис. 3). Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана на амбулаторное лечение.

Через 3 дня (15.03.2021) пациентка С. заметила резкое снижение зрения на левом глазу. Обратилась в кабинет неотложной офтальмологической помощи ГКБ № 2 им. доктора Ф.Х. Граля. При осмотре: Vis OS = 0,05 н/к, ВГД = 20 мм рт. ст. Передний отрезок OS не изменен. На глазном дне ДЗН деколорирован, отек усилился, границы ступеваются. Множественные свежие штрихообразные и точечные геморрагии по всему главному дну. Инфильтрация вдоль верхневисочной сосудистой аркады и в макулярной области увеличилась. Артерии сужены, вены расширены, извиты. Соотношение артерий: вены = 1:3 (рис. 4). Пациентка направлена на амбулаторное лечение по месту жительства, начат прием системных глюкокортикостероидов (преднизолон по схеме, 14 дней). Значимый эффект со стороны левого глаза не получен. Для исследования иммунного статуса и получения рекомендаций по дальнейшему лечению пациентка направлена на консультацию в КЦ СПИД, куда обратилась спустя 4 дня (19.03.2021), однако от сдачи анализов и приема АРВТ отказалась.

30.03.2021 с жалобами на фебрильную лихорадку, боль в грудной клетке, одышку в покое поступила в отделение торакальной хирургии ГКБ № 4, где находилась на обследовании и лечении с основным диагнозом: «Буллезная эмфизема легких. Пневмоторакс спонтанный двусторонний. Пневмония двусторонняя полисегментарная, тяжелое течение (КТ-4, объем поражения легочной ткани более 75 %). Дыхательная недостаточность III степени». Двукратно (30.03.2021,

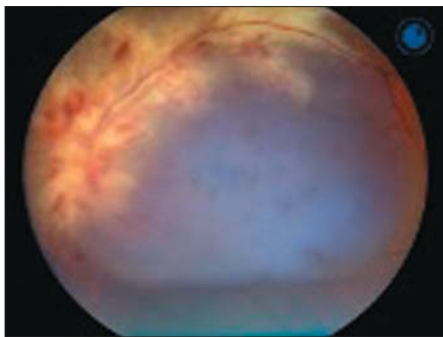


Рис. 3. Спустя 12 дней после лечения ОС: количество геморрагий на ДЗН уменьшилось, в области макулы отек уменьшился, изменения по ходу верхневисочной сосудистой аркады (кровоизлияния, инфильтрация) сохранялись, на средней периферии — остаточные микрогеморрагии, вены оставались расширенными

Fig. 3. 12 days after treatment OS: the number of hemorrhages on the optic disc decreased, the edema decreased in the macula area, changes along the superotemporal vascular arcade (hemorrhages, infiltration) persisted, residual microhemorrhages in the middle periphery, the veins remained dilated

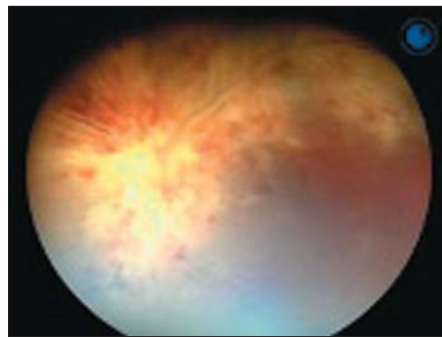


Рис. 4. Обострение через 15 дней после окончания лечения: ДЗН деколорирован, отек усилился, границы ступеваются. Множественные свежие штрихообразные и точечные геморрагии по всему глазному дну. Инфильтрация вдоль верхневисочной сосудистой аркады и в макулярной области увеличилась

Fig. 4. Eye fundus in 15 days after treatment: optic disc is decolorized, the edema has intensified, the borders are blurred. Multiple fresh dashed and punctate hemorrhages throughout the fundus. Infiltration along the superior temporal vascular arcade and in the macular region increased

01.04.2021) выполнена торакоскопия справа и слева, дренирование плевральных полостей. Проводилась симптоматическая, посиндромная терапия.

В ходе обследования вновь получен ответ: мазок на РНК SARS-CoV-2 от 07.04.2021 — положительный, что говорит о персистирующем течении новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентки С. В связи с этим для дальнейшего обследования и лечения переведена в инфекционное отделение № 3 КМСЧ № 1, где находилась с 07.04.2021 по 12.04.2021 с диагнозом: «Коронавирусная инфекция (COVID-19), тяжелое течение. Пневмония двусторонняя полисегментарная, тяжелой степени тяжести, дыхательная недостаточность III степени, буллезная эмфизема легких, пневмоторакс спонтанный двусторонний, системная органная дисфункция». Сопутствующий диагноз: «ВИЧ-инфекция, IVБ-стадия, фаза прогрессирования, без АРВТ». 10.04.2021 переведена в реанимационное отделение, где на фоне проводимой интенсивной терапии прогрессировали явления дыхательной недостаточности, полиорганной дисфункции. 12.04.2021 состояние пациентки с отрицательной динамикой, констатирована биологическая смерть.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате перенесенной коронавирусной инфекции у пациентки развился ретиноваскулит левого глаза, трудно поддающийся системному и местному лечению, приведший к потере зрения. Сопутствующий диагноз «ВИЧ-инфекция (с 2001 г.) в поздней стадии, без приема АРВТ» стал неблагоприятным фоном для длительного течения коронавирусной инфекции COVID-19, персистенции вируса в организме, отсутствия должного иммунного ответа организма на присутствие антигена SARS-CoV-2. В результате развившихся осложнений, повлекших полиорганную дисфункцию, наступила гибель пациентки.

Литература/References

1. Ghebreyesus T.A. Breaking. World Health Organization (11 March 2020). Available at: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>

2. Johns Hopkins University. Coronavirus Recourse Center. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497–506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
4. Abrishami M., Tohidinezhad F., Daneshvar R., et al. Ocular manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in northeast of Iran. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2020; 28 (5): 739–44. <https://doi.org/10.1080/092737948.2020.1773868>
5. Wu P., Duan F., Luo C., et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020; 138 (5): 575–8. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
6. Lu C.W., Liu X.F., Jia Z.F. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet*. 2020; 395 (10224): e39. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30313-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30313-5)
7. Loon S.-C., Teoh S.C.B., Oon L.L.E., et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88 (7): 861–3. <https://doi.org/10.1136/bjo.2003.035931>
8. Chen L., Liu M., Zhang Z., et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br. J. Ophthalmol.* 2020; 104 (6): 748–51. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316304>
9. Chen X., Yu H., Mei T., et al. SARS-CoV-2 on the ocular surface: is it truly a novel transmission route? *Br. J. Ophthalmol.* 2020; 105 (9): 1190–5. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316263>
10. Газизова И.П., Дешева Ю.А., Гаврилова Т.В., Черешнев В.А. Распространенность конъюнктивитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и меры профилактики. *ПМЖ. Клиническая офтальмология*. 2020; 20 (2): 92–6. [Gazizova I.R., Desheva Yu.A., Gavrilova T.V., Chereshev V.A. The prevalence of conjunctivitis in patients with novel coronavirus (COVID-19) and preventive measures. *RMZh. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2020; 20 (2): 92–6 (in Russian)]. <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2020-20-2-92-96>
11. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Елисеєва Е.К. Офтальмологические аспекты коронавирусной инфекции. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (1): 7–14. [Neroev V.V., Kiseleva T.N., Eliseeva E.K. Ophthalmological aspects of coronavirus infections. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (1): 7–14 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-7-14>
12. Ахметшин Р.Ф., Ризванов А.А., Булгар С.Н. и др. Коронавирусная инфекция и офтальмология. *Казанский медицинский журнал*. 2020; 101 (3): 371–80. [Akhmetshin R.F., Rizvanov A.A., Bulgar S.N., et al. Coronavirus infection and ophthalmology. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2020; 101 (3): 371–80 (in Russian)]. doi: 10.17816/KMJ2020-371
13. Honavar S., Sen M., Sharma N., Sachdev M. COVID-19 and eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian J. Ophthalmol.* 2021; 69 (3): 488–509. https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_297_21
14. Li Y.P., Ma Y., Wang N., Jin Z.B. Eyes on coronavirus. *Stem Cell Res.* 2021; 51: 102200. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2021.102200>
15. Lani-Louzada R., Ramos C. do V.F., Cordeiro R.M., Sadun A.A. Retinal changes in COVID-19 hospitalized cases. *PLoS One*. 2020; 15 (12): e0243346. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243346>
16. Karamelas M., Dalamaga M., Karampela I. Does COVID-19 involve the retina? *Ophthalmol. Ther.* 2020; 9 (4): 693–5. <https://doi.org/10.1007/s40123-020-00299-x>
17. Sheth J., Narayanan R., Goyal J., Goyal V. Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity. *Indian J. Ophthalmol.* 2020; 68 (10): 2291–3. https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_2380_20
18. Montesel A., Bucolo C., Mouvet V., Moret E., Chiara M.E. Case report: central retinal artery occlusion in a COVID-19 Patient. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 588384. doi:10.3389/fphar.2020.588384
19. Pereira L.A., Soares L.C.M., Nascimento P.A., et al. Retinal findings in hospitalised patients with severe COVID-19. *Br. J. Ophthalmol.* 2022; 106 (1): 102–5. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317576>
20. Choudhary R., Kapoor M.S., Singh A., Bodakhe S.H. Therapeutic targets of renin-angiotensin system in ocular disorders. *J. Curr. Ophthalmol.* 2016; 29 (1): 7–16. <https://doi.org/10.1016/j.joco.2016.09.009>
21. Wan Y., Shang J., Graham R., Baric R.S., Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS Coronavirus. *J. Virol.* 2020; 94 (7): e00127–20. <https://doi.org/10.1128/jvi.00127-20>
22. Sim S.S., Cheung C.M.G. Does COVID-19 infection leave a mark on the retinal vasculature? *Can. J. Ophthalmol.* 2021; 56 (1): 4–5. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.12.013>

23. Мазус А.И., Нагибина М.В., Бессараб Т.П. и др. COVID-19/ВИЧ-коинфекция: характеристика пациентов Московского мегаполиса. Терапия. 2021; 4: 18–25. [Mazus A.I., Nagibina M.V., Bessarab T.P., et al. COVID-19/HIV co-infection: characteristics of patients in the Moscow megalopolis. Терапия. 2021; 4: 18–25 (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy>
24. Lesko C.R., Bengtson A.M. HIV and COVID-19: Intersecting epidemics with many unknowns. Am. J. Epidemiol. 2020; 190 (1): 10–6. <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa158>
25. Swaminathan N., Moussa P., Mody, N. Lo, K. B., Patarroyo Aponte G. COVID-19 in HIV-infected patients: A case series and literature review. J. Med. Virol. 2020; 93 (5), 2557–63. <https://doi.org/10.1002/jmv.26671>

Вклад авторов в работу: Т.В. Гаврилова — концепция и дизайн исследования, обработка материала, научное редактирование текста; А.П. Сергиенко — сбор и анализ материала, написание текста статьи; М.В. Черешнева — концепция и дизайн исследования, финальное редактирование.

Authors' contribution: T.V. Gavrilova — concept and design of the review, data analysis, article editing; A.P. Sergienko — data collection and analysis, writing of the article; M.V. Cheresheva — concept and design of the review, final editing.

Поступила: 01.07.2021. Переработана: 12.09.2021. Принята к печати: 13.09.2021

Originally received: 01.07.2021. Final revision: 12.09.2021. Accepted: 13.09.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, ул. Петropавловская, д. 26, Пермь, 614990, Россия

Татьяна Валерьевна Гаврилова — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии, ORCID 0000-0003-2071-9322

Анна Павловна Сергиенко — ассистент кафедры офтальмологии, ORCID 0000-0001-8187-4081

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН», ул. Первомайская, д. 106, Екатеринбург, 620041, Россия

Маргарита Владимировна Черешнева — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии, ORCID 0000-0002-6169-7978

Для контактов: Татьяна Валерьевна Гаврилова, gavrilova.tv@mail.ru

Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, 106, Pervomayskaya St., Ekaterinburg, 620041, Russia

Tatiana V. Gavrilova — Dr. of Med. Sci., professor, head of ophthalmology department, ORCID 0000-0003-2071-9322

Anna P. Sergienko — assistant professor, ophthalmology department, ORCID 0000-0001-8187-4081

Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

Margarita V. Cheresheva — Dr. of Med. Sci., professor, principal researcher, laboratory of immunophysiology and immunopharmacology, ORCID 0000-0002-6169-7978

Contact information: Tatiana V. Gavrilova, gavrilova.tv@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-126-130>

Глазные проявления синдрома Саула — Вильсона у детей

Л.В. Коголева¹ ✉, Т.Н. Воронцова², Ю.А. Бобровская¹

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

² АО «Поликлинический комплекс», Московский пр., д. 22, Санкт-Петербург, 190013, Россия

В связи с редкой встречаемостью генетического синдрома Саула — Вильсона описанные случаи глазных проявлений синдрома у детей крайне скудны и представляют большой клинический интерес. **Цель работы** — представить описание глазных проявлений синдрома Саула — Вильсона. **Материал и методы.** Комплексное офтальмологическое обследование проведено двум детям с верифицированным диагнозом «синдром Саула — Вильсона», наблюдаемым с 3 и 4 лет (срок наблюдения — 6 мес — 2,5 года). **Результаты.** У детей, наряду с характерными фенотипическими проявлениями (косолапостью, очень низким ростом, короткими пальцами рук и ног, гипермобильностью суставов и др.), выявлено поражение зрительной системы, связанное с особенностями лицевого скелета (экзофтальм, косоглазие) и клиничко-функциональными нарушениями глаз: гиперметропия слабой степени, гиперметропический астигматизм, частичная осложненная катаракта. У одного ребенка диагностированы изменения в структуре и функции сетчатки, свидетельствующие о дистрофическом процессе. Диагноз генетически верифицирован. **Заключение.** С учетом редкости данного заболевания, полиорганности поражения, неясного прогноза необходим междисциплинарный подход к ведению таких пациентов, постоянное динамическое наблюдение и своевременная коррекция выявляемых нарушений.

Ключевые слова: синдром Саула — Вильсона; наследственные заболевания; генетические исследования; глазные симптомы

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Коголева Л.В., Воронцова Т.Н., Бобровская Ю.А. Глазные проявления синдрома Саула — Вильсона у детей. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 126-30. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-126-130>

Ocular symptoms of Saul — Wilson syndrome in children

Ljudmila V. Kogoleva¹ ✉, Tatiana N. Vorontsova², Julia A. Bobrovskaya¹

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

² Polyclinic complex, Moskovsky Ave., 22, St. Petersburg, 190013, Russia
kogoleva@mail.ru

The genetic Saul — Wilson syndrome is so rare that the very few descriptions of its ocular manifestations available are of high clinical interest. **Purpose.** To offer a description of the ocular manifestations of the Saul — Wilson syndrome. **Material and methods.** Two children with a verified diagnosis of Saul — Wilson syndrome, observed from the age of 3 and 4 (the follow-up period was 6 months to 2.5 years), were subjected to a comprehensive ophthalmological examination. **Results.** The children, along with characteristic phenotypic manifestations (clubfoot, very short stature, short fingers and toes, hypermobile joints) were found to have a disordered visual system, associated with the particularities of the facial skeleton (exophthalmos or strabismus) and clinical and functional eye disorders: mild hypermetropia, hypermetropic astigmatism, partial complicated cataract. One child was diagnosed with changes in the structure and function of the retina, which indicates a dystrophic

process. The diagnosis was genetically verified. **Conclusion.** Given the rarity of the disease, multiple organ involvement, an uncertain prognosis, an interdisciplinary approach to the management of such patients, constant dynamic monitoring and timely correction of detected disorders is necessary.

Keywords: Saul — Wilson syndrome; hereditary diseases; genetic studies; ocular symptoms

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

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

For citation: Kogoleva L.V., Vorontsova T.N., Bobrovskaya Ju.A. Ocular symptoms of Saul — Wilson syndrome in children. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 126-30 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-126-130>

Синдром Саула — Вильсона (микроцефальная остеодиспластическая дисплазия) — очень редкий генетический вариант скелетных дисплазий. В соответствии с современной классификацией отнесен к группе дисплазий тонких костей. В настоящее время в мире описано 16 больных из разных стран. Первоначально данная патология описана в 1982 г. у ребенка с выпуклыми родничками, левой косолапостью, очень низким ростом, синими склерами, двусторонней катарактой, короткими пальцами рук и частым средним отитом с потерей слуха.

Данное заболевание обусловлено нуклеотидной заменой гуанина на цитозин или аденин в 1546-м положении в гене *COG4*, приводящей к замене глицина на аргенин в 516-м положении (Gly516Arg) белковой молекулы [1–3]. Доказанная мутация, которая у всех пациентов была *de novo*, изменяет функционирование аппарата Гольджи.

Многие пациенты имеют поражение зрительной системы, связанное как с особенностями лицевого скелета (экзофтальм, косоглазие), так и поражением самих глазных структур (хрусталик, сетчатка). В связи с редкой встречаемостью данной нозологии описанные случаи глазных проявлений синдрома у детей крайне скудны и представляют большой клинический интерес.

Синдром Саула — Вильсона характеризуется выраженным нарушением роста (нанизм), типичными дисморфическими чертами строения лица, короткими дистальными фалангами пальцев рук и ног, косолапостью и другими аномалиями. Со стороны органа зрения отмечаются экзофтальм в связи с узкой орбитой, катаракта, палочко-колбачковая дистрофия и др. [4–6].

Представляем описание двух клинических случаев глазных проявлений и клинико-генетической характеристики двух детей с синдромом Саула — Вильсона, наблюдающих-

ся в НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца (далее — Центр), Москва, и в АО «Поликлинический комплекс», Санкт-Петербург.

Наблюдение 1. Пациентка Г., 2014 г. р. Родители впервые обратились на прием в Центр с ребенком в возрасте 4 лет с жалобами на снижение зрения и подозрением на макулодистрофию. Данные анамнеза и общесоматического обследования: девочка родилась на 37-й неделе гестационного возраста с массой тела 2000 г, 45 см (–2,2 SD), окружность головы — 27 см (–5,6 SD), большим размером родничка (закрылся к возрасту 3 лет), голубыми склерами. По данным нейросонографии установлена дисплазия мозолистого тела. С рождения заподозрено системное заболевание скелета. До года лечили косолапость по Понсети (ахиллотомия, гипсование). Ходит с 1 года 3 мес, говорит с 1,5 года. Наблюдается педиатром в связи с доброкачественной нейтропенией детского возраста и изолированным повышением АСТ с 2 мес жизни. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в 4 года выявлены признаки внутренней гидроцефалии. На рентгенограммах — гипоплазия зубовидного отростка С1, выраженная деформация тел позвонков, метаэпифизы бедренных костей, тонкие диафизы, неровные утолщенные метафизы, остеопороз, укороченные широкие пястные кости и фаланги.

Диагноз «синдром Саула — Вильсона» поставлен по результатам секвенирования генома: выявлена патогенная мутация в экзоне 12-го гена *COG4* (chr16:70630270C>T, c.1546G>A), приводящая к миссенс-замене (p.Gly516Arg, NM_015386.2) в гетерозиготном состоянии. Диагноз подтвержден при проведении прямого автоматического секвенирования по Сенгеру у пробанда, установлено происхождение мутации *de novo* (у родителей мутации не обнаружено).

Результаты офтальмологического обследования ребенка в 4 года: острота зрения OD = 0,7; OS = 0,7, не корригировалась; косоглазие сходящееся, альтернирующее +5...+7 градусов, подвижность сохранена. Рефракция (на фоне циклоплегии): OD sph +1,5 дптр; OS sph +1,5 дптр. Оба глаза: передний отрезок не изменен, среды прозрачные. Глазное дно: диск зрительного нерва (ДЗН) несколько проминирует, неровные границы, вены полнокровны, извиты, макулярный рефлекс сглажен, на средней периферии сетчатки выявлено перераспределение пигмента, участки хориокапиллярной атрофии.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) обоих глаз: стекловидное тело акустически прозрачно, оболочки прилежат. Проминенция зрительного нерва OD — 1,4 мм; OS — 1,3 мм (рис. 1). Результаты регистрации зрительных вызванных потенциалов: оба глаза — амплитуда и латентность основного компонента P100 — в пределах нормы, конфигурация не изменена.

Оптическая когерентная томография (ОКТ): толщина сетчатки в фовеа несколько увеличена (OD — 298 мкм и

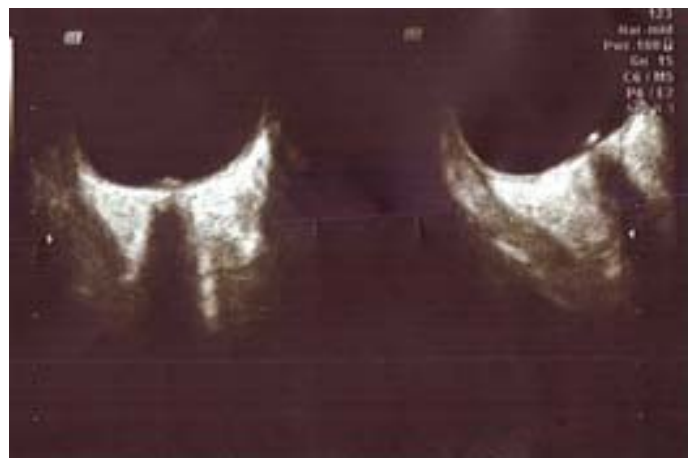


Рис. 1. В-сканирование: оба глаза — проминенция ДЗН
Fig. 1. B-scan: prominence of the optic nerve disc in both eyes

OS — 296 мкм); в макуле кистовидный отек, преимущественно во внутреннем ядерном слое, друзы ДЗН (рис. 2, 3). Назначена очковая коррекция для работы вблизи, аппаратное и плеоптическое лечение. Ребенок наблюдался 2 раза в год, корректировалось назначение очков, проводились курсы аппаратного лечения.

В возрасте 5 лет проведена электроретинография (ЭРГ). Выявлено значительное снижение амплитуды а- и б-волн общей ЭРГ (характер ЭРГ резко субнормальный), ритмическая ЭРГ на обоих глазах — субнормальная. Полученные данные свидетельствуют о признаках угнетения функции сетчатки, преимущественно ее периферии.

В 6 лет фенотипически: рост ребенка — 86 см, вес — 10 500 г, окружность головы — 49,5 см. Голова псевдогидроцефальной формы, выпуклый лоб, ложный экзофтальм, голубоватые склеры. Высокая узкая спинка носа, широкая колумелла, узкий подбородок, мелкие зубы, брадидактилия, гипермобильность суставов кистей, широкие уплощенные стопы, поясничный лордоз (рис. 4).

Данные офтальмологического обследования: острота зрения OD и OS поднялась до 1,0 без коррекции; сохраняется сходящееся альтернирующее косоглазие с углом +3...+5 градусов. Характер зрения: с 5 м — одновременное, с 2,5 м — бинокулярное. Рефракция на фоне циклоплегии: OD сфера +4,5 дптр; OS сфера +3,25 дптр. Очковая коррекция: OD сфера +3,0 дптр; OS +2,5 дптр (см. рис. 2). Отмечена значи-

тельная положительная динамика показателей ЭРГ: характер общей ЭРГ — умеренно субнормальная, ритмическая ЭРГ — в норме. На ОКТ сохраняются гипорефлективные полости во внутренних слоях нейроэпителия в макуле, но без отрицательной динамики.

Необходимо отметить, что при данном обследовании (6 лет) впервые обнаружены пылевидные, очень мелкие, диффузные включения в хрусталике.

Наблюдение 2. Пациентка С., 2017 г. р. Родители впервые обратились на прием с девочкой 3 лет с подозрением на дистрофию сетчатки (мать отмечает, что в темноте глаза светятся, как у кошки). Данные анамнеза и общесоматического обследования: родилась в срок с массой тела 2550 г, длина — 47 см, окружность головы — 33 см, груди — 32 см, большим размером родничка (3,5 × 3,5 см). Находилась на зондовом кормлении до 2 мес. По данным нейросонографии — дисплазия мозолистого тела. С рождения заподозрено системное заболевание скелета. Проводили лечение врожденной косолапости по Понсети (ахиллотомия в 3 мес, гипсование). Ходит с 2,5 года. Говорит с 2 лет простые слова. По данным сурдолога, двусторонняя кондуктивная тугоухость. Наблюдается гематологом в связи с нейтропенией с рождения. С рождения также отмечается изолированное повышение АЛТ и АСТ.

В 3,5 года фенотипически: рост ребенка — 74 см, вес — 11 200 г, окружность головы — 48,0 см, большой родничок — 1 × 1 см. Голова псевдогидроцефальной формы, выпуклый лоб, ложный экзофтальм, голубоватые склеры, высокая узкая спинка носа, широкая колумелла, узкий подбородок. Бра-

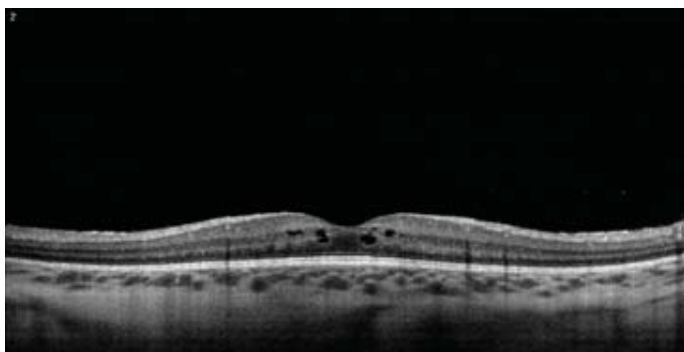


Рис. 2. Данные ОКТ: гипорефлективные полости (кисты) во внутренних слоях нейроэпителия

Fig. 2. Optical coherence tomography: hyporeflexive cavities (cysts) in the inner layers of neuroepithelium

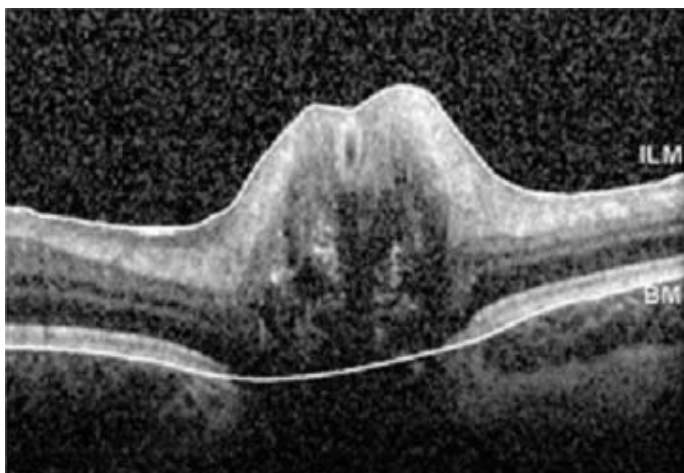


Рис. 3. Данные ОКТ: друзы ДЗН

Fig. 3. Optical coherence tomography: drusen of the optic nerve head



Рис. 4. Внешний вид пациентки

Fig. 4. External view of the patient

хидактилия, укорочение дистальных фаланг пальцев кистей и стоп, маленькие ногтевые пластинки, гипермобильность суставов кистей, широкие уплощенные стопы. Наблюдается в НМИЦ ортопедии им. Турнера по поводу синдрома Саула — Вильсона.

Диагноз «синдром Саула — Вильсона» установлен по результатам секвенирования генома: выявлена патогенная мутация в экзоне 12-го гена *COG4* (chr16:70530270C>T, c.1546G>A), приводящая к миссенс-замене (p.Gly516Arg, NM_015386.2) в гетерозиготном состоянии. Тип наследования аутосомно-доминантный. Рекомендована валидизация выявленной мутации в гене *COG4* методом прямого секвенирования по Сенгеру ребенка с обследованием родителей.

Результаты офтальмологического обследования ребенка в 3 года: острота зрения не определена (не отвечает); девиация — 0 градусов, подвижность сохранена. Рефракция (на фоне циклоплегии): сложный гиперметропический астигматизм, OD sph +1,75D cyl +1,25D ax 85; OS sph +3,75D cyl +2,0D ax 84. Передний отрезок не изменен. На OD при биомикроскопии выявлено помутнение задней капсулы хрусталика. Глазное дно: ДЗН розовый, контуры четкие, макулярный рефлекс четкий, перипапиллярная атрофия хориоидеи, на средней периферии сетчатки перераспределение пигмента, участки хориокапиллярной атрофии. Диагноз: «сложный гиперметропический астигматизм обоих глаз, осложненная катаракта OD». Назначена очковая коррекция для постоянного ношения, плеоптическое лечение.

В возрасте 3 лет 4 мес проведено ЭФИ (pattern): данные характерны для нормального проведения светового стимула на правом и левом глазу, нормального проведения по каналам предметного зрения, лучше справа.

Результаты офтальмологического обследования ребенка в 3 года 6 мес: острота зрения OD с коррекцией cyl +1,0 D ax 90 не менее 0,3; OS с коррекцией sph +1,0 D с cyl +1,5 D ax 90 не менее 0,2; бинокулярно 0,4 (картинки по таблице Орловой показывает жестами). Рефракция (на фоне циклоплегии): сложный гиперметропический астигматизм OD sph +1,75D cyl +1,25D ax 85; OS sph +3,75D cyl +2,0D ax 84. Передний отрезок не изменен, девиация — 0 градусов. На OD при биомикроскопии диффузное помутнение задней капсулы хрусталика, более интенсивное в центре. Глазное дно: ДЗН розовый, контуры четкие, макулярный рефлекс четкий, перипапиллярная атрофия хориоидеи, вдоль аркад в бесцветном свете атрофия хориоидеи, на средней периферии сетчатки перераспределение пигмента.

ОКТ: профиль фовеолы сохранен с толщиной сетчатки на правом глазу 226 мкм, на левом — 254 мкм, структурной патологии не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синдром Саула — Вильсона — очень редкое, генетическое, полиорганное заболевание. У наблюдаемых нами пациентов диагноз установлен на основании фенотипических признаков и по результатам генетических исследований. Наряду с проблемами опорно-двигательного аппарата, при синдроме Саула — Вильсона особое внимание следует уделять и состоянию органа зрения. Офтальмологические проблемы, кроме рефракционных (гиперметропия, гиперметропический астигматизм), заключаются в развитии помутнений хрусталика (частичной осложненной катаракты), имеющих полиморфную картину, а также дистрофии (дегенерации) сетчатки в виде нарушения структуры и функций нейроэпителия, выявленных у одной пациентки более старшего возраста (6 лет), что согласуется с данными литературы [6]. С учетом редкости данного заболевания, полиорганности поражения, неясного прогноза необходим междисциплинарный подход к ведению пациентов, постоянное динамическое наблюдение и своевременная коррекция выявляемых нарушений.

Литература/References

1. Saul R.A., Wilson W.G. A "new" skeletal dysplasia in two unrelated boys. Am. J. of Medical Genetics. 1990; 35 (3): 388–93. doi.org/10.1002/ajmg.1320350315
2. Ferreira C.R., Xia Z.-J., Clement A., et al. A recurrent de novo heterozygous COG4 substitution leads to Saul — Wilson syndrome, disrupted vesicular trafficking, and altered proteoglycan glycosylation. Am. J. Hum Genet. 2018; 10: 553–67. doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.09.003
3. Chinen Y., Kaneshi T., Kamiya T., et al. Progressive hip joint subluxation in Saul-Wilson Syndrome. Am. J. Med Gen. A. 2015; 167 (11): 2834–8. doi:10.1002/ajmg.a.37278
4. Маркова Т.В., Демина Н.А., Гундорова П. и др. Клинико-генетические характеристики и ортопедические проявления синдрома Саула — Вильсона у двух российских больных. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2020; 8 (4): 451–60. [Markova T.V., Demina N.A., Gundorova P., et al. Clinical and genetic characteristics and orthopedic manifestations of Saul — Wilson's syndrome in two Russian patients. Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta. 2020; 4: 451–60. doi:10.17816/PTORS33826]
5. Ferreira C., Nilier T., Duker A. L., Jackson A.P., Bober M.B. Growth in individuals with Saul-Wilson syndrome. Am. J. Med. Genet. A. 2020; 182 (9): 2110–6. doi: 10.1002/ajmg.a.61754
6. Ferreira C.R., Zein W.M., Huryn L.A., et al. Defining the clinical phenotype of Saul-Wilson syndrome. Genetic in medicine. 2020; 22: 857–66. doi.org/10.1038/s41436-019-0737-1

Вклад авторов в работу: Л.В. Коголева, Т.Н. Воронцова — сбор и анализ клинических данных, написание статьи; Ю.А. Бобровская — проведение исследований, финальная подготовка статьи к публикации.

Authors' contribution: L.V. Kogoleva, T.N. Vorontsova — collection and analysis of clinical data, writing of the article; Ju.A. Bobrovskaya — research performing, final preparation of the article for publication.

Поступила: 09.09.2021. Переработана: 06.10.2021. Принята к печати: 08.10.2021

Originally received: 09.09.2021. Final revision: 06.10.2021. Accepted: 08.10.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Людмила Викторовна Коголева — д-р мед. наук, заведующая детским
консультативно-поликлиническим отделением

Юлия Андреевна Бобровская — врач-офтальмолог детского консуль-
тативно-поликлинического отделения

АО «Поликлинический комплекс», Московский пр., д. 22, Санкт-
Петербург, 190013, Россия

Татьяна Николаевна Воронцова — канд. мед. наук, доцент, ведущий
специалист

Для контактов: Людмила Викторовна Коголева,
kogoleva@mail.ru

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

Ljudmila V. Kogoleva — Dr. of Med. Sci., chief of pediatric clinic

Julia A. Bobrovskaja — ophthalmologist, pediatric clinic

Polyclinic complex, Moskovskiy pr., 22, St.-Petersburg, 190013, Russia

Tatiana N. Vorontsova — Cand. of Med. Sci., associate professor, leading
specialist

Contact information: Ljudmila V. Kogoleva,
kogoleva@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-131-138>

Технология лечения витреомакулярной тракции методом однопортового интравитреального введения коллагеназы в фовеолярную область

П.В. Лыскин, И.Р. Макаренко ✉

ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. С.Н. Федорова» Минздрава России, Бескудниковский бульвар, д. 59а, Москва, 127486, Россия

Цель работы — разработать технологию лечения витреомакулярной тракции (ВМТ) с интравитреальным введением бактериальной коллагеназы в дозе, соответствующей инструкции по применению препарата. **Материал и методы.** Проведено моделирование различных вариантов доставки коллагеназы к зоне ее воздействия. При расчетах учитывали средние стандартные анатомические параметры нормального глаза. Для технической реализации использовали современные возможности аппаратного обеспечения в офтальмохирургии. **Результаты.** Разработана технология доставки бактериальной коллагеназы в дозе 1 KE (разрешенная по инструкции) к фовеолярной зоне сетчатки. С помощью инструментов калибра 27G, канюли с силиконовым кончиком и микроскопа OMS-800 (Торсон, Япония), оснащенного системами визуализации OFFISS, осуществлена доставка препарата непосредственно к зоне ВМТ на 35 глазах. ВМТ устранена в 26 (74,3%) случаях, при этом максимальная корригированная острота зрения повысилась на $0,20 \pm 0,21$ (с $0,46 \pm 0,21$ до $0,66 \pm 0,26$). **Заключение.** Разработанная технология лечения ВМТ может быть использована в клинической практике, поскольку позволяет добиться эффективной концентрации препарата в области фовеа с использованием минимальной дозировки, рекомендованной производителем в инструкции по применению препарата, при этом исключается травматизация сетчатки во время манипуляции.

Ключевые слова: бактериальная коллагеназа; витреомакулярная тракция**Конфликт интересов:** отсутствует.**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.**Для цитирования:** Лыскин П.В., Макаренко И.Р. Технология лечения витреомакулярной тракции методом однопортового интравитреального введения коллагеназы в фовеолярную область. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 131–8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-131-138>

A technology of vitreomacular traction treatment by single-port intravitreal injection of bacterial collagenase into the foveolar area

Pavel V. Lyskin, Irina R. Makarenko ✉

S.N. Fedorov Eye Microsurgery Complex, 59a, Beskudnikovsky Blvd. Moscow, 127486, Russia
makarenkoirina505@gmail.com

Purpose: to develop a technology for the treatment of vitreomacular traction (VMT) with intravitreal injection of bacterial collagenase so that the dosage corresponds to the instruction for use of the drug. **Material and methods.** We carried out the modeling of a variety of variants of collagenase delivery to the area where it should act, taking into account the standard average anatomical parameters of the normal eye. We used modern facilities available in present-day ophthalmic surgery appliances. **Results.** A technology of bacterial collagenase delivery to the foveolar region of the retina was developed which ensured the injection of 1 KE dosage as permitted by the instruction for use. 27G caliber

*instruments, a cannula with a silicone tip and an OMS-800 microscope (Topcon, Japan), equipped with the OFFISS imaging systems, were used to deliver the drug directly to the VMT area of 35 eyes. Of these, VMT could be eliminated in 26 cases (74.3%), the best corrected visual acuity increased by 0.20 ± 0.21 (from 0.46 ± 0.21 to 0.66 ± 0.26). **Conclusion.** The developed technology of VMT treatment may be used in clinical practice as it ensures an effective concentration of the bacterial collagenase in the fovea area using the minimum dose recommended by the manufacturer in the instruction for drug use while avoiding retinal traumatization during the procedure.*

Keywords: bacterial collagenase; vitreomacular traction

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

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

For citation: Lyskin P.V., Makarenko I.R. A technology of vitreomacular traction treatment by single-port intravitreal injection of bacterial collagenase into the foveolar area. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 131-8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-131-138>

Лечение витреомакулярной тракции (ВМТ) без применения витреоретинального вмешательства, включающего субтотальную витрэктомия и фактоэмulsionификацию хрусталика с имплантацией ИОЛ, стало возможным благодаря интравитреальному введению раствора бактериальной коллагеназы. Бактериальная коллагеназа в силу своей высокой специфичности воздействия на коллагеновые структуры дает возможность устранять патологическую фиксацию стекловидного тела (СТ) к макулярной области и тем самым обеспечивает излечение [1–3]. Предварительно проведенные исследования показали, что патологическая фиксация СТ к сетчатке обуславливается коллагеновыми структурами [4, 5]. Экспериментальные исследования подтвердили теоретическую возможность использования бактериальной коллагеназы для устранения ВМТ: показано, что бактериальная коллагеназа способна растворять коллагеновые структуры СТ человека и не воздействует на интравитреальные структуры [3]. Токсикологические исследования с использованием фармакокинетической модели «доза — эффект зависимости цитотоксической реакции на препарат Коллализин» показали полное отсутствие цитотоксичности при дозировке препарата 15 КЕ / 100 мкл (150 КЕ / 1 мл) при условии длительной экспозиции [6–7]. При пересчете полученных данных о безопасной, нетоксичной дозе коллагеназы на объем витреальной полости нормального глаза (4 мл), нетоксичная доза коллагеназы при длительной экспозиции составляет 600 КЕ [7]. По совокупности данных экспериментальных и токсикологических исследований дозировка бактериальной коллагеназы от 1 до 5 КЕ на витреальную полость находится далеко за пределами опасности токсического воздействия на ткани глаза, так как такая доза препарата в 120–200 раз меньше максимальной безопасной токсической дозы и может рассматриваться как ориентир для интравитреального применения препарата в клинической практике. По инструкции производителя для интравитреального применения рекомендована дозировка в 1 КЕ. Ранее была представлена методика лечения витреомакулярной тракции инъекцией в СТ 3–5 КЕ бактериальной коллагеназы. Препарат вводили через прокол в проекции плоской части цилиарного тела в геометрический центр витреальной полости. Методика показала свою эффективность и безопасность в доклиническом применении [8]. Несмотря на простоту применения, отсутствие необходимости в дополнительном сложном оборудовании, методика не могла быть внедрена в клиническую практику, поскольку доза вводимого препарата превышала дозу, рекомендованную производителем для интравитреального введения, при этом рекомендованная доза в 1 КЕ не позволяла добиться необходимого результата при инъекционном введении в центр витреальной полости. Очевидной стала необходимость разработки технологии лечения ВМТ с применением

интравитреального введения бактериальной коллагеназы в дозе, не превышающей рекомендованную производителем.

ЦЕЛЬ работы — разработать технологию лечения ВМТ с интравитреальным введением бактериальной коллагеназы для клинической практики, соответствующую инструкции по применению препарата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На основе ранее разработанной технологии инъекционного введения коллагеназы и ее теоретического моделирования определены условия, которым должна соответствовать разрабатываемая технология, обеспечивающие ее соответствие инструкции по применению препарата. Для разработки технологии использовано моделирование процессов, сопровождающих различные варианты доставки коллагеназы к зоне ее воздействия. Учитывались средние стандартные анатомические параметры глаза (длина глаза, объем и размеры витреальной полости, размеры анатомических структур макулярной области). Для технического обеспечения, позволяющего применить разработанную технологию на практике, использовались современные возможности аппаратного обеспечения в офтальмохирургии.

Моделирование технологии. За основу взята ранее разработанная для доклинического применения технология интравитреального введения раствора коллагеназы в центр витреальной полости, согласно которой в момент введения препарата острие инъекционной иглы располагается в геометрическом центре витреальной полости. Теоретическое моделирование введения бактериальной коллагеназы в зону приложения препарата производили исходя из средних стандартных анатомических параметров нормального глаза, физических размеров используемых инструментов и дозировки бактериальной коллагеназы, рекомендованной производителем для интравитреального применения.

С учетом анатомических параметров нормального глаза [9, 10] при расположении острия иглы в центре витреальной полости (ранее разработанная технология) расстояние от среза иглы до макулярной области сетчатки составит 11–12 мм (рис. 1, А). После медленного введения 0,1 мл раствора, содержащего 3 КЕ коллагеназы, происходит его плавное движение к макулярной области. Введенный раствор преодолевает расстояние в 12 мм до сетчатки. По мере движения к сетчатке происходит смешивание раствора коллагеназы с внутриглазной жидкостью и частичное рассеивание на пути следования и, соответственно, снижение его концентрации. При достижении сетчатки введенный раствор будет занимать не только всю поверхность макулярной области диаметром около 5 мм, но и парамаккулярную область в пределах сосудистых аркад (рис. 2, А). Соответственно концентрация действующего вещества на единицу поверхности макулярной

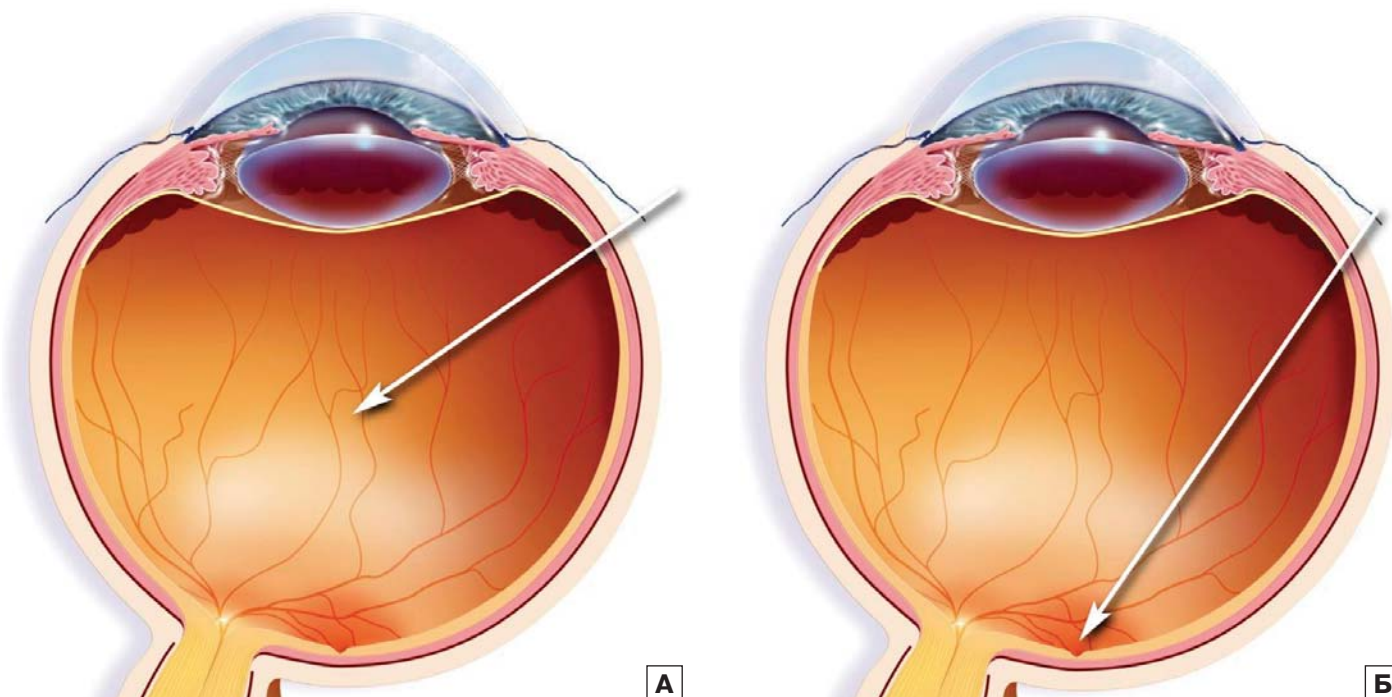


Рис. 1. Стрелкой указано положение острия инъекционной иглы в витреальной полости перед введением раствора коллагеназы: А — в центре витреальной полости; Б — в фовеолярной области

Fig. 1. The arrow indicates the position of the injection needle tip in the vitreal cavity before the introduction of collagenase solution: A — in the center of the vitreal cavity; Б — near the foveolar zone

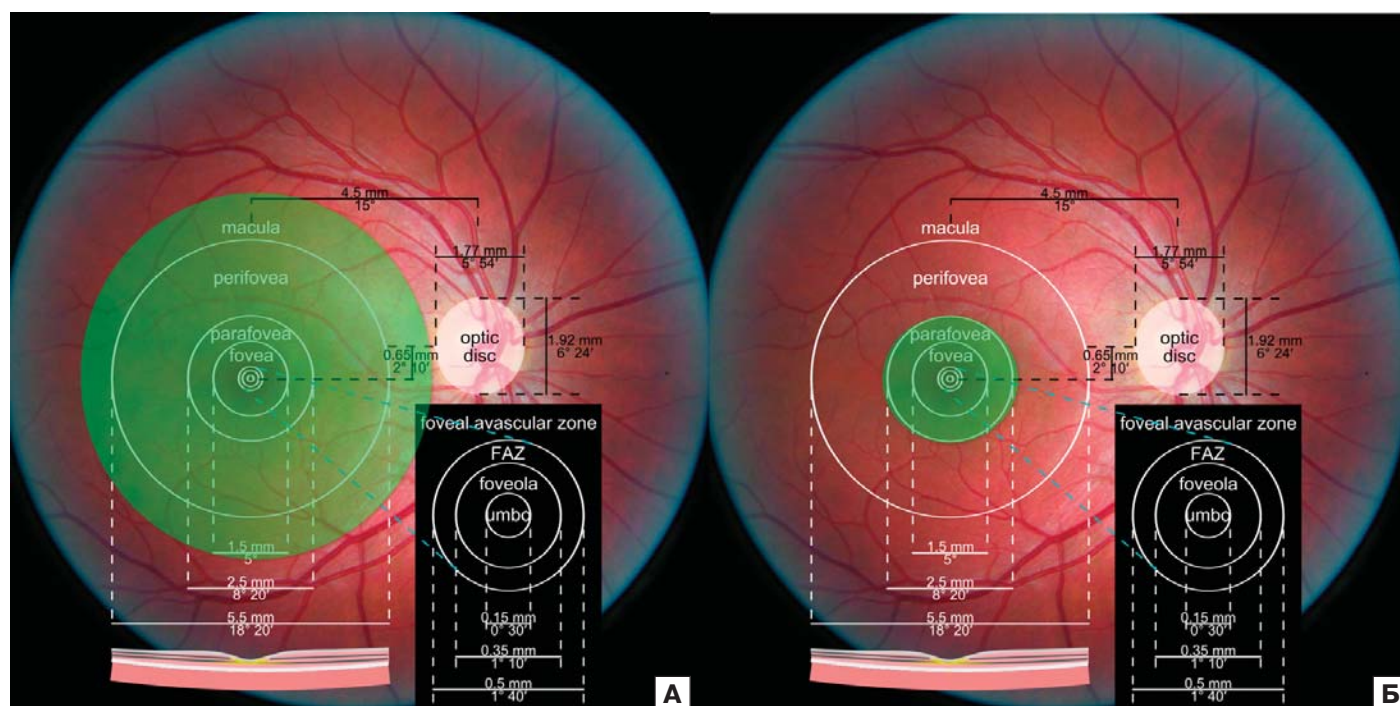


Рис. 2. Фотография центральной сетчатки человека с наложенными диаграммами, показывающими положение и размеры макулы и диска зрительного нерва (Photograph: Danny Hope from Brighton & Hove). Зеленым цветом схематически показано распределение препарата бактериальной коллагеназы при введении в центр стекловидного тела (А) и при введении непосредственно над фовеа (Б)

Fig. 2. Photo of the human central retina with diagrams showing the position and size of the macula and optic disc. The green color shows the distribution of bacterial collagenase when injected into the center of the vitreous body (A) and when injected directly over the fovea (Б)

области будет существенно ниже, чем его концентрация у среза иглы в момент введения раствора препарата в центр витреальной полости.

Основной задачей является создание эффективной концентрации препарата в зоне фиксации СТ к макуле при использовании дозы в 1 КЕ, рекомендованной производи-

телем. Выполнение данной задачи невозможно при введении дозы в 1 КЕ в центр витреальной полости, так как на пути следования раствора препарата происходит его смешивание с внутриглазной жидкостью и рассеивание над макулярной областью, приводящее к снижению эффективной концентрации препарата. Условием создания эффективной концентрации действующего вещества является технология применения препарата, исключающая снижение его эффективной концентрации в процессе применения, т. е. доставку препарата непосредственно в область, где необходимо его воздействие, т. е. сокращение дистанции между местом введения препарата и областью воздействия до минимально возможной — 0,3–0,5 мм (рис. 1, Б). Однако такая дистанция повышает риск ятрогенного повреждения сетчатки, поэтому следующим условием выполнения процедуры является учет этого фактора. На теоретической модели нормального глаза длиной 22–24 мм и со средними анатомическими параметрами определено, что длина инъекционной иглы должна составлять не менее 30 мм. Диаметр инъекционных игл длиной более 30 мм начинается с 0,6 мм (калибр 23 G). Наличие острия у иглы повышает риск ятрогенных повреждений при приближении к сетчатке и не позволяет сократить дистанцию при введении препарата до минимальной. Наиболее предпочтительно применение

канюли, вводимой через предварительно устанавливаемый порт диаметром 0,4 мм (калибр 27 G). Для проведения процедуры выбрана канюля диаметром 0,3 мм, длиной 40 мм, с силиконовым кончиком. Моделирование процедуры введения препарата показано на рисунках 1, А и 3. Наличие силиконового кончика снижает риск ятрогенных повреждений сетчатки при случайном прикосновении к ней. Порт 27-го калибра оснащен силиконовым клапаном, исключающим истечение внутриглазной жидкости при проведении вмешательства, и минимизирует риск снижения внутриглазного давления. Одновременно с уменьшением дистанции от кончика канюли до области воздействия для повышения концентрации действующего вещества уменьшен объем раствора коллагеназы до 0,05 мл. Сокращение дистанции, уменьшение объема раствора фермента с сохранением его прежней дозировки практически исключит смешивание препарата с внутриглазной жидкостью при достижении зоны воздействия, что позволит дополнительно увеличить точность доставки и концентрацию действующего фермента в области фиксации СТ к макуле и, соответственно, эффективность воздействия. Распространение препарата бактериальной коллагеназы при введении непосредственно над фовеолярной областью схематически показано на рисунке 1, Б.

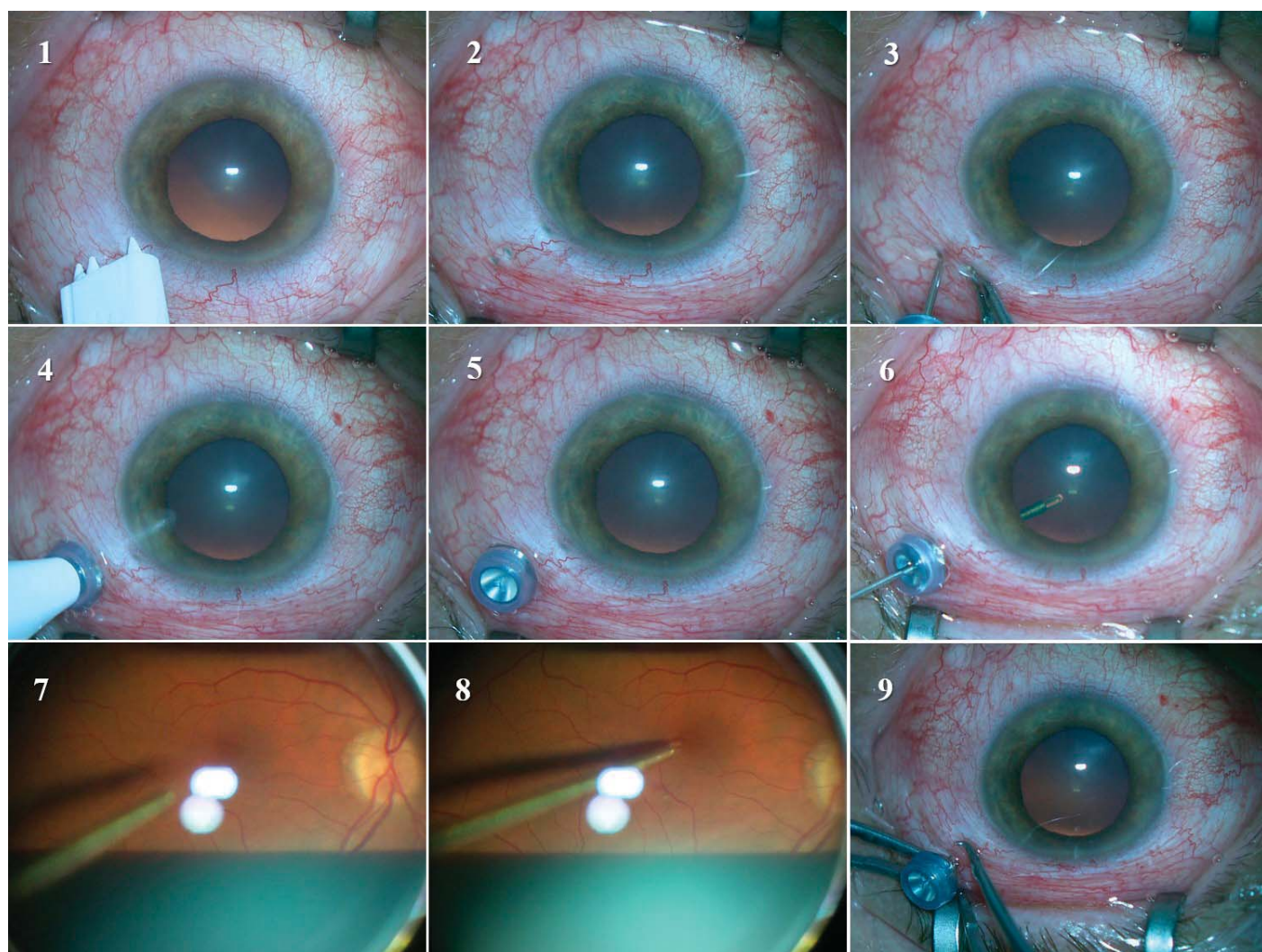


Рис. 3. Этапы процедуры однопортового интравитреального введения раствора бактериальной коллагеназы в фовеолярную область макулы
Fig. 3. Steps of the single-port intravitreal injection of bacterial collagenase solution into the foveolar region of the macula

Как было сказано выше, манипуляции в непосредственной близости от макулярной области повышают риск ятрогенного повреждения наиболее оптически значимой области сетчатки. Одним из основных условий применения технологии является обеспечение безопасности, исключение риска ятрогенных повреждений сетчатки в процессе проведения манипуляции. Для этого при выполнении вмешательства необходима максимально качественная визуализация, что невозможно без достаточного освещения, традиционно обеспечиваемого эндоосветителем. Установка второго порта для введения эндоиллюминатора предполагает нанесение дополнительной интраоперационной травмы.

Применение микроскопа OMS-800 фирмы Topcon (Япония), оснащенного системами визуализации OFFISS (Optical Fiber-free Intravitreal Surgery System), позволяет исключить необходимость в установке второго порта для эндоосветителя. Система визуализации OFFISS обеспечивает высокое качество интраоперационной визуализации витреальной полости и необходимое увеличение и позволяет выполнять манипуляции в непосредственной близости от макулярной области сетчатки, что обеспечивает безопасность и минимизирует риск ятрогенного воздействия на сетчатку в процессе лечебного вмешательства. Проведение процедуры может быть выполнено витреоретинальным хирургом, имеющим необходимые навыки и опыт более сложных витреоретинальных вмешательств.

Основываясь на указанных предпосылках и теоретическом моделировании, мы разработали технологию однопортового интравитреального введения бактериальной коллагеназы непосредственно в фовеолярную область макулы для практического применения (см. рис. 3). Разработанная технология включает следующие этапы.

Разметка места инъекции. Производится аппланация циркуля или разметчика по краю роговицы, дистальная часть инструмента слегка прижимается через конъюнктиву к склере на 2–3 с. На факичном глазу отметка производится в 4 мм от лимба, на артифактном — в 3 мм (рис. 3.1). На поверхности формируется хорошо видимая отметка, которая бесследно исчезает через 20–30 с (рис. 3.2).

Смещение конъюнктивы над местом инъекции. В 3 мм дистальнее отметки места инъекции конъюнктиву смещается в сторону роговицы пинцетом (рис. 3.3).

Формирование туннельного двухходового канала. Под острым углом к поверхности склеры производится вкол стилета до уровня начала порта (рис. 3.3), после чего производится позиционирование порта перпендикулярно склере и установка порта на всю глубину (рис. 3.4). Извлечение стилета производится перпендикулярно склере (рис. 3.5). Наличие силиконового клапана исключает истечение внутриглазной жидкости из порта. Формирование туннельного двухходового канала производится с целью улучшения самогерметизации инъекционного канала после извлечения порта.

Позиционирование канюли в ретролентальном пространстве. Через порт в витреальную полость вводится канюля с силиконовым кончиком, надетая на шприц, содержащий раствор коллагеназы. Канюля позиционируется в ретролентальном пространстве на расстоянии 5–7 мм от задней поверхности хрусталика по центру (рис. 3.6). Позиционирование канюли в ретролентальном пространстве исключает ятрогенное воздействие на интраокулярные структуры глаза.

Позиционирование канюли в витреальной полости. После расположения канюли в ретролентальном пространстве ассистент опускает над роговицей систему визуализации OFFISS. Канюля располагается в 5–7 мм от поверхности макулы (рис. 3.7). Одновременно с помощью педали про-

изводится настройка максимально качественного интраоперационного изображения по резкости, освещению и увеличению.

Позиционирование канюли в фовеолярной области макулы и введение препарата. После настройки максимально комфортного для хирурга изображения канюля медленно подводится непосредственно к фовеа на расстояние 0,5–0,3 мм (масштабным ориентиром служит диаметр канюли). После расположения кончика канюли над фовеа производится медленное введение раствора фермента, обеспечивающее ламинарное истечение раствора препарата и его сосредоточение преимущественно в фовеолярной области (рис. 3.8). Кончик канюли отводится от фовеа на расстояние около 12 мм и располагается в центре витреальной полости.

Извлечение канюли и порта. После позиционирования канюли в центре витреальной полости канюля извлекается из порта перпендикулярно к склере. Система визуализации OFFISS поднимается. Производится извлечение порта с одновременным зашпицовыванием склеры в области его вкола браншами конъюнктивального пинцета на 60 с (рис. 3.9). Данный прием позволяет исключить обратный ток жидкости из инъекционного канала во время его адаптации и самогерметизацию под воздействием тканевого тургора склеры.

Эффективность разработанной технологии подтверждена клинической практикой. Лечение ВМТ проведено на 35 глазах. Устранения ВМТ удалось добиться в 26 (74,3%) случаях. Девяти (25,7%) пациентам, у которых эффект не был достигнут, проведено хирургическое лечение с применением традиционной технологии (факоэмульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ, субтотальная витрэктомия, тампонада витреальной полости воздухом). Максимальная скорректированная острота зрения (МКОЗ) в группе пациентов с устраненной ВМТ до лечения составляла $0,46 \pm 0,21$, после лечения — $0,66 \pm 0,26$, прибавка составила $0,20 \pm 0,21$.

Предлагаемая технология позволила избежать применения объемного хирургического вмешательства у 74% пациентов с ВМТ. Эффективность применяемой методики иллюстрируется клиническими примерами.

Клинический пример 1. Пациентка Е., 54 года. При обращении предъявляла жалобы на ухудшение зрения. Указанные жалобы отмечала около 2–3 мес. МКОЗ — 0,5. По данным оптической когерентной томографии (ОКТ) выявлена ВМТ протяженностью 318 мкм (рис. 4, А). Пациентке было проведено лечение по разработанной технологии. Через месяц после лечения пациентка отметила улучшение зрения: МКОЗ — 0,7. Глаз спокоен, среды прозрачны, передний отдел глаза, СТ, сетчатка без особенностей. По данным ОКТ выявлено устранение ВМТ с восстановлением макулярного профиля сетчатки, в наружных слоях сетчатки сохранилась небольшая интравитреальная киста (рис. 4, Б).

Клинический пример 2. Пациент К., 61 год. При обращении предъявлял жалобы на ухудшение зрения, появление искажений. Указанные жалобы отмечал около 3 мес. МКОЗ — 0,3. По данным ОКТ выявлена ВМТ протяженностью 155 мкм с угрозой формирования макулярного отверстия (рис. 5, А). Пациенту проведено лечение по разработанной технологии. Через месяц после лечения пациент отметил улучшение зрения: МКОЗ — 0,6. Глаз спокоен, среды прозрачны, передний отдел глаза, СТ, сетчатка — без особенностей. По данным ОКТ выявлено устранение ВМТ с восстановлением макулярного профиля сетчатки, в наружных слоях сетчатки сохранилась небольшая интравитреальная киста (рис. 5, Б).

Клинический пример 3. Пациентка С., 57 лет. При обращении жалобы на ухудшение зрения, появление темно-

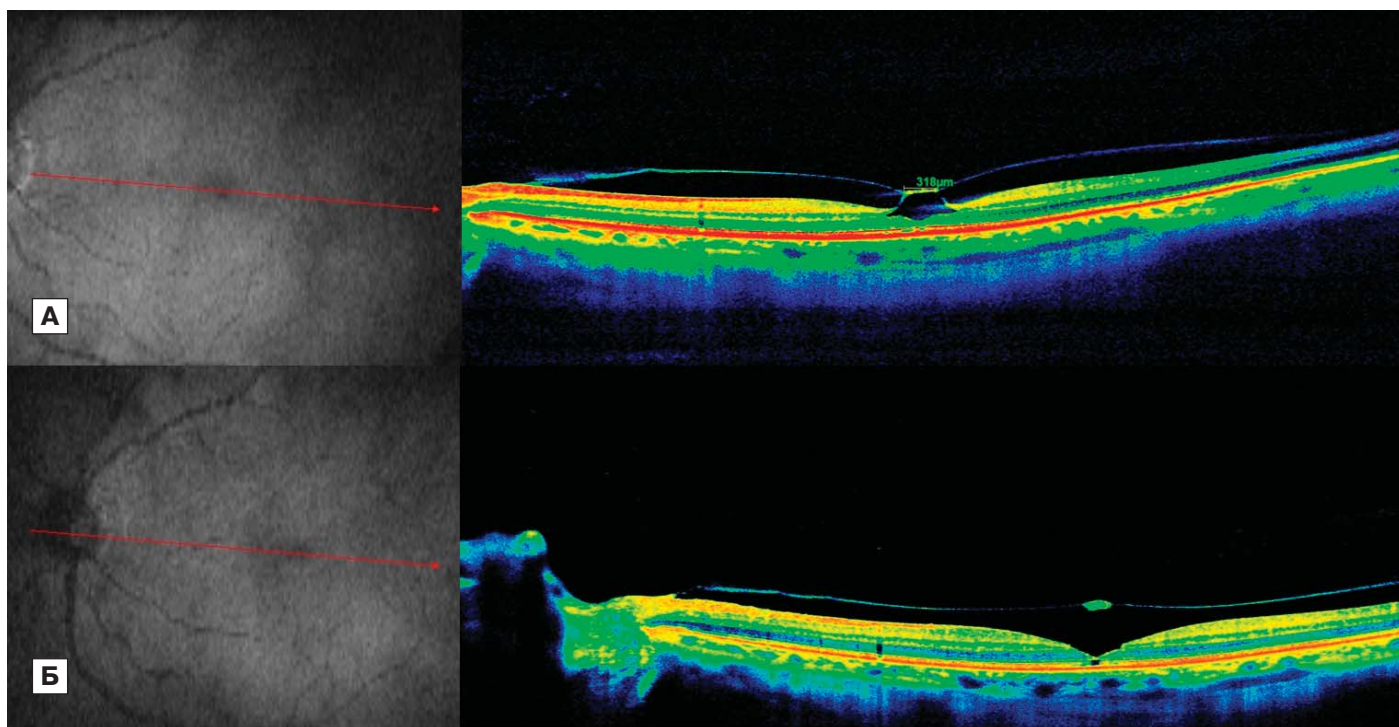


Рис. 4. ОКТ-сканограмма (справа) и фотография (слева) макулярной области сетчатки до (А) и после (Б) лечения (клинический пример 1)
Fig. 4. OCT scan (right) and photo (left) of the macular zone before (A) and after (B) treatment (clinical case 1)

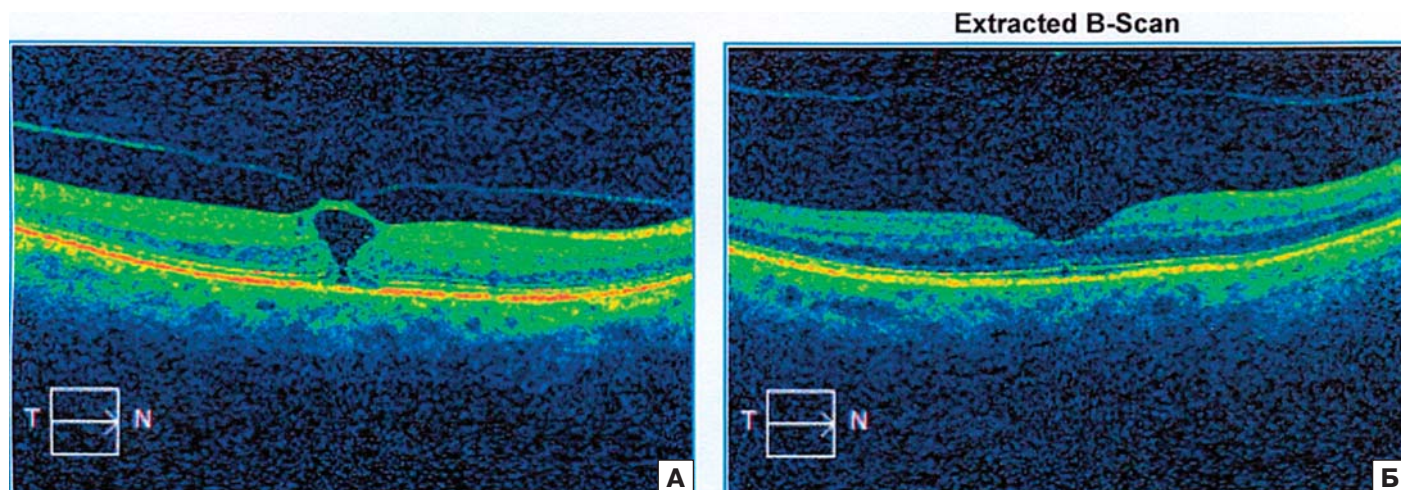


Рис. 5. ОКТ-сканограмма макулярной области сетчатки до (А) и после (Б) лечения (клинический пример 2)
Fig. 5. OCT scan of the macular zone before (A) and after (B) treatment (clinical case 2)

го пятна в центре, МКОЗ — 0,2. По данным периметрии: центральная скотома. По данным ОКТ выявлена ВМТ протяженностью около 270 мкм (рис. 6, А). Пациентке проведено лечение по разработанной технологии. Через месяц после лечения пациентка отметила улучшение зрения: МКОЗ — 0,6. Глаз спокоен, среды прозрачны, передний отдел глаза, СТ, сетчатка — без особенностей. По данным ОКТ выявлено устранение ВМТ с восстановлением макулярного профиля сетчатки, закрытие макулярного отверстия (рис. 6, Б).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основной задачей разрабатываемой технологии являлось создание условий, при которых дозировка применяемого препарата будет соответствовать инструкции, данной производителем для интравитреального применения, и

обеспечение необходимой эффективности лечения. Необходимость в этом обусловлена тем, что ранее разработанная технология лечения ВМТ методом инъекционного интравитреального введения коллагеназы не могла быть применена в клинической практике, так как в доклиническом исследовании доза вводимого препарата превышала дозу в 1 КЕ, рекомендованную производителем для интравитреального применения, а использование дозировки в 1 КЕ при традиционном способе введения не обеспечивало должной эффективности. При инъекции в центр витреальной полости раствор коллагеназы в дозе 1 КЕ на пути движения к сетчатке смешивался с внутриглазной жидкостью и рассеивался, что приводило к снижению концентрации действующего вещества в зоне воздействия ниже эффективной. Необходимо было создать условия, при которых станет возможным ло-

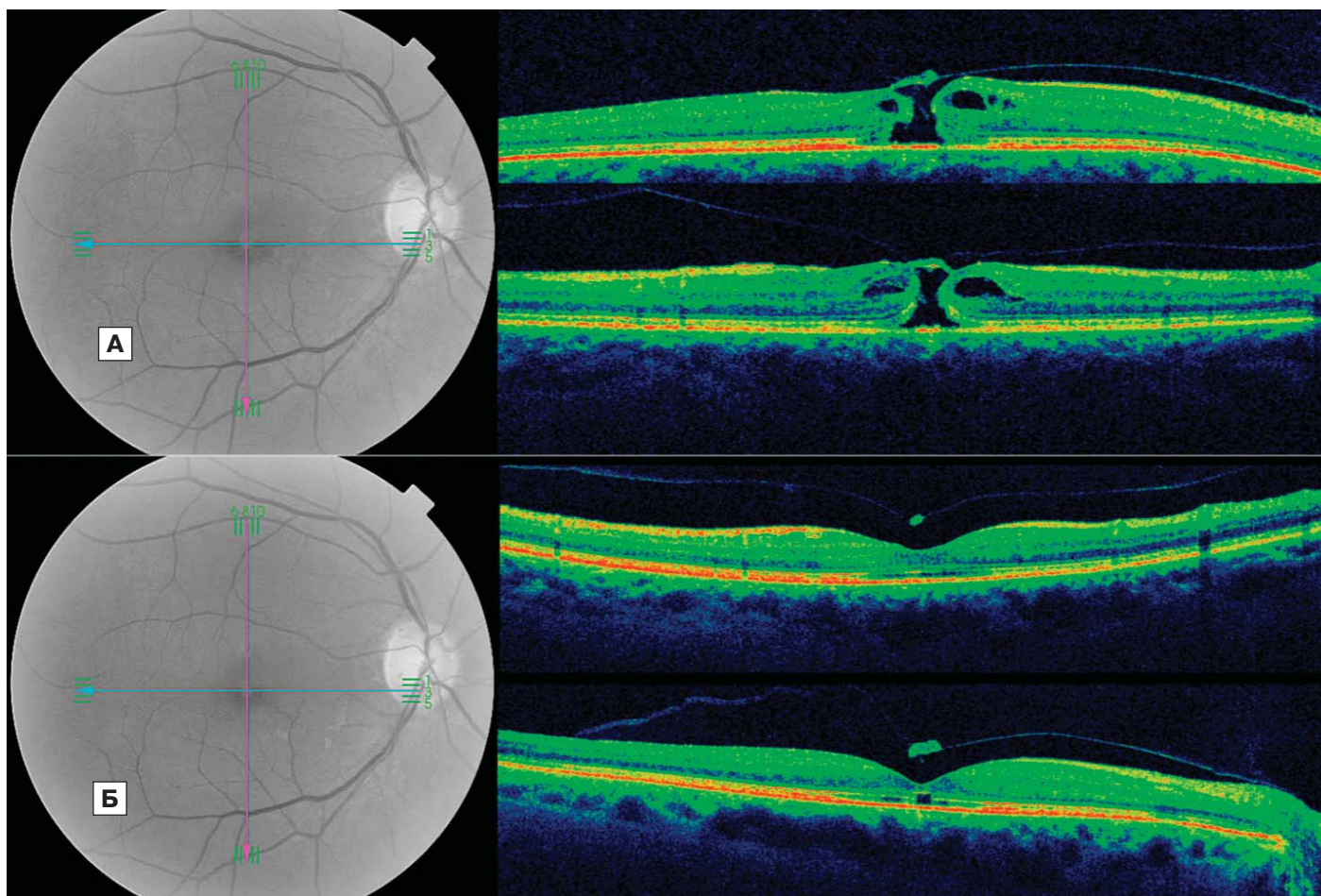


Рис. 6. ОКТ-сканограмма макулярной области сетчатки до (А) и после (Б) лечения (клинический пример 3)
Fig. 6. OCT scan of the macular zone before (A) and after (B) treatment (clinical case 3)

кализация эффективной концентрации препарата в области воздействия при использовании рекомендованной производителем дозировки в 1 КЕ. Теоретически это возможно при уменьшении дистанции от источника введения препарата до зоны воздействия (фовеа) до минимально возможной в 0,3–0,5 мм с одновременным уменьшением объема раствора препарата и, соответственно, дополнительного увеличения его концентрации в зоне воздействия. Применение инъекционных игл не позволяет сократить дистанцию до минимальной из-за наличия диагонального среза иглы. Сокращение дистанции до сетчатки существенно повышает риск ятрогенных повреждений во время манипуляции, что в свою очередь требует учета этого фактора в аспекте минимизации риска повреждения сетчатки. Минимизация риска травмы возможна при условии максимального контроля, невозможного без качественной визуализации процесса введения препарата. Традиционно для интраоперационной визуализации витреоретинальных вмешательств используется эндоосветитель, вводимый через предварительно устанавливаемый порт. Установка дополнительного порта увеличивает травматичность процедуры. Целесообразно обеспечить качественную визуализацию без использования дополнительного эндоосветителя. Технология лечения ВМТ с применением интравитреального введения бактериальной коллагеназы была модифицирована с учетом перечисленных условий. Технология заключается в доставке 0,05 мл физиологического раствора, содержащего 1 КЕ коллагеназы. Раствор вводится непосредственно в фовеолярную область через каню-

лю с силиконовым кончиком диаметром 27G, вводимую в витреальную полость через предварительно установленный порт, имеющий силиконовый клапан. Доставка действующего вещества непосредственно в фовеолярную область позволяет добиться его максимальной концентрации в фовеа и парафовеа. Наличие силиконового кончика снижает риск ятрогенного повреждения сетчатки при случайном касании. Качественная визуализация процесса проведения процедуры введения препарата, включая необходимое увеличение, обеспечивается микроскопом, оснащенным системой визуализации OFFISS, что способствует точной доставке препарата в фовеа и минимизирует риск ятрогенных повреждений. Разработанная технология лечения ВМТ методом однопортового интравитреального введения препарата в фовеолярную область минимально травматична, так как травма, заключающаяся в установке порта калибра 27G сопоставима с аналогичной травмой, вызванной интравитреальной инъекцией с использованием инъекционной иглы калибра 29G. В то же время разработанная технология более сложна в исполнении, требует специализированного оборудования и может быть проведена витреоретинальным хирургом с соответствующей квалификацией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Технология лечения ВМТ методом однопортового интравитреального введения препарата в фовеолярную область макулы позволяет добиться максимальной концентрации препарата в зоне витреомакулярной тракции с

использованием дозировки, указанной производителем в инструкции по применению, и может быть рекомендована для применения в клинической практике. Внесение производителем препарата изменений в инструкцию по применению, в частности увеличение дозировки препарата для интравитреального применения до 3–5 КЕ, позволит перейти на более простую технологию, не требующую специального оборудования и высокой квалификации хирурга.

Литература/References

1. O'Neill R., Shea M. The effects of bacterial collagenase in rabbit vitreous. *Can. J. Ophthalmol.* 1973; 8 (2): 366–70.
2. Duker J. S., Kaiser P.K., Binder S., et al. The International Vitreomacular Traction Study Group classification of vitreomacular adhesion, traction, and macular hole. *Ophthalmology.* 2013; 120 (12): 2611–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.07.042
3. Лыскин П.В. Воздействие клостридиальной коллагеназы на эпиретинальные структуры глаза человека. *Российская детская офтальмология.* 2019; (1): 34–8. [Lyskin P.V. The impact of clostridial collagenase on epiretinal structures of the human retina. *Russian ophthalmology of children.* 2019; (1): 34–8 (in Russian)]. doi:10.25276/2307-6658-2019-1-34-38
4. Лыскин П.В. Микроанатомия витреоретинальных взаимоотношений макулярной и парамаккулярной областей. *Казанский медицинский журнал.* 2019; 100 (4): 595–600 [Lyskin P.V. Microanatomy of vitreoretinal interactions in macular and paramacular areas. *Kazan medical journal.* 2019; 100 (4): 595–600 (in Russian)]. doi:10.17816/KMJ2019-595
5. Лыскин П.В. Новые данные о механизме витреоретинальной адгезии и задней отслойке стекловидного тела человека. *Российская детская офтальмология* 2019; (2): 57–62. [Lyskin P.V. New data of mechanism in vitreoretinal adhesion and posterior vitreous detachment in humans. *Russian ophthalmology of children* 2019; (2): 57–62 (in Russian)]. doi:10.25276/2307-6658-2019-2-57-62
6. Тахчиди Х.П., Лыскин П.В., Лозинская О.Л. и др. Ферментная витрэктомия в лечении идиопатических макулярных разрывов. *Офтальмохирургия.* 2010; (1): 19–24. [Takhchidi Kh.P., Lyskin P.V., Lozinskaya O.L., et al. Enzyme- assisted vitrectomy for treatment of idiopathic macular holes. *Ophthalmosurgery.* 2010; (1): 19–24 (in Russian)].
7. Лыскин П.В., Захаров В.Д., Перова Н.В., Лозинская О.Л., Згоба М.И. Моделирование цитотоксического воздействия препарата Коллализин в различных концентрациях на культуре фибробластов мыши линии NIH 3T3 в условиях in vitro. *Российская детская офтальмология.* 2018; (4): 33–7. [Lyskin P.V., Zakharov V.D., Perova N.V., Lozinskaya O.L., Zgoba M.I. Simulation of the cytotoxic effect of the drug Collalizin at various concentrations on the culture of mouse fibroblasts of the NIH 3T3 line in vitro (in Russian)]. doi:10.25276/2307-6658-2018-4-33-37
8. Лыскин П.В., Захаров В.Д., Шпак А.А., Згоба М.И. Микроинвазивное нехирургическое лечение витреомакулярной тракции. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2018; 14 (4): 846–9. [Lyskin P.V., Zakharov V.D., Shpak A.A., Zgoba M.I. Microinvasive non-surgical treatment of vitreomacular traction. *Saratov J. Medical Scientific Research.* 2018; 14 (4): 846–9 (in Russian)].
9. Аветисов Э.С. Близорукость. Москва: Медицина; 1999. [Avetisov E.S. Myopia. Moscow: Medicine; 1999. (in Russian)].
10. Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Нероев В.В., Тахчиди Х.П., ред. Офтальмология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Neroev V.V., Takhchidi Kh.P., eds. National guidelines on glaucoma for doctors. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: П.В. Лыскин, И.Р. Макаренко — сбор и анализ данных, написание статьи.

Authors' contribution: P.V. Lyskin, I.R. Makarenko — data collection and analysis, writing of the article.

Поступила: 25.11.2021. Переработана: 28.01.2022. Принята к печати: 02.02.2022

Originally received: 25.11.2021. Final revision: 28.01.2022. Accepted: 02.02.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГАУНМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. С.Н. Федорова» Минздрава России, Бескудниковский бульвар, д. 59а, Москва, 127486, Россия

Павел Владимирович Лыскин — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела витреоретинальной хирургии, ORCID ID 0000-0002-5189-322X

Ирина Романовна Макаренко — аспирант отдела витреоретинальной хирургии, ORCID ID 0000-0001-6719-6878

Для контактов: Ирина Романовна Макаренко, makarenkoirina505@gmail.com

S.N. Fedorov NMRC MNTK "Eye Microsurgery", Beskudnikovskii blvd. 59A, Moscow, 127486, Russia

Pavel V. Lyskin — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist in vitreoretinal surgery department, ORCID ID 0000-0002-5189-322X

Irina R. Makarenko — PhD student, vitreoretinal surgery department, ORCID ID 0000-0001-6719-6878

Contact information: Irina R. Makarenko, makarenkoirina505@gmail.com



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-139-143>

Оптико-реконструктивная операция у пациента с контузионным повреждением глазного яблока и иридодиализом протяженностью в 180 градусов. Клинический случай

Н.П. Соболев, В.В. Тепловодская, М.А. Соболева, А.Ю. Корниенко, Е.П. Судакова

ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Бескудниковский бульвар, д. 59а, Москва, 127486, Россия

Травматические повреждения глазного яблока — актуальная проблема современной офтальмологии, поскольку является одной из основных причин потери зрения у людей трудоспособного возраста. Цель работы — оценить возможность, эффективность и безопасность одномоментного выполнения микроинвазивной оптико-реконструктивной операции (ОРО) в ранние сроки у пациента с последствиями травматического повреждения глазного яблока: набухающей катарактой, дефектом связочного аппарата хрусталика, иридодиализом и травматическим мидриазом. Материал и методы. Под наблюдением находился пациент В. 27 лет с диагнозом «ОС: состояние после контузионного повреждения глазного яблока: травматическая катаракта, набухающая, подвывих хрусталика II степени, травматический мидриаз, иридодиализ (протяженностью в 180°)». Острота зрения (ОЗ) ОС — правильная светопроекция. Пациенту проведена ОРО левого глаза: факоаспирация набухающей катаракты с имплантацией внутрикапсульного кольца и интраокулярной линзы (ИОЛ) в сочетании с закрытой иридопластикой. Результаты. Интраоперационные осложнения отсутствовали. В послеоперационном периоде ОЗ составила 0,6 н/к, внутриглазное давление сохранялось стабильным, ИОЛ центрирована в капсульном мешке, швы радужки состоятельны, зрачок округлой формы, центрирован, диаметр — 4 мм. Пациент удовлетворен косметическим и функциональным результатом хирургического лечения. Заключение. Одномоментное выполнение иридопластики в сочетании с хирургией катаракты является эффективным и безопасным методом хирургического лечения пациента с травматическим повреждением радужной оболочки и хрусталика.

Ключевые слова: иридодиализ; травматический мидриаз; набухающая катаракта; контузионная катаракта; оптико-реконструктивная операция

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Соболев Н.П., Тепловодская В.В., Соболева М.А., Корниенко А.Ю., Судакова Е.П. Оптико-реконструктивная операция у пациента с контузионным повреждением глазного яблока и иридодиализом протяженностью в 180 градусов. Клинический случай. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 139-43. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-139-143>

Optical and reconstructive surgery of a patient with a contusion damage of the eyeball and iridodialysis of 180 degrees: a clinical case

Nikolay P. Sobolev, Victoriia V. Teplovodskaya, Maria A. Soboleva, Anna Yu. Kornienko, Ekaterina P. Sudakova ✉

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 59a, Beskudnikovsky Blvd., Moscow, 127486, Russia
sudakovaekp@gmail.com

*Traumatic eyeball damages is a topical issue in present-day ophthalmology as they constitute one of the main causes of vision loss in people of working age. **Purpose:** to assess the feasibility, effectiveness and safety of one-time early-stage microinvasive optical reconstructive surgery of a patient with traumatic eyeball damage consequences: a swelling cataract, lens ligamentous apparatus defect, iridodialysis, and traumatic mydriasis. **Material and methods.** Patient V., 27, was under observation with the following diagnosis: "OS — condition after a contusion damage to the eyeball: traumatic swelling cataract; stage II subluxation of the lens; traumatic mydriasis, iridodialysis of 180 degrees". OS visual acuity — correct light projection. The patient underwent an ORO of the left eye: phacoaspiration of a swelling cataract with implantation of an intracapsular ring and an intraocular lens in combination with closed iridoplasty. **Results.** No intraoperative complications took place. In the postoperative period, the best corrected visual acuity was 0.6, IOP remained stable, the lens was centered in the capsular bag, the iris sutures were consistent, the pupil rounded, centered, 4 mm in diameter. The patient felt satisfied with the cosmetic and functional result of surgery. **Conclusion.** One-time iridoplasty in combination with cataract surgery is an effective and safe method of surgical treatment of traumatically damaged iris and lens.*

Keywords: iridodialysis; traumatic mydriasis; swelling cataract; contusion cataract; optical reconstructive surgery

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

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

For citation: Sobolev N.P., Teplovodskaya V.V., Soboleva M.A., Kornienko A.Yu., Sudakova E.P. Optical and reconstructive surgery of a patient with a contusion damage of the eyeball and iridodialysis of 180 degrees: a clinical case. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 139-43 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-139-143>

Травматические повреждения глазного яблока, которые являются одной из основных причин потери зрения у людей трудоспособного возраста, остаются актуальной проблемой современной офтальмологии. Частота глазного травматизма в России, по данным последних лет, достигает 114,5 чел. на 100 тыс. населения [1]. Особенностью травматического поражения глазного яблока является полиморфизм клинических проявлений и высокая встречаемость сочетанной патологии. К наиболее частым последствиям травмы глаза относятся комбинированные повреждения структур переднего отрезка глаза — радужной оболочки и хрусталика, проявляющиеся полной или частичной аниридией, мидриазом, иридодализом, тотальным помутнением хрусталика, а также нередко случаи их сочетания [2–4]. Все эти состояния сопровождаются жалобами пациента на светобоязнь, отсутствие возможности фокусировки, двоение изображения (диплопию), нежелательные оптические феномены. Кроме того, радужка служит анатомической разделительной диафрагмой между передним и задним отрезками глаза, поэтому ее отсутствие способствует нарушениям гидродинамики, приводящим к возникновению вторичной глаукомы, дистрофии роговицы, кистозного макулярного отека, риску формирования ретинальных разрывов, отслойки сетчатки [5]. Следует также учитывать, что следствием травмы часто является патология связочного аппарата хрусталика, что дополнительно осложняет хирургическое лечение. Травматические повреждения переднего отрезка глазного яблока приводят не только к снижению остроты и качества зрения, но и возникновению выраженного косметического дефекта, препятствуя соци-

альной адаптации лиц трудоспособного возраста. С целью создания искусственной диафрагмы, уменьшения световых аберраций и повышения остроты зрения у пациентов с поражением радужки и хрусталика выполняют многоэтапные оптико-реконструктивные операции (ОРО) [6]. Одним из возможных вариантов ОРО является пупилло- и иридопластика в сочетании с хирургией катаракты.

ЦЕЛЬ работы — оценить возможность, эффективность и безопасность одномоментного выполнения ОРО в ранние сроки (4 мес после травмы) у пациента с последствиями травматического повреждения глазного яблока — набухающей катарактой, дефектом связочного аппарата хрусталика, иридодализом и травматическим мидриазом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациент В., 27 лет, поступил в МНТК «МГ» им. С.Н.Федорова с жалобами на резкое снижение зрения левого глаза. Из анамнеза: в мае 2020 г. во время игры в пейнтбол снял защитные очки и получил тупую травму пейнтбольным мячиком в левый глаз, к врачу по месту жительства обратился спустя 3 нед. При обращении в МНТК «МГ» им. С.Н. Федорова спустя 4 мес после травмы выставлен диагноз: «OS — состояние после контузионного повреждения глазного яблока: травматическая катаракта, набухающая, подвывих хрусталика II степени, травматический мидриаз, иридодализ (протяженностью 180°)».

Данные дооперационного обследования: острота зрения (Vis) OD — 1,0; OS — правильная светопроекция, внутриглазное давление (ВГД) (пневмотонометрия) пра-

вого глаза — 18 мм рт. ст.; левого глаза — 24 мм рт. ст. Данные биомикроскопии: OU — роговица прозрачная, влага передней камеры прозрачна; OD — передняя камера средней глубины, радужка структурна, глубже лежащие структуры — без видимой патологии; OS — травматический мидаз, передняя камера мелкая, отрыв радужки с 10 до 4 ч, иридофакодонез, тотальное помутнение хрусталика, подвывих хрусталика II степени, глазное дно не офтальмоскопируется (рис. 1). Данные ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) (SONOMED, США) OS: дислокация хрусталика книзу кнутри, связочный аппарат частично сохранен (дефект в наружном сегменте), волокна цинновых связок растянуты. Подсчет эндотелиальных клеток (ПЭК) правого глаза — 2678 кл/мм, левого глаза — 2587 кл/мм. По данным ультразвукового В-сканирования (SONOMED, США) OU: оболочки прилежат.

Пациенту проведена ОРО OS: факоаспирация катаракты с имплантацией внутрикапсульного кольца (ВКК) и

интраокулярной линзы (ИОЛ) в сочетании с закрытой иридопластикой (пупиллопластика). Первым этапом выполнено удаление набухающего хрусталика. Учитывая молодой возраст пациента и травматический тип катаракты, хрусталик удалили бимануально методом ирригации-аспирации (высота ирригационной емкости не более 80 см, вакуум не выше 250 мм рт. ст.) (рис. 2, А). Вторым этапом, с целью компенсации дефектов связочного аппарата хрусталика, имплантировалось ВКК (рис. 2, Б) с его интрасклеральной шовной фиксацией на 12 ч тремя узловыми швами полипропиленом 9.0. Далее проводилось трансклеральное подшивание корня радужки с 4 до 10 ч в 1,5 мм от лимба (рис. 2, В). Следующим этапом операции имплантировалась мягкая ИОЛ с фиксацией в капсульный мешок (рис. 2, Г). На заключительном этапе проводилась интраоперационная оценка эластичности-ригидности ткани радужки, позволяющая оценить возможность выполнения закрытой иридопластики-пупиллопластики, которая включала в себя наложение 3 узловых швов полипропиленом 10.0 на 2, 7:30 и 11:30 ч, позволяющих сформировать зрачковое отверстие (рис. 2, Д).

РЕЗУЛЬТАТЫ

На 1-е сутки после операции Vis OS — 0,4 н/к; ВГД OS — 20 мм рт. ст. Данные биомикроскопии OS: незначительная гиперемия в области швов, роговица и влага передней камеры прозрачны, передняя камера средней глубины, линза центрирована в капсульном мешке, швы радужки состоятельны, зрачок округлой формы, центрирован, диаметр — 4 мм.

На 3-и сутки после операции Vis OS — 0,5 н/к; ВГД OS сохранялось стабильным и составляло 20 мм рт. ст. Данные биомикроскопии OS: роговица и влага передней камеры прозрачны, передняя камера средней глубины, линза центрирована в капсульном мешке, швы радужки состоятельны, зрачок округлой формы, центрирован, диаметр 4 мм (рис. 3). Данные УБМ OS: глубина передней камеры от эндотелия — 3,87 мм, ИОЛ центрирована в капсульном мешке, в верхнем и наружном сегментах цилиарное тело субатрофично, ПЭК OS — 2352 кл/мм.

Спустя 6 мес после операции острота зрения OS незначительно повысилась и составляла 0,6 н/к, ВГД OS —



Рис. 1. Вид глаза до операции. Помутнения хрусталика и иридо-диализ с 10 до 4 ч

Fig. 1. View of the eye before surgery. Lens opacities and iridodialysis from 10 to 4 hours

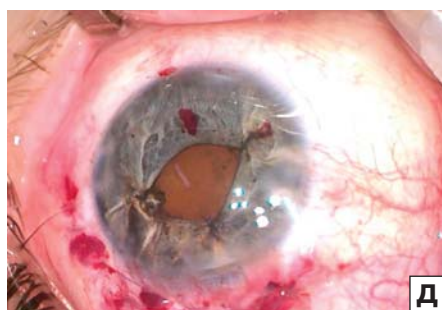
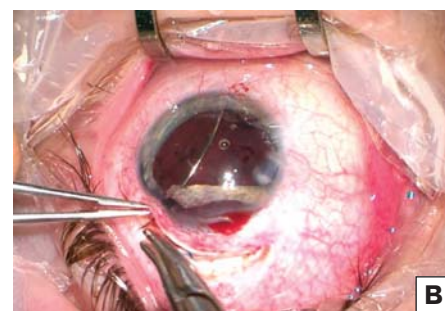
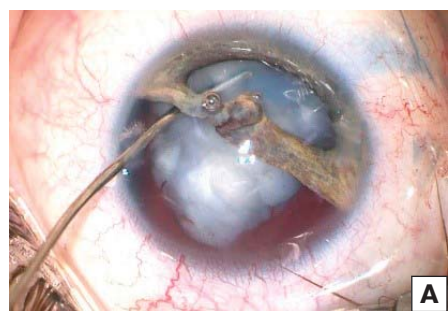


Рис. 2. А — факоаспирация набухающей катаракты. Б — имплантация внутрикапсульного кольца. В — устранение иридо-диализа. Г — вид глаза после имплантации ИОЛ. Д — пупиллопластика

Fig. 2. А — phacoaspiration of a swelling cataract. Б — implantation of an intracapsular ring. В — elimination of iridodialysis. Г — view of the eye after IOL implantation. Д — pupilloplasty

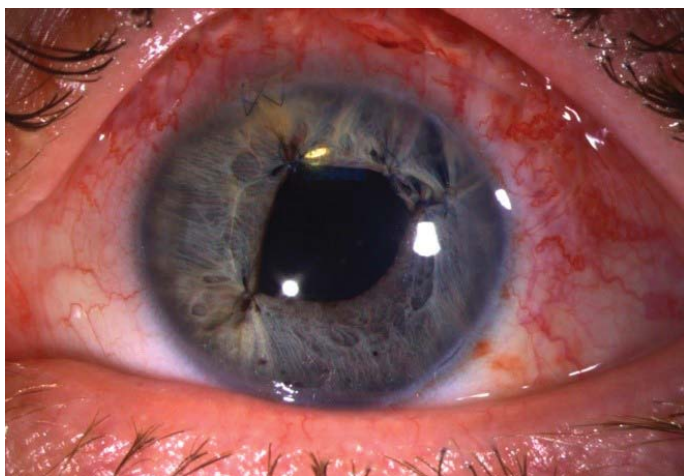


Рис. 3. Вид глаза на 3-и сутки после операции
Fig. 3. View of the eye on the 3rd day after surgery

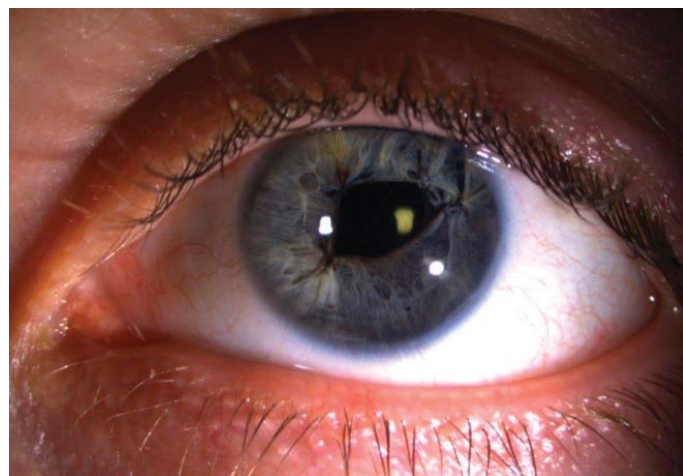


Рис. 4. Вид глаза спустя 6 мес после операции
Fig. 4. View of the eye 6 months after surgery

18 мм рт. ст. Пациент был удовлетворен косметическим и функциональным результатом хирургического лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день из-за высокой скорости развития малоинвазивных технологий и микрохирургического оборудования у хирургов нет единого алгоритма ведения пациентов с травматическими повреждениями глаза. При посттравматических повреждениях глазного яблока обычно прибегают к отсроченному хирургическому вмешательству, так как до года могут сохраняться нарушения гематофтальмического барьера и гидродинамики глаза [7]. Однако наличие таких факторов, как набухающая катаракта, отслойка сетчатки, патология роговицы, является исключением и требует раннего вмешательства. Тем не менее вопрос о сроках выполнения ОРО и их объеме остается дискуссионным. С одной стороны, более привычным считается выполнение ОРО в отдаленные сроки после травмы (более 9 мес — 1 года) с учетом нормализации нейрососудистых механизмов, гидродинамики глаза и купирования посттравматического воспалительного состояния [8]. С другой стороны, наличие сочетанной патологии, например набухающей катаракты, протяженных передних и задних синехий, заставляет в некоторых случаях прибегнуть к выполнению ОРО в ранние сроки, что является нестандартным подходом, однако способствует ускоренной реабилитации пациентов. Таким образом, раннее устранение поврежденных, реактивных тканей глаза как основного фактора возможного развития воспалительных и аутоиммунных реакций и восстановление анатомо-топографических соотношений интраокулярных структур предотвращают тяжелое течение посттравматических процессов в послеоперационном периоде, а также ускоряют процесс восстановления зрительных функций и сроки социальной реабилитации [9, 10]. В рассмотренном клиническом случае благодаря своевременному обращению пациента, отсутствию ригидности ткани радужки и сохранению ее способности к расправлению, оказалось возможным выполнение ОРО в полном объеме с устранением обширного иридолизиса протяженностью 180° и формированием зрачка. Адекватная иридопластика в сочетании с интраокулярной коррекцией позволяет достичь правильного анатомо-топографического соотношения внутриглазных структур, что благотворно влияет на формирование зрительного образа, предотвращая возник-

новение посттравматических осложнений. Имплантация ВКК правильного диаметра актуальна у пациентов после контузионного поражения глазного яблока, так как у них часто наблюдается подвывих хрусталика различной степени, который является одним из наиболее неблагоприятных и осложняющих факторов в хирургии катаракты [11]. Имплантация ВКК способствует предварительному расправлению капсульного мешка, его сводов и созданию натяжения в местах дефектов цинновой связки, хотя при этом не устраняется сама слабость связочного аппарата хрусталика, поэтому данный метод, хотя и эффективен, однако не всегда обеспечивает стабилизацию капсулы хрусталика [12]. Трансклеральная фиксация ВКК является безопасным и эффективным методом профилактики дислокации ИОЛ в случаях с неудовлетворительной связочной поддержкой [13]. Одномоментное выполнение многоэтапной ОРО способствует полноценной социальной адаптации пациента в ранние сроки. Несомненно, выполнение закрытой иридопластики в комплексе с факэмульсификацией катаракты и имплантацией ИОЛ (и имплантацией ВКК при необходимости) является приоритетным направлением в оптико-реконструктивной хирургии и позволяет обеспечить реабилитацию пациента в короткие сроки [10]. Однако такой вид вмешательства относится к категории сложных, требует особой точности и опыта хирурга, тщательной предоперационной подготовки и индивидуального подхода в каждом конкретном случае [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом возможностей современной офтальмохирургии выполнение сочетанных ОРО в ранние сроки позволяет достичь высокого функционального и косметического результата, снизив выраженность воспалительной реакции в отдаленном послеоперационном периоде. Одномоментное выполнение иридопластики в сочетании с хирургией катаракты является эффективным и безопасным методом хирургического лечения пациента с травматическим повреждением радужной оболочки и хрусталика.

Литература/References

1. Ченцова Е.В., Алексеева И.Б., Иванов А.Н. Этиология современной закрытой травмы органа зрения, по данным специализированного стационара. Евразийский союз ученых. 2020; 1 (70): 46–9. [Chentsova E.V., Alekseeva I.B., Ivanov A.N. Current problems of eye contusion trauma according to specialized inpatient clinic data. European Union of Scientists.

2020; 1 (70): 46–9 (in Russian)]. <https://doi.org/10.31618/ESU.2413-9335.2020.1.70.532>

2. Пишеницына Е.С., Мартынова И.В. Неотложная помощь при травмах глаза и его придаточного аппарата. Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2018; 3: 49–58. [Pshenitsina E.S., Martynova I.V. Emergency help for eye trauma. Bulletin of Semashko National research institute of public health. 2018; 3: 49–58 (in Russian)].
3. Гундорова Р.А., Алексеева И.Б., Хральцова М.А. Комплексный подход к хирургическому лечению постконтузионного иридоциклодиализа с повреждением хрусталика. Офтальмология. 2012; 9 (3): 29–32. [Gundorova R.A., Alekseeva I.B., Khraltsova M.A. Surgical treatment of postcontusional iridocyclodialysis with lens damage. Ophthalmology in Russia. 2012; 9 (3): 29–32 (in Russian)].
4. Гундорова Р.А., Степанов А.В., Курбанова Н.Ф. Современная офтальмотравматология. Москва: Медицина; 2007. [Gundorova R.A., Stepanov A.V., Kurbanova N.F. Modern ophthalmotraumatology. Moscow: Meditsina; 2007 (in Russian)].
5. Дьяченко Ю.Н., Сорокин Е.Л. Современные возможности оптико-реконструктивной микрохирургии глаз с аниридией. Дальневосточный медицинский журнал. 2013; 1: 71–3. [Diyachenko Yu.N., Sorokin E.L. Modern possibilities of opto-reconstructive microsurgery of eyes with aniridia. Far Eastern medical journal. 2013; 1: 71–3 (in Russian)].
6. Соболев Н.П., Бессарабов А.Н., Шкандина Ю.В., Соболева М.А. Обоснованный выбор хирургического способа реабилитации пациентов с дефектами радужки. Саратовский научно-медицинский журнал. 2020; 16 (2): 652–5. [Sobolev N.P., Bessarabov A.N., Shkandina Yu.V., Soboleva M.A. Reasonable choice of a surgical method for rehabilitation of patients with defects of the iris. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (2): 652–5 (in Russian)].
7. Бойко Э.В., Шишкин М.М., Чурашов С.В., Абрамов А.А. Отсроченная первичная хирургическая обработка с одномоментной оптикореconstructивной хирургией при открытой травме глаза. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2007; 4 (20): 48–52. [Bojko E.V., Shishkin M.M., Churashov S.V., Abramov A.A. Delayed primary surgical treatment with simultaneous optical reconstructive surgery for open eye injury. Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii. 2007; 4 (20): 48–52 (in Russian)].
8. Поздеева Н.А., Паштаев Н.П. Искусственная иридохрусталиковая диафрагма в хирургическом лечении аниридии. Чебоксары; 2012. [Pozdeeva N.A., Pashtaev N.P. Artificial iris lens diaphragm in the surgical treatment of aniridia. Cheboksary; 2012 (in Russian)].
9. Соболев Н.П., Афанасьева Д.С. Одномоментное проникающее ранение обоих глаз (случай из практики). Офтальмохирургия. 2016; 1: 68–72. [Sobolev N.P., Afanasyeva D.S. Simultaneous penetrating injury in both eyes (a case report). Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2016; 1: 68–72 (in Russian)].
10. Шантурова М.А., Сташкевич С.В. Реконструктивная микроинвазивная хирургия переднего отрезка глазного яблока. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2009; 5–6 (69–70): 49–51. [Shanturova M.A., Stashkevich S.V. Reconstructive microinvasive surgery of the anterior segment of the eyeball. Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2009; 5–6 (69–70): 49–51 (in Russian)].
11. Паштаев Н.П., Куликов И.В. Хирургия катаракты с подвывихом хрусталика. Практическая медицина. 2017; Т. 2. 9 (110): 155–7. [Pashtaev N.P., Kulikov I.V. Subluxated cataract surgery. Practical medicine. 2017; Vol. 2. 9 (110): 155–7 (in Russian)].
12. Белоноженко Я.В., Сорокин Е.Л. Возможности профилактики дислокации комплекса «ИОЛ — капсульный мешок» у больных с легкой степенью подвывиха хрусталика при выполнении факэмульсификации возрастной катаракты. Оригинальные статьи. Офтальмологические ведомости. 2012; 5 (3): 42–7. [Belonoshenko Y.V., Sorokin Y.L. Prevention of “IOL — capsular bag” dislocation in patients with mild degree of lens subluxation at the time of cataract phacoemulsification. Ophthalmological statements. 2012; 5 (3): 42–7 (in Russian)].
13. Yang C.-S., Chao Y.-J. Long-term outcome of combined vitrectomy and transscleral suture fixation of posterior chamber intraocular lenses in the management of posteriorly dislocated lenses.

Вклад авторов в работу: Н.П. Соболев, В.В. Тепловодская — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация; М.А. Соболева, А.Г. Корниенко — сбор данных, написание статьи; Е.П. Судакова — финальная подготовка статьи к публикации.
Authors' contribution: N.P. Sobolev, V.V. Teplovodskaya — concept and design of the study, data collection and interpretation; M.A. Soboleva, A.Yu. Kornienko — data collection, writing of the article; E.P. Sudakova — final preparation of the article for publication.

Поступила: 29.10.2021. Переработана: 20.11.2021. Принята к печати: 23.11.2021
Originally received: 29.10.2021. Final revision: 20.11.2021. Accepted: 23.11.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Феодорова» Минздрава России, Бескудниковский бульвар, д. 59а, Москва, 127486, Россия

Николай Петрович Соболев — канд. мед. наук, главный врач

Виктория Вячеславовна Тепловодская — канд. мед. наук, врач-офтальмохирург

Мария Александровна Соболева — аспирант

Анна Юрьевна Корниенко — врач-ординатор

Екатерина Павловна Судакова — врач-ординатор

Для контактов: Екатерина Павловна Судакова,
sudakovaekp@gmail.com

S. Fyodorov Eye Microsurgery Center, 59a, Beskudnikovsky Blvd., Moscow, 127486, Russia

Nikolay P. Sobolev — Cand. of Med. Sci., chief physician

Victoriia V. Teplovodskaya — Cand. of Med. Sci., ophthalmic surgeon

Maria A. Soboleva — PhD student

Anna Yu. Kornienko — resident

Ekaterina P. Sudakova — resident

Contact information: Ekaterina P. Sudakova,
sudakovaekp@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-144-149>



Распространенность миопии и эпидемиологические факторы, обуславливающие ее развитие

А.Е. Апрельев¹ ✉, С.В. Черкасов², А.А. Апрельев¹, П.С. Черкасова¹, П.Е. Серебрякова¹

¹ ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Советская, д. 6, Оренбург, 460000, Россия

² ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр УрО РАН», ул. Набережная, д. 29, Оренбург, 460014, Россия

Миопия, наиболее частая аномалия рефракции, при прогрессировании вызывает целый ряд опасных и тяжелых осложнений, которые впоследствии способны привести к резкому снижению качества жизни и инвалидности лиц молодого и трудоспособного возраста. Тенденция к увеличению частоты миопии обусловлена резким ростом зрительных и психологических нагрузок, которые, в свою очередь, являются следствием стремительного научно-технического прогресса и повсеместной урбанизации. Немаловажную роль в возникновении данного заболевания играют также генетические факторы, этническая принадлежность, возраст, наличие хронических заболеваний и образ жизни.

Ключевые слова: миопия; распространенность; эпидемиологические факторы; рефракционные нарушения

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Апрельев А.Е., Черкасов С.В., Апрельев А.А., Черкасова П.С., Серебрякова П.Е. Распространенность миопии и эпидемиологические факторы, обуславливающие ее развитие. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 144–9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-144-149>

Prevalence of myopia and epidemiological factors contributing to its development

Alexander E. Aprelev¹ ✉, Sergei V. Cherkasov², Alexander A. Aprelev¹, Polina S. Cherkasova¹, Polina E. Serebryakova¹

¹ Orenburg State Medical University, 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia

² Orenburg Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 29, Naberezhnaya St., Orenburg, 460014, Russia
aprelev@mail.ru

Myopia, which is the most common disorder of refraction, in case of progression causes a variety of dangerous and severe complications, which can eventually lead to a significant decrease in the quality of life and disability in young and working age people. The growing trend of myopia prevalence is due to a significant increase in visual work and psychological stress, which, in their turn, are explained by rapid scientific and technological progress and extensive urbanization. The genetic, ethnic and age factors, as well as the presence of chronic diseases and general lifestyle, also play an important role in the onset of myopia.

Keywords: myopia; prevalence; epidemiological factors; refractive disorders

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

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

Миопия — наиболее распространенное заболевание органа зрения человека. При прогрессирующем течении миопия становится причиной развития многочисленных клинических нарушений и осложнений, таких как снижение некорригированной и корригированной остроты зрения, косоглазие, катаракта, патологические изменения сетчатки, в том числе поражение макулярной зоны и ее отслойка [1, 2]. Хотя этиология миопии сложна, полифакторна и остается не до конца ясной, она, вероятно, имеет как генетические, так и экологические компоненты, что свидетельствует о целесообразности ее профилактики и лечения. Своевременная остановка прогрессирования близорукости значительно повышает качество жизни и положительно влияет на состояние здоровья глаз [3]. Однако для принятия управленческих решений необходимо иметь достоверные данные распространенности миопии.

На современном этапе миопия остается одной из самых актуальных проблем офтальмологии. Порядка 1,6 млрд человек в мире имеют патологию рефракции, чаще всего именно миопию, и количество пациентов с диагностированной близорукостью во всех странах мира ежегодно неуклонно возрастает. По прогнозу в период с 2020 по 2050 г. численность пациентов с миопией достигнет 2,5–4,8 млрд человек [4]. Таким образом, к 2050 г. почти у половины населения мира предположительно будет миопическая рефракция, что позволяет говорить об эпидемии миопии. Подобная ситуация уже наблюдается в таких странах, как Китай и Южная Корея, где от миопии страдают 85–95% молодого населения, и в 20% случаев это миопия высокой степени (более 6 дптр) [5]. В связи со всем вышеизложенным ВОЗ определила приоритетной задачу по исправлению и устранению аномалий рефракции с целью предотвращения инвалидизации вследствие слепоты, обусловленной прогрессированием миопии.

В Российской Федерации зафиксированная инвалидность на почве заболеваний органа зрения и его придаточного аппарата в структуре общей детской инвалидности составляет приблизительно 1%. По всем регионам страны общая детская инвалидность чаще наблюдается в возрастной группе от 10 до 14 лет: 34,9% — в Приволжском федеральном округе, 40% — в Южном федеральном округе. В общей сложности по России этот показатель составляет 36,4%, количество детей мужского пола в данной группе является преобладающим [6, 7]. Распространение патологии органа зрения затрудняет адаптацию детей ко всем сферам социальной жизни, например к таким как учеба и выбор будущей профессии [2]. В группе инвалидности вследствие офтальмопатологии близорукость занимает третье место (18%), а в группе детской инвалидности — второе. Миопия находится на третьем месте среди причин, вызывающих слепоту. Более трети инвалидов вследствие миопии являются инвалидами III группы (36%), более половины (54,1%) — инвалидами II группы, а около 10% (9,9%) — инвалидами I группы [8].

Как уже упоминалось выше, близорукость представляет собой значительный фактор риска развития ряда других офтальмологических патологий, таких как катаракта, глаукома, отслойка сетчатки и миопическая макулопатия. Установлено, что у молодых пациентов с высокой миопией с большей

долей вероятности в более позднем возрасте развиваются указанные осложнения. Ежегодная заболеваемость отслойкой сетчатки составляет 0,015% у пациентов с миопией менее 4,74 дптр, тогда как при миопии более 5 дптр она увеличивается до 0,07% и до 3,2% с миопией более 6 дптр. Пациенты с миопией также имеют большой риск развития неоваскуляризации хориоидеи в макулярной области [9].

Многочисленные исследования показали, что такие факторы, как зрительная работа и чтение, играют важную роль в развитии миопии. Кроме того, существует ряд эпидемиологических анализов, которые демонстрируют, что миопия чаще встречается в городских районах, среди профессионалов с высоким уровнем образования, пользователей компьютеров, студентов университетов [10]. Отмечают также, что развитие и прогрессирование миопии связаны с такими факторами, как возраст и этническая принадлежность [11]. Выявленная связь между зрительной работой и миопией была дополнена данными о том, что работа и чтение связаны с «запаздыванием» аккомодации, т. е. недостаточно сильной ее реакцией на близкие объекты, из-за чего плоскость наилучшего фокуса перемещается за сетчатку (гиперметропический дефокус). Это наблюдение привело к теории, что оптическое «размытие» (дефокус), связанное с задержкой аккомодации, может индуцировать сигнал, вызывающий чрезмерный рост глаза и миопию. Эта теория подтверждается многочисленными данными, полученными в исследованиях на животных [10].

T. Wiesel и E. Raviola одними из первых индуцировали экспериментальную миопию в модели на животных. Они разместили полупрозрачный экран перед глазами обезьяны, из-за чего у нее появилась высокая близорукость [12, 13]. Таким образом, стимуляция сетчатки размытым изображением приводит к изменению сигналов роста в глазу. Многочисленные исследования, проведенные на животных с использованием как положительных, так и отрицательных линз, показали, что глаз изменяет свою осевую длину (AL) [14]. Это изменение обратимо, длина оси возвращается к исходной, когда соответствующие зрительные стимулы удаляются [15]. Изменение AL происходило, даже если зрительный нерв был перерезан [16]. Тот факт, что в ответ на нечеткое изображение в глазу возникает реакция, связанная с изменением AL, даже при разрыве зрительного нерва, демонстрирует наличие сигнального каскада, регулирующего развитие рефракции глаза, находящегося в пределах самого глаза и не требующего обратной связи с мозгом. Сообщается, что в сетчатке формируются сигналы, вызывающие ремоделирование склеры, что приводит к изменению формы глаза с целью фокусировки изображения на сетчатке, то есть к эметропизации [17].

Кроме того, известно, что информация о расфокусировке суммируется по всей поверхности сетчатки и интегрированный сигнал регулирует рост глаза [18, 19]. По мнению многих клиницистов и исследователей, данные исследования на животных имеют прямое отношение к развитию осевого удлинения глаза или миопии у человека, что обосновывает необходимость учета этих моделей при разработке подходов к лечению [20].

Как было отмечено выше, предполагается, что экологические и генетические факторы способствуют развитию ано-

мальной рефракции [21]. Среди факторов окружающей среды, имеющих наибольшее значение для профилактики возникновения миопии, выделяют время, проведенное на открытом воздухе [22]. Считают также, что малое время пребывания на открытом воздухе способствует прогрессированию миопии, и наоборот, продолжительное пребывание в условиях дневного света вне помещения тормозит удлинение оси глаза и развитие миопии [23, 24]. Сообщается о сезонных вариациях роста AL и прогрессирования миопии: увеличение светового дня коррелирует с замедлением роста глаз и уменьшением прогрессирования миопии [25]. Эти данные часто используются в качестве аргумента в поддержку защитного эффекта пребывания на открытом воздухе. Такое объяснение требует дальнейшего изучения и фактических данных об аномалиях рефракции в разных частях мира, в частности в странах с высокоэффективными системами образования и разными уровнями сезонных изменений продолжительности светового дня.

В Восточной Азии в последние десятилетия наблюдался чрезмерный рост миопии: более 80% подрастающего поколения вовлечены в этот процесс. Если считать, что экологическим фактором, имеющим наибольшее значение для предотвращения миопии, является действие дневного света, то распространенность миопии будет выше у подростков, живущих в странах с высокими широтами, где длина светового дня в осенне-зимний период короче. Проведено исследование распространенности аномалий рефракции в репрезентативной выборке жителей Норвегии в возрасте 16–19 лет ($n = 393$, 41,2% мужчин) в одном из регионов Норвегии (60° северной широты). На этой широте осень-зима на 50 дней длиннее, чем лето. С помощью циклоплегической авторефрактометрии и биометрии глаза установлена общая распространенность миопии (сферический эквивалент рефракции (SER) $\leq -0,50$ D), которая составляла 13%, что значительно ниже, чем у жителей Восточной Азии. Гиперметропия (SER $\geq +0,50$ D), астигматизм ($\geq 1,00$ DC) и анизометропия ($\geq 1,00$ D) обнаружены у 57, 9 и 4% соответственно. Необходимо выяснить, почему дневной свет во время относительно короткого лета оказывает более значительное влияние, чем продолжительная осень-зима [26].

Исследование рефракции у детей разных национальностей от 6 до 14 лет выявило, что время на свежем воздухе и занятия спортом были на 1–2 ч короче у детей с развившейся миопией, чем у детей со стабильной эметропией ($p < 0,01$) [24]. Аналогичным образом популяционное исследование 3241 человека установило более низкий риск развития миопии у британских детей в возрасте от 7 до 15 лет [27], проводивших больше времени на открытом воздухе, чем те, кто меньше был на открытом воздухе. Хотя физическая активность имела независимую связь с возникновением близорукости, время на открытом воздухе позволяло точнее прогнозировать развитие миопии, чем физическая активность [28].

Своевременное выявление признаков начинающейся миопии способствует повышению эффективности профилактики ее прогрессирования [29]. По данным литературы, предвестниками развития миопии являются циклоплегический сферэквивалент осевой рефракции менее $+0,75$ D у детей до 6 лет, осевая длина более 23,5 мм при рефракции глаза $\leq +1,0$ D [17], наследственный фактор, когда оба родителя близоруки или близорукость высокой степени у одного из родителей, соотношение длины глаза и радиуса роговицы (AL/CR) более 3, соотношение аккомодативной конвергенции и аккомодации (AK/A) более 4 Δ/D, псевдомиопия, гетерофории более 4 Δ, сила внеосевой рефракции носовой

половины глаза в 20–30° выше височной на обоих глазах более чем на 0,5 D, образ жизни у детей, гиподинамия при высокой зрительной нагрузке, чтение на близком расстоянии [30].

Среди большого числа офтальмологов бытует мнение, что во многих случаях миопией страдают дети и подростки, имеющие в анамнезе хронический тонзиллит, ревматизм, туберкулез, рахит, кариес, холецистит, болезни органов дыхания, опорно-двигательного аппарата и т. д. В подавляющем большинстве случаев близорукость сопровождается заболеваниями опорно-двигательного аппарата, меньшая доля приходится на болезни органов дыхания и пищеварения, ожирение. У 25% пациентов отмечались вертеброневрологические изменения с миофасциальным синдромом, которые вызывали образование патологических импульсов в центральной нервной системе с последующей иррадиацией в ядра глазодвигательного центра. Это воздействие вызывало изменения тонуса глазодвигательных волокон [31]. Кроме того, были диагностированы дисфункции желудочно-кишечного тракта, такие как гастрит (15%), дисбактериоз (17%) и дискинезия желчевыводящих путей по гипотоническому типу (32%).

Большую роль в развитии миопии играют также ишемические и гемодинамические сдвиги, в частности гемодинамическая и тканевая формы гипоксии. При гемодинамической форме происходит снижение скорости кровотока, а при тканевой уменьшается расстояние эффективной диффузии кислорода в тканях. Все это влечет за собой значительный дефицит кровоснабжения внутренних оболочек глаза в сравнении с нормой. В зависимости от этапа прогрессирования миопии гемодинамические дисфункции проявляются по-разному: в снижении пульсового и минутного объема крови в интраокулярных сосудах, падении скорости кровотока и морфологических изменениях в сосудах хориоидеи и сетчатки [32].

Большое число исследователей обращали внимание на недостаточную освещенность как значимый фактор развития миопии. К настоящему моменту получены свидетельства о том, что современное искусственное освещение нарушает условия мелансинового эффекта удержания зрачка при его сужении [33, 34]. В этих условиях ресничная мышца вынуждена брать на себя дополнительную нагрузку для соблюдения нормального соотношения притока и оттока водянистой влаги и поддержания качества зрения на должном уровне. Учитывая повсеместную распространенность современного искусственного освещения и особенности его функционирования, можно считать, что его действие на самом деле повышает риск развития офтальмологических заболеваний, в том числе и миопии, в зависимости от длительности нагрузки на зрительный аппарат [35].

Упомянутая выше интенсивная зрительная нагрузка в режиме зрения вблизи, очевидно, является ведущей причиной возникновения и прогрессирования приобретенной миопии. Однако при этом не до конца ясен механизм рефрактогенеза. По всей вероятности, процесс миопизации представляет собой своеобразную адаптацию зрительного аппарата к повышенному напряжению при длительной работе на близком расстоянии. Помимо этого, существует возможность механического растяжения оболочек глазного яблока вследствие увеличения внутриглазного давления в результате аккомодационно-конвергентных нагрузок. Современные теории рефрактогенеза основываются на положении о гиперметропическом дефокусе. Слабость аккомодации (отставание аккомодационного ответа) вкупе с повышенной зрительной нагрузкой являются источником этого дефокуса [36].

Неоспоримо влияние генетического фактора на процесс рефрактогенеза. В этом вопросе некоторые исследователи исходят из представлений о пороге предрасположенности. Согласно данной гипотезе, каждый отдельный человек индивидуально предрасположен к близорукости, а степень этой предрасположенности определяется генетикой и действием факторов окружающей среды [28]. Например, когда у членов одной семьи диагностируется миопия, ослаблена относительная аккомодация, в анамнезе присутствуют различные хронические заболевания, а зрение одного глаза значительно снижено, можно с уверенностью утверждать, что все перечисленные факторы с высокой вероятностью могут спровоцировать возникновение миопии. Приобретенная миопия склонна к прогрессированию, причем самый сильный скачок проявляется в первые 4 года после начала болезни. Скорость прогрессирования находится в прямой зависимости от возраста, в котором миопия возникла: чем раньше, тем быстрее она развивается. Самый неблагоприятный прогноз у детей с приобретенной до 10 лет миопией [30].

Все изложенное выше нашло отражение в трехфакторной теории происхождения близорукости Э.С. Аветисова [37]. Согласно этой теории, механизм развития миопии зависит от трех основных составляющих: интенсивной зрительной нагрузки, с которой не способна справиться ослабленная аккомодация, генетической предрасположенности и ослабления устойчивости склеры ввиду ее растяжения, вызванного нормальным внутриглазным давлением. В части случаев возникает относительно благоприятная форма миопии в виде оптического недостатка, в других случаях миопия становится тяжелой патологией со склонностью к серьезным осложнениям.

Действие большого числа неблагоприятных факторов, провоцирующих развитие миопии, происходит опосредованно через аппарат аккомодации. Нарушения общего характера могут повреждать цилиарную мышцу и являться причиной слабости аккомодационного аппарата, к которым, в частности, относится патология фосфорно-кальциевого обмена, инфекционные и аллергические заболевания, натально обусловленная вертебробазилярная недостаточность и другие заболевания [37].

Согласно исследованиям О.Г. Левченко [38], более чем в 70% случаев возникновению и прогрессированию миопии сопутствует выраженное нарушение аккомодации, увеличение уровня аберраций высшего порядка и псевдоаккомодации [39]. Ослабленная аккомодация активирует механизм усиления рефракции и оказывает влияние на рост глаза. Удлинение переднезадней оси глаза ведет к переносу фокусной точки на конечное расстояние и, следовательно, к отсутствию необходимости в аккомодации при работе вблизи [38].

Ослабление аппарата аккомодации может приводить к возникновению спазма аккомодации, который часто предшествует проявлению истинной близорукости [39].

Э.С. Аветисов [37] считал, что связь анатомических и функциональных сдвигов можно представить в виде следующей последовательности патологических изменений: нарушение местного кровообращения приводит к ишемии цилиарной мышцы, которая приводит к снижению ее работоспособности и устойчивости аккомодации к длительным нагрузкам. Затем происходит компенсаторное удлинение оси глаза, которое провоцирует сдвиг рефракции в сторону близорукости. Происходит срабатывание механизма, вызывающего эмметропизацию. Хрусталик при этом становится более тонким и плоским, так что глаз какое-то время защищен от миопии, но ненадолго. Когда действие этого

механизма заканчивается, увеличение оси глаза превышает уплощение хрусталика, что ведет к развитию истинной близорукости.

Согласно современной теории ретинального дефокуса как механизма регуляции роста глаза [40], дефокусировка изображения, несоответствие оптического фокуса с плоскостью сетчатки влияют на биологические процессы в склеральном матриксе, изменяя синтез протеогликанов, что индуцирует рост глаза [41].

К настоящему времени нет однозначной точки зрения по поводу механизма стабилизирующего воздействия миопического периферического дефокуса на прогрессирование близорукости. Одно из доступных объяснений связано с участием дофаминергической нейромедиаторной системы, реализующимся через амакриновые клетки внутреннего плексиформного слоя сетчатки. Запускающим сигналом для этой системы служит именно формирование периферического дефокуса [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многочисленные исследования этиологии прогрессирующей близорукости выявляют наличие многих факторов, оказывающих влияние на патогенез этой болезни. Необходимо продолжить изучение распространенности миопии и факторов риска ее развития, особенно в нашей стране, для принятия грамотных управленческих решений и разработки новых подходов к ее профилактике и лечению.

Литература/References

1. Naidoo K.S., Fricke T.R., Frick K.D., et al. Potential lost productivity resulting from the global burden of myopia: systematic review, meta-analysis, and modeling. *Ophthalmology*. 2018; 126 (3): 338–46. doi: 10.1016/j.opthta.2018.10.029
2. Ikuno Y. Overview of the complications of high myopia. *Retina*. 2017; 37 (12): 2347–51. doi: 10.1097/iae.0000000000001489
3. 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; 18 (2): 70–6. [Tarutta E.P., Iomdina E.N., Tarasova N.A., Markosjan G.A., Maksimova M.V. Complex approach to the prevention and treatment of progressive myopia in school children. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2018; 18 (2): 70–6 (in Russian)]. doi: 10.21689/2311-7729-2018-18-2-70-76
4. Holden B.A., Fricke T.R., Wilson D.A., et al. Global Prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016; 123 (5): 1036–42. doi: 10.1016/j.opthta.2016.01.006
5. Ding B.Y., Shih Y.F., Lin L.L.K., Hsiao C.K., Wang I.J. Myopia among schoolchildren in East Asia and Singapore. *Survey of Ophthalmology*. 2017; 62 (5): 677–97. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.03.006
6. Деннер В.А., Федюнина П.С., Давлетишина О.В., Набатчикова М.В. Научный обзор вопроса детской инвалидности как медико-социальной проблемы. Молодой ученый. 2016; 20 (124): 71–5. [Denner V.A., Fedjunina P.S., Davletshina O.V., Nabatchikova M.V. Scientific review of the issue of child disability as a medical and social problem. *Molodoy uchenyj*. 2016; 20 (124): 71–5 (in Russian)].
7. Проскурина О.В., Маркова Е.Ю., Бржеский В.В. и др. Распространенность миопии у школьников некоторых регионов России. *Офтальмология*. 2018; 15 (3): 348–53. [Proskurina O.V., Markova E.Ju., Brzheskij V.V., et al. The prevalence of myopia in schoolchildren in some regions of Russia. *Oftal'mologiya*. 2018; 15 (3): 348–53 (in Russian)]. doi: 10.18008/1816-5095-2018-3-348-353
8. Хватова А.В., Арестова Н.Н., Кравцов К.Г. Современные тенденции изменения нозологической структуры слепоты и слабовидения у детей-инвалидов по зрению с детства. Российская педиатрическая офтальмология. 2008; 1: 13–5. [Khvatova A.V., Arestova N.N., Kravtsov K.G. Modern tendencies of nosologic structure change of blindness and low vision in children visually disabled from childhood. *Rossiyskaja pediatricheskaja oftal'mologiya*. 2008; 1: 13–5 (in Russian)].
9. Li J., Gao B., Xiao X., et al. Exome sequencing identified null mutations in LOXL3 associated with early-onset high myopia. *Molecular Vision*. 2016; 22: 161–67. PMID: 26957899

10. Cooper J., Tkachenko A.V. Review of current concepts of the etiology and treatment of myopia. *Eye Contact Lens: Science Clinical Practice*. 2018; 44 (4): 231–47. doi: 10.1097/icl.0000000000000499
11. Li J., Zhang Q. Insight into the molecular genetics of myopia. *Molecular Vision*. 2017; 23: 1048–80. PMID: 29386878
12. Wiesel TN., Raviola E. Myopia and eye enlargement after neonatal lid fusion in monkeys. *Nature*. 1977; 266 (5597): 66–8. doi: 10.1038/266066a0
13. Raviola E., Wiesel T.N. Effect of dark-rearing on experimental myopia in monkeys. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1978; 17 (6): 485–8.
14. Tideman J.W.L., Polling J.R., Jaddoe V.W., Vingerling J.R., Klaver C.C. Environmental risk factors can reduce axial length elongation and myopia incidence in 6- to 9-year-old children. *Ophthalmology*. 2018; 126 (1): 127–36. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.06.029
15. Zhou X., Lu F., Xie R., et al. Recovery from axial myopia induced by a monocularly deprived facemask in adolescent (7-week-old) guinea pigs. *Vision Research*. 2007; 47 (8): 1103–11. doi: 10.1016/j.visres.2007.01.002
16. Troilo D., Wallman J. The regulation of eye growth and refractive state: An experimental study of emmetropization. *Vision Research*. 1991; 31 (7–8): 1237–50. doi: 10.1016/0042-6989(91)90048-a
17. Rada J.A., Shelton S., Norton T.T. The sclera and myopia. *Experimental Eye Research*. 2006; 82 (2): 185–200. doi: 10.1016/j.exer.2005.08.009
18. Smith E.L. Prentice award lecture 2010: A case for peripheral optical treatment strategies for myopia. *Optom. Vis. Sci*. 2011; 88 (9): 1029–44. doi: 10.1097/oxp.0b013e3182279cfa
19. Wildsoet C., Pettigrew J. Experimental myopia and anomalous eye growth patterns unaffected by optic nerve section in chickens: Evidence for local control of eye growth. *Clinic. Vis. Sci*. 1988; 3 (2): 99–107.
20. Cooper J., Schulman E., Jamal N. Current status on the development and treatment of myopia. *Optometry*. 2012; 83 (5): 179–99.
21. Tideman J.W.L., Polling J.R., Hofman A., et al. Environmental factors explain socioeconomic prevalence differences in myopia in 6-year-old children. *Br. J. Ophthalmol*. 2017; 102 (2): 243–47. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-310292
22. Lundberg K., Thykjaer A.S., Hansen R.S., et al. Physical activity and myopia in Danish children – The CHAMPS Eye Study. *Acta Ophthalmol*. 2017; 96 (2): 134–41. doi: 10.1111/aos.13513
23. Shah R.L., Huang Y., Guggenheim J.A., Williams C. Time outdoors at specific ages during early childhood and the risk of incident myopia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2017; 58 (2): 1158–66. doi: 10.1167/jovs.16-20894
24. Jin J.X., Hua W.J., Jang X., et al. Effect of outdoor activity on myopia onset and progression in school-aged children in Northeast China: the Sujiatun eye care study. *BMC Ophthalmol*. 2015; 15: 73. doi: 10.1186/s12886-015-0052-9
25. Wu P.C., Chen C.T., Lin K.K., et al. Myopia prevention and outdoor light intensity in a school-based cluster randomized trial. *Ophthalmology*. 2018; 125 (8): 1239–50. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.12.011
26. Hagen L.A., Gjelle J.V.B., Arnegard S., et al. Prevalence and Possible Factors of Myopia in Norwegian Adolescents. *Sci Rep* 2018; 8: 13479. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31790-y>
27. Ramamurthy D., Lin Chua S.Y., Saw S.M. A review of environmental risk factors for myopia during early life, childhood and adolescence. *Clin. Exp. Optom*. 2015 Nov; 98 (6): 497–506. doi: 10.1111/cxo.12346
28. Jiang Y., Tian B. Understanding modifiable risk factors for the development of myopia. *Ophthalmology*. 2018; 126 (2): 221–2. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.09.001
29. Тарутта Е.П., Проскурина О.В., Тарасова Н.А., Ибатулин Р.А., Ковычев А.С. Предикторы миопии как отправная точка для начала активных мер по предупреждению ее развития. *Российский офтальмологический журнал*. 2018; 11 (3): 107–12. [Tarutta E.P., Proskurina O.V., Tarasova N.A., Ibatulin R.A., Kovychev A.S. Myopia predictors as a starting point for active prevention of myopia development. *Russian ophthalmological journal*. 2018; 11 (3): 107–12 (in Russian)]. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-3-107-112
30. Hsu C.C., Huang N., Lin P.Y. Risk factors for myopia progression in second-grade primary school children in Taipei: a population-based cohort study. *Br. J. Ophthalmol*. 2017; 101 (12): 1611–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309299
31. Дубко Д.А., Егоров В.В., Смолякова Г.П. Нейровегетативные механизмы прогрессирующей миопии у детей школьного возраста. *Российская детская офтальмология*. 2017; 2: 33–40. [Dubko D.A., Egorov V.V., Smoliakov G.P. Neurovegetative mechanisms of progressive myopia in schoolchildren. *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya*. 2017; 2: 33–40 (in Russian)].
32. Матвеев А.В., Гусева М.Р., Маркова Е.Ю., Ульшина Л.В., Кузнецова Ю.Д. Коррекция оксидативного стресса и гемодинамических нарушений при миопии. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2012; 1: 22–5. [Matveev A.V., Guseva M.R., Markova E.Yu., Ul'shina L.V., Kuznetsova Yu.D. Correction of oxidative stress and hemodynamic changes in myopia. *Rossiyskaja pediatricheskaja oftal'mologiya*. 2012; 1: 22–5 (in Russian)].
33. Jiang X., Kurihara T., Torii H., Tsubota K. Progress and control of myopia by light environments. *Eye Contact Lens*. 2018; 44 (5): 273–8. doi: 10.1097/icl.0000000000000548
34. Rucker F., Henriksen M., Yanase T., Taylor C. The role of temporal contrast and blue light in emmetropization. *Vis. Res*. 2018; 151: 78–87. doi: 10.1016/j.visres.2017.07.003
35. Капцов В.А., Дейнего В.Н. Риски развития возрастной макулярной дегенерации и светодиодное освещение. *Анализ риска здоровью*. 2017; 4: 129–46. [Kaptsov V.A., Dejnego V.N. Risks of age-related macular degeneration and led lighting. *Health Risk Analysis*. 2017; 4: 129–46 (in Russian)]. doi: 10.21668/health.risk/2017.4.14
36. Ku P.W., Steptoe A., Lai Y.J. The associations between near visual activity and incident myopia in children. *Ophthalmology*. 2019; 126 (2): 214–20. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.05.010
37. Аветисов Э.С. Близорукость. Москва: Медицина; 1999. [Avetisov E.S. Myopia. Moscow: Meditsina; 1999 (in Russian)].
38. Левченко О.Г., Друкман А.Б. Связь анатомо-оптических и функциональных показателей глаз в процессе развития миопии. *Вестник офтальмологии*. 1982; 5: 36–9. [Levchenko O.G., Drukman A.B. Relationship between anatomical-optical and functional parameters of the eyes during the development of myopia. *Vestnik oftal'mologii*. 1982; 5: 36–9 (in Russian)].
39. Нероев В.В., Тарутта Е.П., Арутюнян С.Г., Ханджян А.Т., Ходжабекян Н.В. Аберрации волнового фронта и аккомодация при миопии. *Вестник офтальмологии*. 2017; 133 (2): 5–9. [Neroev V.V., Tarutta E.P., Arutjunjan S.G., Khandzhyan A.T., Khodzhabekyan N.V. Wavefront aberrations and accommodation in myopia. *Vestnik oftal'mologii*. 2017; 133 (2): 5–9 (in Russian)]. doi: 10.17116/oftalma201713324-9
40. Hung G.K., Ciuffreda K.J. An incremental retinal-defocus theory of the development of myopia. *Comments on Theoretical Biology*. 2003; 8 (4–5): 511–80. doi: 10.1080/08948550320433
41. Walman J., Wildsoet C., Xu A. Moving the retina: choroidal modulation of refractive state. *Vision Research*. 1995; 35 (1): 37–50. doi: 10.1016/0042-6989(94)e0049-q

Вклад авторов в работу: А.Е. Апрелев — концепция обзора, утверждение статьи для публикации, С.В. Черкасов — дизайн обзора; А.А. Апрелев, П.Е. Серебрякова — сбор и анализ литературы, написание статьи; П.С. Черкасова — сбор литературы.

Authors' contribution: A.E. Aprelev — review concept, approval of the manuscript for publication, S.V. Cherkasov — review design; A.A. Aprelev, P.E. Serebryakova — literature data collection and analysis, writing of the article; P.S. Cherkasova — literature data collection.

Поступила: 30.07.2021. Переработана: 24.09.2021. Принята к печати: 25.09.2021

Originally received: 30.07.2021. Final revision: 24.09.2021. Accepted: 25.09.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Советская, д. 6, Оренбург, 460000, Россия
Александр Евгеньевич Апрелев — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой офтальмологии

Александр Александрович Апрелев — студент 6-го курса

Полина Сергеевна Черкасова — студентка 5-го курса

Полина Евгеньевна Серебрякова — студентка 4-го курса

ФГБУН «Оренбургский федеральный исследовательский центр УрО РАН», ул. Набережная, д. 29, Оренбург, 460014, Россия

Сергей Викторович Черкасов — д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, директор

Для контактов: Александр Евгеньевич Апрелев,
aprelev@mail.ru

Orenburg State Medical University, 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia

Alexander E. Aprelev — Dr. of Med. Sci., docent, head of chair of ophthalmology

Alexander A. Aprelev — 6th year student

Polina S. Cherkasova — 5th year student

Polina E. Serebryakova — 4th year student

Orenburg Federal Research Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 29, Naberezhnaya St., Orenburg, 460014, Russia

Sergei V. Cherkasov — Dr. of Med. Sci., corresponding member of the Russian Academy of Sciences, director

Contact information: Alexander E. Aprelev,
aprelev@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-150-155>



Эндофтальмит при открытой травме глаза у детей: эпидемиология, факторы риска, лечение

Е.В. Громакина¹ ✉, В.Г. Мозес², К.М. Саиджамолов³, Н.В. Тюнина², И.М. Центер²

¹ ФГБОУ ВО МЗ «Кемеровский государственный медицинский университет», ул. Ворошилова, д. 22а, Кемерово, 650056, Россия

² ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», пр. Октябрьский, д. 22, Кемерово, 650000, Россия

³ ГУ «Национальный медицинский центр Республики Таджикистан», детское отделение, ул. И. Сомони, д. 59, Душанбе, 732026, Таджикистан

Представлены обзорные данные о случаях эндофтальмита при открытой травме глаза у детей: частота, причины и результаты лечения в Великобритании, США, Китае, Индии, Вьетнаме, Саудовской Аравии, а также в других странах с иными ресурсами системы здравоохранения, укладом жизни и традициями.

Ключевые слова: открытая травма глаза; дети; эндофтальмит; эпидемиология; лечение

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Громакина Е.В., Мозес В.Г., Саиджамолов К.М., Тюнина Н.В., Центер И.М. Эндофтальмит при открытой травме глаза у детей: эпидемиология, факторы риска, лечение. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 150-5. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-150-155>

Endophthalmitis in children with open eye injury: epidemiology, risk factors, treatment

Elena V. Gromakina¹ ✉, Vadim G. Mozes², Komildgon M. Saidzhamolov³, Natalia V. Tunina², Iosif M. Tsender²

¹ Kemerovo State Medical University, 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650056, Russia

² S.V. Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, 22, Oktyabr'sky Ave., Kemerovo, 650000, Russia

³ National Medical Center, children's department, 59, I. Somoni, St., Dushanbe, 732026, Tajikistan
gromakin1959@mail.ru

The article provides an overview of endophthalmitis cases in children with open eye injury — prevalence, causes and treatment results in Great Britain, USA, China, India, Vietnam, Saudi Arabia, and other countries with different healthcare facilities, lifestyle and traditions.

Keywords: open eye injury; children; endophthalmitis; epidemiology; treatment

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

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

For citation: Gromakina E.V., Mozes V.G., Saidzhamolov K.M., Tunina N.V., Tsender I.M. Endophthalmitis in children with open eye injury: epidemiology, risk factors, treatment. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 150-5 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-150-155>

В структуре осложнений открытой травмы глаза (ОТГ) у детей ведущее место занимает экзогенный травматический эндофтальмит (ТЭ). Частота ТЭ у детей находится в диапазоне 14,4–30,0%, и, по некоторым данным, ТЭ у детей встречается чаще, чем у взрослых [1–4]. Этот феномен обусловлен тем, что дети в силу возраста не могут хорошо распознавать и объяснить симптомы травмы, что приводит к позднему обращению за медицинской помощью [5]. Высокий процент ТЭ у детей связывают также с тем, что это осложнение встречается чаще в развивающихся и бедных странах, где ниже доступность и качество оказания медицинской помощи [6].

В отношении прогноза ТЭ у детей нет единого мнения, и это во многом обусловлено отсутствием крупных исследований в этой области. Небольшие рандомизированные клинические исследования (РКИ) с малой выборкой в целом дают хороший прогноз при ТЭ, однако эти исследования не учитывают все факторы, оказывающие влияния на течение заболевания. В то же время один из наиболее крупных систематических обзоров, проведенных в Китае (25 РКИ, 820 пациентов), показал, что, несмотря на увеличение частоты использования антибиотиков и уменьшение времени обращения за медицинской помощью, ТЭ у детей ассоциирован с плохим прогнозом. Только в 31,7% случаев дети с ТЭ имели остроту зрения 20/200 или восстанавливали ее до исходного уровня [6].

Риск развития и течение ТЭ связывают с несколькими ключевыми факторами: наличием инородного тела (локализацией, размером и скоростью, с которым оно двигалось при поражении глаза), областью глаза, где локализуются основные повреждения, контаминирующей микрофлорой и временем оказания медицинской помощи.

Инородное тело является фактором неблагоприятного исхода ТЭ, однако наиболее значимыми для прогноза считаются его состав, размер и время удаления, причем эти переменные актуальны и для взрослых, и для детей. Опубликованный в 2021 г. 10-летний анализ течения и исходов ОТГ у 591 взрослого пациента демонстрирует, что ТЭ чаще развивается при инородном теле органа зрения (ИТОЗ) (55,1% против 27,3%) и при ранении предметами, движущимися с большой скоростью (55,9% против 32,6%) [7]. Определено, что факторами риска неблагоприятного течения ТЭ являются локализация раны в переднем отрезке глазного яблока (OR = 2; 95% CI: 1,1–3,7; $p = 0,02$), наличие инородного тела (OR = 1,9; 95% CI: 1,2–3,0; $p = 0,005$) и позднее обращение за медицинской помощью (более 24 ч) (OR = 3,9; 95% CI: 2,3–6,4; $p < 0,001$). В целом считается, что у детей худшие исходы ассоциированы с металлическими инородными телами большого размера и неправильной формы [4, 5]. В бедных странах с ограниченными ресурсами здравоохранения быстрое удаление инородного тела при ОТГ не всегда возможно, поэтому в данной ситуации большое прогностическое значение для развития ТЭ имеет состав инородного тела. Инертное или металлическое инородное тело можно удалить после стихания воспаления и когда специализированная медицинская помощь будет доступна, однако органические инородные тела ассоциированы с высоким риском ТЭ и должны быть удалены как можно скорее [8].

Вероятнее всего, микрофлора является ключевым фактором риска развития ТЭ. Это предположение основывается на следующих данных: микрофлора при ТЭ, обусловленном травмой, обладает у детей уникальным спектром, который в основном зависит от контаминации микроорганизмами, находящимися на предмете, которым наносится травма, тогда как ТЭ, обусловленный внутриглазным хирургическим вмешательством, в основном зависит от микрофлоры конъюнктив

вы [9, 10]. В то же время данные культурального исследования травмированных детей демонстрируют гетерогенные и динамически меняющиеся результаты, зависящие от региона проживания, и поэтому нуждаются в уточнении. Еще одним важным направлением научного поиска может быть изучение чувствительности выделяемой микрофлоры к антибиотикам, так как это имеет ключевое значение для эмпирического лечения антибиотиками. В то же время даже не все развитые страны обладают актуальными данными (например, Великобритания), что приводит к тому, что в них отсутствуют клинические протоколы оказания помощи детям с ТЭ [11].

У взрослых пациентов самым частым микроорганизмом, который выявляется при ТЭ, является *Staphylococcus epidermidis*, который всегда присутствует на коже и легко контаминирует поврежденный глаз [12, 13]. В то же время видовой состав микрофлоры у детей с ТЭ отличается от взрослых и меняется в зависимости от возраста пациентов, что открывает новые пути научного поиска для улучшения исходов лечения данного осложнения [14]. В ретроспективном 5-летнем анализе случаев ТЭ у детей младше 6 лет самым распространенным микроорганизмом при травме был *Streptococcus pneumoniae* (47,6%), однако у детей в возрасте 0–3 лет чаще (58,3%) выявлялись стрептококки группы *Viridans*, а у детей в возрасте 4–6 лет — *S. pneumoniae* (66,7%). Чувствительность стрептококка к цефуроксиму, левофлоксацину и офлоксацину составляла 100, 95,0 и 90,5% соответственно [15]. ТЭ, обусловленный *Enterococcus faecalis*, встречается редко и при своевременном оказании медицинской помощи протекает благоприятно [16]. В индийском исследовании (41 пациент) частота контаминации при ТЭ составила 61%, чаще всего при культуральном исследовании выделялся *Staphylococcus aureus*, а наилучшие анатомические и функциональные исходы выявлялись у пациентов с грамположительной флорой [17].

По данным ретроспективного анализа детей с ТЭ, проведенного в Великобритании (38 больных), наиболее частым изолятом при внутриглазных хирургических вмешательствах были грибы рода *Candida* и грамположительные бактерии (*Bacillus muralis*, *Propionibacterium acnes*, *Coagulase negative Staphylococcus*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* not B (vitreous) *Diphtheroids*), однако встречались и грамотрицательные бактерии [11].

Спектр микрофлоры при ТЭ динамически меняется, поэтому нуждается в постоянном мониторинге. Это наглядно демонстрируют результаты проведенного в Китае 9-летнего анализа детей с ТЭ с достаточно большой по отношению к другим исследованиям выборкой больных (127 пациентов): грамположительные бактерии выявлены у 61,1% (48,1% — грамположительные кокки и 13,0% — грамположительные палочки), грамотрицательные бактерии — у 38,9%. При анализе динамики микробиологического профиля за 9-летний период установлено, что доля грамположительной бактериальной инфекции увеличилась: доля грамположительных кокков выросла с 43,4 до 53,5%, грамположительных палочек — с 9,2 до 17,9%. В свою очередь доля грамотрицательной инфекции снизилась с 26,3 до 17,9%, а доля грибковых инфекций снизилась с 21,1 до 10,7% [18].

В нескольких исследованиях была предпринята попытка прогнозирования неблагоприятного исхода ТЭ, основанная на оценке микробного пейзажа. По данным японского многоцентрового когортного исследования J-CREST (314 пациентов), среди всего спектра выделенной микрофлоры при ТЭ *Enterococcus*, *Streptococcus pneumoniae* и *Genus Streptococcus* обладают самой высокой вирулентностью и ассоциировались с худшими исходами для взрослых пациентов и детей. Еще одним неблагоприятным фактором считается микст-

инфекция: отсутствие полимикробной инфекции улучшало прогноз ТЭ (OR = 18,03; 95% CI: 0,9–344,4; $p = 0,05$) [19–21].

Отслойка сетчатки глаза при ТЭ у детей является независимым фактором риска снижения остроты зрения [22]. Существует мнение, основанное на серии исследований, что чем моложе ребенок, тем хуже исходы ТЭ: пациенты младше 10 лет с данной патологией часто демонстрируют худшую остроту зрения, возможно, из-за амблиопии [23, 24].

Исследования последних лет четко связывают вероятность неблагоприятного исхода с поздним оказанием медицинской помощи [1, 6]. В то же время оптимальное время оказания помощи сегодня точно не установлено, и все рекомендации основываются на консенсусном мнении оказывать помощь пациентам как можно скорее [25].

Позднее время оказания медицинской помощи наиболее актуально для бедных стран с ограниченными ресурсами и малообразованным населением [26]. Для примера: во Франции 59,19% детей с травмой глаза получили квалифицированную помощь в течение первых 6 ч с момента травмы [27].

В опубликованном вьетнамском исследовании (30 пациентов) риск возникновения и осложненного течения ТЭ был связан с проживанием в сельской местности: ограниченность родителей, не понимающих важность быстрой медицинской помощи, и ее недоступность обуславливали высокую долю детей (76,7% случаев), которым помощь была оказана спустя 24 ч от момента травмы [4]. В китайском исследовании (131 пациент) травма глаза и позднее обращение за медицинской помощью чаще регистрировались у детей, оставленных без присмотра, а ТЭ реже развивался у пациентов, получавших медицинскую помощь в течение 24 ч после травмы (14,6% < 24 ч против 32,7% > 24 ч) [28]. Схожие данные получены в индийском эпидемиологическом исследовании (220 детей, средний возраст — 8,7 года): оказание специализированной помощи в первые 24 ч после травмы сопровождалось лучшими шансами на восстановление зрения и снижение частоты ТЭ. Кроме этого, в исследовании выявлены другие факторы, увеличивающие риск неблагоприятных исходов: размер раны роговицы — при длине раны ≤ 5 мм у 42,04% больных восстанавливалось исходное зрение, увеличение длины раны коррелировало с худшими исходами; пациенты с травмой I зоны (роговица), расположенной на периферии зрительной оси, имели лучший визуальный результат, чем пациенты с ранами в оптической зоне; развитие у пациентов с травмой I зоны гипемии значительно ухудшало исход травмы и сопровождалось восстановлением исходного зрения лишь у 22,03% пациентов; травма III зоны (склеры), отслойка сетчатки, задержка инородного тела, кровоизлияние в хориоидею и выпадение стекловидного тела сопровождалось наихудшими визуальными исходами [22].

В некоторых исследованиях было показано, что у взрослых пациентов отсрочка удаления инородного тела при ОТГ, которая достигала в ряде случаев 36 ч, не приводила к развитию ТЭ и не ухудшала исходы в отношении остроты зрения [3]. Однако эти данные следует расценивать как исключение из правил.

Несмотря на накопленный опыт, вопрос о тактике ведения детей с ТЭ остается открытым. Консервативная терапия, заключающаяся в системном и/или топическом назначении антибиотиков и глюкокортикостероидов, сталкивается с проблемой создания высокой концентрации лекарственных веществ в тканях. С другой стороны, ранняя витрэктомия при ТЭ позволяет убрать инфицированные ткани, снизить интоксикационную нагрузку и раздранить пораженный глаз, что в сочетании с консервативной терапией теорети-

чески делает данную тактику более эффективной. Однако все выводы экстраполируются из исследований, проводимых на взрослых больных, либо основываются на исследованиях низкого качества (маленькая выборка, отсутствие рандомизации и плацебо-контроля) и поэтому не дают однозначного ответа на вопрос эффективности той или иной лечебной тактики при ТЭ у детей. Еще одной проблемой является малое количество исследований, касающихся ведения детей с ТЭ в бедных и развивающихся странах, где ограниченность ресурсов здравоохранения не всегда позволяет быстро оказать специализированную помощь. Все это делает необходимым дальнейший научный поиск в данном направлении [6, 29].

Системная и топическая антибактериальная терапия является базовым методом лечения и профилактики осложнений ТЭ, однако вопрос о преимуществах того или иного способа их введения у детей остается пока открытым.

Традиционно считается, что назначение системных антибиотиков в сочетании с закрытием раны при ОТГ сопровождается низким риском развития ТЭ [30]. Патогенетическим основанием эффективности системных антибиотиков является следующий феномен: воспаление меняет свойства гематоретинального барьера, тем самым облегчая проникновение препарата в зону поражения. В то же время системные антибиотики не всегда хорошо работают: риск ТЭ ниже при травме в I зоне и выше при травме во II и III зонах [8]. Однако все исследователи сходятся во мнении, что сегодня крайне мало РКИ хорошего качества, подтверждающих или опровергающих эффективность системных антибактериальных препаратов для профилактики ТЭ при ОТГ у взрослых и детей [31, 32].

Оценка эффективности перорального и парентерального пути введения антибиотиков для профилактики ТЭ при ОТГ у детей не проводилась, однако исследована у взрослых N. Du Toit и соавт. [33] (РКИ, 300 пациентов). Пациенты с открытой травмой были разделены на две группы: одни получали внутривенно цефазолин / перорально ципрофлоксацин, другие — два пероральных антибиотика — ципрофлоксацин/цефуроксим в течение 3 дней с момента поступления. Частота ТЭ составила 2,0 и 2,7% соответственно, без статистически значимого различия ($p = 0,703$).

Патогенетическим обоснованием интравитреального введения антибиотиков при ТЭ является создание высоких концентраций в зоне повреждения. Однако масштабное когортное исследование [34] (98 пациентов) связывает большое количество интравитреальных инъекций с худшими исходами в отношении остроты зрения ($b = 0,200$, $p = 0,013$), которые, возможно, обусловлены токсичным действием антибиотика на сетчатку [35, 36]. Другими факторами плохих исходов интравитреального применения антибиотиков могут являться неверный выбор антибиотиков при наличии высоковирулентной и/или комбинированной инфекции и антибиотикорезистентных штаммов [37, 38].

Перспективным направлением научного поиска, касающегося улучшения исходов антибактериальной терапии при ТЭ, является мониторинг антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, однако количество таких исследований у детей крайне мало. Сегодня для интравитреального введения при бактериальном ТЭ используют ванкомицин, цефтазидим, амикацин, а при грибковом поражении — амфотерицин-В или вориконазол [8]. Снижение чувствительности или формирование устойчивости микрофлоры к современным антибиотикам является важной проблемой в настоящем и будущем. Мониторинг чувствительности микрофлоры в офтальмологии, проведенный в исследованиях минувшего десятилетия (Endophthalmitis

Vitrectomy Study (EVS) и Antibiotic Resistance Monitoring in Ocular microorganisms (ARMOR)), показал, что грамположительные микроорганизмы на 100% восприимчивы к ванкомицину [39]. Однако в исследованиях последних лет сообщается о случаях ТЭ, вызванных грамположительными микроорганизмами со сниженной чувствительностью к цефалоспорином и фторхинолонам. Во всех случаях ТЭ, обусловленный устойчивой к антибиотикам микрофлорой, был ассоциирован с плохими исходами [40–42]. В качестве альтернативы антибиотикам предлагается использовать интравитреальное введение местных антисептиков, однако качественных исследований, показывающих их эффективность у детей, в доступной литературе нет [43].

В литературе описаны перспективные направления микробиологической оценки микробного пейзажа при ТЭ, которые позволяют дифференцированно подходить к антибактериальной терапии. Самым многообещающим из них является метод гибридизации пептидных нуклеиновых кислот и флуоресценции *in situ* (PNA-FISH), однако его практическое применение является делом отдаленного будущего [44].

Перспективные результаты в лечении ТЭ демонстрирует методика интравитреального введения антибиотиков либо антибиотиков в сочетании с глюкокортикостероидами, однако оценка ее эффективности основывается на исследованиях низкого качества, которые проводились у взрослых пациентов [45]. Ретроспективное когортное исследование в Саудовской Аравии (353 пациента) показало снижение частоты ТЭ при профилактическом интравитреальном введении антибиотиков (ванкомицин и цефтазидим) у пациентов с микробиологически доказанными инфицированными открытыми травмами глаза [46]. В небольшом исследовании показано, что у пациентов с бактериальным ТЭ, которым по тем или иным причинам невозможно было проведение витрэктомии, интравитреальное введение дексаметазона сопровождалось снижением потребности во введении антибиотиков и лучшими исходами в отношении остроты зрения [47]. Определенный эффект, заключающийся в меньшей частоте энуклеаций, достигнут при сочетании топического введения антибиотиков (ванкомицин 1 мг / 0,1 мл; цефтазидим 2,25 мг / 0,1 мл в стекловидное тело) с системными глюкокортикоидами (дексаметазон — начальная доза 1 мг/кг в течение 24–48 ч после интравитреального введения антибиотика с последующим снижением дозы каждые 3–5 дней до 60, 40, а затем 20 мг) у пациентов с тяжелым ТЭ после хирургических вмешательств, однако результаты получены в исследовании низкого качества на небольшом количестве больных [48, 49].

Оценка эффективности витрэктомии у детей и взрослых с ТЭ ограничивается исследованиями, среди которых крайне мало РКИ [50, 51], однако общепринято, что ранняя витрэктомия при травме сопровождается лучшими исходами [52]. В небольшом ретроспективном исследовании (22 ребенка, средний возраст — 6,9 года) у детей с ТЭ оценивалась эффективность ранней витрэктомии, сочетающейся с интравитреальным введением антибиотиков и тампонадой силиконовым маслом или перфторпропаном. В целом лучшие результаты витрэктомии достигнуты у пациентов, у которых отсутствовала отслойка сетчатки и использовался перфторпропан вместо силиконового масла. Однако авторы признают, что на результат мог повлиять малый размер выборки [23].

В 6-летнем проспективном исследовании (107 пациентов, средний возраст — $7,84 \pm 2,31$ года) изучена эффективность витрэктомии *pars-plana* 23 G с силиконовой тампонадой. Локализация травмы была представлена следующим образом: зона I–II–III 14,02, 64,49 и 21,50% слу-

чаев соответственно, травма хрусталика выявлена у 49,53% детей. Отслойка сетчатки была купирована у 92,5% пациентов. Шестимесячная оценка максимально скорректированной остроты зрения (BCVA) в группах показала хорошие исходы у данной категории пациентов, однако авторами делается акцент на необходимости дальнейших исследований [53].

Библиографический поиск исследований, оценивающих эффективность сочетания витрэктомии *pars plana* (PPV) с системными противомикробными препаратами у детей с ТЭ, результатов не дал.

Литература/References

1. Tabatabaei S.A., Khameneh E.A., Soleimani M., Baramaki A. Open globe injuries in children under 7 years referred to a tertiary center in Iran from 2006 to 2016. *Eye (Lond)*. 2021; 35 (4): 1235–9. doi: 10.1038/s41433-020-1023-9
2. Fekih O., Touati M., Zgolli H.M., et al. Corps étranger intraoculaire et endophtalmie: facteurs de risque et prise en charge [Intraocular foreign body and endophthalmitis: risk factors and management]. *Pan Afr. Med. J.* 2019; 33: 258. doi: 10.11604/pamj.2019.33.258.18554
3. Banker T.P., McClellan A.J., Wilson B.D., et al. Culture-positive endophthalmitis after open globe injuries with and without retained intraocular foreign bodies. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina*. 2017; 48 (8): 632–7. doi: 10.3928/23258160-20170802-05
4. Van T.T.K., Hon D.N., Anh N.T.N., et al. Clinical and microbiological features of pediatric endophthalmitis after open globe injury in the North of Viet Nam. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2019; 7 (24): 4306–10. doi: 10.3889/oamjms.2019.380
5. Yang Y., Yang C., Zhao R., et al. Intraocular foreign body injury in children: clinical characteristics and factors associated with endophthalmitis. *Br. J. Ophthalmol.* 2020; 104 (6): 780–4. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-314913
6. Maitray A., Rishi E., Rishi P., et al. Endogenous endophthalmitis in children and adolescents: Case series and literature review. *Indian J. Ophthalmol.* 2019; 67 (6): 795–800. doi: 10.4103/ijo.IJO_710_18
7. Watanachai N., Choovuthayakorn J., Chokesuwattanaskul S., et al. Risk factors and outcomes of post-traumatic endophthalmitis: a retrospective single-center study. *J. Ophthalmic Inflamm. Infect.* 2021; 11 (1): 22. doi: 10.1186/s12348-021-00254-2
8. Relhan N., Forster R.K., Flynn H.W. Jr. Endophthalmitis: then and now. *Am. J. Ophthalmol.* 2018; 187: xx–xxvii. doi: 10.1016/j.ajo.2017.11.021
9. Mamah C.C., Anyalebechi O.C., Onwubiko S.N., et al. Conjunctival bacterial flora and their antibiotic sensitivity among patients scheduled for cataract surgery in a tertiary hospital in south-east Nigeria. *Graefes Arch. Clin. Exp.* 2021; 259 (2): 443–8. doi: 10.1007/s00417-020-04926-y
10. Bruttini C., Pallone C., Verticchio Vercellin A., et al. Pre-operative conjunctival flora in patients with local and/or systemic risk factors for post cataract surgery infection in Northern Italy. *Eur. J. Ophthalmol.* 2021; 31 (3): 1002–06. doi: 10.1177/1120672120934991
11. Parvizi S., Papadopoulos M., Panteli V., et al. Paediatric endophthalmitis: a UK retrospective study. *Eye (Lond)*. 2020; 34 (3): 553–61. doi: 10.1038/s41433-019-0546-4
12. Ong A.P., Angbue T.E., Zagora S.L., et al. Post-surgical versus post-intravitreal injection endophthalmitis: changing patterns in causative flora. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2019; 47 (1): 57–62. doi: 10.1111/ceo.13345
13. Joseph J., Sontam B., Guda S.J.M., et al. Trends in microbiological spectrum of endophthalmitis at a single tertiary care ophthalmic hospital in India: a review of 25 years. *Eye (Lond)*. 2019; 33 (7): 1090–5. doi: 10.1038/s41433-019-0380-8
14. Clavell C., Athwal L., Zarbin M.A., et al. Pediatric infectious endophthalmitis: a case series. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*. 2018; 55 (1): 69–70. doi: 10.3928/01913913-20170703-07
15. Yang Y., Sui W., Duan F., et al. Post-traumatic endophthalmitis caused by streptococcus species in preschool children: clinical features, antibiotic susceptibilities and outcomes. *Eye (Lond)*. 2021; 36 (1): 95–101. doi: 10.1038/s41433-021-01449-6
16. Rishi E., Rishi P., Bhende P., et al. Enterococcus faecalis endophthalmitis in children — A 21 year study. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2018; 26 (4): 543–9. doi: 10.1080/09273948.2017.1385816
17. Venkatesh R., Dave A.P., Gurav P., et al. Post-traumatic endophthalmitis in children. *Nepal. J. Ophthalmol.* 2019; 11 (21): 55–63. doi: 10.3126/nepjoph.v11i1.25419
18. Yang Y., Lin L., Li Y., et al. Etiology, microbiological isolates, and antibiotic susceptibilities in culture-proven pediatric endophthalmitis: a 9-year review. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2021; 259 (1): 197–204. doi: 10.1007/s00417-020-04866-7
19. Ishikawa H., Uchida K., Takesue Y., et al. Clinical characteristics and outcomes

- in 314 Japanese patients with bacterial endophthalmitis: A multicenter cohort study from J-CREST. *Pathogens*. 2021; 10 (4): 390. doi: 10.3390/pathogens10040390
20. Wu H., Ding X., Zhang M., Xu G. Pediatric posttraumatic endophthalmitis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2016; 254 (10): 1919–22. doi: 10.1007/s00417-016-3330-1
 21. Dave V.P., Pathengay A., Budhiraja I., et al. Clinical presentation, microbiologic profile and factors predicting outcomes in bacillus endophthalmitis. *Retina*. 2018; 38 (5): 1019–23. doi: 10.1097/IAE.0000000000001640
 22. Singh S., Sharma B., Kumar K., Dubey A., Ahirwar K. Epidemiology, clinical profile and factors, predicting final visual outcome of pediatric ocular trauma in a tertiary eye care center of Central India. *Indian J. Ophthalmol.* 2017; 65 (11): 1192–7. doi: 10.4103/ijo.IJO_375_17
 23. Zhou Y.L., Wang Y.X., Yao T.T., Yang Y., Wang Z.Y. Traumatic endophthalmitis and the outcome after vitrectomy in young children. *Int. J. Ophthalmol.* 2020; 13 (3): 406–11. doi: 10.18240/ijo.2020.03.06
 24. Yardley A.E., Hoskin A.K., Hanman K., et al. Paediatric ocular and adnexal injuries requiring hospitalisation in Western Australia. *Clin. Exp. Optom.* 2017; 100 (3): 227–33. doi: 10.1111/cxo.12486
 25. Bansal P., Venkatesh P., Sharma Y. Posttraumatic endophthalmitis in children: epidemiology, diagnosis, management, and prognosis. *Semin. Ophthalmol.* 2018; 33 (2): 284–92. doi: 10.1080/08820538.2016.1238095
 26. Malek I., Sayadi J., Zere N., et al. Epidemiology and prognostic factors of open globe injuries in a Tunisian pediatric population. *J. Fr. Ophtalmol.* 2020; 43 (7): 604–10. doi: 10.1016/j.jfo.2019.10.024
 27. Mayougo Kouam J., Epée E., Azria S., et al. Aspects épidémiologiques cliniques et thérapeutiques des traumatismes oculaires de l'enfant dans un service d'urgences ophtalmologiques en Île-de-France [Epidemiological, clinical and therapeutic features of pediatric ocular injuries in an eye emergency unit in Île-de-France]. *J. Fr. Ophtalmol.* 2015; 38 (8): 743–51. doi: 10.1016/j.jfo.2015.04.009
 28. Zheng L., Tan J., Liu R., et al. The impact of primary treatment on post-traumatic endophthalmitis in children with open globe injuries: A study in China. *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2019; 16 (16): 2956. doi: 10.3390/ijerph16162956
 29. Neß T. Endophthalmitis [Endophthalmitis]. *Ophthalmologe*. 2018; 115 (8): 697–706. doi: 10.1007/s00347-018-0729-6
 30. Durrani A.F., Zhao P.Y., Zhou Y., et al. Risk factors for endophthalmitis following open globe injuries: A 17-year analysis. *Clin. Ophthalmol.* 2021; 15: 2077–87. doi: 10.2147/OPTH.S307718
 31. Grzybowski A., Turczynowska M., Schwartz S.G., Relhan N., Flynn H.W. Jr. The role of systemic antimicrobials in the treatment of endophthalmitis: A review and an international perspective. *Ophthalmol. Ther.* 2020; 9 (3): 485–98. doi: 10.1007/s40123-020-00270-w
 32. Sen P., Kohli G.M., Shah C., et al. Risk factors for development of endophthalmitis after open globe injury in children: A case-control Study. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2021; 1–6. doi: 10.1080/09273948.2021.1928237
 33. Du Toit N., Mustak S., Cook C. Randomised controlled trial of prophylactic antibiotic treatment for the prevention of endophthalmitis after open globe injury at Groote Schuur Hospital. *Br. J. Ophthalmol.* 2017; 101 (7): 862–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309736
 34. Lu X., Xia H., Jin C., et al. Prognostic factors associated with visual outcome of salvageable eyes with posttraumatic endophthalmitis. *Sci. Rep.* 2019 Sep 3; 9 (1): 12678. doi: 10.1038/s41598-019-49117-w
 35. Oli A., Balakrishnan D. Hemorrhagic occlusive retinal vasculitis following prophylactic intraocular vancomycin injection. *JAMA Ophthalmol.* 2020; 138 (9): e195673. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2019.5673
 36. Miyake H., Miyazaki D., Shimizu Y., et al. Toxicities of and inflammatory responses to moxifloxacin, cefuroxime, and vancomycin on retinal vascular cells. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1): 9745. doi: 10.1038/s41598-019-46236-2
 37. Kurniawan E.D., Rocke J.R., Sandhu S.S., Allen P.J. Predictors of visual outcome and the role of early vitrectomy in streptococcal endophthalmitis. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2018; 46 (4): 424–31. doi: 10.1111/ceo.13077
 38. Marquart M.E., Benton A.H., Galloway R.C., Stempak L.M. Antibiotic susceptibility, cytotoxicity, and protease activity of viridans group streptococci causing endophthalmitis. *PLoS One*. 2018; 13 (12): e0209849. doi: 10.1371/journal.pone.0209849
 39. Haas W., Pillar C.M., Torres M., Morris T.W., Sahm 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. doi: 10.1016/j.ajo.2011.03.010
 40. Stringham J.D., Relhan N., Miller D., Flynn H.W. Jr. Trends in fluoroquinolone nonsusceptibility among coagulase-negative staphylococcus isolates causing endophthalmitis, 1995–2016. *JAMA Ophthalmol.* 2017; 135 (7): 814–5. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.1826
 41. Wilson B., Miller D., Relhan N., Miller D., Flynn H.W. Jr. Gram-negative bacteria from patients with endophthalmitis: distribution of isolates and antimicrobial susceptibilities. *Retin. Cases Brief Rep.* 2019; 13 (1): 54–6. doi: 10.1097/ICB.0000000000000532
 42. Relhan N., Albini T.A., Pathengay A., et al. Endophthalmitis caused by Gram-positive organisms with reduced vancomycin susceptibility: literature review and options for treatment. *Br. J. Ophthalmol.* 2016; 100 (4): 446–52. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307722
 43. Relhan N., Pathengay A., Schwartz S.G., Flynn H.W. Jr. Emerging worldwide antimicrobial resistance, antibiotic stewardship and alternative intravitreal agents for the treatment of endophthalmitis. *Retina*. 2017; 37 (5): 811–18. doi: 10.1097/IAE.0000000000001603
 44. Patel N., Miller D., Relhan N., Flynn H.W. Jr. Peptide nucleic acid-fluorescence in situ hybridization for detection of staphylococci from endophthalmitis isolates: A proof-of-concept study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017; 58 (10): 4307–09. doi: 10.1167/iovs.17-21535
 45. Kim C.H., Chen M.F., Coleman A.L. Adjunctive steroid therapy versus antibiotics alone for acute endophthalmitis after intraocular procedure. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 2 (2): CD012131. doi: 10.1002/14651858.CD012131.pub2
 46. Abouammoh M.A., Al-Mousa A., Gogandi M., et al. Prophylactic intravitreal antibiotics reduce the risk of post-traumatic endophthalmitis after repair of open globe injuries. *Acta Ophthalmol.* 2018; 96 (3): e361–5. doi: 10.1111/aos.13531
 47. Moisseiev E., Abbassi S., Park S.S. Intravitreal dexamethasone in the management of acute endophthalmitis: a comparative retrospective study. *Eur. J. Ophthalmol.* 2017; 27 (1): 67–73. doi: 10.5301/ejo.5000866
 48. Conrady C.D., Feist R.M. Jr., Vitale A.T., Shakoor A. Long-term visual outcomes of endophthalmitis and the role of systemic steroids in addition to intravitreal dexamethasone. *BMC Ophthalmol.* 2020 May 6; 20 (1): 181. doi: 10.1186/s12886-020-01449-2
 49. Ung C., Strykowski T.P., Elliott D. Indications, findings, and outcomes of pars plana vitrectomy after open globe injury. *Ophthalmol. Retina*. 2020; 4(2): 216–23. doi: 10.1016/j.oret.2019.09.003
 50. Shroff D., Gupta P., Gupta C., et al. Hybrid 20/23-G pars plana vitrectomy in endophthalmitis and trauma: a strategic approach. *Eur. J. Ophthalmol.* 2018; 28 (1): 94–7. doi: 10.5301/ejo.5000988
 51. Omari A., Mahmoud T.H. Vitrectomy. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551668/>
 52. Zhuang X., Jiang R., Xu G., Sun Z. Pediatric open globe injury in left-behind children treated by pars plana vitrectomy in China. *Transl. Pediatr.* 2021; 10 (5): 1346–54. doi: 10.21037/tp-21-162
 53. Jin W., Xu Y., Wang W., Xing Y., Yang A. Efficacy and safety of 23-gauge pars plana vitrectomy/silicone oil tamponade combination for treatment of pediatric post-traumatic endophthalmitis. *Curr. Eye Res.* 2017; 42 (8): 1143–8. doi: 10.1080/02713683.2017.1297460

Вклад авторов в работу: Е.В. Громакина — научное редактирование, финальная подготовка статьи к публикации; В.Г. Мозес, И.М. Центер, К.М. Саиджамолов — сбор и обработка данных литературы; Н.В. Тюнина — написание статьи.

Authors' contribution: E.V. Gromakina — final scientific article editing; V.G. Mozes, K.M. Saidzhamolov, I.M. Ccenter — literature data collection and analysis; N.V. Tunina — article writing.

Поступила: 30.07.2021. Переработана: 24.09.2021. Принята к печати: 25.09.2021

Originally received: 30.07.2021. Final revision: 24.09.2021. Accepted: 25.09.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО МЗ «Кемеровский государственный медицинский университет», ул. Ворошилова, д. 22а, Кемерово, 650056, Россия

Елена Владимировна Громакина — д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой офтальмологии

ГАОУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», пр. Октябрьский, д. 22, Кемерово, 650000, Россия

Вадим Гельевич Мозес — д-р мед. наук, доцент, заместитель главного врача по научной работе

Наталья Владимировна Тюнина — врач-офтальмолог, заместитель главного врача по офтальмологической службе

Иосиф Маркович Центер — ведущий специалист

ГУ «Национальный медицинский центр Республики Таджикистан», детское отделение, ул. И. Сомони, 59, Душанбе, 732026, Таджикистан

Комилджон Махмаджонович Саиджамолов — врач-офтальмолог, заведующий детским отделением

Для контактов: Елена Владимировна Громакина,
gromakin1959@mail.ru

Kemerovo State Medical University, 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650056, Russia

Elena V. Gromakina — Dr. of Med. Sci., head of chair of ophthalmology
S.V. Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, 22, Oktyab'rsky Ave., Kemerovo, 650000, Russia

Vadim G. Mozes — Dr. of Med. Sci., deputy chief medical officer

Natalia V. Tunina — ophthalmologist, deputy chief of ophthalmology

Iosif M. Ccenter — chief specialist

National Medical Center, children's department, 59, I. Somoni, St., Dushanbe, 732026, Tajikistan

Komildgon M. Saidzhamolov — ophthalmologist, head of children's department

Contact information: Elena V. Gromakina,
gromakin1959@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-156-165>



Поражение органа зрения при COVID-19. Часть 1: участие глаза в передаче вируса SARS-CoV-2 и осложнения со стороны переднего отрезка

Н.И. Курышева^{1, 2} ✉, О.А. Перерва^{1, 2}, А.Д. Никитина^{1, 2}

¹ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ РФ — Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, 123098, Россия

² Центр офтальмологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ул. Гамалеи, д. 15, Москва, 123098, Россия

Поражение глаза при COVID-19 может развиваться на любой стадии заболевания. Вирусная рибонуклеиновая кислота обнаружена в глазных тканях, но роль глаза как пути заражения еще предстоит обосновать. Офтальмологические проявления могут быть характерным признаком COVID-19 или развиваться через несколько недель после выздоровления. Офтальмологи должны быть осведомлены о возможных связях офтальмопатологии с SARS-CoV-2 для целенаправленного сбора анамнеза, обнаружения специфических признаков, назначения необходимых анализов и тем самым для снижения уровня распространения инфекции, а также для ранней диагностики и лечения осложнений, угрожающих жизни и зрению. В первой части обзора приводятся сведения о возможном участии глаза в заражении SARS-CoV-2 и распространении инфекции. Рассмотрены клинические проявления поражения переднего отрезка глаза.

Ключевые слова: SARS-CoV-2; COVID-19; осложнения коронавирусной инфекции; коронавирусный конъюнктивит; эписклерит

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Курышева Н.И., Перерва О.А., Никитина А.Д. Поражение органа зрения при COVID-19. Часть 1: участие глаза в передаче вируса SARS-CoV-2 и осложнения со стороны переднего отрезка. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 156-65. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-156-165>

Eye damage in COVID-19. Part 1: involvement of the eye in SARS-CoV-2 virus transmission and anterior segment complications

Natalia I. Kuryшева^{1, 2} ✉, Oksana A. Pererva^{1, 2}, Anastasia D. Nikitina^{1, 2}

¹ Medical Biological University of Innovations and Continuing Education — A.I. Burnazyan Medical Biophysical Center, 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia

² Ophthalmological Center, Federal Medical and Biological Agency, 15, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia
e-natalia@list.ru

In COVID-19, eye damage may develop at any stage of the disease. Viral ribonucleic acid has been found in ocular tissues, but the role of the eye as a route of infection is yet to be substantiated. Ophthalmic manifestations may be a typical feature of COVID-19 infection or they may develop several weeks after recovery. Ophthalmologists should be aware of possible relationships of an ophthalmic pathology with

SARS-CoV-2 in order to obtain targeted case history, detect the specific signs, prescribe the necessary tests and thereby reduce the spread of the infection. These relationships are also important for early diagnosis and treatment of complications that threaten the patients' life and vision. The first part of the review focuses on the possible involvement of the eye in SARS-CoV-2 infection and the spread of infection. Clinical manifestations of the anterior segment damage are considered.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19; complications of coronavirus infection; coronavirus conjunctivitis; episcleritis

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

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

For citation: Kuryshva N.I., Pererva O.A., Nikitina A.D. Eye damage in COVID-19. Part 1: Involvement of the eye in SARS-CoV-2 virus transmission and anterior segment complications. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 156-65 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-156-165>

Пандемия, вызванная тяжелым острым респираторным синдромом, коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), привела к последствиям для здоровья беспрецедентного масштаба. Инфекция может проявляться по-разному: от легкого бессимптомного течения до угрожающих жизни нарушений дыхания и поражать практически любой орган. Офтальмологи по всему миру сообщают о различных глазных проявлениях COVID-19 как в острую фазу заболевания, так и в отдаленном периоде. Настоящий обзор призван помочь докторам распознавать возможные проявления вируса со стороны органа зрения и оценивать вновь диагностируемую офтальмопатологию, понимая, на какой стадии вирусного процесса могут появиться первые симптомы поражения глаз. Ранее в различных публикациях, включая наши, были рассмотрены этиология и патогенез инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [1–5]. В настоящем обзоре описывается и обобщается как роль зрительной системы в передаче SARS-CoV-2, так и собственно поражение органа зрения.

Методология. Поиск литературы выполнен с использованием 4 баз данных (PubMed, Web of Science, Scopus и Google Scholar), где были найдены исследования, опубликованные в период с 1 января 2020 г. до 1 апреля 2021 г. Для поиска использовались следующие ключевые слова: «COVID-19», «SARS-CoV-2», «eye», «ocular», «ophthalmic», «ACE2» и термины MeSH («COVID-19», «severe acute respiratory syndrome coronavirus — 2» и «Eye»). В этот обзор включены исследования, в которых описывались глазные проявления COVID-19 или SARS-CoV-2, обнаружение вируса SARS CoV-2, а также включены письма, редакционные статьи, описания 48 клинических случаев поверхностной секреции в слезах, а также присутствия в тканях глаза ангиотензинпревращающего фермента — 2 (АПФ-2), 9 исследований серии случаев, 12 перекрестных/когортных обсервационных исследований, 5 проспективных интервенционных исследований, 3 секционных патолого-анатомических исследования, включая таковые на животных, и 9 обзоров/метаанализов.

1. Роль органа зрения в передаче SARS-CoV-2.

1.1. Глазная поверхность и слеза как возможные пути распространения вируса SARS-CoV-2. Важная проблема для системы здравоохранения и офтальмологов заключается в том, может ли вирус SARS-CoV-2 передаваться через глаз. Существуют данные, предполагающие такую возможность. Они появились на самых ранних этапах пандемии COVID-19 [6, 7]. Так, например, С. Lu и соавт. [8] сообщали, что специалист по респираторным заболеваниям, осматривавший клинику в районе Ухань, жаловался на покраснение глаз за несколько дней до появления респираторных симптомов, а позже у него был выявлен положительный результат теста на SARS-CoV-2. Согласно данным X. Zhang и соавт. [7], медсестра отделения неотложной помощи в г. Ухане, Китай, не использовавшая достаточную защиту глаз во время

работы с пациентами, подозрительными на COVID-19, жаловалась на покраснение и слезоточивость глаз в течение первых четырех дней от начала заболевания, а также повышение температуры тела до 38,2 °C в течение первых 3 дней. Компьютерная томография грудной клетки выявила множественные периферические очаги по типу «матового стекла» в обоих легких, были получены также положительные мазки из конъюнктивального мешка и ротоглотки, протестированные на наличие РНК SARS-CoV-2 [7]. Однако механизм заражения вирусом SARS-CoV-2 через глазные ткани до сих пор остается неясным.

В организм человека данный вирус попадает чаще всего воздушно-капельным или прямым путем при тесном контакте с зараженным человеком или объектом [9, 10]. На поверхности клеток эпителия дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта шиповидный S-белок оболочки вируса связывается с АПФ-2 с последующим развитием цитопатических реакций, лежащих в основе клинических проявлений COVID-19 или бессимптомного течения [11–13].

Клетки глазной поверхности, включая конъюнктиву, могут быть восприимчивыми к SARS-CoV-2 и служить входными воротами и резервуаром передачи вируса от человека к человеку. Во всех образцах, полученных из глаз посмертно, во время операций или рефракционной хирургии, иммуногистохимически выявлена экспрессия АПФ-2 (рецептор SARS-CoV-2) и TMPRSS-2 (фермент, активирующий SARS-CoV-2) в конъюнктиве, лимбе и роговице, особенно в эпителии [14].

О возможности развития коронавирусного конъюнктивита у людей было известно еще в первую вспышку SARS-CoV-2 в 2004 г.: у ребенка с бронхиолитом и конъюнктивитом был выделен HCoV-NL63 [15]. В 2004 г. сообщалось о конъюнктивите у 3 (16,7%) из 18 детей с респираторной инфекцией, у которых мазки из носа дали положительный результат на HCoV-NL63 [16]. В проведенном в Сингапуре исследовании слезной жидкости 36 пациентов с подозрением на SARS в течение 12 дней от появления первых симптомов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) диагноз подтвердился серологически у 8 (22,2%), из них положительный результат ПЦР слезы оказался только у 3 (37,5%). Все образцы слезной жидкости были взяты на ранней стадии [17].

Многие исследователи также описывали наличие РНК вируса SARS-CoV-2 в глазной жидкости. Однако частота обнаружения вируса SARS-CoV-2 в мазках с конъюнктивы является относительно низкой. В одном метаанализе совокупный уровень обнаружения вирусной РНК оценивается как 3% [18]. В другом метаанализе, проведенном Z. Ullaq и G. Soraya [19], выявлено, что специфичность обнаружения вируса SARS-CoV-2 с помощью мазков с конъюнктивы составляет 100%, но чувствительность составила всего 0,6% по сравнению с мазками из носоглотки.

Частота обнаружения вируса в глазу колеблется от 0 до 8% среди пациентов с подтвержденным COVID-19. Пути проникновения SARS-CoV-2 в слезную жидкость до конца не выяснены [9]. Возможны воздушно-капельный, восходящий (из верхних дыхательных путей через носослезный проток) и гематогенный (из слезной железы) пути.

Следует подчеркнуть, что обнаружение РНК вируса SARS-CoV-2 в тканях глаза не всегда связано с глазными проявлениями [20–23].

J. Xia и соавт. [20] отобрали мазки с конъюнктивы 30 пациентов с подтвержденным COVID-19, среди которых только один пациент имел положительный ответ по вирусной РНК SARS-CoV-2, при этом у него одного имелся конъюнктивит. Напротив, P. Wu и соавт. [21] рассмотрели 12 пациентов с COVID-19 и конъюнктивитом, и только у двоих был положительный результат исследования мазка с конъюнктивы. X. Zhang и соавт. [7] также сообщали, что у одного из двух пациентов с COVID-19 и конъюнктивитом была обнаружена РНК SARS-CoV-2 в образце слезы. В исследовании, проведенном Y. Zhou и соавт. [22], рассмотрены мазки с конъюнктивы 121 пациента с COVID-19, среди которых было 8 пациентов с глазными симптомами. РНК SARS-CoV-2 обнаружена в мазке с конъюнктивы только у одного из 8, и этот пациент находился в тяжелом состоянии. Однако среди других 113 пациентов без каких-либо глазных симптомов у двух был получен положительный результат мазка с конъюнктивы [22]. В другом исследовании с участием 67 пациентов с COVID-19 Y. Zhou и соавт. [23] обнаружили достоверно положительные результаты теста на РНК SARS-CoV-2 у одного пациента и вероятные позитивные результаты у двоих пациентов, но ни у одного из этих 3 больных не было жалоб со стороны органа зрения.

Пока не ясно, почему существует несоответствие между обнаружением вируса и глазными проявлениями. Согласно некоторым исследованиям, это связано с тем, что вероятность выделения вируса с конъюнктивы и в слезе у пациентов с COVID-19 относительно мала по сравнению с респираторной системой [24]. Вероятное объяснение состоит в том, что вирус может вымываться слезой [25]. Интересно, что Y. Hu и соавт. [26] сообщили об одном пациенте, заразившемся COVID-19, который показал устойчиво положительные результаты теста на РНК вируса при исследовании мазка с конъюнктивы в течение дополнительных 2 нед, несмотря на исчезновение симптомов и отрицательный результат мазка из носоглотки. У этого пациента было выявлено нарушение проходимости слезного протока, вследствие чего вирус задерживался в конъюнктиве.

R. Jiang и соавт. [12] разработали модель заболевания, заразив вирусом SARS-CoV-2 мышей, трансгенных по рецептору АПФ-2 человека. Они обнаружили, что хотя большая часть вирусов была определена в легких, несколько меньшие уровни находились в сердце, мозге, а также в глазу. Эта находка позволила предположить тропизм вируса SARS-CoV-2 к его тканям. Кроме того, согласно исследованию K. Hui и соавт. [27], локально изолированные вирусы SARS-CoV-2 способны инфицировать эксплантаты конъюнктивы человека. Эти исследования подтверждают возможность проникновения SARS-CoV-2 через ткани глаза.

Поскольку АПФ-2 является ключевым рецептором инфекции SARS-CoV-2, его глазная экспрессия имеет особое значение. Более раннее исследование показало экспрессию компонентов системы RAS и АПФ-2 в заднем сегменте, таком как сетчатка и хориоидея [28].

В недавних исследованиях была предпринята попытка определить АПФ-2 в конъюнктиве и роговице, которые

наиболее подвержены воздействию внешней среды и являются потенциальными путями заражения SARS-CoV-2. W. Sungnak и соавт. [29] сравнивали экспрессию АПФ-2 среди множества тканей и органов, и было обнаружено, что АПФ-2 экспрессируется в эпителиальных клетках роговицы. L. Zhou и соавт. [24] получили аналогичные результаты при патолого-анатомическом исследовании глаз и исследовании хирургических образцов для изучения АПФ. Они обнаружили, что и АПФ-2, и TMPRSS-2 значительно экспрессируются и локализуются в эпителиальных и эндотелиальных тканях роговицы.

В целом ряде исследований показано, что экспрессия АПФ-2 в конъюнктиве значительно ниже, чем в роговице [30–32].

Важно также отметить, что существует несколько потенциальных защитных факторов, которые могут ингибировать действие вируса SARS-CoV-2 при попадании его на конъюнктиву. К ним относятся лактоферрин и секреторный IgA. Более того, лактоферрин ингибирует связывание SARS-CoV-2 дозозависимым образом, препятствуя прикреплению вируса к протеогликанам, что имеет принципиальное значение на начальной стадии связывания вируса с поверхностью клетки [33].

Существующие ранее заболевания глазной поверхности также могут влиять на поражение конъюнктивы и роговицы вирусом. N. Hong и соавт. [25] исследовали 56 пациентов с COVID-19, и у 15 из них наблюдались очевидные глазные симптомы. Из всех 56 пациентов только у одного был выявлен SARS-CoV-2 по результатам мазка из конъюнктивы. У этого пациента был конъюнктивит, а также операция по удалению птеригиума в анамнезе. Авторы предположили, что ранее существовавшее заболевание глазной поверхности могло поставить под угрозу ее защитные механизмы.

В метаанализе, проведенном Z. Ulhaq и соавт. [19], совокупная специфичность составляла 100%, но совокупная чувствительность глазных тканей / жидкости, используемой для обнаружения SARS-CoV-2, была чрезвычайно низкой (0,6%).

Хотя в целом приведенные выше клинические исследования позволяют получить представление о поражении переднего отдела глаза вирусом SARS-CoV-2, они имеют некоторые ограничения.

1. В большинстве исследований изучались только госпитализированные пациенты, что, вероятно, создает систематическую ошибку отбора. Пациенты с тяжелой формой COVID-19 с большей вероятностью будут иметь глазные проявления. Например, пациенты с COVID-19 или с подозрением на него с легкими респираторными или глазными симптомами могут не обращаться за медицинской помощью, особенно если их зрительные функции не нарушены.

2. Еще одним ограничением является неоднородность методов отбора проб. Не во всех работах исследованы мазки с конъюнктивы, что могло давать разные результаты по обнаружению вируса. Например, в одном исследовании использовались тест-полоски Ширмера [34], для которых основным материалом служит слеза, в отличие от слушающих клеток и слезы при мазке с конъюнктивы [35]. Кроме того, при взятии мазка для облегчения обнаружения вирусной РНК следует использовать соответствующие материалы. Для мазка из носоглотки Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует использовать тампоны из синтетического волокна с пластиковыми стержнями, но не тампоны из альгината кальция или тампоны с деревянным стержнем, потому что они могут содержать вещества, способствующие инактивации вируса при проведении ПЦР-теста [36]. Важ-

на также стандартизация забора материала, например с исключением местной анестезии.

3. Время взятия пробы также может влиять на результаты. Недавние исследования SARS-CoV-2 с упором на верхние дыхательные пути показали, что пик выявления вируса в образцах из носоглотки приходится на 2–3-й день заболевания, причем это относится как к пациентам с наличием симптомов, так и к тем, у кого заболевание протекает бессимптомно [37]. Однако остается неясным, применимы ли эти данные к проведению ПЦР слезы. Некоторые исследования показывают, что чем раньше взята проба, тем больше вероятность получения положительного результата [38]. Например, в одном исследовании, проведенном в Сингапуре во время вспышки атипичной пневмонии в 2003 г., было выбрано 8 пациентов и выявлено 3 положительных случая SARS-CoV с помощью мазка с конъюнктивы [15]. В 3 положительных случаях среднее время забора образцов составило 4,0 дня с момента появления первых симптомов, тогда как у 5 отрицательных пациентов это время составило 19,4 дня. Подобные результаты получены и в перекрестном исследовании 33 пациентов с COVID-19: большинство глазных образцов было собрано более чем через 7 дней после появления симптомов, и положительные результаты теста на РНК SARS-CoV-2 были отмечены только в 2 глазах [36]. Однако в одном отчете описывается пациент, у которого была выявлена положительная конъюнктивальная вирусная РНК через 13, 14 и 17 дней после появления симптомов, а его конъюнктивальная вирусная РНК стала отрицательной на 19-й день [39].

L. Chen и соавт. [39] предположили, что глазные проявления чаще встречаются в средней фазе заболевания. Согласно полученным ими данным, у пациента на 13-е сутки заболевания развился двусторонний острый фолликулярный конъюнктивит. Мазок с конъюнктивы оставался положительным в течение 5 дней. B. Nayaak и соавт. [40] сообщили о развитии фолликулярного конъюнктивита через 4 нед после перенесенной тяжелой инфекции COVID-19 у 65-летнего мужчины с диабетом, гипертензией и астмой. Мазок с конъюнктивы не выявил бактериальных или грибковых заболеваний. Конъюнктивит был излечен за 2 нед при помощи лубрикантов и глазных капель Моксифлоксацин без консервантов. Авторы также пришли к выводу, что распространение вируса в конъюнктиве может продолжаться даже после получения отрицательных мазков на вирус SARS-CoV-2 из носоглотки [40].

В настоящее время все еще сложно определить оптимальное временное окно для обнаружения SARS-CoV-2 на глазной поверхности. Необходимо учитывать множество факторов, таких как самооценка симптомов, их продолжительность и нестабильная активность вируса в тканях глаза.

1.2. Возможная роль тканей глаза в инфицировании дыхательных путей. Другая потенциальная роль глаза в передаче вируса SARS-CoV-2 может заключаться в транспортном канале к тканям дыхательных путей. Когда слезная жидкость выводится через носослезный канал к нижнему носовому ходу, вирусные частицы могут переноситься с поверхности глаза в ткани дыхательных путей, вызывая респираторные инфекционные заболевания [41].

Недавние исследования показали, что существует сильная экспрессия АПФ-2, особенно в эпителиальных клетках носа, которые могут находиться в прямом контакте с глазными выделениями и слезами [29]. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки этой возможности как пути заражения.

Таким образом, приведенные выше исследования свидетельствуют о том, что глаза являются потенциальным

путем передачи и заражения SARS-CoV-2. Однако риск распространения вируса через выделения с конъюнктивы или заражение инфекцией через глаза, вероятно, ниже по сравнению с другими путями инфицирования, такими как тканевые дыхательных путей.

1.3. Нерешенные проблемы. Существует несколько особенно важных аспектов, которые еще предстоит выяснить. Прежде всего, это возможность распространения вирусов через слезы или глазную секрецию от бессимптомных носителей, поскольку они играют важную роль в пандемии. Ранее было выявлено, что у пациентов с COVID-19 без каких-либо глазных проявлений выявляются достаточно высокие уровни вируса, но исследования бессимптомных носителей пока не проводились.

Во-вторых, необходим стандартизированный подход к отбору пациентов для тестирования на SARS-CoV-2. Неоднородность в методах тестирования больных приводит к неоднозначной интерпретации полученных результатов исследований. Стандартизированный подход к отбору проб, а также более широкий диапазон временных точек отбора образцов позволят в перспективе получить более точную информацию. Это необходимо также для того, чтобы изучать процесс инфицирования и развития глазной патологии на животных моделях, например, с целью определения минимального титра вируса и периода от заражения до появления первых глазных симптомов.

Наконец, немаловажен вопрос о риске заражения SARS-CoV-2 во время офтальмологических обследований и операций. Так, в литературе обсуждается риск заражения данной инфекцией при тонометрии [5, 42] и периметрии [43].

P. Napoli и соавт. [44] обобщили потенциальные риски и возможные решения для минимизации вирусного воздействия при глазных операциях. Авторы подчеркнули возможность генерирования биоаэрозолей при лагримальных процедурах.

Вирусная геномная и субгеномная РНК SARS-CoV-2 обнаружена в роговице пациентов, умерших от COVID-19, но необходимы дальнейшие исследования для определения вероятности передачи инфекции при трансплантации роговицы [45].

Требуется также проведение дополнительных исследований для определения факторов риска и эффективных стратегий защиты медицинских работников. Кроме того, необходимо изучить, может ли вирус SARS-CoV-2 содержаться в водянистой влаге. Этот объект исследования менее доступен, чем слезная жидкость. Однако у пациентов с глаукомой, перенесших трабекулэктомию, установку дренажных клапанов и аналогичные процедуры, внутриглазная жидкость может служить потенциальным источником передачи вируса.

2. Клинические проявления COVID-19 при поражении переднего отрезка глаза.

Обзор и метаанализ 2347 подтвержденных случаев COVID-19, проведенный K. Aggarwal и соавт. [46], выявил распространенность поражения переднего отрезка глаза в 11,6%. Глазные симптомы наблюдались у 6,9% пациентов с тяжелой пневмонией, в то время как в 4,13% случаев у пациентов с легкой и средней степенью тяжести заболевания наблюдались особенности со стороны глаз.

Распространенность поражения вирусом век, глазной поверхности и переднего сегмента глаза в различных исследованиях варьировала от 0,81 до 34,5%. Основная проблема при определении распространенности заключается в том, что исследования проводились на разных стадиях заболевания у пациентов с разной степенью тяжести при отсутствии единообразия в методах обследования и сбора данных [47].

2.1. Вирусный кератоконъюнктивит. В литературе приводится достаточно много описаний клинических случаев поражения конъюнктивы и роговицы при COVID-19.

М. Cheema и соавт. [6] сообщают о случае развития кератоконъюнктивита как начального проявления коронавируса у пациентки с легкими респираторными симптомами. Больная жаловалась на светобоязнь, болезненное и опухшее веко, а также слизистое отделяемое из правого глаза. При осмотре острота зрения — 20/20 обоих глаз. При биомикроскопии переднего сегмента пораженного глаза выявлено наличие инъекции конъюнктивы (1–2+), фолликулы (3+), небольшой инфильтрат псевдодендритной формы в нижневисочном секторе роговицы и 8 небольших (0,2 мм) субэпителиальных инфильтратов с вышележащими эпителиальными дефектами на верхнем височном лимбе. Установлен предположительный диагноз: «герпетический кератоконъюнктивит» — и назначен валацикловир внутрь и моксифлоксацин местно, однако через 5 дней наступило ухудшение зрения до 20/40 с появлением множественных преципитатов и окрашиваемого флуоресцеином дефекта в височной зоне. В связи с сочетанием указанных симптомов с лимфаденопатией шейных лимфоузлов и увеличением околушного лимфатического узла диагностирован аденовирусный кератоконъюнктивит. Тест на SARS-CoV-2 выполнен позднее только из-за требований по обязательному обследованию пациентов, возвращавшихся из зарубежных поездок в Канаду. Мазки как из носоглотки, так и с конъюнктивы оказались положительными. Этот случай подчеркивает важность рассмотрения конъюнктивита как одного из симптомов COVID-19 [6].

D. Guo и соавт. [48] из Китая сообщают о клиническом случае — пациенте с умеренно тяжелой формой инфекции COVID-19 с конъюнктивитом левого глаза, обострившимся через 10 дней после появления симптомов COVID-19. В первом эпизоде роговица была прозрачной, у больного наблюдались вязкие выделения. ПЦР-мазок с конъюнктивы на РНК вируса SARS-CoV-2 был положительным, однако мазки на вирус простого герпеса (HSV) или аденовирус были отрицательными, и это повторялось ежедневно. На второй день после начала лечения левофлоксацином и гиалуронатом натрия местно мазок дал отрицательный результат. Пациент выздоровел в течение недели, но обратился к врачу с рецидивом и окрашиванием периферической зоны роговицы обоих глаз спустя 5 дней. На этот раз мазок с конъюнктивы был отрицательным как на SARS-CoV-2, так и на HSV. Однако уровни интерлейкина-6 (ИЛ-6) в левом глазу увеличились в 10 раз. Учитывая иммуноопосредованный патогенез, начали местное применение фторметалона, и пациент полностью выздоровел. Поскольку вирус SARS-CoV-2 был обнаружен в конъюнктиве, первый эпизод конъюнктивита был связан с местной инвазией и воспалением глазной поверхности, вызванным вирусом. Оно было локализовано в левом глазу и прошло в течение недели, а рецидив с более обширным двусторонним проявлением предположительно развился вследствие подъема уровня цитокинов, вызванного аутоиммунным ответом, опосредованным вирусом. Рекомендуется проводить более длительное наблюдение с применением местных глюкокортикоидов, чтобы снизить риск развития иммуноопосредованного кератоконъюнктивита [48].

На рисунке представлен клинический пример больной 32 лет, у которой кератоконъюнктивит развился на 12-й день в исходе острых проявлений COVID-19 с системным поражением слизистых оболочек и был расценен как тяжелый аутоиммунный процесс. Объективно на роговице отмечались множественные субэпителиальные включения светло-

коричневого цвета, окрашиваемые флуоресцеином, а при вывороте век были заметны слизистые выделения по типу «пленок», легко отделяющихся от внутренней поверхности век. Пациентка получала активное лечение (антибактериальную, противовоспалительную, цитостатическую и репаративную терапию) в течение 3 мес, что привело к ослаблению симптомов и клинических проявлений, но не к полному излечению. Следует отметить, что в анамнезе у больной — хронический полиноз.

C. Navel и соавт. [49] во Франции сообщают о 63-летнем мужчине с тяжелым течением COVID-19, который поступил в отделение интенсивной терапии с геморрагическим и псевдомембранозным конъюнктивитом, развившимся через 19 дней после появления системных симптомов заболевания. Лечение включало применение азитромицина и капель дексаметазона, а также ежедневную санацию псевдомембран.

2.2. Эписклерит. Случай развития эписклерита как начального проявления COVID-19 описан у 29-летнего пациента в работе W. Otaif и соавт. [50]. Пациент жаловался на ощущение инородного тела в левом глазу, и при осмотре была выявлена гиперемия конъюнктивы и эписклеры с побледнением при закапывании фенилэфрина. У больного развилась легкая вирусная инфекция с симптомами, появившимися спустя 3 дня после появления эписклерита.

C. Mangana и соавт. [51] сообщили о случае эписклерита, который развился через 7 дней после появления других симптомов COVID-19. Большинство случаев эписклерита являются идиопатическими и проходят самостоятельно. Около трети из них может быть связано с вирусными инфекциями, включая лихорадку Эбола, герпес и гепатит С и теперь — с вирусом SARS-CoV-2.

2.3. Поражение век. Поражения век при COVID-19 проявляются в виде аномалий мейбомиевых желез, а также гиперемии/телеангиэктазий краев век, что было обнаружено у 11 (38%) из 29 пациентов в исследовании, проведенном A. Medunig и соавт. [52] в Италии. Степень блефарита положительно коррелировала с длительностью заболевания COVID-19. Он мог проявляться и на поздней стадии заболевания. По мнению авторов, ожидается рост заболеваемости блефаритом в постпандемическую эпоху, особенно у пациентов с ранее существовавшими изменениями глазной поверхности.

В таблице перечислены признаки и симптомы, которые были обнаружены у пациентов, а также указана частота их возникновения.

P. Wu и соавт. [21] выявили, что глазные проявления чаще наблюдаются у пациентов с более высокими уровнями лейкоцитов, С-реактивного белка, прокальцитонина и лактатдегидрогеназы. Развитие конъюнктивита достоверно коррелирует с тяжестью заболевания, а не с его продолжительностью [52].

Кроме того, на развитие поражений глазной поверхности и переднего сегмента влияют следующие факторы: пожилой возраст, высокая температура, повышенное содержание нейтрофилов/лимфоцитов и высокие уровни реагентов острой фазы [65].

Поражения глазной поверхности при COVID-19 могут быть острыми (в течение недели) или отсроченными (через неделю). Хотя диффузный фолликулярный конъюнктивит может быть двух типов, считается, что иммунный ответ играет важную роль в замедленном развитии признаков. В этом случае процесс гораздо более диффузный и хорошо реагирует на стероиды. Рецидивы и отсроченные случаи протекают в более тяжелой форме по сравнению с изолированным острым конъюнктивитом [48].

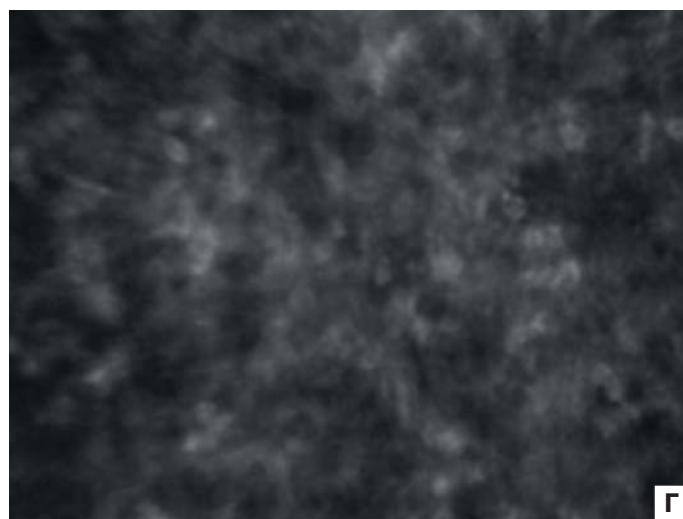
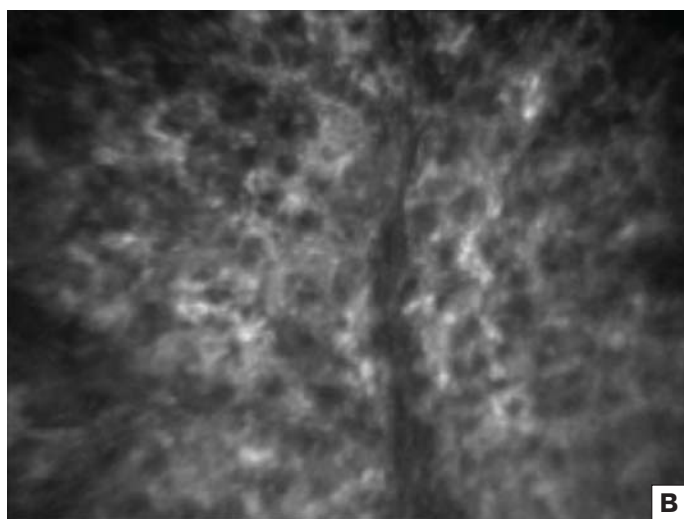
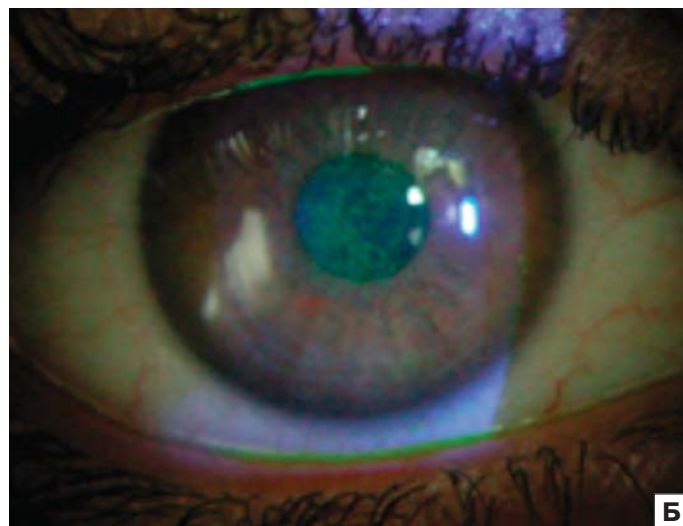
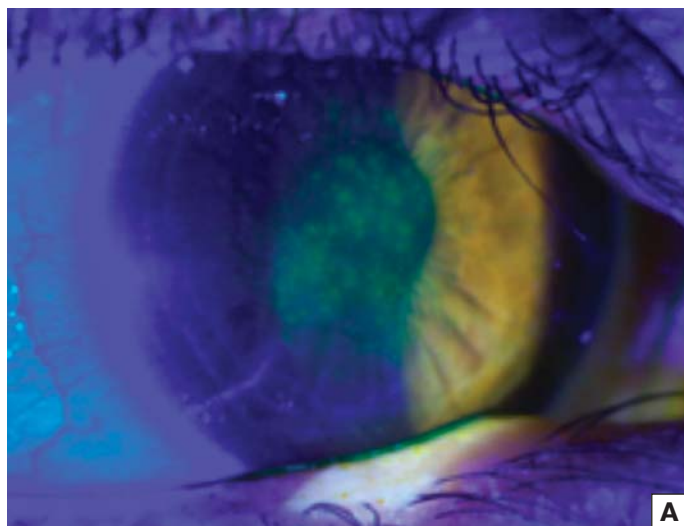


Рисунок. Клинический случай аутоиммунного кератоконъюнктивита в исходе острых проявлений COVID-19 (наблюдение авторов обзора). А — до лечения на роговице множественные субэпителиальные включения, окрашиваемые флуоресцеином. Б — после лечения отмечается уменьшение количества включений. В — конфокальная микроскопия до лечения: множество слущенных эпителиальных клеток, многочисленные округлые субэпителиальные включения, передняя и задняя строма гиперрефлективна, множественные «активные» кератоциты, стрии. Г — конфокальная микроскопия роговицы после лечения: положительная динамика в виде уменьшения гиперрефлективности передней и средней стромы, уменьшение количества включений

Figure. Clinical case of autoimmune keratoconjunctivitis in the outcome of acute manifestations of COVID-19 (observation of authors of the review). А — before treatment multiple subepithelial inclusions on the cornea stained with fluorescein. Б — after treatment there is a decrease in the number of inclusions. В — confocal microscopy before treatment: many desquamated epithelial cells, numerous rounded subepithelial inclusions, hyperreflective anterior and posterior stroma, multiple "active" keratocytes, striae. Г — confocal microscopy of the cornea after treatment: positive dynamics is noted in the form of a decrease in the hyperreflectivity of the anterior and posterior stroma, a decrease in the number of inclusions

В описанных выше исследованиях гиперемия конъюнктивы выступала ранним признаком развития инфекции COVID-19, проявившимся еще до появления системных симптомов у 2,26% пациентов. Примерно в половине случаев, приведенных в таблице, конъюнктивит был характерным признаком начала вирусного инфекционного заболевания. Серия из 5 случаев COVID-19, о которой сообщается в работе итальянских ученых S. Scalinci и соавт. [54], и 2 случая, описанных в Индии [63], демонстрируют, что конъюнктивит может являться единственным симптомом инфекции COVID-19.

Для лечения используются в основном лубриканты, и болезнь проходит самостоятельно. Местные антибиотики могут применяться для предотвращения бактериальной суперинфекции. В некоторых случаях применялся рибави-

рин [39]. Местные стероиды могут играть роль в иммуноопосредованном кератоконъюнктивите и эписклерите. Долгосрочные последствия поражения переднего отрезка глаза при COVID-19 еще предстоит изучить.

При текущем сценарии для офтальмологов важным представляется то, что пациентов с конъюнктивитом необходимо рассматривать как высокоподозреваемых на COVID-19. Необходимо проводить тщательный офтальмологический осмотр таких пациентов с использованием всех мер безопасности. Следует расспрашивать пациентов с конъюнктивитом об иных симптомах, связанных с COVID-19, а также рекомендовать пройти ПЦР-тестирование, если таковые имеются. Необходимы дальнейшие исследования с целью изучения вопроса, может ли конъюнктивит служить местом проникновения и распространения вируса.

Таблица. Поражения переднего отрезка глаза при COVID-19 (цит. по M. Sen и соавт. [53] в модификации авторов обзора)
Table. Pathology of the anterior segment of the eye in COVID-19 (cit. by M. Sen, et al. [53] modified by the authors of the review)

Исследование Study	Тип исследования Type of study	Число глаз с проявлением / общее заболевания / общее число исследуемых Number of eyes with manifestation of the disease / total number of examined	Средний возраст, годы Mean age, yrs	Период между симптомами / диагнозом COVID-19 и офтальмологическими проявлениями, дни Period between symptoms/ diagnosis of COVID-19 and ophthalmic manifestations, days	Диагноз Diagnosis
K. Sindhuja и соавт. [47]	Ретроспективное поперечное исследование Retrospective cross-sectional study	11/127	38,8 (медиана median)	Среднее 9,4, одновременно в одном случае Mean 9.4, at the same time in one case	Инъекция конъюнктивы, отек век, гиперемия, слезотечение Conjunctival injection, eyelid edema, hyperemia, lacrimation
B. Nayak и соавт. [40]	Случай Case	1	65	32	Фолликулярный конъюнктивит Follicular conjunctivitis
P. Wu и соавт. [21]	Ретроспективное поперечное исследование Retrospective cross-sectional study	12/38	67 (среднее mean)	Не определялся Not defined	Хемоз конъюнктивы, слезотечение, гиперемия, отделяемое Conjunctival chemosis, lacrimation, hyperemia, discharge
L. Chen и соавт. [38]	Ретроспективное поперечное исследование Retrospective cross-sectional study	27/535	44 (медиана median)	Не определялся Not defined	Инъекция конъюнктивы Conjunctival injection
S. Scalinci и соавт. [54]	Серия случаев Series of cases	5	46,8 (среднее mean)	Первоначально Initially	Хемоз конъюнктивы, слезотечение Conjunctival chemosis, lacrimation
L. Chen и соавт. [39]	Случай Case	1	30	13	Фолликулярный конъюнктивит Follicular conjunctivitis
W. Guan и соавт. [55]	Ретроспективное поперечное исследование Retrospective cross-sectional study	9/1099	47 (медиана median)	Не определялся Not defined	Конъюнктивит Conjunctivitis
F. Colavita и соавт. [56]	Случай Case	1	65	Первоначально Initially	Конъюнктивит Conjunctivitis
A. Daruich и соавт. [57]	Случай Case	1	27	Первоначально Initially	Гиперемия конъюнктивы, отек век Conjunctival hyperemia, eyelids edema
S. Khavandi и соавт. [58]	Случай Case	1	65	Первоначально Initially	Фолликулярный конъюнктивит Follicular conjunctivitis
M. Salducci, G. La Torre [59]	Случай Case	1	72	Одновременно At the same time	Конъюнктивит Conjunctivitis
Y. Zhou и соавт. [23]	Ретроспективное поперечное исследование Retrospective cross-sectional study	1/67	35,7	Первоначально Initially	Конъюнктивит Conjunctivitis
J. Xia и соавт. [20]	Проспективное интервенционное исследование Prospective interventional study	1/30	53	3	Конъюнктивит Conjunctivitis
M. Atum и соавт. [60]	Проспективное интервенционное исследование Prospective interventional study	10/40	41,3 (среднее mean)	Не определялся Not defined	Конъюнктивит Conjunctivitis
X. Zhang и соавт. [7]	Поперечный срез Cross section	2/72	Не определялся Not defined	Первоначально в одном случае Initially in one case	Конъюнктивит Conjunctivitis
Q. Lan и соавт. [61]	Поперечный срез Cross section	3/81	Не определялся Not defined	16	Сухость, хемоз конъюнктивы, зуд Dryness, conjunctival chemosis, itching

Исследование Study	Тип исследования Type of study	Число глаз с проявлением заболевания / общее число исследуемых Number of eyes with manifestation of the disease / total number of examined	Средний возраст, годы Mean age, yrs	Период между симптомами / диагнозом COVID-19 и офтальмологическими проявлениями, дни Period between symptoms/ diagnosis of COVID-19 and ophthalmic manifestations, days	Диагноз Diagnosis
S. Karimi и соавт. [62]	Поперечный срез Cross section	2/43	Не определялся Not defined	Не определялся Not defined	Инородное тело, фолликулярный конъюнктивит Foreign body, follicular conjunctivitis
N. Hong и соавт. [25]	Поперечный срез Cross section	15/56	50 (среднее mean)	6	Покраснение, сухость, инородное тело, чувствительность, боль Redness, dryness, foreign body, tenderness, pain
I. Seah и соавт. [34]	Серия случаев Series of cases	1/17	Не определялся Not defined	17	Хемоз и инъекция конъюнктивы Conjunctival chemosis and injection
Y. Zhou и соавт. [22]	Поперечный срез Cross section	8/121	Не определялся Not defined	Не определялся Not defined	Зуд, покраснение, слезотечение, чувствительность Itching, redness, tearing, sensitivity
R. Goel и соавт. [63]	Письмо автору Letter to the author	2	38 (среднее mean)	Первоначально Initially	Конъюнктивит Conjunctivitis
M. Cheema и соавт. [6]	Случай Case	1	29	Первоначально Initially	Кератоконъюнктивит Keratoconjunctivitis
D. Guo и соавт. [48]	Случай Case	1	53	10	Рецидивирующий вирусный кератоконъюнктивит Recurrent viral keratoconjunctivitis
V. Navel и соавт. [49]	Случай Case	1	63	19	Геморрагический псевдомембранный конъюнктивит Hemorrhagic pseudomembranous conjunctivitis
W. Otaif и соавт. [50]	Случай Case	1	29	Первоначально Initially	Эписклерит Episcleritis
C. Mangana и соавт. [51]	Письмо автору Letter to the author	1	31	7	Эписклерит Episcleritis
R. Tyagi и соавт. [64]	Проспективное исследование Prospective study	7/1950	45	Не определялся Not defined	Конъюнктивальная инъекция, субконъюнктивальные геморрагии, точечный поверхностный кератит Conjunctival injection, subconjunctival hemorrhages, punctate superficial keratitis

Литература/References

1. Нероев В.В., Кричевская Г.И., Балацкая Н.В. COVID-19 и проблемы офтальмологии. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 99–104. [Neroev V.V., Krichevskaya G.I., Balatskaya N.V. COVID-19 and problems of ophthalmology. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (4): 99–104 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-99-104>
2. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Елисеева Е.К. Офтальмологические аспекты коронавирусной инфекции. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (1): 7–14. [Neroev V.V., Kiseleva T.N., Eliseeva E.K. Ophthalmological aspects of coronavirus infections. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (1): 7–14 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-7-14>
3. Тахчиди Х.П., Тахчиди Н.Х., Мовсесян М.Х. COVID-19 в офтальмологической практике. Медицина экстремальных ситуаций. 2020; (4): 53–8. [Takhchidi Kh.P., Takhchidi N.Kh., Movsesian M.Kh. COVID-19 in ophthalmic practice. Extreme Medicine. 2020; (4): 53–8 (in Russian)]. <https://doi.org/10.47183/mes.2020.017>
4. Курышева Н.И. Организация офтальмологической помощи в условиях пандемии COVID-19. Москва: ГНЦ ФМБЦ; 2021. [Kurysheva N.I. Organization of ophthalmic care in a pandemic of COVID-19. Moscow: GNC FMBC; 2021 (in Russian)].
5. Курышева Н.И., Печенкина А.А., Гончарова А.С. Методы обследования больных глаукомой в период пандемии COVID-19. Вестник офтальмологии. 2021; 137 (2): 75–83. [Kurysheva N.I., Pechenkina A.A., Goncharova A.S. Examination of patients with glaucoma during the COVID-19 pandemic. Vestnik oftal'mologii. 2021; 137 (2): 75–83 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113702175>
6. Cheema M., Aghazadeh H., Nazari S., et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). Can. J. Ophthalmol. 2020; 55 (4): e125–9. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.03.003>
7. Zhang X., Chen X., Chen L., et al. The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface. Ocul. Surf. 2020; 18 (3): 360–2. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2020.03.010>
8. Lu C.W., Liu X.F., Jia Z.F. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. Lancet. 2020; 395 (10224): e39. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30313-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30313-5)
9. Seah I., Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. Ocul. Immunol. Inflamm. 2020; 28 (3): 391–5. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1738501>
10. World Health Organization. (2020). Origin of SARS-CoV-2, 26 March 2020. World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332197>
11. Chan J.F., Kok K.H., Zhu Z., et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Emerg. Microbes Infect. 2020; 9 (1): 221–36. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>
12. Jiang R.D., Liu M.Q., Chen Y., et al. Pathogenesis of SARS-CoV-2 in transgenic mice expressing human angiotensin-converting enzyme 2. Cell. 2020; 182: 50–8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.05.027>
13. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). February 2020. World Health Organization; 2020: 16–24.
14. World Health Organization. (2020). Laboratory testing of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases: interim guidance, 17 January 2020. World Health Organization. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330676>
15. Loon S.-C., Teoh S.C.B., Oon L.L.E. et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. Br. J. Ophthalmol. 2004; 88 (7): 861–3. <https://doi.org/10.1136/bjo.2003.035931>
16. Chan W.M., Yuen K.S., Fan D.S., et al. Tears and conjunctival scrapings for coronavirus in patients with SARS. Br. J. Ophthalmol. 2004; 88 (7): 968–9. <https://doi.org/10.1136/bjo.2003.039461>
17. Yan A. Chinese expert who came down with Wuhan coronavirus after saying it was controllable thinks he was infected through his eyes. China: South China Morning Post. 2020. Available at: <https://www.scmp.com/news/china/article/3047394/chinese-expert-who-came-down-wuhan-coronavirus-after-saying-it-was> [Accessed 26 June 2020].
18. Lawrenson J.G., Buckley R.J. COVID-19 and the eye. Ophthalmic Physiol. Opt. 2020; 40 (4): 383–8. <https://doi.org/10.1111/opo.12708>
19. Ulhaq Z.S., Soraya G.V. The prevalence of ophthalmic manifestations in COVID-19 and the diagnostic value of ocular tissue/fluid. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2020; 258 (6): 1351–2. <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04695-8>
20. Xia J., Tong J., Liu M., Shen Y., Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. J. Med. Virol. 2020; 92 (6): 589–94. doi: 10.1002/jmv.25725
21. Wu P., Duan F., Luo C., et al. Characteristics of ocular findings of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. JAMA Ophthalmol. 2020; 138 (5): 575. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
22. Zhou Y., Duan C., Zeng Y., et al. Ocular findings and proportion with conjunctival SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. Ophthalmology. 2020; 127 (7): 982–3. doi: 10.1016/j.optha.2020.04.028
23. Zhou Y., Zeng Y., Tong Y., Chen C. Ophthalmologic evidence against the interpersonal transmission of 2019 novel coronavirus through conjunctiva. MedRxiv; 2020. doi: 10.1101/2020.02.11.20021956
24. Zou L., Ruan F., Huang M., et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. N. Engl. J. Med. 2020; 382 (12): 1177–9. doi: 10.1056/NEJMc2001737
25. Hong N., Yu W., Xia J., et al. Evaluation of ocular symptoms and tropism of SARS-CoV-2 in patients confirmed with COVID-19. Acta Ophthalmol. 2020; 98 (5): e649–55. doi: 10.1111/aos.14445
26. Hu Y., Chen T., Liu M., et al. Positive detection of SARS-CoV-2 combined HSV1 and HHV6B virus nucleic acid in tear and conjunctival secretions of a non-conjunctivitis COVID-19 patient with obstruction of common lacrimal duct. Acta Ophthalmol. 2020; 98 (8): 859–63. doi: 10.1111/aos.14456
27. Hui K.P.Y., Cheung M.C., Perera R., et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. Lancet Respir. Med. 2020; 8 (7): 687–95. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30193-4
28. White A.J., Cheruvu S.C., Sarris M., et al. Expression of classical components of the renin-angiotensin system in the human eye. J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2015; 16 (1): 59–66. doi: 10.1177/1470320314549791
29. Sunghak W., Huang N., Becavin C., et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. Nat. Med. 2020; 26 (5): 681–7. doi: 10.1038/s41591-020-0868-6
30. Lange C., Wolf J., Auw-Haendrich C., et al. Expression of the COVID-19 receptor ACE2 in the human conjunctiva. J. Med. Virol. 2020; 92 (10): 2081–6. doi: 10.1002/jmv.25981
31. Ma D., Chen C.B., Jhanji V., et al. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 in human primary conjunctival and pterygium cell lines and in mouse cornea. Eye (Lond). 2020; 34 (7): 1212–9. doi: 10.1038/s41433-020-0939-4
32. Leonardi A., Rosani U., Brun P. Ocular surface expression of SARS-CoV-2 receptors. Ocul. Immunol. Inflamm. 2020; 28 (5): 735–8. doi: 10.1080/09273948.2020.1772314
33. Lang J., Yang N., Deng J., et al. Inhibition of SARS pseudovirus cell entry by lactoferrin binding to heparan sulfate proteoglycans. PLoS One. 2011; 6 (8): e23710. doi: 10.1371/journal.pone.0023710
34. Seah I.Y.J., Anderson D.E., Kang A.E.Z., et al. Assessing viral shedding and infectivity of tears in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) patients. Ophthalmology. 2020; 127 (7): 977–9. doi: 10.1016/j.optha.2020.03.026
35. Xie H.-T., Jiang S.-Y., Xu K.-K., et al. SARS-CoV-2 in the ocular surface of COVID-19 patients. Eye Vis (Lond). 2020; 92 (1): 23. doi: 10.1186/s40662-020-00189-0
36. Interim Guidelines for Collecting and Handling of Clinical Specimens for COVID-19. National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Division of Viral Diseases. Available at: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/86167>
37. He X., Lau E.H.Y., Wu P., et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med. 2020; 26 (5): 672–5. doi: 10.1038/s41591-020-0869-5
38. Chen L., Deng C., Chen X., et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. Acta Ophthalmol. 2020; 98 (8): e951–9. doi: 10.1111/aos.14472
39. Chen L., Liu M., Zhang Z., et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. Br. J. Ophthalmol. 2020; 104 (6): 748–51. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316304
40. Nayak B., Poddar C., Panigrahi M.K., Tripathy S., Mishra B. Late manifestation of follicular conjunctivitis in ventilated patient following COVID-19 positive severe pneumonia. Indian J. Ophthalmol. 2020; 68 (8): 1675–7. doi: 10.4103/ijo.IJO_1682_20.
41. Belser J.A., Rota P.A., Tumpey T.M. Ocular tropism of respiratory viruses. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2013; 77 (1): 144–56. doi: 10.1128/MMBR.00058-12
42. Baughman B.D., Hanseman B.K., Shah M.M., Weizer J.S. Drive-through intraocular pressure checks during the COVID-19 pandemic. J. Glaucoma. 2021; 30 (3): 223–6. doi: 10.1097/IJG.0000000000001748
43. Jain N., Kaur S., Kopsachilis N., Zia R. Risk of airborne COVID-19 transmission while performing Humphrey visual field testing. J. Glaucoma. 2021; 30 (3): 219–22. doi: 10.1097/IJG.0000000000001771
44. Napoli P.E., Nioi M., d'Aloja E., Fossarello M. Safety recommendations and medical liability in ocular surgery during the COVID-19 pandemic: an unsolved dilemma. J. Clin. Med. 2020; 9 (5): 1403. doi: 10.3390/jcm9051403
45. Casagrande M., Fitzek A., Spitzer M.S., et al. Presence of SARS-CoV-2 RNA in the cornea of viremic patients with COVID-19. JAMA Ophthalmol. 2021; 139 (4): 383–8. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.6339
46. Aggarwal K., Agarwal A., Jaiswal N., et al. Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2020; 15 (11): e0241661. doi: 10.1371/journal.pone.0241661

47. Sindhuja K., Lomi N., Asif M.I., Tandon R. Clinical profile and prevalence of conjunctivitis in mild COVID-19 patients in a tertiary care COVID-19 hospital: A retrospective cross-sectional study. *Indian J. Ophthalmol.* 2020; 68 (8): 1546–50. doi: 10.4103/ijo.IJO_1319_20
48. Guo D., Xia J., Wang Y., et al. Relapsing viral keratoconjunctivitis in COVID-19: a case report. *Virol. J.* 2020; 17 (1): 97. doi: 10.1186/s12985-020-01370-6
49. Navel V., Chiambaretta F., Dutheil F. Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS-CoV-2. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* 2020; 19: 100735. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100735
50. Otaif W., Al Somali A.I., Al Habash A. Episcleritis as a possible presenting sign of the novel coronavirus disease: A case report. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* 2020; 20: 100917. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100917
51. Mangana C.M., Kargacin A.B., Barraquer R.I. Episcleritis as an ocular manifestation in a patient with COVID-19. *Acta Ophthalmol.* 2020; 98 (8): e1056–7. doi: 10.1111/aos.14484
52. Meduri A., Oliverio G.W., Mancuso G., et al. Ocular surface manifestation of COVID-19 and tear film analysis. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 20178. doi: 10.1038/s41598-020-77194-9
53. Sen M., Honavar S.G., Sharma N., Sachdev M.S. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian J. Ophthalmol.* 2021; 69 (3): 488–509. doi: 10.4103/ijo.IJO_297_21
54. Scalinci S.Z., Trovato Battagliola E. Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19. *IDCases.* 2020; 20: e00774. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00774
55. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (18): 1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
56. Colavita F., Lapa D., Carletti F., et al. SARS-CoV-2 Isolation from ocular secretions of a patient with COVID-19 in Italy with prolonged viral RNA detection. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173 (3): 242–3. doi: 10.7326/M20-1176
57. Daruich A., Martin D., Bremond-Gignac D. Unilateral conjunctivitis as first presentation of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A telemedicine diagnosis. *J. Fr. Ophthalmol.* 2020; 43 (5): e167–8. doi: 10.1016/j.jfo.2020.04.001
58. Khavandi S., Tabibzadeh E., Naderan M., Shoar S. Corona virus disease-19 (COVID-19) presenting as conjunctivitis: atypically high-risk during a pandemic. *Cont. Lens Anterior Eye.* 2020; 43 (3): 211–2. doi: 10.1016/j.clae.2020.04.010
59. Salducci M., La Torre G. COVID-19 emergency in the cruise's ship: a case report of conjunctivitis. *Clin. Ter.* 2020; 171 (3): e189–91. doi: 10.7417/CT.2020.2212
60. Atum M., Boz A.A.E., Çakır B., et al. Evaluation of conjunctival swab PCR results in patients with SARS-CoV-2 infection. *Ocul. Immunol. Inflam.* 2020; 28 (5): 745–8. doi: 10.1080/09273948.2020.1775261
61. Lan Q.Q., Zeng S.M., Liao X., et al. A special on epidemic prevention and control: screening for novel coronavirus related conjunctivitis among the patients with coronavirus disease 2019. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2020; 56 (6): 433–7. doi: 10.3760/cma.j.cn112142-20200322-00213
62. Karimi S., Arabi A., Shahraki T., Safi S. Detection of severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 in the tears of patients with Coronavirus disease 2019. *Eye (Lond).* 2020; 34 (7): 1220–3. doi: 10.1038/s41433-020-0965-2
63. Goel R., Arora R., Chhabra M., Kumar S. Viral shedding in tears of COVID-19 cases presenting as conjunctivitis. *Indian J. Ophthalmol.* 2020; 68 (10): 2308. doi: 10.4103/ijo.IJO_2567_20
64. Tyagi R., Dadia S., Sharma S., et al. Ocular manifestations in Covid-19 positive patients admitted to a Tertiary care centre in Uttarakhand, India: A prospective study. *International J. Health and Clinical Research.* 2021; 4 (6): 225–8.
65. Bostanci Ceran B., Ozates S. Ocular manifestations of coronavirus disease 2019. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2020; 258 (9): 1959–63. doi:10.1007/s00417-020-04777-7

Вклад авторов в работу: Н.И. Курышева — концепция обзора, написание и редактирование статьи; О.А. Перерва — сбор и анализ литературы, написание статьи; А.Д. Никитина — сбор и анализ литературы.

Authors' contribution: N.I. Kuryseva — concept of the review, writing and editing of the article; O.A. Pererva — literature data collection and analysis, writing of the article; A.D. Nikitina — literature data collection.

Поступила: 23.06.2021. Переработана: 05.07.2021. Принята к печати: 27.07.2021

Originally received: 23.06.2021. Final revision: 05.07.2021. Accepted: 27.07.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ РФ — Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ул. Маршала Новикова, д. 23, Москва, 123098, Россия

² Центр офтальмологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, ул. Гамалеи, д. 15, Москва, 123098, Россия

Наталья Ивановна Курышева — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой глазных болезней¹, заведующая консультативно-диагностическим отделением², ORCID 0000-0002-2265-6671

Оксана Александровна Перерва — ассистент кафедры глазных болезней¹, врач-офтальмолог², ORCID 0000-0003-4183-2420

Анастасия Дмитриевна Никитина — ассистент кафедры глазных болезней¹, врач-офтальмолог², ORCID 0000-0003-3537-6406

Для контактов: Наталья Ивановна Курышева,
e-natalia@list.ru

¹ Medical Biological University of Innovations and Continuing Education — A.I. Burnazyan Medical Biophysical Center, 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia

² Ophthalmological Center, Federal Medical and Biological Agency, 15, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia

Natalia I. Kuryseva — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of eye diseases¹, head of the consultative and diagnostic department², ORCID 0000-0002-2265-6671

Oksana A. Pererva — assistant of chair of eye diseases¹, ophthalmologist², ORCID 0000-0003-4183-2420

Anastasiya D. Nikitina — assistant of chair of eye diseases¹, ophthalmologist², ORCID 0000-0003-3537-6406

Contact information: Natalia I. Kuryseva,
e-natalia@list.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-166-172>



Заболевания щитовидной железы и их роль в патогенезе глаукомы

Т.В. Чернякова¹ ✉, А.Е. Заргарян², А.Ю. Брежнев³, О.Н. Онуфрийчук⁴, И.Р. Газизова⁵, А.В. Селезнев⁶,
А.В. Куроедов^{7, 8}

¹ Многопрофильный медицинский центр Банка России, Севастопольский проспект, д. 66, Москва, 117593, Россия

² Офтальмологическая клиника «Доктор Глазов», ул. Пролетарская, д. 7, Балашиха, Московская область, 143980, Россия

³ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Карла Маркса, д. 3, Курск, 305041, Россия

⁴ ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Парковая ул., д. 64–68, Пушкин, Санкт-Петербург, 196603, Россия

⁵ ФГУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, ул. Академика Павлова, д. 9, Санкт-Петербург, 197376, Россия

⁶ ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, пр. Шереметевский, д. 8, Иваново, 153012, Россия

⁷ ФГУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минздрава России, ул. Б. Оленья, д. 8А, Москва, 107014, Россия

⁸ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

Анализ литературы подтверждает взаимосвязь патологии щитовидной железы и глаукомы. Пациенты с диффузно-токсическим и эндемическим зобом представляют группу особо высокого риска развития глаукомы, с аутоиммунным тиреоидитом — группу умеренного риска. У пациентов, страдающих эндокринной офтальмопатией, в возрасте старше 40 лет распространенность первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) достоверно связана с мужским полом и длительностью заболевания более 60 мес. Повышенный риск развития ПОУГ при гипотиреозе отмечен у мужчин со средним возрастом 69 лет. Сопровождающая эндокринную патологию офтальмогипертензия в большинстве случаев не нуждается в местном гипотензивном лечении. Основная патогенетически обоснованная терапия заболеваний щитовидной железы приводит к снижению уровня внутриглазного давления и улучшению оттока жидкости из глаза.

Ключевые слова: глаукома; внутриглазное давление; гипотиреоз; болезнь Грейвса; гипертиреоз; тиреоидные гормоны

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Чернякова Т.В., Заргарян А.Е., Брежнев А.Ю., Онуфрийчук О.Н., Газизова И.Р., Селезнев А.В., Куроедов А.В. Заболевания щитовидной железы и их роль в патогенезе глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 166–72. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-166-172>

Thyroid disorders and their role in the pathogenesis of glaucoma

Tatiana V. Chernyakova¹ ✉, Hasmik Y. Zargaryan², Andrey Yu. Brezhnev³, Oleg N. Onufriychuk⁴, Il'mira R. Gazizova⁵, Aleksey V. Seleznev⁶, Aleksandr V. Kuroyedov^{7, 8}

¹ Multifield Medical Center of Bank of Russia, 66, Sevastopolsky Ave., Moscow, 117593, Russia

² Doctor Glazov Ophthalmology Clinic, 7, Proletarskaya St., Balashikha, 143980, Russia

³ Kursk State Medical University, 3, Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

⁴ G. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, 64–66, Parkovaya St., Pushkin, St. Petersburg, 196603, Russia

⁵ N.P. Bekhtereva Institute of Human Brain, RAS, 9, Acad. Pavlov St., St. Petersburg, 197376, Russia

⁶ Ivanovo State Medical Academy, 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia

⁷ Mandryka Central Clinical Hospital, 8A, B. Olen'ya St., Moscow, 107014, Russia

⁸ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia
tat.chernyakova-25@yandex.ru

The literature analysis confirms the interrelationship of thyroid gland pathology and glaucoma. Patients with diffuse-toxic goiter (DTG) and endemic goiter have an especially high risk of developing glaucoma, while those with autoimmune thyroiditis face a moderate risk. The prevalence of primary open angle glaucoma (POAG) in patients over 40 with endocrine ophthalmopathy is reliably associated with the male gender and the duration of the disease longer than 60 months. An increased risk of POAG is noted in men with hypothyroidism averagely aged 69. In most cases, ophthalmic hypertension that accompanies endocrine pathology does not need any topical hypotensive treatment. The main pathogenetically validated therapy of thyroid disorders results in a reduction of IOP level and an improvement of fluid outflow from the eye.

Keywords: glaucoma; intraocular pressure; hypothyroidism; Graves' disease; hyperthyroidism; thyroid hormones

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

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

For citation: Chernyakova T.V., Zargaryan H.Y., Brezhnev A.Yu., Onufriychuk O.N., Gazizova I.R., Seleznev A.V., Kuroyedov A.V. Thyroid disorders and their role in the pathogenesis of glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2022; 15 (4): 166–72 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-166-172>

Глаукома — заболевание с многофакторной этиологией и сложным патогенезом. Связь этого заболевания с эндокринной патологией прослеживается в ряде публикаций, но вместе с тем значение и влияние фактора «щитовидной железы» при глаукоме исследовано не до конца и до настоящего времени не существует единого мнения об общих патогенетических основах данных патологий. Обсуждаются общие системные факторы риска, например гипертоническая и гипотоническая болезни, атеросклероз и сахарный диабет.

Глаукома обнаруживается преимущественно в возрасте от 60 до 69 лет и почти в 1,5 раза чаще у женщин с сопутствующей патологией, связанной в том числе с заболеваниями щитовидной железы [1]. Гипотиреоз имеет сравнимую картину встречаемости: чаще заболевают женщины в возрасте старше 65 лет [2]. Американская тироидная ассоциация (American Thyroid Association, ATA), Американская ассоциация клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) и Латиноамериканское тироидное общество (Latin American Thyroid Society, LATS) рекомендуют проводить скрининг заболеваний щитовидной железы каждые 5 лет в возрасте старше 35 лет и периодические осмотры лиц старше 60 лет [3, 4]. Это особенно важно для пациентов с аутоиммунными заболеваниями, такими как сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунная атрофия желудка и целиакия.

По данным масштабного популяционного исследования, общая распространенность глаукомы в группе исследуемых (12 376 человек) составила 4,6%, а патологии щитовидной железы — 11,9%. У пациентов с заболеваниями щитовидной железы глаукома встречалась в 6,5%, а у лиц без эндокринной патологии — в 4,4% ($p = 0,0003$) случаев. Результаты репрезентативного анализа свидетельствуют о взаимосвязи глаукомы и патологии щитовидной железы [5]. Безусловно, опрос не является надежным методом определения фактической заболеваемости и доказательством причинно-следственной связи между болезнями, но указывает на необходимость продолжения исследований в этом направлении.

В.Г. Лихванцева и соавт. [6] оценили взаимосвязь различных заболеваний щитовидной железы и первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ). Статистический анализ показал, что распространенность глаукомы у пациентов с заболеваниями щитовидной железы была в 2,99 раза выше, чем без них ($p < 0,001$). Значимые различия также выявлены в группах с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) ($p < 0,05$), диффузно-токсическим зобом (ДТЗ) ($p < 0,001$) и эндемическим зобом (ЭЗ) ($p < 0,001$). Таким образом, к группе особо высокого риска развития глаукомы необходимо отнести ЭЗ и ДТЗ, к категории умеренного риска — АИТ [6]. В основе этих проявлений лежит воздействие гормонов щитовидной железы. Тетрайодтиронин (тироксин, T_4) и

трийодтиронин (T_3) действуют практически на все ткани организма, присоединяясь к ядерным рецепторам и меняя экспрессию многих генных продуктов. Они регулируют белковый, углеводный и жировой обмен. Экспрессия тиреоидных рецепторов в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов хориоидеи и зрительного нерва позволяет считать сетчатку мишенью тиреоидных гормонов и свидетельствует о том, что, наряду с прямым влиянием, возможно опосредованное воздействие за счет гемодинамических нарушений, вызванных дисфункциями щитовидной железы. Эти состояния могут сопровождаться как тиреотоксикозом, так и гипотиреозом [7].

Эндокринная офтальмопатия. ДТЗ (болезнь Грейвса) проявляется развитием тиреотоксикоза в сочетании с экстра-тиреоидной патологией, которая может быть представлена эндокринной офтальмопатией (ЭОП), претибиальной микседемой и акропатией. В 95% случаев ЭОП развивается на фоне ДТЗ, в 5% — на фоне АИТ. Развитие ЭОП сопровождается изменениями в мягких тканях орбиты. В первую очередь страдает ретробульбарная клетчатка (РБК) и экстраокулярные мышцы (ЭОМ), в дальнейшем вовлекаются зрительный нерв, роговица и придаточный аппарат глаза. В основе патогенеза возникновения офтальмогипертензии при ЭОП лежат несколько механизмов: 1) увеличение в объеме структур орбиты; 2) прямая компрессия глаза ЭОМ [8]; 3) сдавление зрительного нерва тканями орбиты с нарушением аксонального оттока [9, 10]; 4) повышение давления в эписклеральных венах [9]; 5) изменение состава и вязкости внутриглазной жидкости (ВГЖ) за счет увеличения содержания гликозаминогликанов; 6) снижение оттока ВГЖ за счет отложения мукополисахаридов в трабекуле; 7) отек трабекулярной сети [11]; 8) гемодинамические нарушения в магистральных сосудах орбиты и глаза [12]. Первые четыре механизма в большей степени способствуют развитию компрессионной оптической нейропатии, нежели истинно глаукомной [13]. Тиреоидные гормоны также влияют на гемодинамику, увеличивая объем циркулирующей крови, регулируют сосудистый тонус, системную сосудистую сопротивляемость, сердечный выброс и частоту сердечных сокращений. В зависимости от избытка или недостатка гормонов в различных органах и тканях человеческого организма кровоток может меняться, приводя к ишемии и гипоксии. Заболевания щитовидной железы, на фоне которых развивается ЭОП, сопровождаются нарушениями периферического кровотока [14, 15]. При выполнении иммуногистохимического анализа В.Г. Лихванцева и соавт. [7] обнаружили рецепторы тиреоидных гормонов в сетчатке, зрительном нерве, эндотелиальных клетках трабекулярной сети и сосудов сетчатки, хориоидеи, орбиты, а также в цилиарном эпителии и цилиарной мышце. Воздействие гормонов на рецепторы изменяет сосудистый тонус, сопротивляемость, просвет и тонус трабекул, а также секрецию внутриглазной жидкости. Ценная информация об особенностях кровотока у больных с первичными диагностированными гипотиреозом и тиреотоксикозом получена методом плетизмографии. Оказалось, что даже в отсутствие эндокринной офтальмопатии у этих больных развиваются глубокие гемодинамические нарушения в магистральных сосудах глаза. Выявлено снижение объемных и расходных показателей кровенаполнения глаза на 30–40% от нормы [16]. Увеличение объема ЭОМ в области их брюшек и зоне циннова кольца у вершины орбиты приводит к компрессии зрительного нерва, нарушению кровотока и повышению уровня внутриглазного давления (ВГД), что может проявляться центральными и парацентральными скотомами с последующим выпадением полей зрения [17].

Как правило, такая офтальмогипертензия (ОГ) не требует лечения у офтальмолога и хорошо купируется приемом метилпреднизолона или орбитальной декомпрессией [8]. Известно, что ЭОП является фактором риска развития вторичной глаукомы [1], но основу лечения составляет терапия основного эндокринного заболевания.

К. Ohtsuka и Y. Nakamura [18] при комплексном офтальмологическом обследовании 104 японцев в возрасте от 11 до 86 лет с болезнью Грейвса обнаружили ПОУГ в 13% и ОГ в 22% случаев. Данные значения значительно превосходили аналогичные показатели в группе контроля. Позднее аналогичные взаимосвязи установили D. McKeag и соавт. [19].

F. Eslami и соавт. [20] при обследовании 93 пациентов с ЭОП определили, что у 9,6% пациентов уровень истинного ВГД превышал 21 мм рт. ст. (при среднем значении 16,6 мм рт. ст.). Установлено, что уровень офтальмотонуса значительно выше у мужчин и лиц, употребляющих никотин (курильщиков). Причем самые высокие значения ВГД отмечались при длительно существующей офтальмопатии. Кроме того, повышенный уровень ВГД зафиксирован у пациентов с клиническими проявлениями экзофтальма. Среднее значение офтальмотонуса в этой группе было достоверно выше среднего значения у пациентов без экзофтальма (18,4 и 15,8 мм рт.ст. соответственно) [20]. Полученные авторами данные коррелируют с ранее опубликованными результатами [18]. Из 190 глаз с ЭОП в 76 глазах с экзофтальмом ≥ 19 мм среднее значение ВГД составило $19,96 \pm 4,49$ (14–34) мм рт. ст., тогда как в 114 глазах с экзофтальмом < 19 мм — $17,08 \pm 3,38$ (10–28) мм рт. ст. Разница значений между этими двумя группами оказалась статистически значимой ($p < 0,001$). Орбитальная декомпрессия позволила снизить уровень ВГД с 23,23 до 18,82 мм рт. ст. ($p < 0,001$) [21].

F. Eslami и соавт. [20] установили также, что среднее значение ВГД существенно выше у пациентов с ретракцией века (62,4%). Кроме того, разница среднего значения офтальмотонуса была значимой у пациентов с ограничением подвижности глаза (доля таких пациентов составила 19,4%). Аналогичные данные получены в исследовании M. Etezzad-Razavi и соавт. [22]: у 19,1% пациентов имелось ограничение подвижности глаза и, соответственно, более высокие показатели уровня ВГД. У 35,5% пациентов с ЭОП был диагностирован синдром сухого глаза. Данные среднего значения ВГД в этой группе были статистически значимо выше (18,7 мм рт. ст.), чем у пациентов без проявлений роговично-конъюнктивального синдрома (15,9 мм рт. ст.) [20].

По данным J. Kim и соавт. [23], распространенность ПОУГ у лиц старше 40 лет опосредованно связана с мужским полом (ОР 4,29; 95%-ный ДИ 1,60–11,51) и длительностью болезни более 5 лет (ОР 4,28; 95%-ный ДИ 1,11–16,47). Частота встречаемости в исследуемой группе соответствовала общепопуляционной и составила 1,6%, а у лиц старше 40 лет — 3,4%. Более высокий показатель встречаемости был у пациентов с ОГ — 6,8 и 9,5% соответственно.

K. Cockerham и соавт. [24] исследовали распространенность ОГ при ЭОП. Средний срок наблюдения составил 4 года, при этом у 24% пациентов было диагностировано повышение ВГД до 22–30 мм рт. ст. Авторы отметили, что длительность активной ЭОП является статистически значимым фактором прогрессии ОГ в глаукому. Средняя длительность ЭОП составляла 3 года при ОГ, 8 лет — при подозрении на глаукому и 12 лет — при глаукоме.

Несмотря на множество факторов, которые могут приводить к повышению ВГД и развитию глаукомного поражения при ЭОП, F. Silva и соавт. [25] не выявили достоверных

различий с общей популяцией. В работе Z. Behrouzi и соавт. [26] также не получено значимых различий частоты выявления ПОУГ и подозрения на глаукому с группой контроля у пациентов с ЭОП, но отмечается, что ОГ встречалась достоверно чаще ($p < 0,01$).

Повышение ВГД связывают с прямым компрессионным воздействием увеличенных экстраокулярных мышц на глазное яблоко и повышенным внутриорбитальным давлением в результате пролиферации соединительной ткани орбиты. I. Haefliger и G. Arx [27] с помощью расчетов с применением уравнений Фриденвальда и Гольдмана показал, что непродолжительное повышение офтальмотонуса наблюдается при отклонении глаза от зрительной оси вследствие прямой компрессии увеличенной и инфильтрированной экстраокулярной мышцей, а длительное повышение уровня ВГД связано с повышением давления в эписклеральных венах. В этом исследовании частота выявления глаукомы у больных с ЭОП не превышала среднестатистический показатель в здоровой популяции.

Гипотиреоз. Первичный гипотиреоз представляет собой хроническое заболевание, вызванное дефицитом гормонов щитовидной железы. В 15% случаев заболевание протекает бессимптомно. Самым тяжелым клиническим проявлением является микседемная кома, смертность при которой достигает 40%, несмотря на проводимое лечение. Поэтому очень важна своевременная диагностика и заместительная гормональная терапия данной патологии. Диагностика и лечение первичного гипотиреоза не представляет сложностей, однако при отсутствии терапии в тяжелых случаях может приводить к летальному исходу [28]. Гипотиреоз встречается преимущественно в пожилом возрасте и у женщин в 10 раз чаще, чем у мужчин. По данным крупного популяционного национального исследования по изучению качества здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey-III, NHANES-III), распространенность первичного гипотиреоза составила 4,6% (0,3% — явный, 4,3% — субклинический) [29]. Заболевание приводит к снижению клеточного метаболизма и вызывает усталость, подавленное настроение, проблемы с памятью, замедление двигательных функций и речи, непереносимость холода, запоры, увеличение массы тела, брадикардию, а также изменения со стороны кожи и волос. Основу лечения всех проявлений болезни составляла заместительная терапия левотироксином [30].

Причинами заболевания являются АИТ, последствия операций на щитовидной железе и лечения радиоактивным йодом [31]. В долгосрочной перспективе примерно у 80% пациентов с болезнью Грейвса, получающих лечение радиоактивным йодом, развивается гипотиреоз даже при использовании низких доз препарата. Снижение выработки гормонов щитовидной железы встречается у 55% пациентов, получавших лечение токсического узлового зоба, и примерно у 8% после терапии одиночных токсических узлов [32].

Обсуждается взаимосвязь гипотиреоза и глаукомы. Известно, что общими факторами риска развития этих заболеваний являются пол, возраст и воздействие окружающей среды [33]. При исследовании населения Южной Кореи M. Kim и соавт. [34] выявлено, что пожилой возраст (ОР 1,033; 95%-ный ДИ 1,003–1,063 в год), высокий уровень ВГД (ОР 1,132; 95%-ный ДИ 1,011–1,268 на мм рт. ст.) и наличие в анамнезе заболеваний щитовидной железы (ОР 7,373; 95%-ный ДИ 1,407–38,636) являются факторами риска развития глаукомы нормального давления. Наблюдения последних лет, включающие результаты систематического обзора и метаанализа, показали, что пациенты, страдающие гипотиреозом, имеют повышенный риск раз-

вития ПОУГ (ОР 1,64; 95%-ный ДИ 1,27–2,13) [33]. Аналогичные данные получены и в другом метаанализе, где доказанный риск развития глаукомы составил 1,33 (95%-ный ДИ 1,13–1,58). Риск же развития гипотиреоза на фоне уже существующей глаукомы был существенно ниже и составил 1,65 (95%-ный ДИ 0,97–2,82) [35]. В исследовании Blue Mountains Eye (2004) с участием 3 654 человек в возрасте от 49 до 97 лет продемонстрировано, что в группе лечения тироксином заболеваемость глаукомой в 2,1 раза выше (ОР 2,1; 95%-ный ДИ 1,0–4,4), чем в контрольной группе, и в 2,5 раза выше после операции на щитовидной железе (ОР 2,5; 95%-ный ДИ 1,0–6,2) [36]. Значимая взаимосвязь гипотиреоза и глаукомы подтверждена другими исследованиями [35, 37]. Представленные в оригинальных исследованиях данные позволяют рассматривать заболевания щитовидной железы как фактор риска развития ПОУГ [38, 39].

В исследовании с участием корейских субъектов риск развития ПОУГ у пациентов с заболеваниями щитовидной железы в анамнезе был в 7,4 раза выше, чем в контрольной группе [34]. J. Cross и соавт. [5] сообщили, что частота развития глаукомы в группе больных с заболеваниями щитовидной железы была в 1,4 раза выше, чем в контрольной группе. H. Lin и соавт. [39] установили, что в группе с гипотиреозом частота развития глаукомы была в 1,9 раза выше, чем в контрольной группе. C. Girkin и соавт. [40] подтвердили значительно более высокий относительный риск возникновения глаукомы у мужчин с гипотиреозом со средним возрастом 69 лет.

В крупном ретроспективном обзоре, включающем анализ 11 исследований, показано, что жители Северной Америки и Азии, страдающие гипотиреозом, чаще болеют ПОУГ. Риск развития заболеваний щитовидной железы у европейцев в 6,4 раза выше, чем у азиатов [33].

Около 30 лет назад была выдвинута гипотеза, что у пациентов с гипотиреозом наблюдается повышенное отложение гликозаминогликанов в трабекулярной сети, что снижает отток жидкости из глаза и способствует развитию глаукомы [41]. Известно, что при гипотиреозе происходит накопление гиалуроновой кислоты в тканях. В работе P. Knepper и соавт. [42] отмечено, что при глаукомном поражении наблюдается обратный эффект. Происходит снижение содержания гиалуроновой кислоты в трабекулярной сети на 77%, что приводит к уменьшению концентрации матричных металлопротеиназ (ММР-2 и ММР-9), накоплению компонентов экстрацеллюлярного матрикса и увеличению сопротивления оттока ВГЖ [43]. По данным R. Stein и соавт. [44], у пациентов с ПОУГ после субконъюнктивальных инъекций гиалуронидазы улучшается отток жидкости из глаза, что может свидетельствовать о снижении ее концентрации при глаукоме.

Единые патогенетические основы заболеваний щитовидной железы и глаукомы до настоящего времени не выяснены. Результаты исследования M. Centanni и соавт. [37] свидетельствуют о повышении уровня ВГД у пациентов с субклиническим гипотиреозом. На ранней стадии терапии L-тироксин нормализует эти показатели. По опубликованным данным, снижение офтальмотонуса на фоне применяемого лечения составило 4 мм рт. ст., а значение коэффициента легкости оттока нормализовалось у всех пациентов с первично диагностированными патологическими значениями тонографических показателей. Таким образом, базовая патогенетически обоснованная терапия гипотиреоза приводит к снижению уровня ВГД и улучшению оттока жидкости из глаза. Этот вывод подтвержден многими клиническими исследованиями последних лет [41, 45]. S. Motsko

и J. Jones [46] сообщили о защитном эффекте перорального применения тироксина при глаукоме. Это заключение также подтвердили результаты 5-летнего наблюдения Н. Lin и соавт. [39].

Несмотря на очевидность и обоснованность вышеописанных патогенетических аспектов, нельзя исключить роль системного аутоиммунного воздействия при глаукоме и заболеваниях щитовидной железы [47]. Так, K. Boelaert и соавт. [48] считают, что аутоиммунные заболевания могут сосуществовать и в некоторых случаях имеют генетическую взаимосвязь [49].

J. Calissendorff и R. Ljung [50] отметили необходимость лечения обоих заболеваний в течение одного года после диагностирования. При этом M. Thvilum и соавт. [51] не рекомендуют проводить массовый скрининг «на глаукому» у людей, страдающих гипотиреозом. Полученные авторами результаты свидетельствуют о повышенном риске развития глаукомы у пациентов без клинических проявлений гипотиреоза (ОР 1,09; 95%-ный ДИ 1,04–1,13). Наблюдение же за лицами с гипотиреозом не подтвердило риска развития глаукомы (ОР 0,88; 95%-ный ДИ 0,84–0,93).

Некоторые исследования не выявили связи между гипотиреозом и глаукомой, а также между уровнями тиреотропного гормона или свободного трийодтиронина и глаукомой [52]. В исследовании J. Gillow и соавт. [53] определен низкий риск субклинического гипотиреоза у лиц с глаукомой по сравнению с данными контрольной группы.

Отмечено также, что при гипотиреозе увеличивается толщина роговицы и повышается уровень ВГД, но толщина слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), измеренная с помощью сканирующего лазерного поляриметра, сохраняется в пределах нормальных значений, а лечение L-тироксина нормализует измененные показатели [54]. Авторы предположили, что распространенность глаукомы при гипотиреозе может быть не такой высокой, как сообщалось ранее.

Важным вопросом, с которым сталкиваются офтальмологи, целесообразно ли назначение гипотензивного лечения пациентам с ОГ, обусловленной заболеваниями щитовидной железы. Как правило, активное лечение ЭОП приводит к снижению уровня ВГД, и лишь небольшое количество пациентов нуждается в активном лечении глаукомы [55]. Следует помнить, что у больных с некомпенсированными тиреоидными дисфункциями нарушается кровоснабжение переднего отрезка глаза, что может служить причиной низкого эффекта гипотензивной монотерапии глаукомы [16].

По мнению D. McDaniel и E. Besada [56], целесообразно проводить обследование на наличие недиагностированного гипотиреоза у лиц с плохо контролируемой ПОУГ, ее разновидностью с низким давлением и обязательно — с впервые диагностированными случаями заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы подтверждает взаимосвязь патологии щитовидной железы и глаукомы. Следует обращать особое внимание на пациентов, страдающих ЭЗ и ДТЗ, относящихся к группе высокого риска развития ПОУГ. Доказано, что нарушение подвижности глаза, ретракция век и сопутствующий синдром сухого глаза, отмечающиеся при болезни Грейвса, способствуют развитию глаукомы. Продолжительность активной ЭОП увеличивает вероятность глаукомного поражения. Лечебные мероприятия, направленные на купирование гипертиреоза, в 80% случаев приводят к дефициту гормонов щитовидной железы и развитию гипотиреоза. Данные большинства исследований также подтверждают повышенный риск развития ПОУГ при гипоти-

реозе. При этом группу особого риска составляют мужчины со средним возрастом 69 лет. Риск же развития гипотиреоза на фоне уже существующей глаукомы не доказан. Основная патогенетически обоснованная терапия заболеваний щитовидной железы приводит к снижению уровня ВГД и улучшению оттока жидкости из глаза, в большинстве случаев применения местных гипотензивных средств не требуется.

Литература/References

1. Егоров Е.А., Еричев В.П., ред. Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. 4-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Egorov E.A., Elichev V.P., eds. National Guidelines for Glaucoma Practitioners. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 4 ed. (in Russian)].
2. McLeod D.S., Caturegli P., Cooper D.S., et al. Variation in rates of autoimmune thyroid disease by race/ethnicity in US military personnel. JAMA. 2014; 311 (15): 1563–5. doi: 10.1001/jama.2013.285606
3. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocr Pract. 2012; 18 (6): 988–1028. doi: 10.4158/EP12280
4. Brenta G., Vaisman M., Sgarbi J.A., et al. Task Force on Hypothyroidism of the Latin American Thyroid Society (LATS). Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. Arq. Bras. Endocrinol. Metabol. 2013; 57 (4): 265–91. doi: 10.1590/s0004-27302013000400003
5. Cross J.M., Girkin C.A., Owsley C., et al. The association between thyroid problems and glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 2008; 92 (11): 1503–5. https://doi.org/10.1136/bjo.2008.147165
6. Лихванцева В.Г., Коростелева Е.В., Табеева К.И., Выгодина В.А. Заболевания щитовидной железы как фактор развития первичной открытоугольной глаукомы. Российский медико-биологический вестник им. И.П. Павлова. 2013; 21 (3): 137–42. [Likhvantseva V.G., Korosteleva E.V., Tabeeva K.I. Vygodina V.A. Diseases of thyroid gland as a risk factor in primary open angle glaucoma development. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2013; 21 (3): 137–42 (in Russian)]. doi: 10.17816/PAVLOV20133137-142
7. Лихванцева В.Г., Кузьмин К.А., Коростелева Е.В. и др. Поиск и идентификация рецепторов тиреоидных гормонов в тканях глаза. Офтальмология. 2014; 11 (2): 27–31. [Likhvantseva V.G., Kuz'min K.A., Korosteleva E.V., et al. Search and identification of thyroid hormones receptors in ocular tissues. Ophthalmology. 2014; 11 (2): 27–31 (in Russian)]. https://doi.org/10.18008/1816-5095-2014-2-27-31
8. He J., Wu Z., Yan J., et al. Clinical analysis of 106 cases with elevated intraocular pressure in thyroid-associated ophthalmopathy. Yan Ke Xue Bao. 2004; 20 (1): 10–4.
9. Алексеев И.Б., Алексерова П.М., Дзюва Ф.С., Мослехи Ш. Особенности внутриглазной гидродинамики у больных эндокринной офтальмопатией. Глаукома. 2010; 9 (2): 3–6. [Alekseev I.B., Alekserova P.M., Dzyova F.S., Moslekhi Sh. Features of intraocular hydrodynamics in patients with endocrine ophthalmopathy. Glaucoma. 2010; 9 (2): 3–6 (in Russian)].
10. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Brovkina A.F. Endocrine ophthalmopathy. Moscow: GEOTAR-Media; 2008 (in Russian)].
11. Duncan K.G., Jumper M.D., Ribeiro R.C., et al. Human trabecular meshwork cells as a thyroid hormone target tissue: presence of functional thyroid hormone receptors. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1999; 237 (3): 231–40. doi: 10.1007/s004170050224
12. Пантелеева О.Г. Современная концепция механизма развития нарушенных зрительных функций при эндокринной офтальмопатии. Международный эндокринологический журнал. 2010; 27 (3): 14–6. [Panteleeva O.G. The modern concept of the mechanism of development of visual dysfunctions in endocrine ophthalmopathy. International Endocrinological Journal. 2010; 27 (3): 14–6 (in Russian)].
13. Лихванцева В.Г., Коростелева Е.В., Ковеленова И.В. и др. Дефицит глазного кровотока — ключевой фактор, определяющий форму вторичной глаукомы при эндокринной офтальмопатии. Российский офтальмологический журнал. 2016; 9 (3): 43–9. [Likhvantseva V.G., Korosteleva E.V., Kovelonova I.V., et al. Eye blood flow deficiency is the key factor determining the form of the secondary glaucoma in endocrine ophthalmopathy. Russian ophthalmological journal. 2016; 9 (3): 43–9 (in Russian)]. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-3-43-49
14. Киселева Т.Н., Пантелеева О.Г., Шамшинова А.М. Кровоток в сосудах глаза и орбиты у больных эндокринной офтальмопатией. Вестник офтальмологии. 2007; 123 (1): 33–6. [Kiseleva T.N., Panteleeva O.G., Shamshinova A.M. Ocular and orbital vascular blood flow in patients with

- endocrine ophthalmopathy. *Vestnik oftalmologii*. 2007; 123 (1): 33–6 (in Russian)].
15. Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., Шеремета М.С. и др. Болезнь Грейвса и эндокринная офтальмопатия. Москва: МАИ-ПРИНТ; 2012. [Sviridenko N.Yu., Belovalova I.M., Sheremeta M.S., et al. Graves' disease and endocrine ophthalmopathy. Moscow: MAI-Print; 2012 (in Russian)].
 16. Лихванцева В.Г., Коростелёва Е.В. Нарушение кровоснабжения глаза на фоне первичного гипотиреоза и первичного тиреотоксикоза. *Офтальмология*. 2019; 16 (3): 329–34. [Likhvantseva V.G., Korosteleva E.V. Ischemia of the Eye on the Background of Primary Hypothyroidism and Primary Thyrotoxicosis. *Ophthalmology*. 2019; 16 (3): 329–34 (in Russian)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-3-329-334>
 17. Беловалова И.М., Свириденко Н.Ю., Бессмертная Е.Г. и др. Фенотипы эндокринной офтальмопатии: клиническая манифестация и томографические характеристики. Проблемы эндокринологии. 2018; 64 (6): 383–9. [Belovalova I.M., Sviridenko N.Yu., Bessmertnaya E.G., et al. Phenotypes of endocrine ophthalmopathy: clinical manifestation and tomographic characteristics. *Problems of Endocrinology*. 2018; 64 (6): 383–9 (in Russian)]. <https://doi.org/10.14341/prob19618>
 18. Ohtsuka K., Nakamura Y. Open-angle glaucoma associated with Graves disease. *Am. J. Ophthalmol*. 2000; 129 (5): 613–7. doi: 10.1016/s0002-9394(99)00473-0
 19. McKeag D., Lane C., Lazarus J.H., et al. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. *Br. J. Ophthalmol*. 2007; 91 (4): 455–8. doi: 10.1136/bjo.2006.094607
 20. Eslami F., Borzouei S., Khanlarzadeh E., Seif S. Prevalence of increased intraocular pressure in patients with Graves' ophthalmopathy and association with ophthalmic signs and symptoms in the north-west of Iran. *Clin. Ophthalmol*. 2019; 13: 1353–9. doi: 10.2147/OPTH.S205112
 21. Ohtsuka K. Intraocular pressure and proptosis in 95 patients with Graves ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol*. 1997; 124 (4): 570–2. doi: 10.1016/s0002-9394(14)70883-9
 22. Etezad-Razavi M., Aboutorabi R.B., Zarei-Ghanavati S., et al. Prevalence and severity of ophthalmic manifestations of Graves' disease in Mashhad university endocrine clinics. *Iran J. Ophthalmol*. 2006; 19 (3): 14–21.
 23. Kim J.W., Ko J., Woo Y.J., et al. Prevalence of ocular hypertension and glaucoma as well as associated factors in Graves' Orbitopathy. *J. Glaucoma*. 2018; 27 (5): 464–9. doi: 10.1097/IJG.0000000000000942
 24. Cockerham K.P., Pal C., Jani B., et al. The prevalence and implications of ocular hypertension and glaucoma in thyroid-associated orbitopathy. *Ophthalmology*. 1997; 104 (6): 914–7. doi: 10.1016/s0161-6420(97)30207-3
 25. da Silva F., de Lourdes Veronese Rodrigues M., Akaishi P., et al. Graves' orbitopathy: frequency of ocular hypertension and glaucoma. *Eye*. 2009; 23 (4): 957–9. <https://doi.org/10.1038/eye.2008.155>
 26. Behrouzi Z., Rabei H.M., Azizi F., et al. Prevalence of open-angle glaucoma, glaucoma suspect, and ocular hypertension in thyroid-related immune orbitopathy. *J. Glaucoma*. 2007; 16 (4): 358–62. doi: 10.1097/IJG.0b013e31802e644b
 27. Haefliger I.O., von Arx G., Pimentel A.R. Pathophysiology of intraocular pressure increase and glaucoma prevalence in thyroid eye disease: a mini-review. *Klin. Monbl. Augenheilkd*. 2010; 227 (4): 292–3. doi: 10.1055/s-0029-1245199
 28. Chaker L., Bianco A.C., Jonklaas J., Peeters R.P. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017; 390 (10101): 1550–62. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1
 29. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., ред. Эндокринология: национальное руководство. 2-е изд. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. Endocrinology: national guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian)].
 30. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012; 18 (6): 988–1028. doi: 10.4158/EP12280.GL
 31. Verloop H., Louwerens M., Schoones J.W., et al. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012; 97 (7): 2243–55. doi: 10.1210/jc.2012-1063
 32. Kahraman D., Keller C., Schneider C., et al. Development of hypothyroidism during long-term follow-up of patients with toxic nodular goitre after radioiodine therapy. *Clin. Endocrinol*. 2012; 76: 297–303. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04204.x>
 33. Wang S., Liu Y., Zheng G. Hypothyroidism as a risk factor for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 12(10): e0186634. doi: 10.1371/journal.pone.0186634
 34. Kim M., Kim T.W., Park K.H., Kim J.M. Risk factors for primary open-angle glaucoma in South Korea: the Namil study. *Jpn. J. Ophthalmol*. 2012; 56 (4): 324–9. doi: 10.1007/s10384-012-0153-4
 35. Thvilum M., Brandt F., Brix T.H., Hegedüs L. The interrelation between hypothyroidism and glaucoma: a critical review and meta-analyses. *Acta Ophthalmol*. 2017; 95 (8): 759–67. doi: 10.1111/aos.13412
 36. Lee A.J., Rochtchina E., Wang J.J., et al. Open-angle glaucoma and systemic thyroid disease in an older population: The Blue Mountains Eye Study. *Eye (Lond)*. 2004; 18 (6): 600–8. doi: 10.1038/sj.eye.6700731
 37. Centanni M., Cesareo R., Verallo O. Reversible increase of intraocular pressure in subclinical hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol*. 1997; 136 (6): 595–8. doi: 10.1530/eje.0.1360595
 38. Алексеев И.Б., Иомдина Е.Н., Аливердиева М.А. и др. Заболевания щитовидной железы и первичная открытоугольная глаукома: есть ли связь? Национальный журнал Глаукома. 2017; 16 (2): 63–8. [Alekseev I.B., Iomdina E.N., Aliverdieva M.A., et al. Thyroid gland diseases and primary open-angle glaucoma: are they connected? *National Journal glaucoma*. 2017; 16 (2): 63–8 (in Russian)].
 39. Lin H.C., Kang J.H., Jiang Y.D., Ho J.D. Hypothyroidism and the risk of developing open-angle glaucoma: a five-year population-based follow-up study. *Ophthalmology*. 2010; 117 (10): 1960–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.02.005
 40. Girkin C.A., McGwin G.Jr., McNeal S.F., et al. Hypothyroidism and the development of open-angle glaucoma in a male population. *Ophthalmology*. 2004; 111 (9): 1649–52. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.05.026
 41. Smith K.D., Tevaarwerk G.J., Allen L.H. An ocular dynamic study supporting the hypothesis that hypothyroidism is a treatable cause of secondary open-angle glaucoma. *Can. J. Ophthalmol*. 1992; 27 (7): 341–4.
 42. Knepper P.A., Covici S., Fadel J.R., Mayanil C.S., Ritch R. Surface-tension properties of hyaluronic Acid. *J. Glaucoma*. 1995; 4 (3): 194–9.
 43. Guo M.S., Wu Y.Y., Liang Z.B. Hyaluronic acid increases MMP-2 and MMP-9 expressions in cultured trabecular meshwork cells from patients with primary open-angle glaucoma. *Mol. Vis*. 2012; 18: 1175–81.
 44. Stein R., Romano A., Treister G., Bartov E. Effect of subconjunctival injection of hyaluronidase on outflow resistance in normal and in open-angle glaucomatous patients. *Metab. Pediatr. Syst. Ophthalmol*. 1982; 6 (3–4): 169–74.
 45. Kakigi C., Kasuga T., Wang S.Y., et al. Hypothyroidism and Glaucoma in The United States. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0133688. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133688>
 46. Motisko S.P., Jones J.K. Is there an association between hypothyroidism and open angle glaucoma in an elderly population? An epidemiologic study. *Ophthalmology*. 2008; 115 (9): 1581–4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.01.016>
 47. Grus F.H., Joachim S.C., Bruns K., et al. Serum autoantibodies to alpha-fodrin are present in glaucoma patients from Germany and the United States. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2006; 47 (3): 968–76. doi: 10.1167/iovs.05-0685
 48. Boelaert K., Newby P.R., Simmonds M.J., et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am. J. Med*. 2010; 123 (2): 183.e 1–9. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.06.030
 49. Brix T.H., Hegedüs L. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2012; 76 (4): 457–64. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04318.x
 50. Calissendorff J., Ljung R. Thyroxin substitution and open-angle glaucoma: a nationwide register-based study on filled prescriptions. *Br. J. Ophthalmol*. 2011; 95 (4): 592–4. doi: 10.1136/bjo.2010.195032
 51. Thvilum M., Brandt F., Brix T.H., Hegedüs L. No evidence of a causal relationship between hypothyroidism and glaucoma: A Danish nationwide register-based cohort study. *PLoS One*. 2018; 13 (2): e0192311. doi: 10.1371/journal.pone.0192311
 52. Won Y.S., Kim D.Y., Kim J.M. Glaucomatous Optic Nerve Changes and Thyroid Dysfunction in an Urban South Korean Population. *J. Ophthalmol*. 2017; 2017: 8280209. doi: 10.1155/2017/8280209
 53. Gillow J.T., Shah P., O'Neill E.C. Primary open angle glaucoma and hypothyroidism: chance or true association? *Eye (Lond)*. 1997; 11 (Pt 1): 113–4. doi: 10.1038/eye.1997.22
 54. Ulas F., Dogan Ü., Dikbas O., et al. Investigation of the choroidal thickness in patients with hypothyroidism. *Indian J. Ophthalmol*. 2015; 63 (3): 244–9. doi: 10.4103/0301-4738.156976
 55. Yang H.S., Ye H.J. Whether lowering intraocular pressure is needed for thyroid associated ophthalmopathy with intraocular hypertension. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2019; 55 (11): 811–3. doi: 10.3760/cma.j.isn.0412-4081.2019.11.004
 56. McDaniel D., Besada E. Hypothyroidism-a possible etiology of open-angle glaucoma. *J. Am. Optom. Assoc*. 1996; 67 (2): 109–14.

Вклад авторов в работу: А.В. Куроедов — концепция обзора, утверждение рукописи для публикации; Т.В. Чернякова — дизайн обзора; анализ литературы, написание статьи; А.Е. Заргарян, О.Н. Онуфрийчук, А.В. Селезнев — сбор и анализ литературы, написание статьи; А.Ю. Брежнев, И.Р. Газизова — анализ литературы, редактирование статьи.

Authors' contribution: A.V. Kuroyedov — concept of the review, approval of the manuscript for publication; T.V. Chernyakova — design of the review, literature analysis, writing of the article; H.Y. Zargaryan, O.N. Onufriyчук, A.V. Seleznev — literature data collection and analysis, writing of the article; A.Yu. Brezhnev, I.R. Gazizova — literature data analysis, editing of the article.

Поступила: 22.07.2021. Переработана: 19.08.2021. Принята к печати: 20.08.2021
Originally received: 22.07.2021. Final revision: 19.08.2021. Accepted: 20.08.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Многопрофильный медицинский центр Банка России, Севастопольский проспект, д. 66, Москва, 117593, Россия

Татьяна Васильевна Чернякова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, ORCID 0000-0003-1361-6704

Офтальмологическая клиника «Доктор Глазов», ул. Пролетарская, д. 7, Балашиха, Московская область, 143980, Россия

Асмик Ерджаниковна Заргарян — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, ORCID 0000-0002-5965-2471

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Карла Маркса, д. 3, Курск, 305041, Россия

Андрей Юрьевич Брежнев — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии, ORCID 0000-0002-5597-983X

ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Парковая ул., д. 64–68, Пушкин, Санкт-Петербург, 196603, Россия

Олег Николаевич Онуфрийчук — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, ORCID 0000-0001-6841-3547

ФГУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, ул. Академика Павлова, д. 9, Санкт-Петербург, 197376, Россия

Ильмира Рифовна Газизова — д-р мед. наук, ученый секретарь, заведующая отделением офтальмологии, ORCID 0000-0003-4611-9931

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, пр. Шереметевский, д. 8, Иваново, 153012, Россия

Алексей Владимирович Селезнев — канд. мед. наук, доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии, ORCID 0000-0002-4583-6050

¹ ФГУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минздрава России, ул. Б. Оленья, д. 8а, Москва, 107014, Россия

² Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

Александр Владимирович Куроедов — д-р мед. наук, профессор кафедры¹, начальник отделения², ORCID 0000-0001-9606-0566

Для контактов: Татьяна Васильевна Чернякова,
tat.chernyakova-25@yandex.ru

Multifield Medical Center of Bank of Russia, 66, Sevastopolsky Ave., Moscow, 117593, Russia

Tatyana V. Chernyakova — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, ORCID 0000-0003-1361-6704

Doctor Glazov Ophthalmology Clinic, 7, Proletarskaya St., Balashikha, 143980, Russia

Hasmik Y. Zargaryan — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, ORCID 0000-0002-5965-2471

Kursk State Medical University, 3, Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

Andrey Yu. Brezhnev — Cand. of Med. Sci., associate professor of chair of ophthalmology, ORCID 0000-0002-5597-983X

G. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, 64-66, Parkovaya St., Pushkin, St. Petersburg, 196603, Russia

Oleg N. Onufriyчук — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, ORCID 0000-0001-6841-3547

N.P. Bekhtereva Institute of Human Brain, RAS, 9, Acad. Pavlov St., St. Petersburg, 197376, Russia

Ilmira R. Gazizova — Dr. of Med.Sci., scientific secretary, head of ophthalmological department, ORCID 0000-0003-4611-9931

Ivanovo State Medical Academy, 8, Sheremetevsky Ave., Ivanovo, 153012, Russia

Aleksey V. Seleznev — Cand. of Med. Sci., assistant professor, ORCID 0000-0002-4583-6050

¹ Mandryka Central Clinical Hospital, 8A, B. Olen'ya St., Moscow, 107014, Russia

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Aleksandr V. Kuroyedov — Dr. of Med. Sci., head of ophthalmological department, professor¹, chair of ophthalmology², ORCID 0000-0001-9606-0566

Contact information: Tatyana V. Chernyakova,
tat.chernyakova-25@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-173-177>



Силиконовая тампонада в хирургическом лечении регматогенной отслойки сетчатки

М.М. Яблоков¹ ✉, О.Л. Фабрикантов^{1, 2}, Н.В. Яблокова¹

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

² ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Медицинский институт, ул. Интернациональная, д. 33, Тамбов, 392000, Россия

Обзор литературы посвящен использованию силиконовой тампонады в лечении регматогенной отслойки сетчатки (РОС). Витрэктомия, позволяющая получать стойкий анатомический результат у большинства пациентов, на сегодняшний день признана одним из основных методов лечения РОС. При осложненных отслойках сетчатки витрэктомия выполняется с последующей тампонадой витреальной полости силиконовым маслом (СМ). Обладая большим потенциалом и множеством преимуществ, силиконовая тампонада несет в себе риск целого ряда осложнений, возникающих в разные сроки после операции. Длительность пребывания СМ в витреальной полости при лечении РОС варьируется в широком диапазоне. Представлены осложнения силиконовой тампонады, в том числе неожиданное и необъяснимое снижение зрения после удаления СМ, и их зависимость от используемых сроков нахождения СМ в витреальной полости.

Ключевые слова: витрэктомия; регматогенная отслойка сетчатки; силиконовое масло; витреальная полость

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Яблоков М.М., Фабрикантов О.Л., Яблокова Н.В. Силиконовая тампонада в хирургическом лечении регматогенной отслойки сетчатки. Российский офтальмологический журнал. 2022; 15 (4): 173-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-173-177>

Silicone oil tamponade in surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment

Maksim M. Yablokov¹ ✉, Oleg L. Fabrikantov^{1, 2}, Natalya V. Yablokova¹

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Clinic, Tambov branch, 1, Rasskazovskoe Highway, Tambov, 392000, Russia

² Derzhavin Tambov State University, Medical Institute, 33, Internatsionalnaya St., Tambov, 392000, Russia
naukatmb@mail.ru

The article presents a literature review regarding the use of silicone oil tamponade (ST) in rhegmatogenous retinal detachment (RRD) treatment. Vitrectomy, which produces a stable anatomical result in most patients, is currently recognized as one of the main methods of treating RRD. In complicated retinal detachments, vitrectomy is followed by ST tamponade of the vitreous cavity (VC). Despite the many benefits of ST, it carries the risk of a number of complications arising at different times after surgery. The duration of ST presence in the vitreous cavity during RRD treatment may vary substantially. The review presents ST complications, including an unexpected and hard to explain vision deterioration after silicone oil removal, and the correlation between the complications and the duration of ST presence in the vitreous cavity.

Keywords: vitrectomy; rhegmatogenous retinal detachment; silicone oil; vitreous cavity

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

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

Целью хирургического лечения отслойки сетчатки (ОС) является ее полное и устойчивое прилегание. На сегодняшний день одним из основных методов лечения регматогенной отслойки сетчатки (РОС) признана витрэктомия, которая позволяет получать стойкий анатомический результат у большинства пациентов [1, 2]. При лечении осложненных ОС витрэктомия выполняется с последующей тампонадой витреальной полости (ВП) силиконовым маслом (СМ), что дает возможность хорошо визуализировать глазное дно, устраняет необходимость строгого позиционирования пациента в зависимости от локализации разрыва, позволяет получить высокую остроту зрения в раннем послеоперационном периоде [3]. СМ обладает рядом преимуществ в сравнении с другими тампонирующими агентами, осуществляет длительную и контролируемую тампонаду ВП.

Показания к замене стекловидного тела были сформулированы еще в 1947 г., среди них восстановление нормального объема и давления в глазу после хирургического лечения ОС [4]. В.В. Волков и соавт. в 1958 г. в ВП кроликов вводили СМ различной вязкости и в течение 2 лет не обнаружили морфологических изменений тканей глаза, вызванных токсическим действием СМ [5]. В 1962 г. было предложено использовать СМ с целью тампонирования ВП при операциях по поводу ОС [6]. В нашей стране пионерами применения силиконовой тампонады (СТ) стали С.Н. Федоров и соавт. [7].

СМ — это кремнийорганический продукт, в основе которого лежит кремний (Silicium), откуда и название «силикон». СМ, основную часть которого составляет полидиметилсилоксан, является химически инертным гидрофобным полимером, не смешивающимся с воздухом и не обладающим канцерогенными свойствами. СМ химически стабильно, его удельный вес равен $0,97 \text{ г/см}^3$, вязкость составляет от 1000 до 12 500 сСт, рефракционный индекс — 1,4, поверхностное натяжение по отношению к воздуху — 21 дин/см, к воде — 40 дин/см.

СМ имеет много достоинств, которые изучены и продолжают изучаться [8]. Особое место оно занимает при лечении осложненной РОС. СМ оказывает воздействие на сетчатку за счет противодавления, объемного вытеснения и поверхностного натяжения. Решающей действующей силой, позволяющей блокировать разрывы сетчатки, является поверхностное натяжение, которое на границе воздух — вода приблизительно в 3 раза выше, чем на границе масло — вода. Исходя из этого, обмен жидкостью — воздух является наиболее эффективным методом разглаживания сетчатки. После этого выполняется фиксация сетчатки при помощи СТ и, соответственно, блокирование разрыва [9].

Обладая большим потенциалом и множеством преимуществ, СТ несет в себе также риск целого ряда осложнений, возникающих в различные сроки ее использования: стойкое повышение внутриглазного давления (ВГД), развитие вторичной глаукомы, катаракты, кератопатии, эмульгация СМ, проникновение СМ в субретинальное, супрахориоидальное и субарахноидальное пространство, образование эпиретинальных мембран, необъяснимое снижение остроты зрения после удаления СМ, токсическое влияние СМ на клетки сетчатки, «смещение» сетчатки, определяемое при аутофлюоресценции, развитие воспалительного ответа с повышением С-реактивного белка в

сыворотке крови [10–25].

Редкими осложнениями являются тяжелая оптическая нейропатия вследствие ретроламинарной миграции СМ и его интракраниальная миграция. Описаны несколько случаев такой миграции СМ, в том числе у пациентов с аномалиями диска зрительного нерва и наличием глаукомы в анамнезе [26–28].

Одним из существенных недостатков тампонады СМ является его эмульгация, которая может приводить к развитию катаракты в 34,5–100% случаев, к вторичной гипертензии — в 1,5–27,7% случаев, к кератопатии — в 4,5–63% случаев, к гипотонии — в 5–51% случаев [29]. В одном из исследований авторы обнаружили, что эмульгация СМ в ВП в течение месяца произошла в 1% случаев, через 3 мес — в 11%, через 6 мес — в 85% и в течение года — в 100% случаев [30].

В литературе отмечены разные причины эмульгации СМ:

- механическое разделение на части пузыря СМ дифильными молекулами без последующего объединения мелких капель в основной пузырь [31, 32];
- эмульгация за счет испарения летучих компонентов СМ [31];
- поглощение СМ макрофагами, которые при этом погибают, оставляя свободными капельки силикона [33, 34];
- каталитические остатки, сохраняющиеся в СМ при его производстве [35];
- соединение поверхностно-активных компонентов [33, 36];
- разница давлений: внутриглазного и внутреннего давления в силиконовом пузыре [36];
- возникновение кровоизлияний [37].

Вопрос о том, почему у одних пациентов это осложнение возникает, а у других нет, а также о сроках начала эмульгации СМ остается неясным. При введении СМ в ВП образуется четкая граница раздела между пузырем силикона и внутриглазной жидкостью с определенным индексом поверхностного натяжения. При более высоком индексе меньше риск эмульгации СМ, а для изменения (уменьшения) поверхностного натяжения необходимо присутствие какого-либо активного агента [37]. Природа и характеристики этого агента остаются неясными [38]. В 1992 г. учеными были проведены экспериментальные исследования, на основе которых они выдвинули гипотезу о возможном влиянии на эмульгацию силикона состояния системы крови: повышение концентрации эритроцитов и лимфоцитов увеличивает эмульгацию СМ [37].

Природа возникающих осложнений СТ продолжает быть предметом изучения. Патоморфологические исследования энуклеированных глаз человека после витрэктомии с СТ свидетельствуют о патологических изменениях в тканях глазного яблока. СМ вызывает макрофагальную реакцию с незавершенным фагоцитозом и хроническим воспалением, ведущим в последующем к развитию пролиферации [39, 40].

Удаление стекловидного тела и замещение его СМ приводят к нарушению метаболизма в структурах глаза, что вызывает длительный период гипоксии, обуславливающей развитие в сетчатке дистрофических изменений, дезорганизацию ее слоев и разрастание глиальной ткани [41]. При длительном нахождении СМ в ВП происходит его проникно-

вление почти во все оболочки глаза, что вызывает хроническое воспаление с последующими дистрофическими изменениями [42], поэтому многие авторы рекомендуют удаление СМ из ВП настолько рано, насколько позволяет стабилизация ситуации по достижению прилегания сетчатки.

Длительность пребывания СМ в ВП при лечении РОС варьируется в широком диапазоне. При этом эффективность тампонады определяется возможностью пролонгирования ее сроков для получения стабильного результата с минимальным риском осложнений. В разных исследованиях сроки СТ оцениваются от месяца до перманентного состояния. Анализ современных публикаций показывает, что средние сроки СТ при лечении РОС нельзя назвать короткими: $5,12 \pm 2,37$ мес [43]; $8,5 \pm 1,9$ мес [44]; 275 ± 265 дней [45]. В обзоре публикаций о лечении рецидивов РОС за последние 15 лет указывают на средний срок СТ в 3 мес (в случае полного прилегания сетчатки) как оптимальный [46]. По мнению большинства авторов, срок СТ не оказывает значительного влияния на частоту рецидивов ОС после удаления СМ. Так, в одном из этих исследований количество рецидивов ОС составило 3,46% при сроке СТ 70 ± 48 нед [47]. В другой работе авторы описывают такие факторы риска рецидива ОС, как этиология ОС, недостаточное удаление базиса стекловидного тела, витреальные геморрагии в первую неделю после удаления СМ, тогда как длительность СТ, по их мнению, не оказывает значительного влияния на этот процесс [48]. Еще в одной работе обследовано 112 пациентов, после удаления СМ рецидивы ОС выявлены в 16,1% случаев. Средняя продолжительность СТ в группе с рецидивом ОС была 185 дней, в группе без рецидива — 319 дней. По мнению авторов этой работы, помимо других факторов риска, снижение продолжительности СТ повышает вероятность рецидива после ее завершения [49]. Другие авторы считают, что оптимальные сроки СТ должны определяться индивидуально в каждом конкретном случае в зависимости от имеющихся факторов риска, предпочтений хирурга и особенностей пациента [50].

Таким образом, данные современных исследований в плане сроков СТ весьма различны. Понятно, что сокращение сроков СТ уменьшает вероятность развития осложнений, но на практике выдержать «идеальные» сроки невозможно во всех случаях по различным причинам. Необходимо оценивать степень тяжести осложнений СТ и удаления СМ. Польза от удаления СМ должна превышать риски продолжения СТ и возможности рецидива ОС, требующего повторного хирургического вмешательства. Длительность СТ должна быть достаточной для стабильной фиксации сетчатки к подлежащим оболочкам с формированием надежной хориоретинальной спайки, и вместе с тем она не должна превышать срок, когда начинают развиваться осложнения от присутствия СМ в ВП.

Сравнение стандартно используемого СМ вязкостью 1000 и 5000 cSt в ретроспективном исследовании 325 глаз, пролеченных по поводу осложненной ОС с применением СТ, не выявило статистически значимой разницы в отношении анатомического успеха и остроты зрения [51]. В другом исследовании авторы отметили значимое повышение частоты рецидивов ОС после завершения СТ при использовании СМ вязкостью 5000 cSt [52]. При сравнении результатов лечения нижних ОС, сочетающихся с пролиферативной ретинопатией, и первичных ОС с нижними разрывами с использованием тяжелого силикона (Densiron 68) и традиционного силикона вязкостью 1000 cSt статистически значимых различий в анатомических и зрительных показателях не обнаружено [53].

Сравнение осложнений силиконовой и газовой тампонады показало значимое увеличение частоты случаев повышения ВГД при СТ и значимое увеличение случаев гипотонии

при газовой тампонаде [54]. Анализ влияния вида тампонады на состояние роговицы в течение двухлетнего наблюдения не выявил значимой разницы между силиконовой и газовой тампонадами [55]. Развитие катаракты при обеих тампонадах было сопоставимо и достигало 100% [56]. Характерные для СТ осложнения включали рецидив отслойки после удаления СМ, эмульгацию силикона и субконъюнктивальную миграцию СМ [57, 58].

Анализ работ российских и зарубежных исследователей демонстрирует тенденцию к использованию СТ в течение 1–3 мес со склонностью к увеличению ее продолжительности в основном в зарубежных работах. И несмотря на хорошо известные и описанные осложнения, присутствие СТ в ВП в большинстве случаев переносится достаточно хорошо. Вместе с тем, кроме видимых и объяснимых осложнений, существует такое описанное некоторыми авторами осложнение, как неожиданное и необъяснимое снижение зрения после удаления СМ [59, 60]. При периметрии определяется устойчивая центральная скотома, тогда как послеоперационные обследования методами оптической когерентной томографии и флюоресцентной ангиографии неинформативны. Среди потенциальных причин необъяснимого снижения зрения в одном исследовании указывается вероятность влияния хирургических манипуляций на сетчатку, ретинальный пигментный эпителий и зрительный нерв, токсическое влияние на сетчатку, сосудистые нарушения и оптическую нейропатию [61].

В ретроспективном анализе 59 пациентов с maculop РОС, пролеченных с использованием СМ, необъяснимое снижение зрения, ассоциированное с СТ ВП, рассматривалось как серьезное и тяжелое осложнение хирургического лечения. В этом исследовании фактором риска развития этого осложнения считалась продолжительность СТ, поскольку в группе со снижением зрения она составила $161,0 \pm 38,8$ дня, тогда как в группе без этого осложнения — $104,6 \pm 43,6$ дня [62].

Еще одно большое исследование, связывающее длительность СТ со снижением зрения, необъяснимым другими причинами, провели у 324 пациентов, которым было выполнено удаление СМ из ВП, у 19 (5,9%) пациентов из них установлено такое снижение зрения. Продолжительность СТ в этой группе составила $14,8 \pm 4,4$ мес, среднее значение ВГД — $19,6 \pm 6,9$ мм рт. ст., тогда как при сроке СТ $9,3 \pm 10,9$ мес и среднем уровне ВГД $14,0 \pm 7,3$ мм рт. ст. этого осложнения не зафиксировали [63].

Таким образом, этиология внезапного снижения зрения остается неясной. Требуется дальнейшие исследования для выявления механизма потери центрального зрения после удаления СМ из ВП, изучения процессов, происходящих в глазах во время СТ разной ее продолжительности, которые могли бы помочь в объяснении этих осложнений.

Анализ публикаций, посвященных хирургическому лечению ОС методом витрэктомии с использованием СТ, выявил множество различных мнений, соответствующих полученным результатам. Основными критериями успеха в большинстве исследований названы частота успешного прилегания сетчатки, отсутствие рецидивов, показатели остроты зрения и ВГД, состояние хрусталика и роговицы. Патогенез многих осложнений остается неясным. Использование новых современных методов исследования, дающих возможность более глубокого проникновения в проблему, помогает продвигаться в понимании процессов, происходящих в глазах при лечении РОС с помощью витрэктомии с использованием СТ.

- Ho J.D., Liou S.W., Tsai C.Y., Tsai R.J.F., Lin H.C. Trends and outcomes of treatment for primary rhegmatogenous retinal detachment: a 9-year nationwide population-based study. *Eye*. 2009; 23 (3): 669–75. doi: 10.1038/sj.eye.6703105
- Schwartz S.D., Flynn H.W. Pars plana vitrectomy for primary rhegmatogenous retinal detachment. *Clin. Ophthalmol.* 2008; 2 (1): 57–63. doi:10.2147/oph.s1511
- Riemann C.D., Miller D.M., Foster R.E. Outcomes of transconjunctival suture less 25 gauge vitrectomy with silicone oil infusion. *Retina*. 2007 Mar; 27 (3): 296–303. doi: 10.1097/01.iae.0000242761.74813.20
- Garther S., Priestley B. Transplantation of the vitreous. *Arch. Ophthalmol.* 1947; 38 (4): 487–93. doi: 10.1001/archophth.1947.00900010500006
- Волков В.В., Бржеский В.В., Ушаков Н.А. Офтальмохирургия с использованием полимеров. Санкт-Петербург: Гиппократ; 2003. [Volkov V.V., Brzheskiy V.V., Ushakov N.A. Polymer-assisted ophthalmosurgery. Sankt-Peterburg: Gippokrat; 2003 (in Russian)].
- Cibis P., Becher B., Okun E. The use of liquid silicone in retinal detachment surgery. *Arch. Ophthalmol.* 1962; 68: 590–9. doi: 10.1001/archophth.1962.00960030594005
- Федоров С.Н., Бедило В.Я., Захаров В.Д. Применение силиконовой жидкости при отслойках сетчатой оболочки глаза. Офтальмологический журнал. 1965; (1): 527–32. [Fedorov S.N., Bedilo V.Ya., Zakharov V.D. The use of silicone fluid in retinal detachment. *Oftal'mologicheskii zhurnal*. 1965; (1): 527–32 (in Russian)].
- Barca F., Caparossi T., Rizzo S. Silicone oil: different physical proprieties and clinical application. *Biomed. Res. Int.* 2014; 2014: 502143. doi:10.1155/2014/502143
- Petersen J. The physical and surgical aspects of silicone oil in the vitreous cavity. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1987; 225 (6): 452–6. doi: 10.1007/BF02334175
- Захаров В.Д., Лыскин П.В., Згоба М.И. Оценка индуцированного воспаления у пациентов после интравитреального вмешательства по поводу отслойки сетчатки. Офтальмохирургия. 2017; (1): 72–7. [Zakharov V.D., Lyskin P.V., Zgoba M.I. Assessment of induced inflammation in patients after retinal detachment intravitreal surgery. *Oftal'mokhirurgiya*. 2017; (1): 72–7 (in Russian)].
- Тахчиди Х.П., Казайкин В.Н., Ранонопов А.А. Тампонада витреальной полости силиконовым маслом в хирургии отслойки сетчатки. Осложнения. Офтальмохирургия. 2004; (3): 4–7. [Takhchidi Kh.P., Kazaykin V.N., Ranoport A.A. Tamponade of the vitreal cavity with silicone oil in retinal detachment surgery. Complications. *Oftal'mokhirurgiya*. 2004; (3): 4–7 (in Russian)].
- Borislav D. Cataract after silicone oil implantation. *Doc. Ophthalmology*. 1993; 83 (1): 79–82. doi: 10.1007/BF01203573
- Chan C., Okun E. The question of ocular tolerance to intravitreal liquid silicone. A long-term analysis. *Ophthalmology*. 1986; 93 (5): 651–60. doi: 10.1016/s0161-6420(86)33685-6
- Chen J.X., Nidecker A.E., Aygun N., Gujar S.K., Gandhi D. Intravitreal silicone oil migration into the subarachnoid space and ventricles: a case report and review of literature. *Eur. J. Radiol. Extra*. 2011; 78: e81–e88. <https://doi.org/10.1016/j.ejrex.2011.02.004>
- Dell'Omo R., Scupola A., Viggiano D., et al. Incidence and factors influencing retinal displacement in eyes treated for rhegmatogenous retinal detachment with vitrectomy and gas or silicone oil. *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* 2017; 58: 191–9. doi.org/10.1167/iov.17-21466
- Duan A., She H., Qi Y. Complications after heavy silicone oil tamponade in complicated retinal detachment. *Retina*. 2011; 31 (3): 547–52. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181eef2fd
- Honavar S.G., Goyal M., Majji A.B. Glaucoma after pars plana vitrectomy and silicone oil injection for complicated retinal detachment. *Ophthalmology*. 1999; 106 (1): 169–76. doi: 10.1016/S0161-6420(99)90017-9
- Ichhpujani P., Jindal A., Katz J.L. Silicone oil induced glaucoma: a review. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2009; 247 (12): 1585–93. doi: 10.1007/s00417-009-1155-x
- Kamyar V., Schwartz S.G., Kishor K.S., Flynn H.W.Jr. Tamponade in the surgical management of retinal detachment. *Clin. Ophthalmol.* 2016 Mar 16; 10: 471–6. doi: 10.2147/OPHTH.S98529
- Lucke K.H., Foerster M.H., Laqua H. Long-term results of vitrectomy and silicone oil in 500 cases of complicated retinal detachments. *Am. J. Ophthalmol.* 1987; 104 (6): 624–33. doi: 10.1016/0002-9394(87)90176-0
- Miller J.B., Papakostas T.D., Vavvas D.G. Complications of emulsified silicone oil after retinal detachment repair. *Semin. Ophthalmol.* 2014; 29 (5–6): 312–8. doi: 10.3109/08820538.2014.962181
- Ober R.R., Blanks J.C., Ogden T.E., et al. Experimental retinal tolerance to liquid silicone. *Retina*. 1983; 3 (2): 77–85. doi: 10.1097/00006982-198300320-00002
- Raczynska D., Mitrosz K., Raczynska K., Glasner L. The influence of silicone oil on the ganglion cell complex after pars plana vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment. *Curr. Pharm. Des.* 2018; 24 (29): 3476–93. doi:10.2174/1381612824666180813115438
- Riedel K.D., Gabel Y.P., Neubauer L., Kamoik A., Lund O.E. Intravitreal silicone oil injection: complications and treatment of 415 consecutive patients. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1990; 228 (1): 19–23. doi: 10.1007/BF02764284
- Scheerlinck L.M., Schellekens P.A., Liem A.T., et al. Retinal sensitivity following intracocular silicone oil and gas tamponade for rhegmatogenous retinal detachment. *Acta Ophthalmologica*. 2018; 96 (6): 641–7. doi.org/10.1111/aos.13685
- Carneiro F., Vaz N.D. Prone CT for diagnosis of silicone oil intravitreal migration after intraocular tamponade. *Radiol. Case Rep.* 2019; 14 (7): 864–7. doi:10.1016/j.radcr.2019.04.019
- Eller A.W., Friberg T.R., Mah F. Migration of silicone oil into the brain: a complication of intraocular silicone oil for retinal tamponade. *Am. J. Ophthalmol.* 2000; 129 (5): 685–8. doi: 10.1016/s0002-9394(00)00368-8
- Grzybowski A., Pieczynski J., Ascaso F.J. Neuronal complications of intravitreal silicone oil: an updated review. *Acta Ophthalmol.* 2014; 92 (3): 201–4. doi:10.1111/aos.12212
- Тахчиди Х.П., Казайкин В.Н. Силиконовая тампонада в современной хирургии отслоек сетчатки. Вестник офтальмологии. 2004; 2: 41–5. [Takhchidi Kh.P., Kazaykin V.N. Silicone oil tamponade in current retinal detachment surgery. *Vestnik oftal'mologii*. 2004; 2: 41–5 (in Russian)].
- Federmann J.L., Schubert H.D. Complication associated with the use of silicone oil in 150 eyes after retina-vitreous surgery. *Ophthalmology*. 1988; 95 (7): 870–6. doi: 10.1016/s0161-6420(88)33080-0
- Тахчиди Х.П., Казайкин В.Н. Проблемы и перспективы применения перфторуглеродов и силиконовых масел в лечении отслоек сетчатки. Новое в офтальмологии. 2000; (1): 50–3. [Takhchidi Kh.P., Kazaykin V.N. Problems and perspectives of using perfluorocarbons and silicone oils in treatment of retinal detachment. *Novoe v oftal'mologii*. 2000; (1): 50–3 (in Russian)].
- Crisp A., de Juan E., Tiedeman J. Effect of silicone oil viscosity on emulsifications. *Arch. Ophthalmology*. 1987; 105 (4): 546–50. doi: 10.1001/archophth.1987.01060040116047
- Haut J., Larricart J.P., Effenterre G.V., Pinon-Pignero F. Some of the most important properties of silicone oil to explain its action. *Ophthalmologica*. 1985; 191: 150–3. doi: 10.1159/000309578
- Wichham L., Asaria R.H., Effenterre G.V., Pinon-Pignero F. Immunopathology of intraocular silicone oil: enucleated eyes. *Br. J. Ophthalmology*. 2007; 91: 253–7. doi:10.1136/bjo.2006.103564
- Tomlins P.J., Woodcock M.G., Spencer N., Kirkby G.R. Nuclear magnetic resonance analysis of emulsified silicone oil RMN-3 (Oxan HD). *Br. J. Ophthalmology*. 2007 Oct; 91 (10): 1379–81. doi: 10.1136/bjo.2006.110346
- Krepler K., Mozaffarich M., Biowsky R., Nepp J., Wedrich A. Cataract surgery and silicone oil removal: visual outcome and complication in a combined vs. two step surgical approach. *Retina*. 2003; 23 (5): 647–53. doi: 10.1097/00006982-200310000-00007
- Bartov E., Pennarola F., Savion N., Naveh N., Treister G. A quantitative in vitro model for silicone oil emulsification. *Retina*. 1992; 12 (3 Suppl): 23–7. doi: 10.1097/00006982-199212031-00006
- Gungel H., Menceoglu Y., Yildiz B., Akbulut O. Fourier transform infrared and +H nuclear magnetic resonance spectroscopic findings of silicone oil removed from eyes and the relationship of emulsification with retinotomy and glaucoma. *Retina*. 2005; 25 (3): 332–38. doi: 10.1097/00006982-200504000-00013
- Kralinger M.T., Stolba U., Velikay M., et al. Safety and feasibility of a novel intravitreal tamponade using a silicone oil / acetyl-salicylic acid suspension for proliferative vitreoretinopathy: first results of the Austrian Clinical Multicenter Study. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2010; 248 (8): 1193–8. doi: 10.1007/s00417-010-1389-7
- Wolfram D., Rainer C., Niederegger H., Piza H., Wick G. Cellular and molecular composition of fibrosis capsules formed around silicone breast implants with special focus on local immune reactions. *Journal of Autoimmunity*. 2004; 23 (1): 81–91. doi: 10.1016/j.jaut.2004.03.005
- Нероев В.В., Зуева М.В., Цапенко И.В. и др. Ишемические аспекты патогенеза заболеваний сетчатки. Российский офтальмологический журнал. 2010; 3 (1): 42–49. [Neroev V.V., Zueva M.V., Tsapenko I.V., et al. Ischemic aspects in pathogenesis of retinal detachment. *Russian Ophthalmological Journal*. 2010; 3 (1): 42–9 (in Russian)].
- Соловьева Е.П. Распределение силикона в тканях глаза после витрэктомии с замещением силиконовым маслом. Офтальмологические ведомости. 2012; 5 (1): 18–21. [Solov'eva E.P. Distribution of silicone oil in eye tissues after vitrectomy with silicone oil exchange. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2012; 5 (1): 18–21 (in Russian)].
- Antoun J., Azar G., Jabbour E., et al. Vitreoretinal surgery with silicone oil tamponade in primary uncomplicated rhegmatogenous retinal detachment: Clinical outcomes and complications. *Retina*. 2016; 36 (10): 1906–12. doi: 10.1097/IAE.0000000000001008
- Karacorlu M., Hocaoglu M., Muslubas S.I., et al. Primary vitrectomy with short-term silicone oil tamponade for uncomplicated rhegmatogenous retinal

- detachment. *Int. Ophthalmol.* 2019; 39: 117–24. <https://doi.org/10.1007/s10792-017-0787-9>
45. *Tavares R.L.D., Nóbrega M.J., Nóbrega F.A.J., et al.* Timing and outcomes after silicone oil removal in proliferative vitreoretinopathy: a retrospective clinical series. *Int. J. Retin. Vit.* 2015; 1: 2. <https://doi.org/10.1186/s40942-015-0002-y>
 46. *Nagpal M., Chaudhary P., Wachasundar S., Eltayib A., Raihan A.* Management of recurrent rhegmatogenous retinal detachment. *Indian J. Ophthalmol.* 2018 Dec; 66 (12): 1763–71. doi: 10.4103/ijo.IJO_1212_18
 47. *Choudhary M.M., Saeed M.U., Ali A.* Removal of silicone oil: prognostic factors and incidence of retinal redetachment. *Retina.* 2012; 32 (10): 2034–8. doi:10.1097/IAE.0b013e3182562045
 48. *Teke M.Y., Balikoglu-Yilmaz M., et al.* Surgical outcomes and incidence of retinal redetachment in cases with complicated retinal detachment after silicone oil removal: univariate and multiple risk factors analysis. *Retina.* 2014; 34 (10): 1926–38. doi:10.1097/IAE.0000000000000204
 49. *Scholda C., Egger S., Lakits A., et al.* Retinal detachment after silicone oil removal. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2000; 78 (2): 182–6. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078002182.x
 50. *Rhatigan M., McElnea E., Murtagh P., et al.* Final anatomic and visual outcomes appear independent of duration of silicone oil intraocular tamponade in complex retinal detachment surgery. *Int. J. Ophthalmol.* 2018 Jan 18; 11 (1): 83–8. doi: 10.18240/ijo.2018.01.15
 51. *Scott I.U., Flinn H.W.Jr., Murray T.G. et al.* Outcomes of complex retinal detachment repair using 1000 vs 5000 centistoke silicone oil. *Arch. Ophthalmol.* 2005; 123 (4): 473–8. doi: 10.1001/archophth.123.4.473
 52. *Soheilian M., Mazareei M., Mohammadpour M. et al.* Comparison of silicon oil removal with various viscosities after complex retinal detachment surgery. *BMC Ophthalmol.* 2006; (6): 21. <https://doi.org/10.1186/1471-2415-6-21>
 53. *Kocak I., Koc H.* Comparison of Densiron 68 and 1000 cSt silicone oil in the management of rhegmatogenous retinal detachment with inferior breaks. *Int. J. Ophthalmol.* 2013; 6 (1): 81–4. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2013.01.17
 54. *Barr C.C., Lai M.Y., Lean J.S., et al.* Postoperative intraocular pressure abnormalities in the Silicone Study. *Silicone Study Report 4. Ophthalmology.* 1993; 100 (11): 1629–35. doi: 10.1016/s0161-6420(93)31425-9
 55. *Abrame G.W., Azen S.P., Barr C.C., et al.* The incidence of corneal abnormalities in the Silicone Study. *Silicone Study Report 7. Arch. Ophthalmol.* 1995; 113 (6): 764–9. doi: 10.1001/archophth.1995.01100060090039
 56. *Federmann J.L., Schubert H.D.* Complication associated with the use of silicone oil in 150 eyes after retina-vitreous surgery. *Ophthalmology.* 1988; 95 (7): 870–6. doi: 10.1016/s0161-6420(88)33080-0
 57. *Asarea R.H.Y., Kon C.H., Bunce C., et al.* Silicone oil concentrates fibrogenetic growth factors in the retro-oil fluid. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88 (11): 1439–42. doi: 10.1136/bjo.2003.040402
 58. *Toklu Y., Cacak H.B., Ergun S.B., Yorgun M.A., Simsek S.* Time course of silicone oil emulsification. *Retina.* 2012; 32: 2039–44. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182561f98
 59. *Cazabon S., Groenewald C., Pearce I.A., et al.* Visual loss following removal of intraocular silicone oil. *Br. J. Ophthalmol.* 2005; 89: 799–802. doi:10.1136/bjo.2004.053561
 60. *Newsom R.S., Johnston R., Sullivan P.M., et al.* Sudden visual loss after removal of silicone oil. *Retina.* 2004; 24: 871–7. doi:10.1097/00006982-200412000-00005
 61. *Jain N., McCuen B.W., Mruthyunjaya P.* Unanticipated vision loss after pars plana vitrectomy. *Surv. Ophthalmol.* 2012; 57 (2): 91–104. doi:10.1016/j.survophthal.2011.09.001
 62. *Marti M., Walton R., Boni C., et al.* Increased intraocular pressure is a risk factor for unexplained visual loss during silicone oil endotamponade. *Retina.* 2017; 37 (12): 2334–40. doi: 10.1097/IAE.0000000000001492
 63. *Roca J.A., Wu L., Berrocal M., et al.* Un-explained visual loss following silicone oil removal: results of the Pan American Collaborative Retina Study (PACORES) Group. *Int. J. Retina Vitreous.* 2017; 3: 26. doi:10.1186/s40942-017-0079-6

Вклад авторов в работу: М.М. Яблоков, Н.В. Яблокова — сбор и анализ данных литературы, написание обзора; О.Л. Фабрикантов — концепция и дизайн обзора, редактирование.

Authors' contribution: M.M. Yablokov, N.V. Yablokova — literature data collection and analysis, writing of the article; O.L. Fabrikantov — concept and design of the review, editing of the article.

Поступила: 07.04.2021. Переработана: 18.04.2021. Принята к печати: 21.04.2021
Originally received: 07.04.2021. Final revision: 18.04.2021. Accepted: 21.04.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

² ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Медицинский институт, ул. Интернациональная, д. 33, Тамбов, 392000, Россия

Максим Михайлович Яблоков — врач-офтальмолог¹

Олег Львович Фабрикантов — д-р мед. наук, профессор, директор¹, заведующий кафедрой офтальмологии²

Наталья Валентиновна Яблокова — заведующая отделением¹

Для контактов: Максим Михайлович Яблоков,
 naukatmb@mail.ru

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Clinic, Tambov branch, 1, Rasskazovskoe Highway, Tambov, 392000, Russia

² Derzhavin Tambov State University, Medical Institute, 33, Internatsionalnaya St., Tambov, 392000, Russia

Maksim M. Yablokov — ophthalmologist¹

Oleg L. Fabrikantov — Dr. of Med. Sci., professor, director¹, head of chair of ophthalmology²

Natalya V. Yablokova — head of the department¹

Contact information: Maksim M. Yablokov,
 naukatmb@mail.ru



Сканирующий лазерный офтальмоскоп Mirante



Мультимодальная универсальная ультра 4K HD система для визуализации глазного дна и переднего сегмента. Mirante позволяет использовать несколько различных технологий визуализации в одном приборе: оптическая когерентная томография (OCT) с высоким разрешением и конфокальный сканирующий лазерный офтальмоскоп (cSLO), обе технологии с возможностью ультраширокой визуализации; OCT - ангиография (OCTA); цветная фотография глазного дна, флюоресцентная (FA) и индоцианин-зеленая ангиография (ICGA); аутофлуоресценция глазного дна (FAF) в зеленом и синем свете; ретро режим.

cSLO имеет 4 отдельных лазерных источника, способных проникать на разную глубину, что позволяет использовать их в разных технологиях диагностики. Синий лазер участвует в формировании цветного изображения глазного дна, используется для FAF в синем свете и при FA. Зеленый лазер участвует в формировании цветного изображения глазного дна и используется для FAF в зеленом свете. Красный лазер участвует в формировании цветного изображения глазного дна и используется в системе фиксации. Инфракрасный лазер применяется для визуализации в ретро-режиме (создание псевдо-3D изображения), для инфракрасной визуализации глазного дна и для ICGA.

Благодаря программному обеспечению NAVIS-EX возможно интегрировать данные, полученные с помощью системы Mirante, с другими диагностическими приборами компании NIDEK.



Mirante
FA/ICG/OCT



Компания МД ВИЖН
эксклюзивный дистрибьютор NIDEK Co. Ltd
в России и странах СНГ
117312, Россия, Москва, ул.Губкина, д.14
Тел.: +7 (495) 988-22-67 (многоканальный)
www.nidek.ru

ESSILOR®
#1

БРЕНД ЛИНЗ, РЕКОМЕНДОВАННЫЙ
ПРОФЕССИОНАЛАМИ ВО ВСЁМ МИРЕ*



Линзы Stellest™ от Essilor® замедляют прогрессирование миопии в среднем на 67%**



Линзы Stellest™ от Essilor®

замедляют прогрессирование миопии в среднем на 67%**, по сравнению
с однофокальными линзами при ношении не менее 12 часов в день



essilor

Stellest™

Свидетельство на комбинированный товарный знак Essilor № 1024167. Свидетельство на товарный знак Stellest № 1524065. * Опрос, проведенный CSA среди репрезентативной выборки из 958 независимых оптометристов в феврале 2019: Франция, Великобритания, Германия, Италия, Испания, США, Канада, Бразилия, Китай, Индия. ** По сравнению с однофокальными линзами при ношении не менее 12 часов в день, ежедневно. Результаты двухлетнего контролируемого, рандомизированного, двойного слепого клинического исследования 2018-2020 – 104 ребенка с миопией разделены на 2 группы: однофокальные линзы (50) и линзы Stellest™ (54). Результаты оценки эффективности основаны на 32 детях, которые носили линзы Stellest™ не менее 12 часов в день каждый день – Глазная больница Медицинского университета Ваньчжоу – Джей Бао, А. Янг, И. Хуанг, Х. Ли, И. Пан, С. Динг, Е. В. Лим, Джей Хенг, Д. П. Спитгел, Ю. Л. Вонг, Б. Дробе, Ф. Лу, Х. Чен



ООО «Эссилор-ЛУИС-Оптика», Москва, Отрадная ул., дом 2Б, стр. 1, БЦ «Технопарк Отрадное»
Тел.: 8-800-500-06-86 www.luis-optica.ru www.crizal.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ПОЛУЧЕНИЕ КОНСУЛЬТАЦИИ СПЕЦИАЛИСТА



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



БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ
ФИРН М www.firm.ru

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

РЕКЛАМА