

Российский офтальмологический журнал

Rossijskij oftal'mologičeskij žurnal

Научно-практический журнал

Центральное рецензируемое издание

РОЖ 2023 Том 16 № 3

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года

ROJ 2023 Vol. 16 No. 3

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

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

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

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

Саакян Светлана Владимировна — 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 офтальмоэргоники 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 Моншюзи 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
ПИН ФС77-29898 от 12 октября 2007 г.

Под эгидой Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов»

© Российский офтальмологический журнал, 2023

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=I598ayyab8231701108>

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 2023 Tom 16 № 3

A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

ROJ 2023 Vol. 16 No. 3

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

Editorial Board

Sergei E. Avetisov — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. 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, 2023

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

СТАТЬЯ НОМЕРА

- В.В. Нероев, О.В. Зайцева, Л.А. Михайлова.*
Распространенность диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным федеральной статистики 7

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- В.В. Гарькавенко, П.М. Балашова.*
Влияние методики ушивания раны конъюнктивы при синустрабекулэктомии на формирование фильтрационной подушки и гипотензивную эффективность операции 12
- Е.В. Денисова, Е.А. Гераскина, Л.А. Катаргина.*
Эффективность лазерного лечения семейной экссудативной витреоретинопатии у детей 19
- И.Э. Иошин, А.И. Толчинская, А.В. Раков, И.В. Максимов, Е.А. Березенко.*
Микроимпульсная циклофотокоагуляция на основе модифицированного протокола энергетических параметров в лечении пациентов с терминальной стадией глаукомы 26
- Л.А. Катаргина, Н.Н. Арестова, Е.Н. Демченко, А.Ю. Панова, А.А. Сорокин.*
Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомной оптической нейропатии у детей с первичной врожденной глаукомой 33
- Н.Л. Лепарская.*
Прогнозирование отделенных результатов хирургического лечения травматической отслойки сетчатки при травме глаза различного генеза 39
- В.В. Нероев, А.А. Брагин, О.В. Зайцева.*
Диагностика патологий сетчатки по снимкам оптической когерентной томографии с использованием инструментов искусственного интеллекта 47
- В.В. Нероев, Е.К. Елисеєва, Г.И. Кричевская, Г.А. Давыдова, М.Н. Захарова.*
Инфекционный статус больных с оптическим невритом воспалительной и демиелинизирующей этиологии 54
- В.В. Нероев, С.Ю. Петров, А.Н. Журавлева, О.М. Филиппова, О.М. Калинина, Л.В. Якубова, С.М. Косакян, Л.В. Василенкова.*
Исследование эффективности и безопасности фиксированной комбинации латанопроста и дозололамида в гипотензивной терапии открытоугольной глаукомы 60
- О.Г. Оганесян, П.М. Ашикова, А.В. Иванова, К.Б. Летникова, К.О. Оганесян, П.В. Макаров.*
Трансплантация боуменова слоя при биомеханической нестабильности роговицы в поздние сроки после радиальной кератотомии 69
- С.В. Саакян, И.В. Цапенко, Е.Б. Мякошина, М.В. Зуева, В.И. Котелин.*
Роль мультифокальной электроретинографии в доклинической диагностике опухоль-ассоциированной дистантной макулопатии при начальной меланоме хориоидеи внемакулярной локализации 75
- Т.Д. Сизова, В.М. Хокканен, Э.В. Бойко.*
Цитомегаловирусный увеит у ВИЧ-инфицированных: основные клинические формы 81
- Р.Р. Файзрахманов, М.М. Шишкин, М.Е. Калинин, О.А. Павловский.*
Изменение морфофункциональных параметров глаза при неоваскулярной глаукоме на фоне витреоретинального вмешательства 87

- Е.В. Ченцова, Н.В. Боровкова, Д.А. Боженко, И.Н. Пономарев, П.В. Макаров, М.В. Сторожева, М.С. Макаров.*
Новый метод лечения персистирующих эрозий роговицы после кератопластики высокого риска 94
- Д.О. Шкворченко, К.С. Норман, Е.С. Хрисанфова, А.Ю. Корниенко, Б.А. Касыгулова.*
Наш опыт хирургического лечения периферического ретинолизиса без захвата макулярной зоны методом эписклерального пломбирования 100
- Е.В. Яни, Т.Г. Каменских, Е.В. Веселова, Т.Г. Зубкова, С.В. Стовбун, К.Е. Селиверстова, В.В. Позднякова, М.М. Ступакова.*
Эффективность применения нового противовирусного препарата растительного происхождения в виде глазных капель в комплексной терапии офтальмогерпеса. Результаты клинического исследования 104
- Mohammed Fathallah M. Abd El Latief, Rehab M. Abdel-Hamid, Shaymaa H. Salah, Ayman F. El-Shiaty, Omar M. El-Zawahry.*
Efficacy and safety of ab-externo radiofrequency sclerostomy in management of open-angle glaucoma 111
- В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**
- Н.А. Бакунина, Л.М. Балашова.*
К вопросу о патогенетической классификации первичной закрытоугольной глаукомы 118
- С.Н. Светозарский, А.Н. Андреев, А.В. Швайкин, И.Г. Сметанкин.*
Факторы риска, диагностика и лечение расплавления роговицы после факэмульсификации катаракты 127
- Н.В. Ходжабекян, А.Т. Ханджян, А.В. Иванова, А.С. Склярора, И.В. Манукян.*
Случай докоррекции вторичной аметропии с подъемом ламеллярного лоскута в отдаленные сроки после ЛАСИК 136
- ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ**
- М.В. Грищенко, В.В. Мясникова, Д.А. Нефедов.*
Протезирование роговицы: от прошлого к будущему 141
- В.О. Карпунин, Д.Г. Орлов, В.С. Хорошков.*
Современное состояние протонной лучевой терапии в онкоофтальмологии 147
- Т.Н. Киселева, С.Ю. Петров, Т.Д. Охоцимская, О.И. Маркелова.*
Современные методы качественной и количественной оценки микроциркуляции глаза 152
- М.Е. Коновалов, А.В. Моренко.*
Медико-технические аспекты применения интраокулярных линз с расширенной глубиной резкости 159
- Н.В. Нероева, М.В. Зуева, Л.А. Катаргина, В.И. Котелин, А.Н. Журавлева, И.В. Цапенко, Д.В. Фадеев.*
Модифицирующее лечение дегенеративных заболеваний сетчатки. Часть 2. Методы кондиционирующей терапии и проблемы максимизации пластичности сетчатки 165
- С.Ю. Петров, Т.Н. Малишевская, Э.Э. Фарикова, О.И. Маркелова.*
Телемедицина для глаукомы: современное состояние и тенденции развития 173
- А.С. Сорокин, С.Ю. Петров, Н.В. Звездина, М.А. Голованова.*
Методологические аспекты применения статистических методов в офтальмологии 180
- Поздравляем с юбилеем Нонну Сергеевну Ярцеву 187*

CONTENTS

LEADING ARTICLE

- V.V. Neroev, O.V. Zaytseva, L.A. Mikhailova.*
Diabetic retinopathy prevalence in the Russian Federation according to all-Russia statistics 7

CLINICAL STUDIES

- V.V. Gar'kavenko, P.M. Balashova.*
The impact of technique of conjunctive wound suturing during sinus trabeculectomy on the formation of the filter bleb and the hypotensive efficiency of the operation 12
- E.V. Denisova, E.A. Geras'kina, L.A. Katargina.*
The efficiency of laser treatment of familial exudative vitreoretinopathy in children 19
- I.E. Ioshin, A.I. Tolchinskaya, A.V. Rakova, I.V. Maksimov, E.A. Beresenko.*
Micropulse cyclophotocoagulation based on a modified protocol of energy parameters in the treatment of patients with end-stage glaucoma 26
- L.A. Katargina, N.N. Arestova, E.N. Demchenko, A.Yu. Panova, A.A. Sorokin.*
Optical coherence tomography in the diagnosis of glaucomatous optical neuropathy in children with primary congenital glaucoma 33
- N.L. Leparskaya.*
Prediction of late results of surgical treatment of traumatic retina detachment in eye injury of multiple origin 39
- V.V. Neroev, A.A. Bragin, O.V. Zaytseva.*
Diagnostics of retinal pathologies by optical coherence tomography images using artificial intelligence tools 47
- V.V. Neroev, E.K. Eliseeva, G.I. Krichevskaya, G.A. Davydova, M.N. Zakharova.*
The infectious status of patients with optic neuritis of inflammatory and demyelinating etiologies 54
- V.V. Neroev, S.Yu. Petrov, A.N. Zhuravleva, O.M. Filippova, O.M. Kalinina, L.V. Yakubova, S.M. Kosakyan, L.V. Vasilenkova*
Efficiency and safety of the fixed latanoprost/ dorzolamide combination in open-angle glaucoma hypotensive treatment 60
- O.G. Oganesyan, P.M. Ashikova, A.V. Ivanova, K.B. Letnikova, C.O. Oganesyan, P.V. Makarov.*
Transplantation of the Bowman's layer in cases of biomechanical instability of the cornea after radial keratotomy 69
- S.V. Saakyan, I.V. Tsapenko, E.B. Myakoshina, M.V. Zueva, V.I. Kotelin.*
The role of multifocal electroretinography in the preclinical diagnosis of tumor-associated distant maculopathy in small melanoma of the choroid of extramacular localization 75
- T.D. Sizova, V.M. Khokkanen, E.V. Boiko.*
Cytomegalovirus uveitis in HIV-infected patients: the main clinical forms 81
- R.R. Fayzrakhmanov, M.M. Shishkin, M.E. Kalinin, O.A. Pavlovsky.*
Changes in the morphofunctional parameters of the eye in neovascular glaucoma on the after vitreoretinal surgery 87
- E.V. Chentsova, N.V. Borovkova, D.A. Bozhenko, I.N. Ponomarev, P.V. Makarov, M.V. Storozheva, M.S. Makarov.*
A new method to treat persistent corneal erosions after high-risk keratoplasty 94

- D.O. Shkvorchenko, K.S. Norman, E.S. Khrisanfova, A.Yu. Kornienko, B.A. Kasygulova.*
Our experience of surgical treatment of peripheral retinoschisis without capturing the macular zone using scleral buckling 100
- E.V. Yani, T.G. Kamenskikh, E.V. Veselova, T.G. Zubkova, S.V. Stovbun, K.E. Seliverstova, V.V. Pozdnyakova, M.M. Stupakova.*
The effectiveness of a new antiviral drug of plant origin in the form of eye drops in the complex therapy of ophthalmic herpes. Results of a clinical study 104
- Mohammed Fathallah M. Abd El Latief, Rehab M. Abdel-Hamid, Shaymaa H. Salah, Ayman F. El-Shiaty, Omar M. El-Zawahry.*
Efficacy and safety of ab-externo radiofrequency sclerostomy in management of open-angle glaucoma 111

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

- N.A. Bakunina, L.M. Balashova.*
On the pathogenetic classification of primary angle-closure glaucoma 118
- S.N. Svetozarsky, A.N. Andreev, A.V. Shvaikin, I.G. Smetankin.*
Risk factors, diagnostics and treatment of corneal melting after cataract phacoemulsification 127
- N.V. Khodzhabekyan, A.T. Khandzhyan, A.V. Ivanova, A.S. Sklyarova, I.V. Manukyan.*
Secondary ametropia retreatment with flap lifting performed long after LASIK surgery: a clinical case 136

REVIEWS

- M.V. Grishchenko, V.V. Myasnikova, D.A. Nefedov.*
Keratoprostheses: from the past to the future 141
- V.O. Karpunin, D.G. Orlov, V.S. Khoroshkov.*
Ocular proton therapy: state-of-the-art 147
- T.N. Kiseleva, S.Yu. Petrov, T.D. Okhotsimskaya, O.I. Markelova.*
State-of-the-art methods of qualitative and quantitative assessment of eye microcirculation 152
- M.E. Konovalov, A.V. Morenko.*
Medical and technical aspects of using intraocular lenses with extended depth of field 159
- N.V. Neroeva, M.V. Zueva, L.A. Katargina, V.I. Kotelin, A.N. Zhuravleva, I.V. Tsapenko, D.V. Fadeev.*
Modifying treatment of degenerative retinal diseases. Part 2. Conditioning therapy techniques and the problem of maximizing retinal plasticity 165
- S.Yu. Petrov, T.N. Malishevskaya, E.E. Farikova, O.I. Markelova.*
Telemedicine for glaucoma: the state-of-the-art and trends of development 173
- A.S. Sorokin, S.Yu. Petrov, N.V. Zvezdina, M.A. Golovanova.*
Methodological aspects of statistical analysis in ophthalmology 180
- Congratulations of Nonna Sergeevna Yartseva** 187

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-7-11>



Распространенность диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным федеральной статистики

В.В. Нероев^{1, 2}, О.В. Зайцева^{1, 2}, ✉, Л.А. Михайлова¹

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

В Российской Федерации принят комплексный подход к проблеме сахарного диабета и диабетической ретинопатии (ДР), тем не менее в системе организации медицинской помощи сохраняется ряд проблем. Изучение статистических данных позволяет оценить доступность и качество оказания медицинской помощи больным в каждом регионе страны, планировать распределение ресурсов, объемы лекарственного и технического обеспечения. В статье представлен анализ территориальных различий распространенности ДР, а также диспансерного наблюдения пациентов с ДР. Для устранения определенных территориальных дефектов организации медицинской помощи больным ДР необходимо усовершенствование системы организации медицинской помощи в амбулаторных условиях, повышение эффективности взаимодействия офтальмологической и эндокринологической служб.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия; сахарный диабет; статистические показатели; эпидемиология; распространенность; инвалидность по зрению; скрининг; диспансерное наблюдение; мониторинг

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Зайцева О.В., Михайлова Л.А. Распространенность диабетической ретинопатии в Российской Федерации, по данным федеральной статистики. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 7-11. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-7-11>

Diabetic retinopathy prevalence in the Russian Federation according to all-Russia statistics

Vladimir V. Neroev^{1, 2}, Olga V. Zaitseva^{1, 2}, ✉, Ludmila A. Mikhailova¹

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

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia
sea-zov@yandex.ru

In Russia, a complex approach to diabetes mellitus and diabetic retinopathy (DR) treatment is adopted, yet certain issues remain in the system of medical care for DR patients. The statistical data are important to assess the availability and quality of medical care in each region of the Russian Federation, to plan resource distribution, and determine the volume of medicinal and technical support. The article presents an analysis of the territorial differences of DR prevalence and of dispensary follow-up of DR patients. In order to eliminate certain territorial defects in the organization of medical care for such patients, an improvement of outpatient medical aid organization and a more effective interaction between ophthalmological and endocrinal health services is required.

Keywords: diabetic retinopathy; diabetes mellitus; statistical indicators; epidemiology; prevalence; visual disability; screening; follow-up; monitoring

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

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

For citation: Nerov V.V., Zaytseva O.V., Mikhailova L.A. Diabetic retinopathy prevalence in the Russian Federation according to all-Russia statistics. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 7-11 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-7-11>

Сахарный диабет (СД) признан одной из важнейших медико-социальных проблем современности. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД.

По данным федеральной статистики, к началу 2022 г. число больных СД в России достигло 5 168 896 человек, что составляет 3,5 % от всего населения страны, из них 5 112 668 взрослых, что составляет 4,4 % взрослого населения. Таким образом, в 98,9 % случаев СД диагностируется в возрасте 18 лет и старше. Показатели распространенности СД составили 3536,2 в расчете на 100 тыс. совокупного и 4415,6 на 100 тыс. взрослого населения соответственно.

За 10-летний период число больных СД, зарегистрированных в базе данных федерального статистического наблюдения Российской Федерации, увеличилось на 43,9 %. В связи с ограничениями плановой медицинской помощи из-за пандемии COVID-19 в 2020 г. рост показателя распространенности СД приостановился, что свидетельствует о временных проблемах выявления и учета этой патологии. Вслед за восстановлением лечебно-организационных мероприятий в стране возобновился рост показателя заболеваемости СД, и к началу 2022 г. он на 1,6 % превысил показатель доковидного периода (в 2019 г. — 3481,8 на 100 тыс. совокупного населения).

В то же время, по данным Эндокринологического научного центра, эти цифры не соответствуют реальному количеству пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования NATION подтверждают, что диагностируется лишь 54 % случаев СД 2-го типа. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в Российской Федерации составляет не менее 9 млн человек (около 6 % населения) [1].

Основной причиной инвалидизации пациентов с СД являются его микро- и макрососудистые осложнения. Диабетическая ретинопатия (ДР) — позднее нейромикрососудистое осложнение СД, последовательно развивающееся от изменений, связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов, до появления новообразованных сосудов и фиброзной ткани [2]. ДР является основной причиной слепоты у трудоспособного населения развитых стран и входит в число ведущих причин снижения зрения в возрастной группе старше 65 лет [3]. Основные причины снижения зрения у больных СД — пролиферативная ДР, осложняющаяся тракционной отслойкой сетчатки, гемофтальмом, и диабетическая макулопатия, включающая макулярную ишемию и диабетический макулярный отек [4]. По данным метаанализа эпидемиологических исследований в 2015 г., 145 млн человек в мире имели ДР, в том числе 45 млн человек — на стадии, угрожающей потерей зрения [5]. По заключению Всемирной организации здравоохранения ДР занимает 5-е место в мире среди причин слабо зрения и 4-е — среди причин слепоты пациентов. Вследствие ДР 4,8 млн людей в мире слепы [6].

В Российской Федерации проблема СД и ДР отнесена к одной из приоритетных в здравоохранении. С 2007 по 2012 г. в России была реализована подпрограмма «Сахарный диабет» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями». В ходе выполнения этой подпрограммы разработан и успешно работает Государственный регистр больных СД.

С целью привлечения внимания населения к проблеме СД и повышения эффективности ранней диагностики заболевания в 2012–2014 гг. реализовывались мероприятия общероссийской программы «Диабет. Узнай вовремя».

Значительный вклад в своевременное выявление СД и ДР вносит стартовавшая в 2013 г. всеобщая диспансеризация населения, которая позволяет активно выявлять патологию у той части населения, которая никогда не обращалась в медицинские учреждения по поводу заболеваний глаз, в том числе и при наличии СД.

ДР стала одним из приоритетов национального плана по предотвращению слепоты в рамках национального проекта «Здоровье» (2011–2013 гг.). Кроме того, ДР являлась важной частью одной из 8 целевых программ Российского национального комитета по предупреждению слепоты в Российской Федерации в рамках программы Всемирной организации здравоохранения «Зрение-2020. Право на зрение».

Длительное бессимптомное течение ДР, неуклонное прогрессирование заболевания обуславливают особое значение скрининга и регулярного офтальмологического мониторинга пациентов с целью своевременного выявления изменений со стороны глаз, выбора адекватной тактики ведения пациента, а в дальнейшем — своевременной ее коррекции. Качество и полнота охвата пациентов мероприятиями скрининга и мониторинга зависят от многих факторов, в том числе организации офтальмологической помощи на амбулаторно-поликлиническом уровне, доступности первичной медицинской помощи для населения, качества взаимодействия офтальмологической и эндокринологической служб, настороженности населения в отношении диабетических изменений со стороны глаз.

Принципы и частота скрининга и мониторинга пациентов, лечебная тактика в зависимости от стадии и проявлений ДР четко регламентированы в клинических рекомендациях (протоколах лечения) «Сахарный диабет: диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек (КР115)» [2]. Данный документ был разработан общероссийской общественной организацией «Ассоциация врачей-офтальмологов» в числе первых из списка аналогичных документов в сфере офтальмологии и описывает алгоритм врачебных действий, процедур и манипуляций в их последовательности и взаимосвязи, являясь важной частью системы стандартизации в здравоохранении.

Несмотря на комплексный подход к проблеме СД и ДР в Российской Федерации, в системе организации медицинской помощи пациентам сохраняется ряд проблем, что подчас приводит к диагностике изменений со стороны глаз на стадии осложнений пролиферативной ДР, к неадекватному

объему лечебных манипуляций из-за отсутствия преемственности медицинских учреждений в процессе мониторинга пациента и в итоге — к инвалидизации пациентов по зрению.

Сохраняются различия между регионами страны в качестве и доступности оказания медицинской помощи пациентам с ДР, в том числе на уровне скрининга и диспансерного наблюдения больных. Полноценное внедрение принципов, заложенных в клинических рекомендациях, в ряде регионов затруднено вследствие ряда причин. Основными препятствиями являются дефицит подготовленных кадров врачей-офтальмологов, удаленность медицинских учреждений и транспортные проблемы, трудности коммуникации офтальмологических учреждений разных уровней, а также междисциплинарных взаимодействий. Сохраняются существенные различия материально-технического обеспечения офтальмологической службы регионов [7].

Решение существующих проблем невозможно без детального анализа статистических данных, которые позволяют оценить динамику эпидемиологических показателей распространенности заболевания, анализировать доступность и качество оказания медицинской помощи больным в каждом регионе Российской Федерации, планировать распределение ресурсов, объемы лекарственного и технического обеспечения. Анализ отчетных данных представляется исключительно важным в рамках комплексной оценки эффективности медицинской помощи пациентам с ДР.

В Российской Федерации до настоящего времени не проводилось масштабных эпидемиологических исследований ДР. Основным доступным источником информации об эпидемиологии данного заболевания являются данные формы № 12 федерального статистического наблюдения «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации».

Одним из наиболее значимых показателей статистического наблюдения является общая заболеваемость (распространенность) — совокупность всех случаев данного заболевания, зарегистрированных в текущем году, т. е. сумма впервые выявленных случаев заболевания и впервые в текущем году обратившихся пациентов с данным диагнозом, установленным ранее.

Согласно федеральной статистической отчетности на конец 2021 г., число больных ДР в Российской Федерации составило 433 868 (296,8 на 100 тыс. совокупного населения), в том числе 432 979 взрослых (373,9 на 100 тыс. взрослого населения). Это составляет 8,5 % от числа зарегистрированных взрослых больных СД.

Среди детей в возрасте 0–17 лет насчитывается 889 случаев ДР, что составляет 2,9 на 100 тыс. детского населения.

В нозологической структуре глазных болезней взрослого населения ДР составляет 4,5 %, занимая 5-е место после нарушений рефракции, катаракты, конъюнктивита и глаукомы.

До 2019 г. отмечался постепенный рост числа зарегистрированных случаев ДР, что свидетельствует о повышении эффективности диагностики и учета пациентов. Распространенность ДР в 2019 г. — 376,9 на 100 тыс. взрослого населения — на 13,8 % выше показателя 2015 г. После снижения в 2020 г. (364,7 на 100 тыс. взрослого населения) отмечается рост показателя, однако число учтенных в 2021 г. пациентов (373,9 на 100 тыс. взрослого населения) так и не достигло уровня 2019 г.

Отмечена значительная вариабельность показателя распространенности ДР в отдельных федеральных округах Российской Федерации.

На конец 2021 г. наиболее высокий уровень распространенности ДР отмечен в Северо-Кавказском федеральном округе — 578,3 на 100 тыс. взрослого населения, что на 55 % выше среднероссийского показателя. На 28 % выше среднероссийского уровня распространенность ДР в Южном и Сибирском федеральном округах, соответственно 480,5 и 479,1 на 100 тыс. взрослого населения. В Уральском федеральном округе — 417,8 на 100 тыс. взрослого населения — на 11,7 % выше среднероссийского уровня.

Соответствует среднероссийскому уровню общая заболеваемость ДР среди взрослого населения в Дальневосточном (383,9 на 100 тыс. населения) и Центральном федеральных округах (375,7 на 100 тыс. населения).

На отдельных территориях различных федеральных округов заболеваемость ДР оказалась значительно выше среднероссийского показателя: в Воронежской области — в 3,9 раза, в Республике Северная Осетия — Алания — в 3,6 раза, в Астраханской области — в 3,4 раза, в Карачаево-Черкесской Республике — в 3,1 раза, в Волгоградской области — в 2,6 раза. Прямой связи высокого показателя распространенности ДР и СД не прослеживается. Так, в ряде регионов с высоким показателем распространенности ДР отмечался низкий уровень распространенности СД (Республика Ингушетия, Кабардино-Балкария, Красноярский край, Кемеровская область, Хабаровский край, Приморский край).

При анализе причин повышения распространенности ДР на отдельных территориях страны следует учитывать, что, помимо высокой эффективности мероприятий диагностики и учета пациентов, возможен и истинный рост числа больных ДР вследствие дефектов управления основным заболеванием, что требует оптимизации взаимодействия офтальмологической и эндокринологической служб.

В двух федеральных округах России распространенность ДР среди взрослого населения оказалась существенно ниже среднероссийского показателя. В Северо-Западном федеральном округе этот показатель составил 111,0 на 100 тыс. взрослого населения, что в 3,4 раза ниже среднероссийского уровня, в Приволжском федеральном округе — 290,2 на 100 тыс. взрослого населения (на 22 % ниже среднероссийского уровня). На отдельных территориях показатель оказался в несколько раз ниже среднероссийского. Например, в Ямало-Ненецком автономном округе — в 12 раз ниже, в Томской области — в 9,8 раза, в Тульской области — в 9,6 раза, в Ненецком автономном округе и Еврейской автономной области — в 7 раз.

Причинами занижения численности пациентов могут быть как нарушения учета и регистрации больных, так и недостаточная эффективность мероприятий скрининга и мониторинга пациентов, дефекты взаимодействия эндокринологической и офтальмологической служб, сниженная настороженность эндокринологов относительно риска развития ДР и контроля над скринингом глазных осложнений СД. Так, в ряде регионов при высокой распространенности СД отмечался крайне низкий уровень ДР: в пересчете на 100 тыс. взрослого населения в Ярославской области — 62,2, Вологодской области — 42,8, Самарской области — 61,6, Нижегородской области — 69,3, Сахалинской области — 41,2, Еврейской АО — 57,4.

Одной из возможных причин низкого показателя общей заболеваемости ДР может быть дефицит кадрового ресурса амбулаторного звена офтальмологической службы. Так, например, в Тверской области при 62,9 % укомплектованности ставок врачей-офтальмологов поликлиник распространенность ДР составила 202,7 на 100 тыс. взрослого населения, в Орловской области при занятости ставок 69,5 %

распространенность ДР — 268,8 на 100 тыс. взрослого населения, в Кемеровской области при занятости ставок 68 % распространенность ДР — 216,9 на 100 тыс. взрослого населения. Аналогичная ситуация выявлена в целом ряде регионов.

Пациенты с ДР подлежат регулярному мониторингу офтальмологом, частота которого зависит от стадии ретинопатии и состояния макулярной области сетчатки, регламентируется клиническими рекомендациями. По состоянию на конец 2021 г. охват диспансерным наблюдением пациентов с этой патологией в среднем по России составил 93 %. В ряде субъектов Российской Федерации охват пациентов с ДР диспансерным наблюдением приближается к 100 %: Ленинградская область — 99 %, Самарская, Тамбовская области — свыше 97 %, Пензенская, Курганская, Тульская, Ивановская области — свыше 96 %.

В то же время в ряде субъектов Российской Федерации диспансерным наблюдением охвачены менее 90 % больных ДР, что расценивается как недостаточный контроль за таким грозным инвалидизирующим заболеванием. Например, в Орловской области охвачены диспансерным наблюдением 85 % больных ДР, в Ярославской области — 88 %, в Псковской области — 88,7 %, Чеченской Республике — 85,4 %, Саратовской области — 88 %, Республике Алтай — 55,6 %, Республике Тыве — 85,6 %, в Чукотском АО — 76 %. В большинстве из вышеперечисленных субъектов Российской Федерации низкий показатель диспансерного наблюдения пациентов также может быть обусловлен ограниченным кадровым ресурсом в амбулаторно-поликлиническом звене. Так, укомплектованность ставок врачей-офтальмологов поликлиник в Орловской области — 69,5 %, Псковской — 47,9 %, Саратовской — 64 %, Республике Тыве — 74 %. Отсутствие должного контроля за состоянием глазного дна пациентов приводит к потере зрения и инвалидизации пациента.

Недостаточная эффективность ранней диагностики и мониторинга ДР может быть причиной роста числа терминальных стадий заболевания с необратимой потерей зрения и инвалидизацией пациентов. В среднем по Российской Федерации в нозологической структуре накопленной инвалидности по зрению среди взрослых доля ДР составляет всего 2 % — 8292 пациента (5-е место после глаукомы, дегенерации макулы и заднего полюса, атрофии зрительного нерва, дегенеративной миопии). Очевидно, что невысокий процент ДР в структуре инвалидности не отражает истинное число слепых и слабовидящих вследствие данной патологии и связан с тем, что большинство таких пациентов получают инвалидность по основному заболеванию (СД) или совокупности заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ сведений федеральной статистики, формируемой на основании данных субъектов Российской Федерации и предоставляемой Министерством здравоохранения Российской Федерации, показал, что проблема формирования эпидемиологической ситуации по ДР является многофакторной. Выявление и анализ отклонений статистических показателей в отдельных субъектах Российской Федерации, указывающих на недостаточную эффективность диагностики ДР в ходе регулярных офтальмологических осмотров больных

СД (скрининг) и проблемы мониторинга ДР, позволяют разработать дифференцированный подход к их устранению. В регионах, где отмечается низкий уровень распространенности ДР и низкий охват пациентов диспансерным наблюдением, проводится организационно-методическая работа, включающая оценку сложившейся ситуации, выявление причин выявленных дефектов, в том числе с учетом территориальных особенностей, транспортной доступности, ресурсообеспечения, укомплектованности ставок врачей-офтальмологов амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения, взаимодействия с врачами-эндокринологами, активности населения и прочих факторов, влияющих на обеспечение ранней диагностики и адекватного мониторинга больных ДР. Только комплексный подход позволит решить локальные дефекты организации медицинской помощи больным ДР, повысить доступность и качество оказания медицинской помощи больным в каждом регионе Российской Федерации, оптимизировать распределение ресурсов, объемы лекарственного и технического обеспечения. В большинстве случаев основной акцент предстоит сделать на совершенствовании системы организации медицинской помощи в амбулаторных условиях, повышении эффективности взаимодействия офтальмологической и эндокринологической служб.

Литература/References

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. 9-й выпуск (дополненный)*. Москва; 2019. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. *Standards of specialized diabetes care. Clinical guidelines. 9th Edition (revised)*. Moscow; 2019 (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM221S1
2. *Сахарный диабет: ретинопатия диабетическая, макулярный отек диабетический (KP114). Клинические рекомендации (протоколы лечения)*. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов», общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Доступны на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/114_2 (дата обращения: 14.02.2023). [*Diabetes mellitus: diabetic retinopathy, diabetic macular edema (CR114). Clinical recommendations (treatment protocols)*. All-Russian public organization "Association of Ophthalmologists", Public Organization "Russian Association of Endocrinologists" (In Russ.)]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/114_2 (accessed 14.02.2023).
3. Klein R, Klein B, Moss S, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984; 102 (4): 520–6. <https://doi.org/10.1001/archophth.1984.01040030398010>
4. *Global report on diabetes*. Geneva: World Health Organization; 2018. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf (accessed 05.06.2023).
5. *Diabetes eye health and. A guide for healthcare professionals. IDF and the Fred Hollows Foundation*. Brussels; 2017. Available at: <https://www.idf.org/component/attachments/attachments.html?id=875&task=download> (accessed 23.06.2021).
6. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006; 3 (11): e442. doi: 10.1371/journal.pmed.0030442
7. Нероев В.В., Катаргина Л.А., Зайцева О.В. и др. Состояние медицинской помощи пациентам с диабетической ретинопатией в Российской Федерации по результатам оценки в рамках программы ВОЗ «TADDS». *Российский офтальмологический журнал*. 2016; 9 (2): 5–10. [Neroev V.V., Katargina L.A., Zaitseva O.V., et al. The state of medical assistance to patients with diabetic retinopathy in Russian Federation: results of evaluation by TADDS WHO program. *Russian ophthalmological journal*. 2016; 9 (2): 5–10 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-2-5-10>

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — концепция исследования, утверждение статьи для публикации; О.В. Зайцева — дизайн исследования, анализ данных, написание и редактирование статьи; Л.А. Михайлова — сбор и анализ данных, написание статьи.

Author's contribution: V.V. Neroev — concept of the study, approval of the manuscript for publication; O.V. Zaitseva — study design, data analysis, writing and editing of the article; L.A. Mikhailova — data collection and analysis, writing of the article.

Поступила: 15.02.2023. Переработана: 04.04.2023. Принята к печати: 05.04.2023

Originally received: 15.02.2023. Final revision: 04.04.2023. Accepted: 05.04.2023

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. Десятская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор¹, заведующий кафедрой глазных болезней факультета дополнительного профессионального образования², ORCID 0000-0002-8480-0894

Ольга Владимировна Зайцева — канд. мед. наук, заместитель директора, ведущий научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹, доцент кафедры глазных болезней², ORCID 0000-0003-4530-553X

Людмила Анатольевна Михайлова — государственный советник Российской Федерации 3-го класса, помощник директора по лечебно-организационной работе¹, ORCID 0000-0003-0523-9734

Для контактов: Ольга Владимировна Зайцева,
sea-zov@yandex.ru

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

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

Vladimir V. Neroev — Academician of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, director¹, head of eye diseases chair of the faculty of additional professional education², ORCID 0000-0002-8480-0894

Olga V. Zaytseva — Cand. of Med. Sci., deputy director, leading researcher of the department of retina and optic nerve pathology¹, assistant professor of the department of eye diseases of the faculty of additional professional education², ORCID 0000-0003-4530-553X

Ludmila A. Mikhailova — State councilor of the Russian Federation third grad, assistant director for medical and organizational work¹, ORCID 0000-0003-0523-9734

For contacts: Olga V. Zaytseva,
sea-zov@yandex.ru

Влияние методики ушивания раны конъюнктивы при синустрабекулэктомии на формирование фильтрационной подушки и гипотензивную эффективность операции

В.В. Гарькавенко¹, П.М. Балашова^{1, 2}

¹ КГБУЗ «Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница им. проф. П.Г. Макарова», ул. Никитина, д. 1в, Красноярск, 660022, Россия

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, 660022, Россия

Цель работы — изучить динамику состояния фильтрационных подушек (ФП) после синустрабекулэктомии (СТЭ) с наложением оригинального запатентованного шва. **Материал и методы.** Сто пять пациентов (105 глаз) с первичной открытоугольной глаукомой были рандомизированы в две группы, сопоставимые по половозрастным характеристикам. В группе 1 конъюнктивальную рану после СТЭ ушивали с наложением отдельных непрерывных швов на конъюнктиву и тенонову капсулу. В группе 2 рану герметизировали по оригинальной методике. Комплексное обследование пациентов перед операцией включало визометрию, тонометрию, периметрию и ретиальную томографию. В послеоперационном периоде (через сутки, 1, 2 нед, 1, 3, 6 и 12 мес) оценивали динамику характеристик ФП по Вюрцбургской клинко-морфологической классификации (WBCS). **Результаты.** В группе 2 на первые сутки после СТЭ внутриглазное давление (ВГД) снизилось в среднем на 0,8 мм рт. ст. больше, чем в группе 1, и на 1,5 мм рт. ст. — к месяцу после операции. Разница уровня ВГД в группах сохранялась в сроки до года (с достоверным различием на 3,6 мм рт. ст. через 3 мес и на 3,8 мм рт. ст. — через год) ($p = 0,001$). Развитие интра- и ранних послеоперационных осложнений было в целом сопоставимо. В группе 1 в 11,8 % случаев в связи с наружной фильтрацией требовалась дополнительная шовная герметизация. В группе 2 наложения дополнительных швов не потребовалось ни в одном случае. Выявлены различия в степени васкуляризации конъюнктивы и наличии конъюнктивальных микрокист, а также в степени инкапсуляции ($p < 0,001$) с преимуществом группы 2, в которой использовалась оригинальная методика наложения шва. **Заключение.** Разработанный метод наложения герметизирующего шва после СТЭ позволяет ускорить нормализацию основных характеристик ФП в течение года после вмешательства.

Ключевые слова: глаукома; трабекулэктомия; наложение шва; фильтрационная подушка; Вюрцбургская клинко-морфологическая классификация

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Гарькавенко В.В., Балашова П.М. Влияние методики ушивания раны конъюнктивы при синустрабекулэктомии на формирование фильтрационной подушки и гипотензивную эффективность операции. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 12–8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-12-18>

The impact of technique of conjunctive wound suturing during sinus trabeculectomy on the formation of the filter bleb and the hypotensive efficiency of the operation

Victor V. Gar'kavenko¹, Polina M. Balashova^{1, 2}

¹ Krasnoyarsk P.G. Makarov Regional Ophthalmological Clinical Hospital, 1b, Nikitin St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Krasnoyarsk V.F. Voino-Yasenetsky State Medical University, 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia
victor-unique@yandex.ru

Purpose. To study how filtration blebs change in the postoperative period after applying the innovative patented suture during sinus trabeculectomy (STE). **Material and methods.** 105 patients (105 eyes) with primary open-angle glaucoma were randomized into 2 gender and age matched groups. In group 1, the conjunctival wound was sutured with separate continuous sutures on the conjunctiva and the Tenon's capsule. In group 2, the wound was sealed according to an innovative method. Before surgery, patients underwent a comprehensive examination, including visometry, tonometry, perimetry, and retinal tomography. In the postoperative period (1 day, 1, 2 weeks, 1, 3, 6 and 12 months after the STE), the changes of filtration blebs characteristics were assessed using the Würzburg bleb classification score (WBCS). **Results.** In group 2, one day after the surgery, IOP showed a decrease 0.8 mm Hg greater than in group 1. One month after surgery, the decrease was 1.5 mm Hg greater. The difference in IOP levels between the study groups persisted for up to 1 year (with a significant difference of 3.6 mm Hg after 3 months, and 3.8 mm Hg after 1 year, $p = 0.001$). The development of intraoperative and early postoperative complications was generally comparable. In group 1, an additional suture sealing was required in 11.8 % of cases due to external filtration. In group 2, no additional sutures were required ($p = 0.01$). The two groups revealed differences in the degree of vascularization of the conjunctiva and in the presence of conjunctival microcysts, as well as in the degree of encapsulation ($p < 0.001$). Group 2 treated by the innovative suturing technique showed better results. **Conclusion.** The innovative method of applying a sealing suture after STE quickens the normalization of the main characteristics of filtration blebs in comparison with the control group within 1 year after the intervention.

Keywords: glaucoma; trabeculectomy; glaucoma surgery; bleb; Würzburg clinical and morphological classification

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

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

For citation: Gar'kavenko V.V., Balashova P.M. The impact of technique of conjunctive wound suturing during sinus trabeculectomy on the formation of the filter bleb and the hypotensive efficiency of the operation. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 12-8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-12-18>

Вопрос формирования фильтрационной подушки (ФП), как одного из основополагающих факторов, обеспечивающих стабильность гипотензивного эффекта хирургического лечения глаукомы, сохраняет актуальность. Для пролонгации эффекта и профилактики рубцевания фистулизирующей зоны используют различные способы обработки субконъюнктивального пространства спонжатами, предлагаются имплантации дренажей и других изделий (дренаж гидрогелевый, «Репер-НН», «Глаутекс», healoflow и др.).

Отсутствие наружной фильтрации также является одним из немаловажных факторов, определяющих исход хирургического лечения и уровень компенсации внутриглазного давления (ВГД) в послеоперационном периоде. Однако методикам наложения конъюнктивального шва для максимальной адаптации краев раны конъюнктивы и теноновой капсулы, на наш взгляд, уделяется недостаточное внимание. К традиционным способам шовной герметизации разрезов теноновой капсулы и конъюнктивы относится наложение отдельных узловых швов или непрерывного шва [1–3]. Продолжается дискуссия о преимуществах синустрабекулэктомии (СТЭ) с выполнением разреза конъюнктивы от лимба (лимбальный разрез, ЛР) или осно-

ванием к лимбу (дистальный разрез, ДР) [4–6]. При проведении первичной СТЭ используется преимущественно ЛР. При повторных хирургических вмешательствах, а также в осложненных случаях безопасным и более эффективным остается ДР.

В своих последних исследованиях С. Al-Haddad и соавт. [7] получили сопоставимый гипотензивный эффект на протяжении года после операции вне зависимости от вида конъюнктивального доступа, однако они отметили риск мелкой передней камеры в послеоперационном периоде при ЛР. К. Yakar и О. Benian [8] также подтвердили равную эффективность СТЭ при ЛР и ДР, ретроспективно сравнивая две клинические группы пациентов.

Аналогичные данные о сопоставимом послеоперационном уровне ВГД вне зависимости от способа хирургического доступа представлены в работах японских офтальмологов. Хотя после шести лет наблюдений они пришли к выводу, что ЛР является предпочтительным для начального хирургического лечения глаукомы [9]. Однако D. Kohl и D. Walton [10] отмечают повышенный риск наружной фильтрации при ЛР.

Китайские авторы большое внимание уделяют плотной герметизации операционной раны при ЛР и для профилактики наружной фильтрации предлагают интраоперационно

фиксировать тенонову капсулу к поверхности склеры нитью 8/0 с последующим ушиванием конъюнктивного слоя нитью 10/0 [11].

S. Yakota и соавт. [12] опубликовали результаты сравнительного анализа эффективности трабекулэктомии с ранее выполненными различными вмешательствами в сроки наблюдения до 3 лет, где отражен более высокий процент успеха при выполнении ДР конъюнктивы.

В обзоре Кохрановской библиотеки 2015 г. также отмечена неопределенность в отношении преимущественной эффективности ДР и ЛР из-за небольшого количества пациентов, малой продолжительности наблюдений и низкой статистической достоверности различий [7].

Таким образом, при хирургическом лечении глаукомы ЛР и ДР имеют свои преимущества и недостатки и в одинаковой мере могут использоваться в том числе и при первичном хирургическом лечении первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

Помимо отрицательной пробы Зейделя, другим маркером эффективности гипотензивного вмешательства можно считать состояние ФП в послеоперационном периоде. Методики оценки ФП и их классификации очень разнообразны. Первым попытался классифицировать ФП Р. Kronfeld [13] в 1949 г., описав три типа в зависимости от внешнего вида и гипотензивного эффекта: тип I — поликистозные тонкостенные с низким ВГД, тип II — диффузные перилимбальные с низким ВГД, тип III — плоские с высоким ВГД. Финский офтальмолог E. Vesti [14] описал три вида ФП: диффузная, пузыревидная и ее отсутствие. С. Lederer [15] в 1996 г. для описания ФП при ДР предложил выделять высокие, аваскулярные, тонкостенные, просвечивающие и кистозные ФП.

G. Picht и F. Grehn [16] из Университетской глазной клиники г. Вюрцбурга (Германия) разработали клинкоморфологическую классификацию ФП, впоследствии получившую название Вюрцбургской (Wuerzburg bleb classification score, WBCS), которая включает пять признаков, оцениваемых по 4-балльной системе (0–3 балла):

1) конъюнктивные микрокисты ФП (0 — отсутствуют, 1 — присутствуют только над секторальным лоскутом, 2 — присутствуют латерально и медиально от склерального лоскута, 3 — присутствуют по всей подушке);

2) конъюнктивная васкуляризация (0 — массивная, 1 — повышенная, 2 — близка к норме, 3 — аваскулярная);

3) штопорообразно извитые сосуды (0 — присутствуют по всей подушке, 1 — присутствуют в 2/3 подушки, 2 — присутствуют в 1/3 подушки, 3 — отсутствуют);

4) инкапсуляция подушки (0 — присутствует по всей подушке, 1 — присутствует в 2/3 подушки, 2 — присутствует в 1/3 подушки, 3 — отсутствует);

5) высота подушки (0 — отсутствует, 1 — низкая, 2 — средней высоты, 3 — выраженная, высокая напряженная).

Однако в последующих работах было доказано, что высота ФП не является достоверным прогностическим признаком, и в настоящее время этот показатель не учитывается при оценке эффективности гипотензивных операций [17–19].

Авторы выявили корреляционную связь WBCS-классификации с уровнем ВГД в послеоперационном периоде. При благоприятном исходе ФП имели большее количество микрокист, меньшее количество конъюнктивных и штопорных сосудов, меньшую высоту и распространенность инкапсуляции [17–19]. В наших исследованиях мы использовали именно эту классификацию для оценки ФП.

Из-за активного внедрения в практическое здравоохранение программы стационарзамещающих технологий, предполагающих хирургическое лечение с максимально

сокращенной продолжительностью койко-дня, выявление наружной фильтрации после дренирующих гипотензивных операций в ряде случаев может вызывать затруднения. В связи с этим сохраняет актуальность вопрос о способах наложения герметичного и анатомически сопоставленного операционного шва.

Нами разработан оригинальный способ наложения герметичного шва на операционный разрез конъюнктивы и теноновой капсулы (патент РФ на изобретение № 2504352 от 20.01.2014). Преимуществом данного способа является создание герметичного шва, снижающего вероятность наружной фильтрации через операционный разрез конъюнктивы и теноновой капсулы, с последующим одномоментным удалением двухрядного шва путем вытягивания нити с помощью сформированной петли и ушиванием операционного разреза конъюнктивы обратным ходом (рис. 1). Шовный материал, рекомендуемый нами, — полиамид моносиний 6/0 с режущей иглой окружностью 3/8 — выбран таким образом, чтобы нить служила своего рода каркасом (леска), способствуя максимальной анатомической адаптации (не стягивая раневую поверхность). Использование нитей меньшего диаметра или рассасывающихся нитей, более мягких и гибких, при данной методике ушивания не обеспечивает максимальную адаптацию конъюнктивы и теноновой капсулы. Данная методика не требует завязывания узла, что снижает до минимума синдром инородного тела в раннем послеоперационном периоде. Швы снимают на 7–8-й день после операции путем захвата петли с последующим вытягиванием шовной нити (рис. 2).

ЦЕЛЬ работы — оценить эффективность методики наложения оригинального конъюнктивного шва при проведении СТЭ у пациентов с ПОУГ.

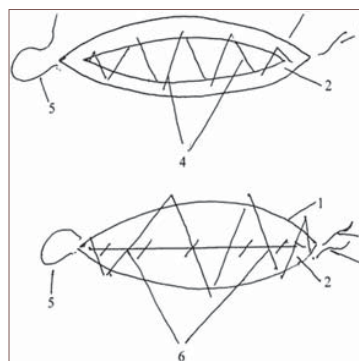


Рис. 1. Схематическое изображение наложения непрерывного конъюнктивного шва. 1 — конъюнктива; 2 — тенонова капсула; 3 — первый вкол (начало шва); 4 — непрерывный шов на разрез, рану теноновой капсулы; 5 — свободная петля; 6 — непрерывный шов на разрез конъюнктивы; 7 — завершение наложения шва

Fig. 1. Schematic representation of the imposition of a continuous conjunctival suture. 1 — conjunctiva; 2 — Tenon's capsule; 3 — the first puncture (the beginning of the seam); 4 — a continuous seam on the incision, on the wound of the Tenon's capsule; 5 — free loop; 6 — continuous seam on the incision of the conjunctiva; 7 — completion of the suture



Рис. 2. Снятие конъюнктивного шва

Fig. 2. Removal of the conjunctival suture

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При оценке эффективности и безопасности оригинальной методики наложения герметизирующего шва учитывались значения ВГД на разных сроках послеоперационного наблюдения, а также наличие интра- и послеоперационных осложнений. Оценка влияния предложенной методики на течение послеоперационного периода основывалась на Вюрцбургской классификации ФП.

В исследование вошли 105 пациентов, поступивших на хирургическое лечение ПОУГ. Всем пациентам была выполнена СТЭ с задней трепанацией склеры с целью профилактики цилиохориоидальной отслойки (ЦХО). При СТЭ мы использовали ДР конъюнктивы. В послеоперационном периоде при отсутствии осложнений пациентам проводились парабульбарные инъекции Sol. Dexametasoni 0,5 в течение 7 дней, инстилляций в оперированный глаз фиксированной комбинации левофлоксацина и дексаметазона 4 раза в день в течение месяца, а также раствора бромфенака 0,09 % раз в день в течение месяца. Пациенты были распределены на две группы, сопоставимые по полу и возрасту.

В группы исследования не включали пациентов со вторичной глаукомой, ранее оперированных, с явно выраженным синдромом сухого глаза, а также пациентов с сахарным диабетом и аутоиммунными системными заболеваниями.

В группе 1 проводилась СТЭ и ушивание конъюнктивальной раны с наложением отдельных непрерывных швов на конъюнктиву и тенонову капсулу. Средний возраст пациентов — 25 (49,1 %) мужчин и 26 (50,9 %) женщин — составил $71,3 \pm 6,4$ года. Превалировали пациенты с далеко зашедшей ПОУГ — 58,8 % (30 пациентов), доля пациентов с развитой стадией ПОУГ составила 41,2 % (21 пациент).

В группе 2 СТЭ проводилась с наложением непрерывного шва с послойным ушиванием теноновой капсулы и конъюнктивы по оригинальной методике. Средний возраст пациентов — 24 (44,4 %) мужчин и 30 (55,6 %) женщин — составил $68,4 \pm 8,3$ года. В данной группе также превалировали пациенты с далеко зашедшей ПОУГ — 70,4 % (38 пациентов), доля пациентов с развитой стадией ПОУГ составила 29,6 % (16 пациентов).

Выбор дистальных разрезов в исследуемых группах был обусловлен необходимостью сравнения методик послойного ушивания конъюнктивы и теноновой капсулы и наложения единого конъюнктивального шва на конъюнктивальную рану.

Методы обследования были стандартными, соответствовали федеральным клиническим рекомендациям «Глаукома первичная открытоугольная» [20, 21] и включали визометрию, биомикроскопию, гониоскопию, тонометрию, статическую периметрию (Humphrey Field Analyzer II 750, Zeiss, Германия) и оценку слоя нервных волокон сетчатки (CHBC) на гейдельбергском ретинотомографе HRT III (Heidelberg Engineering, Германия). Стадию глаукомы определяли на основании «Национального руководства по глаукоме для практикующих врачей» [22]. Тонометрию проводили до гипотензивной операции, а также через сутки, неделю, 1, 3, 6 и 12 мес после нее.

Статистический анализ результатов проводили с помощью электронных таблиц Microsoft Office Excel 2010 и пакета прикладных программ Statistica v. 13.0 StatSoft Inc. (США) и SPSS 22 (IBM). Полученные выборки соответствовали нормальному распределению, поэтому для них рассчитывали выборочное среднее и стандартное отклонение. Для сравнения нормально распределенных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень ВГД перед операцией в 1-й группе составил $28,4 \pm 5,6$ мм рт. ст., во 2-й — $28,7 \pm 5,8$ мм рт. ст. ($p > 0,05$), что свидетельствует о сопоставимости рандомизированных групп. В первые сутки после операции ВГД в 1-й группе снизилось на 0,8 мм рт. ст. больше, чем во 2-й группе ($p = 0,001$). К концу недели показатели тонометрии в 1-й и 2-й группах составили $8,6 \pm 1,4$ и $8,4 \pm 1,3$ мм рт. ст. соответственно ($p = 0,57$).

К месяцу после хирургического вмешательства в 1-й группе значение ВГД на 1,5 мм рт. ст. превышало аналогичный показатель группы 2. Как видно из таблицы 1, разница уровня ВГД в исследуемых группах сохранялась в сроки до года (с достоверным различием в 3,6 мм рт. ст. через 3 мес и 3,8 мм рт. ст. — через год) ($p = 0,001$).

Таблица 1. Уровень ВГД в исследуемых группах в зависимости от срока наблюдения
Table 1. The average value of IOP in the study groups, depending on the observation timing

Срок наблюдения Observation period	Значение ВГД, мм рт. ст. IOP value, mm Hg	
	группа 1 group 1	группа 2 group 2
Перед операцией Before surgery	$28,7 \pm 5,8$	$28,4 \pm 5,6$
1 сут 1 day	$8,4 \pm 2,3$	$9,3 \pm 1,9$
1 нед 1 week	$8,6 \pm 1,4$	$8,4 \pm 1,3$
1 мес 1 month	$13,8 \pm 3,2$	$12,3 \pm 2,6$
3 мес 3 months	$16,3 \pm 4,2$	$12,7 \pm 3,2$
6 мес 6 months	$18,2 \pm 5,7$	$16,5 \pm 5,4$
1 год 1 year	$17,5 \pm 4,3$	$13,7 \pm 2,3$

Частота и характер осложнений оценивались в ходе проведения СТЭ, а также в раннем послеоперационном периоде до выписки пациента из стационара.

В соответствии с технологией гипотензивных вмешательств конъюнктивальный лоскут при разрезе отсепаровывают от склеры к лимбу, где, как известно, толщина конъюнктивы минимальна, и далее, расправляя, укладывают на роговицу. В процессе выкраивания склерального лоскута манипуляции могут сопровождаться случайными перфорациями конъюнктивы, что требует наложения в ходе операции дополнительных швов для предотвращения наружной фильтрации. В клинической группе 1 перфорация конъюнктивы произошла в двух случаях и в трех случаях — в клинической группе 2 (табл. 2). К интраоперационным осложнениям относили также уменьшение глубины передней камеры, которое в группе 1 наблюдалось в 21,6 % случаев, а в группе 2 — в 18,5 % случаев.

Как видно из таблицы 2, частота развития гифемы в раннем послеоперационном периоде в обеих группах была сопоставимой. При выписке гифема имела тенденцию к рассасыванию и не требовала дополнительных хирургических вмешательств.

В группе 1 в 11,8 % случаев в связи с наружной фильтрацией были наложены дополнительные швы либо переложены ранее наложенные. В группе 2 дополнительной швовой герметизации не потребовалось ни в одном случае ($p = 0,001$).

Таблица 2. Частота развития осложнений в клинических группах, абс. (%)
Table 2. The incidence of complications in clinical groups, abs. (%)

Осложнения Complications	Клиническая группа Clinical group	
	группа 1 group 1 n = 51	группа 2 group 2 n = 54
Интраоперационные Intraoperative		
Перфорация конъюнктивы Perforation of the conjunctiva	2 (3,9)	3 (5,6)
Уменьшение глубины передней камеры Anterior chamber shallowing	11 (21,6)	10 (18,5)
Гифема Hyphema	8 (15,6)	9 (16,6)
Послеоперационные Postoperative		
Деадаптация конъюнктивального разреза Disadaptation of the conjunctival incision	7 (13,7)	1 (1,9)
Наружная фильтрация External filtration	5 (9,8)	1 (1,9)
Нарушение герметичности разреза конъюнктивы при выполнении массажа Violation of the conjunctiva incision tightness during massage	4 (7,8)	1 (1,9)
Необходимость наложения дополнительных швов The need for additional sutures	6 (11,8)	—
ЦХО Ciliochoroidal detachment	6 (11,6)	5 (9,2)
ЦХО с дополнительным хирургическим лечением Ciliochoroidal detachment with additional treatment	4 (7,8)	3 (5,5)

Частота развития ЦХО в послеоперационном периоде в группах не различалась и была сопоставима с данными литературы.

Клиническая характеристика ФП оценивалась в баллах согласно Вюрцбургской классификации и включала степень васкуляризации и инкапсуляцию, наличие штопорообразных сосудов и конъюнктивальных микрокист в исследуемых клинических группах в различные сроки после оперативного вмешательства.

В таблице 3 отображена динамика наличия микрокист в ФП в клинических группах 1 и 2 на протяжении 12 мес после операции как косвенный показатель тока внутриглазной жидкости в зоне фистулизирующего вмешательства. Количество микрокист через 1, 6 и 12 мес после СТЭ в клинической группе 2 было достоверно больше, чем в группе 1 ($p < 0,001$), что можно расценить как свидетель-

ство более благоприятного течения послеоперационного периода.

Васкуляризацию конъюнктивы, которая являлась маркером местного аутоиммунного воспаления, оценивали по выраженности конъюнктивальной гиперемии в зоне ФП. В обеих клинических группах отмечено увеличение балльного показателя, т. е. снижение васкуляризации ФП в течение года после СТЭ. Отмечено значимое различие в степени васкуляризации во 2-й группе начиная с 3-го месяца после операции ($p < 0,001$) (табл. 4).

Образование штопорообразно извитых сосудов вследствие застойных тканевых процессов считается неблагоприятным признаком формирования ФП. Результаты клинического анализа штопорообразных сосудов в ФП в группах 1 и 2 представлены в таблице 5. В обеих клинических группах отмечено увеличение балльного показателя, т. е. снижение

Таблица 3. Наличие конъюнктивальных микрокист в различные сроки после СТЭ в клинических группах (баллы, $M \pm m$)

Table 3. Presence of conjunctival microcysts at various times after STE in clinical groups (scores, $M \pm m$)

Количество конъюнктивальных микрокист Number of conjunctival microcysts	Клиническая группа Clinical group	
	группа 1 group 1	группа 2 group 2
Через 7 дней In 7 days	0,50 $\pm$ 0,06	0,50 $\pm$ 0,05
Через 1 мес In 1 month	1,20 $\pm$ 0,45	1,30 $\pm$ 0,56
Через 3 мес In 3 months	0,95 $\pm$ 0,34	1,12 $\pm$ 0,36
Через 6 мес In 6 months	0,92 $\pm$ 0,32	1,27 $\pm$ 0,28
Через 1 год In 1 year	0,87 $\pm$ 0,27	1,08 $\pm$ 0,12

Таблица 4. Степень васкуляризации ФП в различные сроки после СТЭ в клинических группах (баллы, $M \pm m$)

Table 4. The degree of vascularization of filtering blebs at different times after STE in clinical groups (points, $M \pm m$)

Степень васкуляризации Degree of vascularization	Клиническая группа Clinical group	
	группа 1 group 1	группа 2 group 2
Через 7 дней In 7 days	0,95 $\pm$ 0,71	0,97 $\pm$ 0,43
Через 1 мес In 1 month	1,23 $\pm$ 0,73	1,36 $\pm$ 0,37
Через 3 мес In 3 months	1,56 $\pm$ 0,53	1,62 $\pm$ 0,45
Через 6 мес In 6 months	1,87 $\pm$ 0,55	2,32 $\pm$ 0,48
Через 1 год In 1 year	2,3 $\pm$ 0,5	2,57 $\pm$ 0,65

степени выраженности штопорообразных сосудов со временем к 3 мес ($p < 0,001$). К 6-му месяцу послеоперационного наблюдения штопорообразных сосудов не отмечено, что объясняет нулевое значение среднеквадратического отклонения. Изменение среднего показателя выраженности штопорообразных сосудов со временем не зависело от группы больных ($p = 0,409$).

Таблица 5. Степени выраженности штопорообразных сосудов в конъюнктиве ФП в различные сроки после СТЭ в клинических группах (баллы, $M \pm m$)

Table 5. The severity of corkscrew-shaped vessels in the conjunctiva of filtering blebs at different times after STE in clinical groups (points, $M \pm m$)

Наличие штопорообразных сосудов The presence of corkscrew-shaped vessels	Клиническая группа Clinical group	
	группа 1 group 1	группа 2 group 2
Через 7 дней In 7 days	0,58 $\pm$ 0,45	0,62 $\pm$ 0,37
Через 1 мес In 1 month	0,64 $\pm$ 0,63	0,67 $\pm$ 0,45
Через 3 мес In 3 months	1,73 $\pm$ 0,73	1,67 $\pm$ 0,54
Через 6 мес In 6 months	3,0	3,0
Через 1 год In 1 year	3,0	3,0

Инкапсуляция ФП в результате рубцовых процессов между склерой и теноновой капсулой приводит к возникновению высокой ограниченной ФП и считается прогностически неблагоприятным признаком. Отсутствие признаков инкапсуляции как проявления избыточного рубцевания в тканях в сроки до месяца отмечено в обеих группах, что объясняет нулевое значение среднеквадратического отклонения (табл. 6).

Как видно из таблицы 6, начиная с 1-го месяца после СТЭ наблюдается достоверная разница в балльной оценке степени инкапсуляции ФП между группами 1 и 2 ($p < 0,001$).

Таблица 6. Степень инкапсуляции ФП в различные сроки после СТЭ в клинических группах (баллы, $M \pm m$)

Table 6. The degree of encapsulation of filtering blebs at different times after STE in clinical groups (points, $M \pm m$)

Степень инкапсуляции ФП Degree of FP encapsulation	Клиническая группа Clinical group	
	группа 1 group 1	группа 2 group 2
Через 7 дней In 7 days	3,0	3,0
Через 1 мес In 1 month	2,31 $\pm$ 0,36	2,71 $\pm$ 0,23
Через 3 мес In 3 months	2,23 $\pm$ 0,24	2,51 $\pm$ 0,52
Через 6 мес In 6 months	2,05 $\pm$ 0,25	2,36 $\pm$ 0,43
Через 1 год In 1 year	1,87 $\pm$ 0,25	2,13 $\pm$ 0,56

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная оригинальная методика наложения послыонного шва при проведении СТЭ у пациентов с ПОУГ повышает ее гипотензивную эффективность в срок до 12 мес в сравнении с группой контроля. Уменьшается риск интра- и послеоперационных осложнений в виде наружной фильтрации, требующей наложения дополнительных швов,

достоверно снижаются проявления сосудистой реакции в области ФП в виде гиперемии конъюнктивы и ее васкуляризации, уменьшается степень последующей инкапсуляции, что в целом соответствует более благоприятному течению послеоперационного периода.

Литература/References

- Горбань А.И., Джалиашвили О.А. *Микрохирургия глаза: ошибки и осложнения*. Санкт-Петербург: Издательство «Гиппократ»; 1993. [Gorban A.I., Jaliashvili O.A. *Eye microsurgery errors and complications*. St. Petersburg: Publishing house "Hippocrates"; 1993 (In Russ.).]
- Ерошевский Т.И. *Глазные болезни*. Москва: Медицина; 1977. [Eroshesky T.I. *Eye diseases*. Moscow: Medicine; 1977 (In Russ.).]
- Краснов М.М. *Микрохирургия глаза*. Москва: Медицина; 1980. [Krasnov M.M. *Microsurgery of glaucoma*. Moscow: Medicine; 1980 (In Russ.).]
- El Sayyad F, El-Rashood A, Helal M, Hisham M, el-Maghraby A. Fornix-based versus limbal-based conjunctival flaps in initial trabeculectomy with postoperative 5-fluorouracil: four-year follow-up findings. *J. Glaucoma*. 1999 Apr; 8 (2): 124–8. PMID:10209729.
- Wang W, He M, Zhou M, Zhang X. Fornix-based versus limbus based conjunctival flap in trabeculectomy: a quantitative evaluation of the evidence. *PLoS One*. 2013; 8 (12): e83656. doi: 10.1371/journal.pone.0083656
- Khan AM., Jilani FA. Comparative results of limbal based versus fornix based conjunctival flaps for trabeculectomy. *Indian J. Ophthalmol*. 1992; 40 (2): 41–3.
- Al-Haddad CE, Abdullal M, Al-Moujahed A, Ervin A-M, Ismail K. Fornix-based versus limbal-based conjunctival trabeculectomy flaps for glaucoma: findings from a cochrane systematic review. *Am J Ophthalmol*. 2017; 174: 33–41. doi: 10.1016/j.ajo.2016.10.006
- Yakar K, Benian O. Retrospective comparison of trabeculectomy with two different types of conjunctival flaps. *J Eye Stud Treat*. 2018; 1: 14–20. <https://pdfs.semanticscholar.org/c35c/47c9dbb12185188d40980790185a11fc0880.pdf>
- Fujita A, Sakata R, Ueda K, et al. Evaluation of fornix-based trabeculectomy outcomes in Japanese glaucoma patients based on concrete long-term preoperative data. *Jpn J Ophthalmol*. 2021; 65 (2): 306–12. doi: 10.1007/s10384-020-00797-2
- Kohl DA, Walton DS. Limbus-based versus fornix-based conjunctival flaps in trabeculectomy: 2005 update. *Int Ophthalmol Clin*. 2005; 45 (4): 107–13. doi: 10.1097/01.iio.0000176369.93887.65
- Chan PP, Wong LYN, Chan TCX, Lai G, Baig N. The tenons' layer reposition approach of trabeculectomy: A longitudinal case series of a mixed group of glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2020; 29 (5): 386–92. doi: 10.1097/IJG.0000000000001465
- Yokota S, Takihara Y, Inatani M. Limbus-versus fornix-based trabeculectomy for open-angle glaucoma eyes with prior ocular surgery: the 313 collaborative bleb-related infection incidence and treatment study. *Sci Rep*. 2015; 5: 9290. doi: 10.1038/srep09290
- Kronfeld PC. The mechanism of filtering operations. *Trans. Pac. Coast Oto-ophthalmol. Soc. Ann. Meet*. 1949; 33: 23–40.
- Vesti E. Filtering blebs: follow up of trabeculectomy. *Ophthalmic. Surg*. 1993; 24 (4): 249–55.
- Lederer CM. Combined cataract extraction with intraocular lens implant and mitomycin-augmented trabeculectomy. *Ophthalmology*. 1996; 103 (7): 1025–34. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30571-x
- Picht G, Grehn F. Classification of filtering blebs in trabeculectomy: biomicroscopy and functionality. *Curr Opin Ophthalmol*. 1998; 9 (2): 2–8. doi: 10.1097/00055735-199804000-00002
- Furrer S, Menke MN, Funk J, Töteberg-Harms M. Evaluation of filtering blebs using the "Wuerzburg bleb classification score" compared to clinical findings. *BMC Ophthalmol*. 2012; 12: 24. doi: 10.1186/1471-2415-12-24
- Klink T, Kann G, Ellinger P, et al. The prognostic value of the wuerzburg bleb classification score for the outcome of trabeculectomy. *Ophthalmologica*. 2011; 225 (1): 55–60. doi: 10.1159/000314717
- Guthoff R, Guthoff T, Hensler D, Grehn F, Klink T. Bleb needling in encapsulated filtering blebs: evaluation by optical coherence tomography. *Ophthalmologica*. 2010; 224 (4): 204–8. doi: 10.1159/000260225
- Петров С.Ю. Классификации фильтрационных подушек. *Национальный журнал Глаукома*. 2014; 2: 85–98. [Petrov S.Yu. Classifications of filtering blebs. *National journal glaucoma*. 2014; 2: 85–98 (In Russ.).]
- Глаукома первичная открытоугольная. Федеральные клинические рекомендации. 2020. [Glaucoma primary open-angle. Federal Clinical Guidelines. 2020 (In Russ.).] Available at: http://avo-portal.ru/documents/fkr/Klinicheskie_rekomendacii_POUG_2022.pdf
- Егоров Е.А., Еричев В.П., ред. *Национальное руководство по глаукоме. Для практикующих врачей*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2015. [Egorov E.A., Erichev V.P., eds. *National guidelines for glaucoma. For practicing doctors*. Moscow: GEOTAR-Media; 2015 (In Russ.).]

Вклад авторов в работу: В.В. Гарькавенко — разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных и их интерпретация, редактирование статьи; П.М. Балашова — написание и финальная подготовка статьи к публикации.
Author's contribution: V.V. Gar'kavenko — study concept and design, data collection and interpretation, editing of the article; P.M. Balashova — writing and final preparation of the the manuscript for publication.

Поступила: 19.07.2022. Переработана: 26.07.2022. Принята к печати: 10.08.2022
Originally received: 19.07.2022. Final revision: 26.07.2022. Accepted: 10.08.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ КГБУЗ «Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница им. проф. П.Г. Макарова», ул. Никитина, д. 1в, Красноярск, 660022, Россия

² ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, ул. Партизана Железняка, д. 1, Красноярск, 660022, Россия

Виктор Валерьевич Гарькавенко — канд. мед. наук, заведующий отделением¹, ORCID 0000-0003-1982-1768

Полина Михайловна Балашова — врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии им. проф. М.А. Дмитриева с курсом ПО², ORCID 0000-0002-8927-3907

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

¹ Krasnoyarsk P.G. Makarov Regional Ophthalmological Clinical Hospital, 1b, Nikitin St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

² Krasnoyarsk V.F. Voino-Yasenetsky State Medical University, 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Victor V. Gar'kavenko — Cand. of Med. Sci., head of the department¹, ORCID 0000-0003-1982-1768

Polina M. Balashova — ophthalmologist¹, assistant of chair of ophthalmology named after professor M.A. Dmitriev², ORCID 0000-0002-8927-3907

For contacts: Viktor V. Gar'kavenko,
victor-unique@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-19-25>

Эффективность лазерного лечения семейной экссудативной витреоретинопатии у детей

Е.В. Денисова, Е.А. Гераскина✉, Л.А. Катаргина

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

Семейная экссудативная витреоретинопатия (СЭВР) — наследственное заболевание, характеризующееся аномальным ангиогенезом и наличием аваскулярных зон (АЗ) на периферии сетчатки. Ведущим методом лечения ранних (1–3) стадий является лазерная коагуляция (ЛК) АЗ и патологических сосудов сетчатки. Цель работы — изучить эффективность ЛК сетчатки у детей с различными стадиями СЭВР. Материал и методы. Шестьдесят пять пациентов (82 глаза) с СЭВР после проведения ЛК сетчатки находились под динамическим наблюдением в течение 6 мес — 10 лет (в среднем — 3 года). Эффективность лазерного лечения оценивалась через 2–3 мес, стабилизацией считали отсутствие прогрессирования заболевания без или на фоне проведения дополнительной ЛК в течение всего периода наблюдения пациента (не менее 12 мес). Результаты. Эффективность однократной ЛК у детей с 1-й стадией СЭВР составила 100 %, со 2-й — 50–56 %, с 3-й — 10–50 % и с 4-й — 20–33 %. Количество случаев со стабилизацией в отдаленном периоде, достигнутой после повторных сеансов ЛК (более 12 мес), снижалось соответственно исходной тяжести клинических проявлений с 75–100 % при проведении ЛК в 1-2-й стадии, до 41–60 % в 3-й и 17–20 % в 4-й. Заключение. Эффективность ЛК АЗ и патологических сосудов сетчатки у детей с СЭВР находится в обратной зависимости от стадии заболевания. Более чем в половине случаев для стабилизации процесса требуются повторные сеансы ЛК. Сохранение сосудистой активности после ЛК или появление новых сосудистых мальформаций является прогностическим признаком дальнейшего прогрессирования СЭВР. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости раннего выявления СЭВР и проведения ЛК до развития распространенной отслойки сетчатки, а также регулярного динамического наблюдения пациентов и дальнейшего изучения патогенетических механизмов прогрессирования СЭВР.

Ключевые слова: семейная экссудативная витреоретинопатия; лазеркоагуляция сетчатки; отслойка сетчатки; витреоретинальная патология у детей

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Денисова Е.В., Гераскина Е.А., Катаргина Л.А. Эффективность лазерного лечения семейной экссудативной витреоретинопатии у детей. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 19–25. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-19-25>

The efficiency of laser treatment of familial exudative vitreoretinopathy in children

Ekaterina V. Denisova, Elizaveta A. Geras'kina✉, Ludmila A. Katargina

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

Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) is a hereditary disease characterized by abnormal angiogenesis and avascular zones (AZ) on the retinal periphery. The leading method of treatment of its early stages (1–3) is laser coagulation (LC) of AZ and pathological retinal vessels. Purpose. To study the efficiency of retinal laser coagulation in children with various stages of FEVR. Material and methods. 65 children with FEVR (82 eyes) were observed after retinal LC for 6 months to 10 years (on average, 3 years). The efficiency of laser

treatment was evaluated after 2–3 months. We regarded the result as stabilization if no progression of the disease could be observed over the entire follow-up period (at least 12 months), either with or without an additional LC. **Results.** The efficiency of a single LC in children with FEVR in stage 1 was 100 %, in stage 2, 50 to 56 %, in stage 3, 10 to 50 %, in stage 4, 20 to 33 %. The proportion of cases with long-term (over 12 months) stabilization after additional LC sessions was diminishing according to the initial severity of clinical manifestations: from 75–100 % in stages 1–2 to 41–60 % in stage 3 and to 17–20 % in stage 4. **Conclusion.** LC efficiency of AZ and pathological retinal vessels in children with FEVR is inversely proportional to the stage of the disease. In more than half of the cases, repeated sessions of LC are required to achieve stabilization. The persistence of vascular activity after LC or the appearance of new vascular malformations are prognostic signs of further FEVR progression. The results obtained indicate the need for an early detection of the disease and an LC procedure to prevent the development of extensive retinal detachment, as well as regular dynamic observation of the patients and further study of the pathogenetic mechanisms of FEVR progression.

Keywords: familial exudative vitreoretinopathy; retinal laser coagulation; retinal detachment; pediatric vitreoretinal diseases

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

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

For citation: Denisova E.V., Geras'kina E.A., Katargina L.A. The efficiency of laser treatment of familial exudative vitreoretinopathy in children. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 19-25 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-19-25>

Семейная экссудативная витреоретинопатия (СЭВР) — редкое наследственное заболевание, характеризующееся аномальным ангиогенезом, наличием аваскулярных зон (АЗ) на периферии сетчатки и часто прогрессирующим течением с развитием неоваскуляризации, интра- и субретинальной экссудации, в тяжелых случаях — с отслойкой сетчатки [1].

Патогенез СЭВР изучен недостаточно. Главным фактором развития заболевания считается генетический [2]. Большинство изученных генов кодируют сигнальный путь Wnt/ β -катенина, одного из ключевых в развитии сосудов [2, 3]. Генетические нарушения приводят к формированию сосудов со слабой стенкой, что ведет к повышенной фенестрации, развитию микроаневризм и/или полному отсутствию развития глубокой сосудистой сети сетчатки на периферии [2].

Этиотропная терапия СЭВР в настоящее время отсутствует, лечение заболевания носит симптоматический характер и направлено на остановку прогрессирования, зависит от стадии и клинических проявлений. Считается, что главным фактором прогрессирования СЭВР является ретинальная ишемия, поэтому ведущим методом лечения ранних (до развития отслойки сетчатки, включающей макулу) стадий заболевания является лазерная коагуляция (ЛК) АЗ и патологических сосудов сетчатки [4–7]. Данные о показаниях к ЛК неоднозначны, а эффективность лечения варьирует от 50 до 100 % [4–7]. Нами не обнаружено публикаций, специально посвященных анализу ближайших и отдаленных результатов ЛК сетчатки у детей с СЭВР.

ЦЕЛЬ работы — изучить эффективность ЛК сетчатки у детей с различными стадиями СЭВР.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С января 2012 г. по октябрь 2021 г. в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца обследованы 65 пациентов (82 глаза) в возрасте от месяца до 17 лет с СЭВР, в том числе в первые 3 года жизни — 20 детей.

Диагноз СЭВР ставился на основании типичных клинических проявлений, анамнеза заболевания и семейного анамнеза, у части пациентов диагноз был подтвержден результатами молекулярно-генетического исследования [8].

Всем детям проводилось стандартное офтальмологическое обследование: визометрия (ориентировочная у детей младше 2 лет), авторефрактометрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, фоторегистрация глазного дна, по показаниям — ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография (ОКТ) макулярной области.

Стадии заболевания определялись согласно классификации, предложенной S. Pendergast, M. Trese [5] с дополнением A. Kashani и соавт. [9]. Стадия 1 характеризуется наличием АЗ сетчатки на периферии (А — без ликеджа, Б — с ликеджем, определяемым по данным флуоресцентной ангиографии, ФАГ), 2 — наличием экстраретинальной неоваскуляризации, преретинального мембранообразования (А — без экссудации, Б — с экссудацией), 3 — развитием отслойки сетчатки без вовлечения макулярной зоны (А — без экссудации, Б — с экссудацией), 4 — отслойкой сетчатки с захватом макулы (А — без экссудации, Б — с экссудацией), 5 — тотальной отслойкой сетчатки (А — открытая, Б — закрытая воронкообразная). Стадия 1 в нашем исследовании не делилась на подгруппы в связи с тем, что в этой группе не проводили ФАГ.

ЛК, полностью блокирующая АЗ, в 1-й и 2А стадиях проводилась нами при выраженной сосудистой активности — расширенных концевых сосудах и телеангиэктазиях, во 2А стадии в сочетании с экстраретинальной (пре- и эпиретинальной) неоваскуляризацией. Во 2Б–4Б стадии проводилась коагуляция АЗ, а также сосудистых мальформаций, ограничение локальной периферической отслойки сетчатки и зон твердого экссудата. В ряде случаев для полной блокады протяженных АЗ проводилось несколько сеансов (2–3) ЛК с интервалом 1–3 дня, которые мы считали 1-м сеансом первичного вмешательства. Не проводилась коагуляция нерасширенных сосудов сетчатки, имеющих атипичный ход (дугообразные, штопорообразные, сосудистые «щетки»). В ряде случаев ЛК АЗ и мальформаций проводилась как первый этап комбинированного (лазерного и хирургического) лечения для уменьшения продолжительности наркоза во время операции.

Показаниями к проведению дополнительной ЛК сетчатки при повторных осмотрах являлись: сохранение аномальных экстраретинальных сосудов, появление новых сосудистых микроаневризм и клубочков, увеличение площади экссудата, в отдельных случаях — протяженность отслойки сетчатки. Объем коагуляции и параметры лазерного излучения подбирались индивидуально для каждого пациента. Размер пятна — 100–200 мкм, расстояние между лазеркоагулятами — 0,5–1,0 диаметра коагулята, мощность излучения — для получения на сетчатке ожога 1–2 степени по L'Esperance. За один сеанс ставилось не более 1000 коагулятов.

Эффективность лазерного лечения оценивалась через 2–3 мес после первичной ЛК. Эффективной считали ЛК с полностью заблокированными АЗ и патологическими сосу-

дами, отсутствием новых аномальных сосудов и нарастания пролиферации, а также увеличения площади твердого экссудата или отслойки сетчатки. Стабилизация оценивалась в течение всего периода наблюдения пациента и выражалась в отсутствии прогрессирования заболевания без или на фоне проведения дополнительной ЛК.

ЛК сетчатки была проведена в 100 глазах 79 пациентов в возрасте 5 мес — 15 лет с СЭВР, под наблюдением в динамике от 6 мес до 10 лет (в среднем — 3 года) находились 65 пациентов (82 глаза).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Показания к ЛК при 1-й стадии СЭВР выявлены в пяти глазах, в трех в связи с активностью концевых сосудов блокированы АЗ, в двух произведено отграничение зон «решетчатой» дистрофии. Во всех случаях ЛК была эффективна,

стабилизация отмечалась в сроки наблюдения от 2 до 4 лет (в среднем — 3 года) (рис. 1).

Во 2А стадии ЛК АЗ сетчатки проведена в 26 глазах. Эффективность однократной ЛК составила 50 % (13 глаз из 26), в остальных случаях потребовалось проведение дополнительной ЛК с интервалом 2–3 мес: 2 сеанса — в шести глазах, 3 — в двух, 4 — в четырех, 5 — в одном (в среднем — два сеанса) (рис. 2, 3). Повторная ЛК во всех случаях проводилась в связи с персистенцией активных сосудов на границе с АЗ, в шести глазах, кроме того, отмечалось появление новых мальформаций.

Под динамическим наблюдением в течение 12 мес — 8 лет (в среднем — 3,5 года) находились 24 глаза: стабилизация СЭВР достигнута в 19 (79 %) глазах.

Несмотря на полную блокаду АЗ и новообразованных мальформаций, в четырех глазах отмечено постепенное (в течение 2–5 лет после ЛК) нарастание тракции сетчатки и формирование преретинального фиброза вдоль АЗ и эпиретинальной макулярной мембраны (ЭРМ), в одном — прогрессирование СЭВР до 3Б стадии, несмотря на регулярную (каждые 2–4 мес) ЛК новых мальформаций вдоль АЗ.

Во 2Б стадии ЛК проведена в 16 глазах. Эффективность однократного вмешательства составила 56 % (9 глаз), в остальных потребовалось проведение дополнительной ЛК с интервалом 2–3 мес: 2 сеанса — в двух глазах, 4 — в четырех, 5 — в одном (в среднем — два сеанса). Повторная ЛК проводилась в связи с персистенцией активных сосудов на границе с АЗ, в шести глазах, кроме того, отмечалось появление новых мальформаций.

Под наблюдением в динамике более года (от 1 до 6 лет, в среднем — 2,5 года) находились 15 глаз. Стабилизация достигнута в 13 (94 %) глазах.

В одном отмечено формирование ЭРМ через 1,5 года после ЛК. В другом, несмотря на ЛК, наблюдалось прогрессирование СЭВР до 4Б стадии с появлением новых мальформаций и увеличением площади экссудата. После проведения с интервалом в 1,5–2,0 мес двух дополнительных сеансов ЛК, блокирующей все новообразованные сосуды, отмечалась резорбция экссудата в макулярной области и регресс заболевания до 3Б стадии (рис. 4, А–Е).

В 3А стадии ЛК проведена в 10 глазах. Эффективность первичной ЛК составила 50 %. В пяти глазах проведена повторная ЛК в связи с персистенцией активных сосудов на границе с АЗ; появления новых мальформаций в этой группе пациентов не отмечалось. В трех глазах проведено 2 сеанса ЛК, 3 сеанса — в одном, 4 — в одном (рис. 5). Отграничение локальной отслойки сетчатки проведено в семи глазах, в трех наблюдалась складка сетчатки на периферии, ее отграничение не проводилось.



Рис. 1. Фотография глазного дна левого глаза пациента Г., 4 года. СЭВР, 1-я стадия, лазерные коагуляты блокируют аваскулярную зону, стабилизация в течение 4 лет (срок наблюдения)

Fig. 1. Fundus photo of the left eye, patient G., 4 years old. FEVR, stage 1, laser coagulants block the avascular zone, stabilization for 4 years (follow-up period)

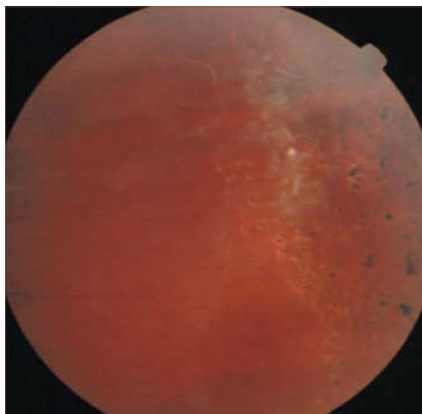


Рис. 2. Фотография глазного дна левого глаза пациента С., 8 лет, СЭВР, стадия 2А, лазеркоагуляты блокируют аваскулярную зону, преретинальный фиброз на границе с АЗ. Стабилизация в течение 8 лет (срок наблюдения)

Fig. 2. Fundus photo of the left eye, patient S., 8 years old, FEVR, stage 2A, laser coagulants block the avascular zone, preretinal fibrosis at the border with AZ. Stabilization for 8 years (follow-up period)

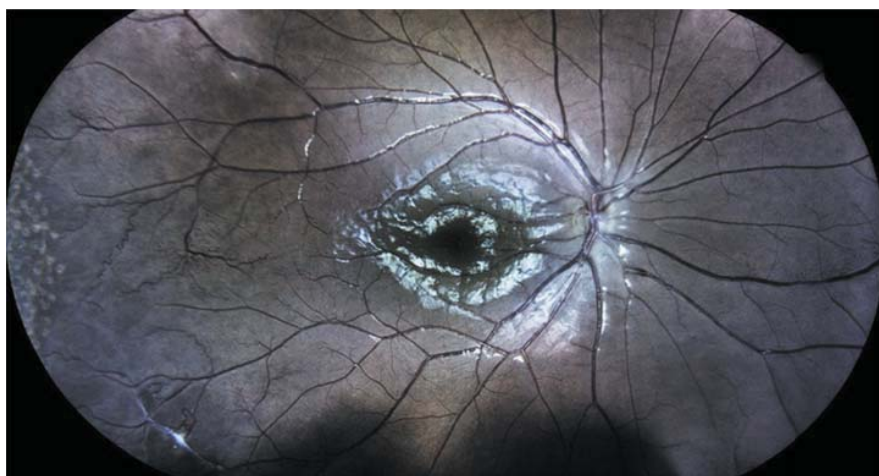


Рис. 3. Фотография глазного дна левого глаза пациента А., 9 лет, СЭВР, стадия 2А. Лазеркоагуляты блокируют АЗ. Стабилизация в течение 3,5 года (срок наблюдения)

Fig. 3. Fundus photo of the left eye, patient A., 9 years old, FEVR, stage 2A. Laser coagulants block AZ. Stabilization for 3.5 years (follow-up period)

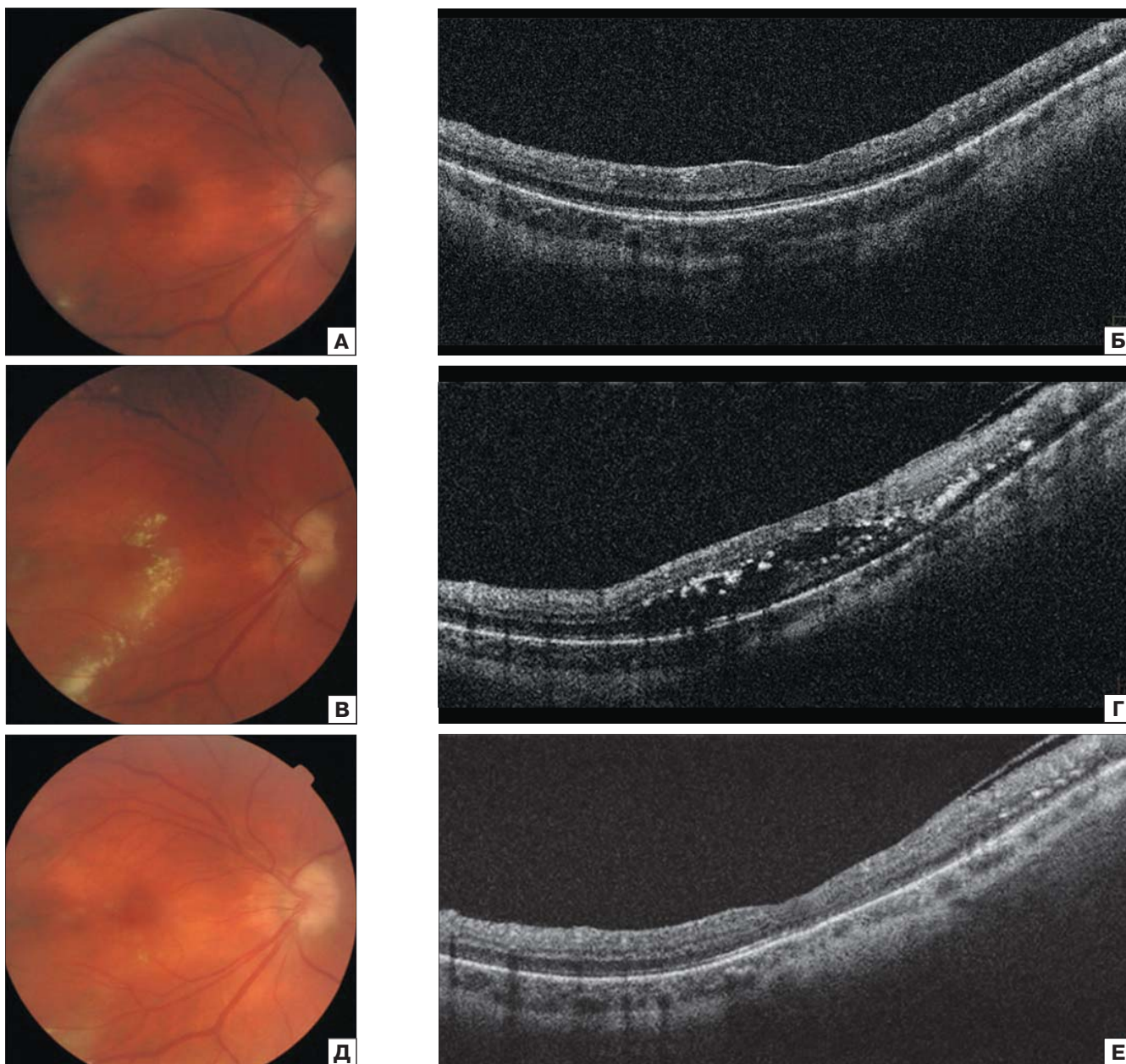


Рис. 4. А — фотография глазного дна. Б — ОКТ макулярной области пациента Ш., 11 лет, СЭВР, ОД, стадия 2Б, интравитреальные включения твердого экссудата в макулярной области, слои сетчатки дифференцируются. Состояние после ЛК АЗ и мальформаций на периферии. В — фотография глазного дна. Г — ОКТ макулярной области пациента, Ш., 11 лет, СЭВР, ОД, через 6 мес, стадия 4Б, интра- и субретинальное отложение твердого экссудата в макулярной области, деформация слоев сетчатки, состояние после ЛК АЗ и мальформаций на периферии. Д — фотография глазного дна. Е — ОКТ макулярной области правого глаза пациента, Ш., 11 лет, СЭВР, через 8 мес, стадия 3Б, после дополнительной ЛК сосудистых мальформаций отмечается рассасывание твердого экссудата в макулярной области, сохраняется деформация слоев сетчатки, снижение их дифференцировки

Fig. 4. А — fundus photo. Б — OCT of the macular zone, patient Sh., 11 years old, FEVR, OD, stage 2B, intraretinal inclusions of solid exudate in the macular area, retinal layers are differentiated. The condition after LC AZ and malformations on the periphery. В — fundus photo. Г — OCT of the macular zone, patient Sh., 11 years old, FEVR, OD, after 6 months, stage 4B, intra- and subretinal deposition of solid exudate in the macular, deformation of retinal layers, condition after LC AZ and malformations on the periphery. Д — fundus photo. Е — OCT of the macular zone, patient Sh., 11 years old, FEVR, after 8 months, stage 3B, after additional LC vascular malformations, resorption of solid exudate in the macular region is noted, deformation of the retinal layers persists, a decrease in their differentiation

В одном глазу через 7 мес выявлено увеличение площади отслойки сетчатки, проведена отграничительная ЛК с достижением стабилизации.

При наблюдении в сроки более года (от года до 10 лет, в среднем — 5 лет) стабилизация СЭВР отмечена в семи (70 %) глазах из 10.

В трех глазах с исходно выраженными фиброзными изменениями (преретинальные мембраны на границе с АЗ, пленчатые помутнения в стекловидном теле) через 2–7 лет после ЛК выявлено увеличение площади отслойки сетчатки с нарастанием тракционного компонента при отсутствии сосудистой активности.

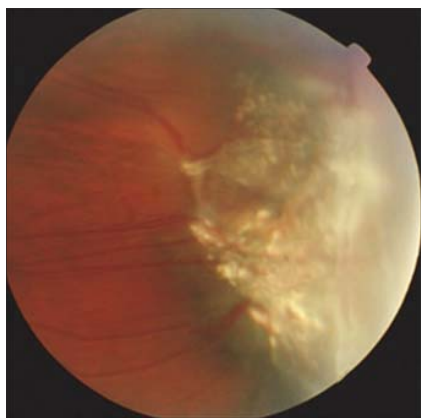


Рис. 5. Фотография глазного дна. Пациент М., 6 лет, OS, СЭВР, стадия 3А. Микроаневризмы в области экстраретинальной пролиферации на границе с АЗ, закоагулированы. Стабилизация в течение 3 лет (срок наблюдения)

Fig. 5. Fundus photo. Patient M., 6 years old, OS, FEVR, stage 3A. Microaneurysms in the area of extraretinal proliferation at the border with the avascular zone are coagulated. Stabilization for 3 years (follow-up period)

В 3Б стадии ЛК проведена в 17 глазах, из них в 11 помимо ЛК АЗ и аномальных сосудов отграничена отслойка сетчатки. Эффективность однократной ЛК составила 10 % (один глаз). Повторные вмешательства выполнены в 12 глазах из-за персистенции активных сосудов, в четырех — из-за образования новых микроаневризм на границе с АЗ. В шести глазах проведено 2 сеанса, 3 — в четырех, 4 — в одном, 5 — в пяти (в среднем — три сеанса). Несмотря на ЛК, в двух глазах отмечалось нарастание экссудации (рис. 6), в одном — витреоретинальной тракции в области локализации мальформаций.

Стабилизация в сроки от 1 до 6 лет (в среднем — 3,5 года) достигнута в семи глазах (41 %) из 17. В шести глазах с сохранением сосудистой активности наблюдалось нарастание тракции с прогрессированием отслойки сетчатки через 1,0–1,5 года после ЛК, из них в двух — до 4Б и 5-й стадии СЭВР. В четырех глазах выявлялись единичные новые микроаневризмы и телеангиэктазии с нарастанием экссудации в двух случаях.

В 4А стадии ЛК проведена в пяти глазах. Эффективность первичной ЛК составила 20 % (один глаз). В двух глазах проведено 2 сеанса ЛК, в двух — 3 (в среднем — два

сеанса) в связи с персистенцией сосудистой активности, из них в одном (20 %) глазу выявлено развитие новых микроаневризм, в трех случаях произошло нарастание тракции через 3–10 мес после ЛК.

Стабилизация в течение 3 лет (срок наблюдения) отмечалась после однократной ЛК в одном (20 %) глазу со складкой сетчатки. В одном глазу через 2,5 года стабилизации СЭВР возникли новые микроаневризмы и преретинальные кровоизлияния.

В 4Б стадии ЛК проведена в шести глазах. Эффективность вмешательства с уменьшением сосудистой активности и высоты отслойки сетчатки составила 33 % (два глаза). В связи с персистенцией сосудистой активности в двух глазах проведено 2 сеанса ЛК, в одном — 3, в одном — 4, из них в двух отмечено появление новых мальформаций, в двух — нарастание витреоретинальной тракции через 2 и 9 мес после первого сеанса ЛК.

При длительном наблюдении лишь в одном (17 %) глазу отмечена стабилизация СЭВР в течение 2,5 года. В одном глазу через 1 год 2 мес после ЛК на границе с АЗ выявлен вторичный ангиоматозный узел, в одном глазу произошло нарастание витреоретинальной тракции через 1,5 года отсутствия признаков прогрессирования СЭВР, в трех — сохранялась сосудистая активность.

У большинства пациентов ЛК протекала без осложнений. В двух глазах со 2Б и в одном глазу с 3А стадией СЭВР (1,6 %, 3 сеанса из 187) в зоне коагуляции сосудистых клубочков и микроаневризм возникли преретинальные кровоизлияния. Нарастание экссудации и пролиферации в первые 3–4 мес после ЛК мы считали осложнениями вмешательства, что отмечено в шести глазах с 3Б–4Б стадией (8 % от всех глаз, наблюдаемых в динамике). Однако выявление причины появления этих изменений в ранние сроки после ЛК затруднено, так как прогрессирование может быть обусловлено и естественным течением СЭВР.

ОБСУЖДЕНИЕ

В первом упоминании о СЭВР V. Criswick и C. Schepens [10] оценили прогноз заболевания как неблагоприятный в связи с прогрессирующим течением. В дальнейшем установлена вариабельность течения СЭВР и возможность ее стабилизации после проведения ЛК АЗ сетчатки в 50–100 % случаев [4, 5, 7].

Однако данные о результатах ЛК у пациентов с СЭВР немногочисленны, основаны на результатах анализа не-

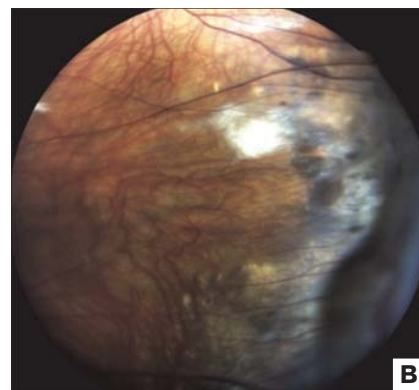
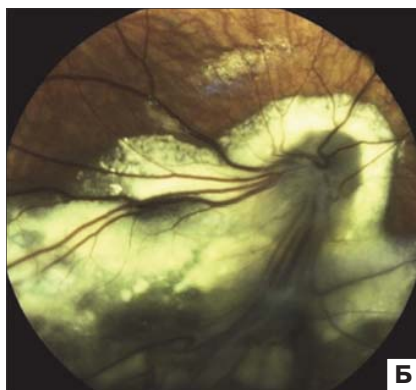
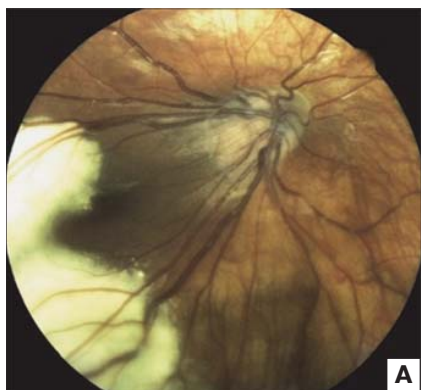


Рис. 6. Фотографии глазного дна. Пациентка Г., 12 лет, СЭВР. А — OD, первичное обращение, стадия 3Б, проведена блокада АЗ и сосудистых мальформаций. Б — OD, через 16 мес, несмотря на проведенную ЛК, отмечается нарастание экссудации. В — OS стадия 3Б, стабилизация после ЛК в течение 2 лет (срок наблюдения)

Fig. 6. Fundus photos. Patient G., 12 years old, FEVR. A — OD, first visit, stage 3B, LC of AZ and vascular malformations was carried out. Б — OD, after 16 months, despite the performed LC, there is an increase in exudation. В — OS stage 3B, stabilization after LC for 2 years (follow-up period)

большого числа случаев в короткие сроки наблюдения. Так, D. Shukla и соавт. [4] сообщают о 100%-ной эффективности ЛК в 11 глазах 11 человек с СЭВР при наблюдении от 2 до 40 мес (в среднем — 16,5 мес). Показаниями для ее проведения явились телеангиэктазии, новообразованные сосуды, разрывы или локальная отслойка сетчатки, однако авторы не указывают стадии заболевания.

S. Pendergast и M. Trese [5] проанализировали эффективность ЛК у 12 пациентов с СЭВР (15 глаз) и отметили ее снижение с возрастанием стадии. Через 6 мес эффективность ЛК составила во 2Б стадии 86 % (6 глаз из 7), в 4Б стадии — 50 % (2 глаза из 4).

Нами впервые на большом клиническом материале изучены ближайшие и отдаленные результаты ЛК у детей с СЭВР и подтверждена зависимость эффективности лечения от стадии заболевания с эффективностью однократного вмешательства в 100 % в 1-й стадии, 50–56 % — в 2–3А и 10–33 % — в 3Б–4 стадиях (рис. 7).

Стоит отметить, что для полной блокады сосудистых мальформаций более чем в половине случаев требуется проведение более одного сеанса ЛК с интервалом 2–3 мес.

По нашим наблюдениям, в группах пациентов с одной стадией заболевания меньшая эффективность ЛК наблюдалась в глазах с выраженной сосудистой активностью (расширенные ретинальные сосуды, множественные телеангиэктазии и микроаневризмы), при наличии протяженного экссудата (протяженностью более одного квадранта) и с исходно большим количеством мембран в стекловидном теле и эпиретинально.

Анализ показал, что персистенция аномальных и полнокровных сосудов и появление новых микроаневризм после первичной ЛК являются прогностическим признаком, свидетельствующим о высоком риске дальнейшего прогрессирования СЭВР.

Кроме того, более низкие результаты ЛК в 3–4 стадиях СЭВР обусловлены наличием отслойки сетчатки и эпиретинальной пролиферации, которая не всегда позволяет выполнить полную ЛК АЗ и мальформаций.

Прогрессирование СЭВР после полной блокады АЗ и аномальных сосудов свидетельствует о том, что ишемия является не единственным фактором патогенеза заболевания или ишемия не полностью купируется блокадой АЗ сосудистых мальформаций.

В литературе также отмечены случаи прогрессирования СЭВР, несмотря на полную блокаду АЗ через 4–6 мес после ЛК [6, 7]. Так, G. Hubbard и A. Li [6] выявили про-

грессирование пролиферации в течение первых 6 мес после ЛК в 13 % случаев в стадиях 2А–4Б, при этом авторы отметили негативное влияние экссудации на дальнейшее течение заболевания. R. Margolis и соавт. [7] описали прогрессирование тракции у 17-месячной девочки с двусторонней 2А стадией СЭВР через 4 мес после ЛК. В нашем исследовании нарастание тракции в первые полгода наблюдения после ЛК отмечено реже — в 5 % глаз с 3Б–4Б стадией СЭВР, усиление экссудации — в 2,5 %.

В доступной литературе отсутствуют публикации, посвященные анализу отдаленных результатов лазерного лечения СЭВР. В сроки наблюдения (от 12 мес до 10 лет, в среднем — 3,5 года) и при проведении повторной ЛК персистирующих и вновь образованных сосудов, отграничении локальной отслойки сетчатки отсутствие прогрессирования СЭВР достигнуто в 53 глазах (64 % из 82 глаз): в 100 % в 1-й стадии, 79 % — в 2А, 94 % — в 2Б стадии, 70 % — в 3А, 41 % — в 3Б, в 20 % — в 4А и 17 % — в 4Б стадии — снижение в соответствии с исходной тяжестью клинических проявлений.

Необходимо подчеркнуть, что, даже несмотря на полную блокаду АЗ, отмечалось появление новых сосудистых мальформаций, нарастание пролиферации и экссудации через несколько лет отсутствия динамики, что свидетельствует о невозможности говорить о полной стабилизации СЭВР после ЛК и обосновывает необходимость регулярного динамического наблюдения пациентов с СЭВР.

Повторный осмотр после проведения ЛК рекомендуем проводить не позже чем через 3 мес, следующий — еще через 3. При отсутствии признаков прогрессирования в течение полугода допустимо увеличить интервалы между осмотрами до 6 мес.

Прогрессирование СЭВР, по-видимому, обусловлено множественностью патогенетических механизмов, а факторы прогрессирования нуждаются в дальнейшем изучении.

Недостатками (ограничениями) нашего исследования явились разные сроки наблюдения пациентов и обработка части материала ретроспективно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛК АЗ и аномальных сосудов сетчатки — эффективный метод профилактики прогрессирования СЭВР на ранних (1–3А) стадиях, позволяющий достичь стабилизации заболевания в 70–100 % случаев в сроки наблюдения от 1 до 10 лет, в среднем — 3 года. Результаты ЛК в более тяжелых стадиях хуже, что свидетельствует о необходимости раннего выявления СЭВР и при наличии показаний проведения ЛК.

Для блокады сосудистых мальформаций у пациентов с СЭВР нередко требуется несколько сеансов ЛК. Несмотря на блокаду АЗ и аномальных сосудов, через несколько лет отсутствия динамики возможно появление новых сосудистых мальформаций, нарастание пролиферации и экссудации, что свидетельствует о невозможности говорить о полной стабилизации после завершения ЛК и обосновывает необходимость регулярного динамического наблюдения пациентов. Неблагоприятным прогностическим признаком прогрессирования СЭВР является сохранение сосудистой активности после повторной ЛК. Прогрессирование СЭВР после ЛК свидетельствует о множественности механизмов патогенеза заболевания (роли не только ишемического фактора) и необходимости их дальнейшего изучения.

Литература/References

- Gow J, Oliver GL. Familial exudative vitreoretinopathy. An expanded view. *Arch Ophthalmol*. 1971; 86 (2): 150–5. doi: 10.1001/archophth.1971.01000010152007
- Xiao H, Tong Y, Zhu Y, Min P. Familial Exudative Vitreoretinopathy-Related Disease-Causing Genes and Norrin/ β -Catenin Signal Pathway: Structure,

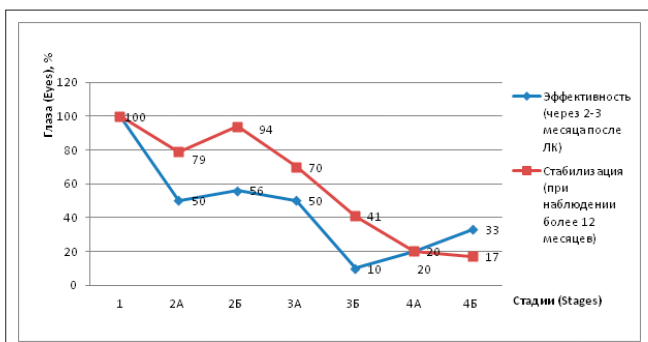


Рис. 7. Результаты ЛК сетчатки в разных стадиях СЭВР в ранние и отдаленные сроки наблюдения

Fig. 7. Results of retinal laser coagulation (LC) in different stages of familial exudative vitreoretinopathy in early and long-term follow-up (blue line — effectiveness 2–3 months after LC, red line — stabilization during more than 12 months observation period)

- Function, and Mutation Spectrums. *Journal of Ophthalmology*. 2019; 5782536. doi:10.1155/2019/5782536
3. Wang Y, Rattner A, Zhou Y, et al. Norrin/frizzled 4 signaling in retinal vascular development and blood brain barrier plasticity. *Cell*. 2012; 151 (6): 1332–44. doi: 10.1016/j.cell.2012.10.042
 4. Shukla D, Singh J, Sudheer G, et al. Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR). Clinical profile and management. *Indian J Ophthalmol*. 2003; 51: 323–8.
 5. Pendergast SD, Trese MT. Familial exudative vitreoretinopathy. Results of surgical management. *Ophthalmology*. 1998; 105: 1015–23. doi: 10.1016/S0161-6420(98)96002-X
 6. Hubbard GB, Li AI. Analysis of predisposing clinical features for worsening traction after treatment of familial exudative vitreoretinopathy in children. *Am J Ophthalmol*. 2021 Mar; 223: 430–45. doi: 10.1016/j.ajo.2020.07.013
 7. Margolis R, Couvillion SS, Mavrofrides EC, Hess D, Murray TG. Progression of familial exudative vitreoretinopathy after laser treatment. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122 (11): 1717–9. doi: 10.1001/archophth.122.11.1717
 8. Катаргина Л.А., Кадышев В.В., Денисова Е.В. и др. Клинические проявления семейной экссудативной витреоретинопатии у детей при нарушении нуклеотидной последовательности гена FZD4. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (4): 52–9. [Katargina L.A., Kadyshchev V.V., Denisova E.V., et al. Clinical manifestations of familial exudative vitreoretinopathy in children with a violation of the nucleotide sequence of the FZD4 gene. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (4): 52–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-52-59>
 9. Kashani AH, Brown KT, Chang E, et al. Diversity of retinal vascular anomalies in patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology*. 2014; 121 (11): 2220–7. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.029
 10. Criswick V, Schepens CL. Familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1969; 68 (4): 578–94. doi: 10.1016/0002-9394(69)91237-9

Вклад авторов в работу: Е.В. Денисова — концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание и редактирование статьи; Е.А. Гераскина — сбор и анализ данных, написание статьи; Л.А. Катаргина — концепция и дизайн исследования, утверждение статьи для публикации.
Author's contribution: E.V. Denisova — concept and design of the study, data analysis, writing and editing of the article; E.A. Geras'kina — data collection and analysis, writing of the article; L.A. Katargina — concept and design of the study, approval of the manuscript for publication.

Поступила: 18.06.2022. Переработана: 19.07.2022. Принята к печати: 23.07.2022
Originally received: 18.06.2022. Final revision: 19.07.2022. Accepted: 23.07.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Екатерина Валерьевна Денисова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей, ORCID 0000-0003-3735-6249

Елизавета Александровна Гераскина — аспирант отдела патологии глаз у детей, ORCID 0000-0002-5306-2534

Людмила Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии глаз у детей, заместитель директора по научной работе, ORCID 0000-0002-4857-0374

Для контактов: Елизавета Александровна Гераскина,
 Slinko.amalgam@yandex.ru

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

Ekaterina V. Denisova — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of children's eye pathology, ORCID 0000-0003-3735-6249

Elizaveta A. Geraskina — PhD student, department of children's eye pathology, ORCID 0000-0002-5306-2534

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

For contacts: Elizaveta A. Geraskina,
 Slinko.amalgam@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-26-32>



Микроимпульсная циклофотокоагуляция на основе модифицированного протокола энергетических параметров в лечении пациентов с терминальной стадией глаукомы

И.Э. Иошин, А.И. Толчинская[✉], А.В. Ракова, И.В. Максимов, Е.А. Березенко

ФГБУ «Клиническая больница», ул. Лосиноостровская, д. 45, Москва, 107143, Россия

Цель работы — оценка эффективности трансклеральной микроимпульсной циклофотокоагуляции (мЦФК) у пациентов с терминальной стадией глаукомы. **Материал и методы.** Обследовано 38 пациентов в возрасте $76,6 \pm 7,1$ года с терминальной стадией рефрактерной глаукомы. При осмотре выявлены субъективные жалобы, некомпенсированное внутриглазное давление (ВГД) на максимальном гипотензивном режиме, ранее проведенные многократные хирургические вмешательства, определены показания к проведению мЦФК (SUPRA 810, Quantel Medical, Франция) по модифицированному протоколу, где поток лазерной энергии составляет $121,8 \text{ Дж/см}^2$. После мЦФК с целью профилактики послеоперационного воспаления применяли комбинированный препарат Флоас-Т[®] (глюкокортикостероид фторметолон + антибиотик тобрамицин). **Результаты.** Через неделю после мЦФК гипотензивный эффект достигнут во всех 38 случаях, отмечено снижение ВГД на 30,8 % от исходного уровня. С учетом повторной мЦФК у 14 пациентов во всей группе больных к 18 месяцам наблюдения достигнуто снижение ВГД с $34,7$ до $26,8 \pm 2,9 \text{ мм рт. ст.}$ (на 22,8 %; $p < 0,05$). Применение препарата Флоас-Т[®] способствовало субъективному и клиническому улучшению без признаков повышения ВГД. **Заключение.** Получен положительный опыт применения мЦФК в лечении пациентов с рефрактерной многократно оперированной терминальной глаукомой, находящихся на максимальном гипотензивном режиме. Использование комбинированного препарата на основе фторхинолона и тобрамицина продемонстрировало высокую эффективность противовоспалительной профилактики. Отмечено субъективное улучшение качества жизни пациентов по данным анкетирования. Метод мЦФК может быть рекомендован в качестве одного из компонентов комплексной программы реабилитации пациентов с терминальной стадией глаукомы.

Ключевые слова: глаукома рефрактерная терминальная; внутриглазное давление; микроимпульсная циклофотокоагуляция

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Иошин И.Э., Толчинская А.И., Ракова А.В., Максимов И.В., Березенко Е.А. Микроимпульсная циклофотокоагуляция на основе модифицированного протокола энергетических параметров в лечении пациентов с терминальной стадией глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 26–32. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-26-32>

Micropulse cyclophotocoagulation based on a modified protocol of energy parameters in the treatment of patients with end-stage glaucoma

Igor E. Ioshin, Anna I. Tolchinskaya✉, Anna V. Rakova, Ivan V. Maksimov, Elena A. Beresenko

Clinical Hospital, 45, Losinoostrovskaya St., Moscow, 107143, Russia
atolchinskaya@mail.ru

Purpose: to evaluate the effectiveness of transscleral micropulse cyclophotocoagulation (mCPC) in patients with end-stage glaucoma. **Material and methods.** 38 patients aged 76.6 ± 7.1 years with end-stage refractory glaucoma were examined, revealing subjective complaints, uncompensated IOP at the maximum hypotensive mode, prior multiple surgical interventions. Indications for mCPC to be performed on a SUPRA 810 device (Quantel Medical, France) according to a modified protocol, in which the laser energy flux is 121.8 J/cm^2 , were determined. In order to prevent postoperative inflammation after mCPC, a combined drug Floas-T® (glucocorticosteroid fluorometholone + tobramycin) was used. **Results.** A week after mCPC, the hypotensive effect was achieved in all 38 cases. IOP showed a 30.8 % decrease from the baseline. Considering an additional mCPC given to 14 patients, the entire group showed an IOP 22.8 % decrease (from 34.7 to $26.8 \pm 2.9 \text{ mm Hg}$, $p < 0.05$) achieved after an 18 months' follow-up. The combined drug Floas-T® was found to contribute to a subjective and clinical improvement, revealing no signs of an increased IOP. **Conclusion.** The use of mCPC in the treatment of patients with repeatedly operated refractory end-stage glaucoma who receive a maximum hypotensive mode should be estimated as a positive measure. The combined drug based on fluoroquinolone and tobramycin has demonstrated high effectiveness of anti-inflammatory prevention. A survey showed a subjective improvement in the patients' quality of life. The mCPC method can be recommended as one of the components of a comprehensive rehabilitation program for patients with end-stage glaucoma.

Keywords: refractory terminal glaucoma; intraocular pressure; micropulse cyclophotocoagulation

Conflict of interest: there is no conflict of interest.

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

For citation: Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Rakova A.V., Maksimov I.V., Beresenko E.A. Micropulse cyclophotocoagulation based on a modified protocol of energy parameters in the treatment of patients with end-stage glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 26-32 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-26-32>

Поиск эффективных методов хирургического лечения глаукомы в терминальной стадии остается актуальной задачей в связи с тем, что данные пациенты уже перенесли многократные вмешательства с недостаточным по длительности и эффективности исходом [1]. Многолетний дистрофический процесс переднего отрезка глаза при прогрессировании глаукомы на фоне хронического воспаления глазной поверхности резко снижает эффективность традиционных непроникающих/проникающих антиглаукомных операций. Их цель — увеличить отток вне дренажной системы за счет формирования фильтрационной подушки — остается нереализованной в результате быстрого рубцевания зоны операции [2]. Количество повторных хирургических вмешательств — нидлинг, инъекции различных препаратов —кратно превышают количество первичных антиглаукомных вмешательств [3]. Хирургия с использованием шунтов и клапанов в обход конъюнктивальной зоны также не лишена недостатков и осложнений, среди которых чаще всего встречаются протрузия дренажа, кистозная фильтрационная подушка, эрозия конъюнктивы, гифема, эпителиально-эндотелиальная дистрофия роговицы, гипотония [4, 5].

Альтернативной методикой, механизм которой направлен на снижение продукции внутриглазной жидкости (ВГЖ), стала трансклеральная лазерная циклофотокоагуляция. Она относится к циклодеструктивным методам, реализующим свой эффект в коагуляционном некрозе цилиарного тела и угнетении его функции [6]. Достаточно высокий гипотензив-

ный эффект процедуры циклофотокоагуляции, к сожалению, сопровождается многочисленными осложнениями: увеит (10,0–19,0 %), гифема (3,3–11,4 %), гемофтальм (0,5–4,0 %), гипотония (0,8–18,0 %) с переходом в субатрофию глазного яблока (0,8–3,5 %) [7].

Дальнейшая модификация метода трансклеральной лазерной циклофотокоагуляции за счет применения микроимпульсного режима изменила механизм операции. Гипотензивный эффект реализуется не через коагуляционную деструкцию цилиарного тела, а через увеличение оттока ВГЖ, предположительно, за счет активации увеосклеральной его части [8, 9]. Получен положительный эффект применения микроимпульсной трансклеральной лазерной циклофотокоагуляции (мЦФК) при отсутствии дополнительных осложнений у пациентов с ранними и продвинутыми стадиями глаукомы [10–15].

ЦЕЛЬ работы — оценка эффективности трансклеральной мЦФК у пациентов с терминальной стадией глаукомы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 38 пациентов (21 мужчина и 17 женщин) в возрасте 76.6 ± 7.1 года с терминальной стадией рефрактерной глаукомы. В соответствии с современной классификацией первичной глаукомы терминальная стадия этого заболевания определяется при отсутствии центрального зрения, при низких зрительных функциях (при наличии только неправильной светопроекции) или при пол-

ном их отсутствии (абсолютная слепота), при значительных изменениях в переднем и заднем отделе глазного яблока [1].

Длительность заболевания глаукомой составляла в среднем $14,8 \pm 6,6$ года, у большинства (23 пациента) была больше 10 лет. Все пациенты неоднократно перенесли антиглаукомные лазерные и хирургические (в среднем $2,3 \pm 0,5$) операции проникающего и непроникающего типа и находились на максимально переносимом местном гипотензивном режиме (в среднем $3,3 \pm 0,4$ препарата).

В пред- и послеоперационном периоде проводилось офтальмологическое обследование, включающее визометрию, тонометрию по методу Маклакова, пневмотонометрию, биометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию. На момент хирургического вмешательства острота зрения в среднем составила $0,003 \pm 0,001$, внутриглазное давление (ВГД) по Маклакову — $34,7 \pm 8,1$ мм рт. ст.

Для оценки частоты и интенсивности субъективных жалоб, включая болевые ощущения (БО), до и после операции проводилось анкетирование пациентов. Частоту БО определяли по 3-балльной шкале (1 — редко, 2 — часто, 3 — постоянно), а интенсивность — по 5-балльной шкале (1 — дискомфорт, 2 — слабо, 3 — умеренно, 4 — сильно, 5 — очень сильно).

При биомикроскопии у пациентов в большинстве случаев отмечалась застойная инъекция глазного яблока, рубцовые изменения конъюнктивы в зоне ранее выполненных хирургических антиглаукомных вмешательств (рисунок, А). В большинстве случаев диагностировалась эндотелиально-эпителиальная дистрофия роговицы, атрофия радужки II–III степени, синехии, псевдоэкзофалиативный синдром (рисунок, Б). У 24 пациентов была артифакция, у 14 — катаракта. При возможности офтальмоскопии отмечались выраженные изменения в заднем отделе глазного яблока: тотальная экскавация диска зрительного нерва, деструкция нейроретинального пояса.

По итогам обследования: субъективные жалобы пациентов, некомпенсированное ВГД на максимальном гипотензивном режиме, ранее проведенные многократные хирургические вмешательства — были определены показания к проведению мЦФК. Процедуру выполняли с применением модифицированного протокола, где поток лазерной энергии составлял $121,8 \text{ Дж/см}^2$ [10, 11].

Техника операции. Процедуру мЦФК проводили с использованием прибора SUPRA 810 (Quantel Medical, Фран-

ция) по модифицированному протоколу с использованием следующих параметров лазера: энергия $W = 2000 \text{ мВт}$, рабочий цикл 31,3 %, кратность проходов — 5 проходов по 10 с на каждый из 4 квадрантов глазной поверхности (общее время воздействия — 200 с), 125 Дж лазерной энергии; плотность потока энергии — $121,8 \text{ Дж/см}^2$ [10]. Осложнений операции не наблюдалось.

С целью профилактики послеоперационного воспаления после мЦФК применяли комбинированный препарат Флоас-Т® (глюкокортикостероид фторметолон + антибиотик тобрамицин). Обладая выраженным противовоспалительным действием, препарат оказывает меньшее влияние на ВГД, чем дексаметазон [16]. Инстиляции назначали за 2 дня до операции и далее 4 раза в день после нее в течение 10 дней.

Протокол наблюдения за оперированными пациентами включал осмотр и обследование до операции и через неделю, 1, 3, 6, 12, 18 мес после нее. Оценка результатов проводилась по шкале Каплана — Мейера [17]. Основными параметрами успеха авторы определяют: показатели ВГД между 6 и 21 мм рт. ст. с местным гипотензивным средством или без него; снижение ВГД на 20 % и более от базового ВГД через 3 мес после операции; отсутствие осложнений и необходимости в дополнительной хирургии глаукомы, за исключением мЦФК.

Статистическая обработка результатов включала определение среднего арифметического значения (М) и среднего отклонения. Различия оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ранние сроки после первой процедуры гипотензивный эффект был достигнут во всех 38 случаях. Через неделю снижение ВГД составляло 30,8 % от исходного уровня ($\text{с } 34,7 \pm 3,2 \text{ до } 24,0 \pm 2,3 \text{ мм рт. ст.}$, $p < 0,05$) (табл. 1).

После операции на фоне применения комбинированного препарата Флоас-Т® у пациентов произошло субъективное улучшение: уменьшились жалобы на боль, жжение, ощущение инородного тела, а биомикроскопическое исследование показало отсутствие признаков гиперемии склеры, конъюнктивы, во влаге передней камеры и стекловидном теле отсутствовала клеточная реакция. При этом не отмечалось повышения ВГД.

Анкетирование пациентов по частоте возникновения болевого синдрома и его интенсивности до и после проведения мЦФК показало положительные результаты (табл. 2).

Если до операции пациенты часто отмечали БО (в среднем $1,9 \pm 0,6$ балла), их интенсивность характеризовалась умеренной степенью (в среднем $2,38 \pm 0,52$ балла), то после проведения процедуры БО встречались крайне редко или совсем отсутствовали, а их интенсивность отмечалась на уровне дискомфорта. Пациенты отмечали улучшение качества жизни.

Никому из больных не потребовалось назначения дополнительных гипотензивных препаратов, а у части пациентов их количество снизилось в среднем с $3,3 \pm 0,3$ до $2,9 \pm 0,4$.

Тем не менее в процессе динамического наблюдения отмечено снижение первоначального эффекта мЦФК. В анализируемой группе у 14 из 38 больных в сроки наблюдения 4, 6, 9, 12 мес у 2, 6, 3, 3 больных соответственно

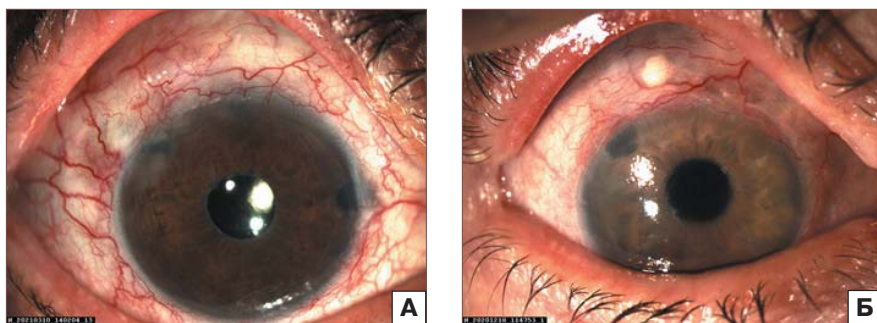


Рисунок. Биомикроскопия. А — глаз больного А., 85 лет. Неоднократно оперированная терминальная субкомпенсированная глаукома, артифакция. Б — глаз больной Н., 78 лет. Неоднократно оперированная терминальная некомпенсированная глаукома, эндотелиально-эпителиальная дистрофия роговицы, артифакция

Figure. Biomicroscopy. А — eye of patient А., 85 years old. Repeatedly operated terminal subcompensated glaucoma, pseudophakia. Б — eye of patient Н., 78 years old. Repeatedly operated terminal decompensated glaucoma, endothelial-epithelial corneal dystrophy, pseudophakia

Таблица 1. Динамика изменения ВГД после первой процедуры мЦФК
Table 1. Changes of IOP after the first mCPC procedure

Число больных Number of patients	ВГД, мм рт. ст. # IOP, mm Hg#						
	до операции before the operation	через неделю after 1 week	через месяц after 1 months	через 3 мес after 3 months	через 6 мес after 6 months	через 12 мес after 12 months	через 18 мес after 18 months
38	34,7 ± 3,2	24,0 ± 2,3*	25,4 ± 3,2*	26,3 ± 2,9*	27,3 ± 3,1*	27,6 ± 3,2*	26,8 ± 2,9*

Примечание. Здесь и в таблице 3: # — пневмотонометрия, * — различия ВГД до операции и в сроки наблюдения значимы, $p < 0,05$.
Note. Here and in the table 3: # — pneumotonometry, * — differences in IOP before surgery and during follow-up are significant, $p < 0.05$.

Таблица 2. Анализ данных анкетирования пациентов (n = 38)
Table 2. Analysis of patient survey data (n = 38)

	До операции Before operation	После операции After operation
Частота возникновения БО (1 — редко, 2 — часто, 3 — постоянно) Frequency of pain (1 — rarely, 2 — often, 3 — constantly)	1,90 ± 0,60	0,41 ± 0,26 $p < 0,05$
Интенсивность БО (1 — дискомфорт, 2 — слабо, 3 — умеренно, 4 — сильно, 5 — очень сильно) Intensity of pain (1 — discomfort, 2 — weak, 3 — moderate, 4 — strong, 5 — very strong)	2,38 ± 0,52	1,17 ± 0,39 $p < 0,05$

отмечалось повышение ВГД до первоначального уровня, в ряде случаев появились субъективные жалобы, что и потребовало решения вопроса о проведении повторного вмешательства.

Процедура выполнялась по той же технологии с тем же потоком лазерной энергии 121,8 Дж/см². Операция проходила без осложнений. Дополнительных особенностей течения послеоперационного периода после повторного проведения мЦФК не отмечено. Как после первой, так и после повторной операции гипотензивный эффект в ранние сроки был достигнут во всех случаях (табл. 3). Через 3 мес после проведения повторного вмешательства отмечалось снижение ВГД в среднем с 35,1 ± 3,2 до 25,8 ± 1,8 мм рт. ст. (на 26,5 %, $p < 0,05$). В сроки 6–9 мес наблюдения после повторной мЦФК 6 пациентам потребовалось проведение третьей процедуры, что позволило сохранить ВГД к 18 мес наблюдения в среднем на цифрах 26,8 ± 2,9 мм рт. ст. во всей группе больных (снижение в среднем с 34,7 ± 3,2 до 26,8 ± 2,9 мм рт. ст. — на 22,8 %; $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Терминальная стадия глаукомы относится к наиболее тяжелым глазным состояниям и часто приводит слепоте и слабовидению [18]. Согласно современной классификации первичной глаукомы, терминальная стадия этого заболевания является конечной, когда утрачено предметное зрение (наличие только светощущения или полная утрата зрительных функций) [1]. Кроме потери зрения, терминальная стадия глаукомы характеризуется полиморфностью исходных дистрофических нарушений, охватывающих практически все структуры глазного яблока. Клинически определяется отек и помутнение роговицы различной степени, выраженная атрофия радужки с новообразованными сосудами, задние

синехии, помутнение хрусталика, глаукомная оптической ретина. Наибольшие дистрофические изменения при терминальной стадии глаукомы отмечаются в дренажной системе глазного яблока.

Анализ патоморфологических исследований показывает, что у больных открытоугольной глаукомой патологический процесс в дренажной системе начинается в шлеммовом канале и юкстаканаликулярном слое и распространяется оттуда кнутри на трабекулярный аппарат и кнаружи на склеру и коллекторные каналы. В поздних стадиях глаукомы шлеммов канал нередко облитерируется на значительном протяжении или полностью, интратрабекулярные щели и коллекторные каналы сужаются или полностью закрываются [19]. Дистрофические изменения, происходящие в дренажных структурах глазного яблока, значительно влияют на гидродинамику, приводя к неконтролируемому повышению ВГД.

Однако, как известно, отток водянистой влаги из глаза осуществляется не только через основной, но и через дополнительные пути. Увеосклеральный путь, через который оттекает примерно 1/5–1/3 часть общего минутного объема жидкости, обеспечивается наличием интертрабекулярных щелей, располагающихся между пучками миоцитов цилиарной мышцы, супрахориоидальным пространством и паравасальным пространством транссклеральных сосудов [1, 19]. Кроме того, последние работы убедительно доказывают существование структур, характерных и для лимфатической системы в сосудистой оболочке глаза, в том числе и цилиарной мышце. По мнению авторов [20, 21], лимфатическая система также вносит свой вклад в отток ВГЖ.

Конечно, менее заметные, чем в дренажной системе, дистрофические изменения при глаукоме происходят и в цилиарной мышце, что также может вести к снижению оттока ВГЖ по увеосклеральному пути [19].

Таблица 3. Динамика изменения ВГД после повторной мЦФК
Table 3. Changes of IOP after repeated mCPC

Число больных Number of patients	ВГД, мм рт. ст. # IOP, mm Hg#						
	до операции before surgery	через неделю after 1 week	через месяц after 1 months	через 3 мес after 3 months	через 6 мес after 6 months	через 12 мес after 12 months	через 18 мес after 18 months
14	35,1 ± 8,3	24,0 ± 2,1*	25,3 ± 2,7*	25,8 ± 3,2*	27,4 ± 2,9*	26,8 ± 3,1*	27,0 ± 2,9*

В связи с выраженными изменениями дренажной системы лечение больных с терминальной стадией заболевания представляет большие трудности. Как правило, такие больные имеют в анамнезе длительное медикаментозное лечение и неоднократные хирургические попытки, которые не дали стойкого гипотензивного эффекта, что и привело к терминальной стадии заболевания [1, 18]. Неблагоприятные исходы проникающей и непроникающей хирургии объясняются воспалительной реакцией во вновь сформированных путях оттока, которая в конечном итоге приводит к выраженной фибропластической реакции с интенсивным рубцеванием на интрасклеральном и эписклеральном уровнях [22]. Для снижения воспаления активно используются инъекции стероидов, антиметаболитов. Однако применение антиметаболитов не всегда приводит к стойкой нормализации офтальмотонуса, сопровождается осложнениями в отдаленном периоде (гипотония, кисты конъюнктивы, несостоятельность лоскутов) [4, 5]. Использование дренажных устройств (клапан Ахмеда, шунт Ex-PRESS и др.) в ряде случаев приводит к стойкому снижению ВГД в глазах с терминальной глаукомой. В то же время дренажная хирургия нередко сопряжена с технологическими трудностями ее проведения, учитывая предшествующие неоднократные вмешательства, и частыми осложнениями, среди которых гипотония, протрузия дренажа, эпителиально-эндотелиальная дистрофия роговицы и др. [4, 5].

Таким образом, сложности хирургического лечения, возникающие осложнения операции, отсутствие компенсации ВГД и субъективные жалобы пациентов требуют поиска альтернативных методов лечения больных с терминальной стадией глаукомы. Из-за выраженных дистрофических изменений в дренажной системе глаза методы лечения могут быть направлены на уменьшение продукции ВГЖ с целью снижения ВГД. Одним из альтернативных методов, который бы отвечал вышеперечисленным требованиям, стал метод непрерывной диод-лазерной циклофотокоагуляции, механизм действия которого состоял в фотодеструкции пигментированного и непигментированного эпителия цилиарного тела [6, 7]. Однако накопленный положительный опыт применения данного метода показал и его негативные последствия: из-за коагуляционного некроза цилиарного тела и его отростков, связанного с непрерывным лазерным воздействием, развивались различные осложнения (увеит, гифема, гемофтальм, гипотония, субатрофия глазного яблока) [7, 18]. Дальнейшая модификация транссклеральной лазерной циклофотокоагуляции привела к разработке метода мЦФК, который направлен на минимизацию риска побочных эффектов, таких как стойкое воспаление, гипотония и субатрофия глазного яблока, а гипотензивный эффект осуществлялся, по предположению, за счет увеличения оттока ВГЖ по увеосклеральному пути [8, 9].

Опубликованные литературные и собственные данные указывают на эффективность мЦФК, которая приводит к снижению и стабилизации ВГД у большинства больных с глаукомой как ранних стадий, так и рефрактерной глаукомы без развития осложнений [8, 10–11]. Эти результаты обосновали применение мЦФК у пациентов с терминальной стадией заболевания. Использовался модифицированный протокол с лазерной энергией $121,8 \text{ Дж/см}^2$ [10, 11]. Данные параметры лазера обеспечивали неосложненное течение операции и послеоперационного периода. Полученные результаты показали, что через 3 месяца после мЦФК ВГД снизилось на $21,3\% — с 34,7 \pm 3,2$ до $27,3 \pm 1,8$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) и на $20,5\% — до 27,6 \pm 1,2$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) через 6 мес после операции.

Вместе с тем некоторые авторы подчеркивают, что с течением времени эффект мЦФК снижается, однако это не исключает возможности проведения повторного вмешательства. В литературе указывается, что с учетом стадии заболевания повторная мЦФК может считаться запланированным следующим этапом лечения, а кратность процедуры может быть различной [8, 9, 11, 23]. Представленные результаты показывают, что первоначальный эффект мЦФК у 24 больных сохранялся до 18 мес после операции, у 14 из них произошла декомпенсация ВГД через 4–12 мес наблюдения. Проведение повторных вмешательств привело к снижению ВГД на $22,8\% (с 34,7 \text{ до } 26,8 \pm 1,2 \text{ мм рт. ст., } p < 0,05)$ от исходного уровня через 18 месяцев после операции.

Анализ результатов показал, что как после первого, так и после повторного вмешательства отсутствовали осложнения операции и послеоперационного периода, ни в одном случае не потребовалось проведения иного антиглаукомного хирургического вмешательства, а снижение ВГД к 18 мес наблюдения составляло больше 20% от исходного уровня. И хотя после мЦФК не удалось достичь снижения ВГД до $6–21$ мм рт. ст., полученные результаты в анализируемой группе больных по большинству параметров соответствуют критериям эффективности успеха лечения Каплана — Мейера [17].

Кроме компенсации ВГД, при терминальной стадии глаукомы после мЦФК уменьшилась гиперемия глазного яблока, отек роговицы, большинство больных отметили субъективное улучшение состояния глаза. Так, с течением времени у пациентов уменьшилась частота возникновения болей в глазу, оцененная по 3-балльной системе, с $1,9 \pm 0,6$ перед операцией до $0,41 \pm 0,26$ ($p < 0,05$) после нее. Интенсивность БО (оценена по 5-балльной системе) заметно снизилась: в среднем с $2,38 \pm 0,52$ перед операцией до $1,17 \pm 0,39$ ($p < 0,05$) в послеоперационном периоде.

Для минимизации риска послеоперационных осложнений считается обоснованным назначение антибактериальных препаратов и глюкокортикоидов [24]. Препаратами выбора для лечения неинфекционного воспаления являются кортикостероиды (КС) из-за широкого спектра их противовоспалительных эффектов: они связываются с цитоплазматическими рецепторами и контролируют синтез медиаторов инфекции, таким образом снижая воспалительные реакции (отек, осаждение фибрина, расширение капилляров, миграцию фагоцитов), а также рубцевание. Однако инстилляции КС сопряжены с риском повышения ВГД в послеоперационном периоде. С целью уменьшения выраженности этих побочных эффектов предложен комбинированный препарат Флоас-Т® — синтетический глюкокортикоид фторметолон и антибиотик широкого спектра действия тобрамицин. Доказана противовоспалительная эффективность, надежность и безопасность фторметолона, которая не уступает дексаметазону, но, в отличие от него, значительно реже вызывает повышение ВГД, что актуально при глаукоме [16, 25]. Авторы подчеркивают, что фторметолон является более предпочтительным топическим стероидом для всех пациентов с глаукомой.

Собственные исследования показали, что комбинированный препарат фторметолон и тобрамицин хорошо переносится пациентами. Использование Флоас-Т® до операции и в течение 10 дней после нее не выявило дополнительных патологических изменений, связанных с местным применением препарата. Флоас-Т® обеспечивает адекватную противовоспалительную профилактику, не повышая ВГД в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, на фоне длительного использования гипотензивных препаратов

дополнительное назначение одного комбинированного лекарственного средства не приводит к нарушению привычного режима закапывания у большинства пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Получен положительный опыт применения мЦФК в лечении пациентов с рефрактерной многократно оперированной терминальной стадией глаукомы, находящихся на максимальном гипотензивном режиме. Снижение ВГД на 20,5 % отмечено у 78,9 % пациентов к 6 месяцам после мЦФК. Определена возможность повторной процедуры мЦФК с аналогичным гипотензивным эффектом, которая потребовалась 14 (36,8 %) пациентам. Послеоперационные осложнения не отмечены, усиление медикаментозного гипотензивного режима не потребовалось, дополнительных хирургических манипуляций не проводилось.

Использование в качестве средства послеоперационного сопровождения лишь одного комбинированного препарата на основе фторметолона и тобрамицина продемонстрировало высокую эффективность противовоспалительной профилактики. Хорошая переносимость и короткий период применения (до 10 дней) на фоне исходного многолетнего гипотензивного режима способствовали адекватному комплаенсу. Отмечено субъективное улучшение качества жизни пациентов по данным анкетирования, выражающееся в уменьшении частоты и интенсивности болевых ощущений и дискомфорта в глазу. Метод мЦФК может быть рекомендован в качестве одного из компонентов комплексной программы реабилитации пациентов с терминальной стадией глаукомы.

Литература/References

- Егоров Е.А., Куроедов А.В. Первичная открытоугольная глаукома *Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. [Egorov E.A., Kuroedov A.V. Primary open-angle glaucoma. *National guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2023 (In Russ.).]
- Еричев В.П. Рефрактерная глаукома: особенности лечения. *Вестник офтальмологии*. 2000; 116 (5): 8–10. [Erichiev V.P. Refractory glaucoma: treatment features. *Vestnik oftalmologii*. 2000; 116 (5): 8–10 (In Russ.).]
- Петров С.А., Антонов А.А., Вострухин С.В. и др. Активация фильтрационной подушки в раннем периоде после фильтрующей операции. *Офтальмология*. 2014; 11 (3): 80–88. [Petrov S.A., Antonov A.A., Vostukhin S.V., et al. Activation of the filtration cushion in the early period after filtration surgery. *Oftal'mologiya*. 2014; 11 (3): 80–88 (In Russ.).]
- Бессмертный А.М., Червяков А.Ю. Применение имплантатов в лечении рефрактерной глаукомы. *Глаукома*. 2001; 1: 44–7. [Bessmertny A.M., Chervyakov A.Yu. The use of implants in the treatment of refractory glaucoma. *Glaukoma*. 2001; 1: 44–7 (In Russ.).]
- Расческов А.Ю., Лоскутов И.А. Оценка эффективности клинического применения дренажной системы Ahmed при рефрактерной глаукоме. *Офтальмология*. 2011; 8 (4): 23–6. [Raschekov A.Yu., Loskutov I.A. Evaluation of the effectiveness of the clinical use of the Ahmed drainage system in refractory glaucoma. *Oftal'mologiya*. 2011; 8 (4): 23–6 (In Russ.).]
- Краснов М.М., Наумиди Л.П. Трансклеральная контактная лазерная циклофотокоагуляция при глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 1988; 4: 35–9. [Krasnov M.M., Naumidi L.P. Transscleral contact laser cyclophotocoagulation for glaucoma. *Vestnik oftalmologii*. 1988; 4: 35–9 (In Russ.).]
- Бойко Э.В., Куликов А.Н., Скворцов В.Ю. Сравнительная оценка диод-лазерной термотерапии и лазеркоагуляции как методов циклодеструкции (экспериментальное исследование). *Практическая медицина. Офтальмология*. Казань; 2012; 4: 1 (59): 175–9. [Boyko E.V., Kulikov A.N., Skvortsov V.Yu. Comparative evaluation of diode laser thermotherapy and laser coagulation as methods of cyclodestruction (experimental study). *Prakticheskaya meditsina. Oftal'mologiya*. Kazan; 2012; 4–1 (59): 175–9 (In Russ.).]
- Tan AM, Chockalingam M, Aquino MC, et al. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. *Clin Expt Ophthalmol*. 2010; 38 (3): 266–72. doi: 10.1111/j.1442-9071.2010.02238.x
- Johnstone M. Transscleral laser induces aqueous outflow pathway motion and reorganization. Available at: <https://www.irisix.com/portals/0/pdf/Transscleral-induces-aqueous-outflow-pathway-motion-and-reorganization-Dr.pdf> (Accessed 28 Jun 2023).
- Иошин И.Э., Толчинская А.И., Максимов И.В., Ракова А.В. Способ проведения микроимпульсной трансклеральной циклофотокоагуляции

- при рефрактерной глаукоме. Патент РФ № 2780277; 2022. [Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Maksimov I.V., Rakova A.V. Method of microimpulse transscleral cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. Patent RF 2780277; 2022 (In Russ.).]
- Иошин И.Э. Микроимпульсная циклофотокоагуляция. М.: Апрель; 2022. [Ioshin I.E. Micro-pulse cyclophotocoagulation. Moscow: April; 2022 (In Russ.).]
 - Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Старостина А.В., Елисеева М.А. Микроимпульсная трансклеральная циклофотокоагуляция в комбинированном хирургическом лечении рефрактерной глаукомы: предварительные результаты. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019; 4: 95–8. [Khodzhaev N.S., Sidorova A.V., Starostina A.V., Eliseeva M.A. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation in combined surgical treatment of refractory glaucoma. *Modern technologies in ophthalmology*. 2019; 4: 95–8 (In Russ.).] doi: 10.25276/2312-4911-2019-4-95-98
 - Ходжаев Н.С., Сидорова А.В., Старостина А.В., Елисеева М.А. Микроимпульсная трансклеральная циклофотокоагуляция в лечении глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (2): 105–11. [Khodzhaev N.S., Sidorova A.V., Starostina A.V., Eliseeva M.A. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma. *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (2): 105–11 (In Russ.).] doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-2-105-111
 - Aquino MC, Barton K, Tan AM, et al. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 43 (1): 40–6. doi: 10.1111/ceo.12360 pmid: 24811050
 - Иошин И.Э., Толчинская А.И., Ракова А.В., Максимов И.В. Результаты микроимпульсной циклофотокоагуляции у пациентов с ранними стадиями первичной открытоугольной глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2022; 21 (4): 22–8. [Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Rakova A.V., Maksimov I.V. Results of micro-pulse cyclophotocoagulation in patients with early stages of primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyj zhurnal glaukoma*. 2022; 21 (4): 22–8 (In Russ.).] doi: 10.53432/2078-4104-2022-21-4-22-28
 - Chen PQ, Han XM, Zhu JN, Xu J. Comparison of the anti-inflammatory effects of fluorometholone 0.1 % combined with levofloxacin 0.5 % and tobramycin/dexamethasone eye drops after cataract surgery. *Int J. Ophthalmol*. 2016; 9 (11): 1619–23. doi: 10.18240/ijo.2016.11.13
 - Sanchez FG, Lerner F, Sampaioles J, et al. Efficacy and safety of Micropulse (R) transscleral cyclophotocoagulation in glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2018; 93 (12): 573–9. doi: 10.1016/j.oftal.2018.08.003. pmid: 30290978
 - Егорова Э.В., Дробнища А.А., Узунян Д.Г. Оценка влияния лазерной энергии диодного лазера на цилиарное тело у больных с терминальной болящей глаукомой. *Практическая медицина. Офтальмология*. Казань; 2013; 70: 18–23. [Egorova E.V., Drobnitsa A.A., Uzunyan D.G. Evaluation of the effect of the laser energy of a diode laser on the ciliary body in patients with terminal aching glaucoma. *Prakticheskaya meditsina. Oftal'mologiya*. Kazan; 2013; 70: 18–23 (In Russ.).]
 - Нестеров А.П., Бунин А.Я., Кацнельсон Л.А. Внутриглазное давление. *Физиология и патология*. М.: Наука; 1974. [Nesterov A.P., Bunin A.Ya., Katsnelson L.A. Intraocular pressure. Physiology and pathology. Moscow: Nauka; 1974 (In Russ.).]
 - Черных В.В., Бгатов Н.П. Лимфатические структуры органа зрения человека и их изменения при первичной открытоугольной глаукоме. М.: Офтальмология; 2019. [Chernykh V.V., Bgatova N.P. Lymphatic structures of the human visual organ and their changes in primary open-angle glaucoma. Moscow: Oftal'mologiya; 2019 (In Russ.).]
 - Бгатов Н.П., Обанина Н.А., Еремина А.В., Трунов А.Н., Черных В.В. Структура сосудистого русла и интерстиция сетчатки глаза человека при терминальной стадии первичной открытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (2 Приложение): 121–8. [Bgatova N.P., Obanina N.A., Eremina A.V., Trunov A.N., Chernykh V.V. The structure of human retinal vasculature and interstitium in the terminal stage of primary openangle glaucoma. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (2 Supplement): 121–8 (In Russ.).] doi: 10.21516/2072-0076-2022-15-2-supplement-121-128
 - Бессмертный А.М. К вопросу о дифференцированном хирургическом лечении основных форм рефрактерной глаукомы. *Клиническая офтальмология*. 2005; 6 (2): 80–2. [Bessmertny A.M. On the issue of differentiated surgical treatment of the main forms of refractory glaucoma. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2005; 6 (2): 80–2 (In Russ.).]
 - Williams AL, Moster MR, Rahmatnejad K, et al. Clinical efficacy and safety profile of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in refractory glaucoma. *J. Glaucoma*. 2018; 27 (5): 445–9. doi: 10.1097/IJG.0000000000000934. pmid: 29521718
 - Ставицкая Т.В. Глюкокортикостероиды в терапии воспалительных заболеваний глаз. *Клиническая офтальмология*. 2000; 1 (4): 120–4. [Stavitskaya T.V. Glucocorticosteroids in the treatment of inflammatory eye diseases. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2000; 1 (4): 120–4 (In Russ.).]
 - Akingbehin AO. Comparative study of the intraocular pressure effects of fluorometholone 0.1 % versus dexamethasone 0.1 %. *Br J Ophthalmol*. 1983; 67 (10): 661–3. doi: 10.1136/bjo.67.10.661

Вклад авторов в работу: И.Э. Иошин — концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и обработка данных, написание, редактирование, окончательное утверждение текста статьи; А.И. Толчинская — концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и статистическая обработка данных, написание статьи; А.В. Ракова, И.В. Максимов, Е.А. Березенко — сбор, анализ и статистическая обработка данных.

Authors' contribution: I.E. Ioshin — concept and design of the study, data collection, analysis and processing, writing, editing and final approval of the article; A.I. Tolchinskaya — concept and design of the study, data collection, analysis and processing, writing of the article; A.V. Rakova, I.V. Maksimov, E.A. Berezenko — data collection, analysis and processing.

Поступила: 13.06.2023. Переработана: 26.06.2023. Принята к печати: 27.06.2023

Originally received: 13.06.2023. Final revision: 26.06.2023. Accepted: 27.06.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/ INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «Клиническая больница», ул. Лосиноостровская, д. 45, Москва, 107143, Россия

Игорь Эдуардович Иошин — д-р мед. наук, профессор, руководитель Центра офтальмологии, ORCID 0009-0008-5212-7843

Анна Ивановна Толчинская — д-р мед. наук, врач-офтальмолог Центра офтальмологии, ORCID 0000-0002-8116-1038

Анна Владимировна Ракова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог Центра офтальмологии, ORCID 0000-0001-9086-8716

Иван Васильевич Максимов — врач-офтальмолог Центра офтальмологии, ORCID 0000-0002-3141-1166

Елена Александровна Березенко — врач-офтальмолог Центра офтальмологии, ORCID 0009-0005-0100-1317

Для контактов: Анна Ивановна Толчинская,
atolchinskaya@mail.ru

Clinical Hospital, 45, Losinoostrovskaya St., Moscow, 107143, Russia

Igor E. Ioshin — Dr. of Med. Sci., professor, head of the ophthalmological center, ORCID 0009-0008-5212-7843

Anna I. Tolchinskaya — Dr. of Med. Sci., ophthalmologist of the ophthalmological center, ORCID 0000-0002-8116-1038

Anna V. Rakova — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist of the ophthalmological center, ORCID 0000-0001-9086-8716

Ivan V. Maksimov — ophthalmologist of the ophthalmological center, ORCID 0000-0002-3141-1166

Elena A. Berezenko — ophthalmologist of the ophthalmological center, ORCID 0009-0005-0100-1317

For contacts: Anna I. Tolchinskaya,
atolchinskaya@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-33-38>



Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомной оптической нейропатии у детей с первичной врожденной глаукомой

Л.А. Катаргина¹, Н.Н. Арестова^{1, 2}, Е.Н. Демченко¹, А.Ю. Панова¹, А.А. Сорокин¹ ✉

¹ ФГБУ «НМИЦ 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

Цель работы — анализ морфометрических и клинико-функциональных проявлений глаукомной оптической нейропатии при врожденной глаукоме (ВГ) у детей. **Материал и методы.** Обследованы 103 ребенка (163 глаза) с ВГ, из них 54 ребенка (86 глаз) с первичной ВГ (ПВГ). Возраст детей от 1 мес до 17 лет. Кроме стандартного офтальмологического обследования, проведена также оптическая когерентная томография диска зрительного нерва (ДЗН), исследование зрительных вызванных потенциалов на вспышку, общей и ритмической электроретинограммы, осцилляторных потенциалов (ОП), эхобиометрия передне-задней оси глаза. **Результаты.** Средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки перипапиллярно (пСНВС) у детей с ПВГ варьировала от 32 до 120 мкм (в среднем $71,67 \pm 18,20$ мкм), истончение обнаружено в 83,0% случаев, преимущественно в височных секторах (90,6%). Выявлена тенденция к прогрессирующему истончению пСНВС по мере развития глаукомы. Минимальная ширина нейроретинального пояса (НРП) варьировала от 87 до 336 мкм и была снижена у большинства детей (14 (87,5%) из 16), выявлена сильная обратная корреляционная связь НРП с глубиной ($r = -0,69$) и шириной ($r = -0,93$) экскавации ДЗН. Установлена сильная прямая корреляционная связь между снижением минимальной ширины НРП и толщиной пСНВС ($r = 0,79$), а также СНВС в верхне- и нижневисочных секторах ($r = 0,81$ и $r = 0,88$ соответственно). Толщина слоя ганглиозных клеток (ГК) варьировала от 8 до 23 мкм и составила в среднем $14,64 \pm 4,89$ мкм, в большинстве случаев (64,7%) зарегистрировано ее снижение. У всех пациентов отмечено снижение ($p < 0,05$) ОП на 40% и более ($6,31 \pm 2,33$) по сравнению с группой контроля ($20,24 \pm 6,28$). На этих глазах истончение пСНВС зарегистрировано в 90,6% случаев как в среднем ($p < 0,05$), так и в верхне- и нижневисочном секторах ($p < 0,05$). **Заключение.** Толщина пСНВС, минимальная ширина НРП и ОП являются наиболее чувствительными критериями оценки тяжести глаукомной оптической нейропатии у детей с ПВГ, а толщина слоя ГК может служить дополнительным диагностическим критерием для оценки состояния ДЗН.

Ключевые слова: врожденная глаукома; оптическая когерентная томография; глаукомная оптическая нейропатия; дети

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Катаргина Л.А., Арестова Н.Н., Демченко Е.Н., Панова А.Ю., Сорокин А.А. Оптическая когерентная томография в диагностике глаукомной оптической нейропатии у детей с первичной врожденной глаукомой. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 33-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-33-38>

Optical coherence tomography in the diagnosis of glaucomatous optical neuropathy in children with primary congenital glaucoma

Lyudmila A. Katargina¹, Nataliya N. Arestova^{1, 2}, Elena N. Demchenko¹, Anna Yu. Panova¹, Aleksandr A. Sorokin¹ ✉

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

² Moscow Evdokimov State Medical Stomatological University, Faculty of Postgraduate Education, 20, bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia
a.a.sorokin@inbox.ru

Purpose: to analyze morphometric, clinical and functional manifestations of glaucomatous optical neuropathy in congenital childhood glaucoma (CG). **Material and methods.** We examined 103 children (163 eyes) with (CG), including 54 children (86 eyes) with primary congenital glaucoma (PCG) aged 1 month to 17 years. In addition to the regular ophthalmological examination, we performed optical coherence tomography of the optic nerve head (ONH), flash visual evoked potentials, total and rhythmic electroretinogram, oscillatory potentials (OP), echobiometry of the eye axial length. **Results.** The thickness of the retinal nerve fiber layer peripapillary (pRNFL) ranged from 32 to 120 μm , averaging $71.67 \pm 18.2 \mu\text{m}$. The thinning was detected in 83.0% of cases, primarily in the temporal sectors (90.6%). As the condition progressed, a tendency to progressive thinning of the RNFL was detected. The minimum rim width (BMO-MRW) ranged from 87 to 336 μm and was reduced in most children (14 out of 16, 87.5%). A strong inverse correlation of the neuroretinal rim with the depth ($r = -0.69$) and the width ($r = -0.93$) of the excavation was detected. Also, a strong direct correlation was established between the minimum neuroretinal rim width reduction and the thickness of the BMO-MRW and pRNFL ($r = 0.79$), as well as the upper and lower temporal sectors ($r = 0.81$ and $r = 0.88$, respectively). The thickness of the ganglion cell (GC) layer varied from 8 to 23 μm and averaged $14.64 \pm 4.89 \mu\text{m}$, with a reduction recorded in most cases (64.7%). All patients showed a decrease in oscillatory potentials (OP) by 40% or more (6.31 ± 2.33) as compared to the control group (20.24 ± 6.28). Thinning of the RNFL was registered in these eyes in 90.6% of cases averagely ($p < 0.05$) and in the upper and the lower temporal sectors ($p < 0.05$). **Conclusion.** RNFL thickness, the minimal width of the BMO-MRW and the OP are the most sensitive criteria to assess the degree of glaucomatous optic neuropathy in children with PCG. The study of the GC layer thickness can serve as an additional diagnostic criterion of assessing the state of the ONH.

Keywords: congenital glaucoma; optical coherence tomography; glaucomatous optic neuropathy; children

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Katargina L.A., Arestova N.N., Demchenko E.N., Panova A.Yu., Sorokin A.A. Optical coherence tomography in the diagnosis of glaucomatous optical neuropathy in children with primary congenital glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 33-8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-33-38>

Первичная врожденная глаукома (ПВГ) — тяжелое заболевание глаз, приводящее к инвалидизации по зрению, несмотря на успехи в диагностике и лечении, внедрение в клиническую практику современного оборудования и медикаментов.

Нарушение зрения при ПВГ носит комплексный характер и зависит как от состояния роговицы и других сред глаза, вторичных рефракционных нарушений, так и, в первую очередь, от нарушения зрительно-нервного аппарата глаза — глаукомной оптической нейропатии (ГОН).

Ранее нами и другими авторами было показано, что особенностью ГОН при ПВГ является комбинированное патологическое воздействие повышенного ВГД, растяжение оболочек глаза, нарушение кровоснабжения структур заднего полюса глаза, микроциркуляторные нарушения хориоидеи, а использование ретинотомографии (НРТ) и оптической когерентной томографии (ОКТ) может помочь в оценке степени поражения зрительного нерва и в контроле за развитием ГОН [1–5]. При этом сравнение результатов измерения толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (пСНВС)

при ПВГ у детей с помощью ОКТ и НРТ показало, что ОКТ более точно оценивает этот параметр в различных секторах сетчатки [1].

Однако относительно небольшой объем выборки, отсутствие анализа корреляций показателей ОКТ и функционального состояния глаз не позволили сделать однозначные выводы о возможной объективной оценке выраженности ГОН и ее вклада в нарушение зрительных функций. Кроме того, появились новые улучшенные протоколы ОКТ, позволяющие осуществлять комплексный подход к выбору объективных параметров оценки, имеющие высокую воспроизводимость и диагностическую значимость [1, 2, 6].

Литературные данные об изменениях параметров ОКТ при ПВГ и возможности их использования для диагностики и оценки прогрессирования ГОН противоречивы и основаны на небольшом клиническом материале [7–11].

ЦЕЛЬЮ нашей работы явился анализ морфометрических и клинико-функциональных проявлений ГОН при ПВГ у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца в период с 2020 по 2022 г. наблюдались 103 ребенка (163 глаза) с врожденной глаукомой (ВГ) в возрасте от 1 мес до 17 лет, из них 54 пациента (86 глаз), в том числе 39 (72,2%) мальчиков и 15 (27,8%) девочек, были с ПВГ, что составило 52,4%. У 19 детей (19 глаз, 35,2%) наблюдалось одностороннее поражение.

В работе использованы отечественные классификации ВГ Э.С. Аветисова, Е.И. Ковалевского и А.В. Хватовой [12], а также классификация Е.Е. Сомова [13]. Согласно комплексному подходу, основанному на выделении наиболее выраженного признака, среди 86 глаз с ПВГ начальная стадия была на 9 глазах, развитая — на 27 глазах, далеко зашедшая — на 50 глазах. Из исследования исключены 3 глаза 3 детей с двусторонней ПВГ в связи с отсутствием зрительных функций при терминальной стадии глаукомы.

Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование (визометрия, авторефрактометрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия), также электрофизиологические исследования (ЭФИ): зрительные вызванные корковые потенциалы (ЗВП) на вспышку, общая и ритмическая электроретинограмма (ЭРГ), осцилляторные потенциалы (ОП) (RETi-port, scan 21, Roland Consult, Germany); измерение переднезадней оси (ПЗО) глазного яблока (A/B-scan system 835, Humphrey Instr., inc., США); ОКТ диска зрительного нерва (ДЗН) (Spectralis SD OCT, Heidelberg Engineering, Inc., Германия). Линия, соединяющая крайние точки мембраны Бруха, проведенная через центр экскавации, принималась за диаметр (Д) ДЗН, ширину экскавации (Э) измеряли на том же уровне. С целью нивелирования разного диаметра ДЗН для сравнения использовали соотношение Э/Д. Глубина экскавации также измерялась на уровне мембраны Бруха, однако не в центре экскавации, а в самой глубокой ее точке. Такой способ измерения нам представляется наиболее достоверным, так как при ПВГ наблюдается неравномерное растяжение глазного яблока, и измерение этих параметров на уровне других слоев дает слишком вариабельные результаты.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel. Применялись методы описательной статистики и корреляционного анализа, значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ наличия и степени ГОН у детей проводили с учетом визуальных признаков (субъективные, офтальмоскопические), объективных морфометрических (ОКТ) и функциональных (ЭФИ: ЗВП, ЭРГ, ОП).

Результаты анализа соотношения визуальных (офтальмоскопических) признаков (побледнение ДЗН, наличие физиологической или глаукомной экскавации ДЗН (соотношение Э/Д, сдвиг сосудистого пучка) и объективных (ширина экскавации по данным ОКТ) представлены в таблице 1.

Из данных таблицы видно, что по мере прогрессирования заболевания нарастает число глаз с бледным ДЗН, сдвигом сосудистого пучка, выраженностью экскавации (как при офтальмоскопии, так и по данным ОКТ). При этом соотношение Э/Д во всех стадиях широко варьирует, в том числе достигая 0,7 в начальной и 0,9 в развитой, что противоречит классификации Е.Е. Сомова [13]. Таким образом, и при объективной оценке соотношения Э/Д во многих случаях выявлено несоответствие этого признака классификационной стадии, при этом офтальмоскопическая картина часто недооценивала степень глаукоматозного поражения по сравнению с ОКТ. По данным объективной оценки нами выявлена более выраженная экскавация ДЗН, однако полученные результаты также сильно варьировали и не соответствовали стадии, что может быть связано с растяжением глазного яблока и нивелированием глубины экскавации.

Анализ взаимосвязи между параметрами ДЗН и увеличением ПЗО не выявил сильной корреляционной связи глубины экскавации и ее диаметра с увеличением ПЗО ($r = 0,32$ и $r = 0,26$ соответственно). Это объясняется тем, что при растяжении глаза изменяются объемные показатели ДЗН: уменьшается объем экскавации, но увеличивается ее площадь, поэтому при растяжении глаза, даже при объективной оценке ширины и глубины экскавации, у детей часто выявляется несоответствие стадии ПВГ.

Анализ толщины пСНВС у детей с ПВГ (53 глаза) показал, что толщина пСНВС варьировала от 32 до 120 мкм, составляя в среднем $71,67 \pm 18,2$ мкм, что существенно ниже нормы (99 мкм). При этом истончение по сравнению с нормой отмечено в 83,0% случаев, в том числе почти в половине случаев (43,4%) степень истончения пСНВС составила более 30% от нормы (табл. 2).

Сравнительно большая частота истончения была выявлена в верхне- и нижневисочных секторах (90,6%), в том

Таблица 1. Состояние ДЗН на разных стадиях ПВГ у детей

Table 1. State of the ONH at different stages of primary congenital glaucoma (PCG) in children

Стадии ПВГ Stages of PCG	n	Бледность ДЗН (число глаз/%) Pallor of the ONH (number of eyes/%)	Сдвиг и/или перегиб сосудистого пучка (число глаз/%) Displacement and/ or kink of the vascular bundle (number of eyes/%)	Э/Д (мин-макс) по данным офтальмоскопии E/D (min- max) based on ophthalmoscopy	Средние значения Э/Д по данным офтальмоскопии Average E/D values according to ophthalmoscopy	Э/Д (мин- макс) по данным ОКТ, мкм E/D (min- max) based on OCT data, μm	Средние значения Э/Д по данным ОКТ Average E/D values based on OCT data
Начальная Early	9	4/44,4	3/33,3	от 0,1 до 0,7 from 0.1 to 0.7	0.3	477–838	547
Развитая Developed	27	9/33,3	13/48,1	от 0,1 до 0,9 from 0.1 to 0.9	0.5	197–988	567
Далеко зашедшая Advanced	50	42/84,0	40/80,0	от 0,4 до 0,9 from 0.4 to 0.9	0.8	243–882	599
Итого Total	86	55/63,9	56/65,1	56/65,1%			

Примечание. n — число глаз.

Note. n — number of eyes.

Таблица 2. Анализ толщины пСНВС у детей с ПВГ (53 глаза) (использована нормативная база прибора Spectralis)
Table 2. Analysis of retinal nerve fiber layer (pRNFL) thickness in children with PCG (53 eyes) (spectralis normative database was used)

Толщина пСНВС Thickness of pRNFL	Норма, мкм Normal, μm	Среднее значение по секторам, мкм Average value by sector, μm	Частота истончения пСНВС, число глаз (% от числа исследованных глаз) Frequency of pSNVS thinning, number of eyes (% of the number of eyes examined)			
			без истончения without thinning	истончение на 10–30% thinning by 10–30%	истончение на 30% и более thinning of 30% or more	частота истончений frequency of thinning
Средняя Average	99	71,67 (32–120)	9 (17,0)	21 (39,6)	23 (43,4)	44 (83,0)
Верхне-височный Superior temporal	138	85,37 (33–160)	5 (9,4)	11 (20,7)	37 (69,9)	48 (90,6)
Височный Temporal	78	64,47 (31–115)	15 (28,3)	25 (47,2)	13 (24,5)	38 (81,7)
Нижне-височный Inferior temporal	147	84,45 (29–150)	5 (9,4)	14 (26,4)	34 (64,2)	48 (90,6)
Нижне носовой Inferior nasal	108	76,24 (25–147)	14 (26,4)	13 (24,5)	26 (49,1)	39 (73,6)
Носовой Nasal	72	58,52 (24–106)	18 (34,0)	19 (35,8)	16 (30,2)	35 (64,0)
Верхне носовой Superior Nasal	102	79,43 (23–145)	16 (30,2)	19 (35,8)	18 (34,0)	37 (69,8)

числе истончение более 30% в 69,9 и 64,2% случаев соответственно, что согласуется с данными литературы. В этих секторах также выявлена наибольшая степень истончения (38,1 и 40,8% соответственно).

Анализ средней толщины пСНВС по стадиям выявил тенденцию к прогрессирующему истончению пСНВС соответственно прогрессированию стадии ПВГ (87,6–71,9–67,8 мкм, от начальной к далеко зашедшей стадии), однако достоверных различий в величине данного параметра между стадиями не выявлено в связи с вариабельностью состояния ДЗН.

Учитывая большую вариабельность состояния ДЗН при офтальмоскопии, мы проанализировали взаимосвязь между глубиной и шириной экскавации и средней толщиной пСНВС по данным ОКТ. Выявлена умеренная обратная корреляционная связь ($r = -0,56$) толщины пСНВС (среднего показателя и по секторам) с шириной экскавации, однако сильной связи между толщиной пСНВС и глубиной экскавации на нашем материале не обнаружено ($r = -0,28$). Нами также не обнаружено достоверной корреляции между снижением средней толщины пСНВС и увеличением ПЗО ($r = -0,36$).

Для поиска объективных критериев ГОН у пациентов с известной толщиной пСНВС мы условно разделили случаи с умеренно тяжелым (истончение пСНВС менее 30%) и тяжелым поражением (истончение пСНВС более 30%) и провели анализ взаимосвязи в этих группах с глубиной и шириной экскавации, а также с увеличением ПЗО.

Выявлена умеренная обратная корреляционная связь ($r = -0,56$) между толщиной пСНВС и увеличением ПЗО у пациентов с умеренно тяжелым поражением, в то время как при тяжелом поражении обнаружена сильная обратная зависимость с шириной экскавации ($r = -0,67$). Таким образом, можно сделать вывод о том, что при снижении компенсаторных резервов — роста ПЗО глаза в ответ на повышение ВГД — происходит более сильное воздействие на зрительный нерв, что приводит к расширению экскавации и еще большему снижению толщины пСНВС.

Одним из методов оценки функционального состояния зрительного анализатора у детей раннего возраста является

определение ЗВП, причем чаще используется оценка ЗВП на вспышку как суммарный параметр функциональной активности сетчатки. Нами проведен анализ связи истончения пСНВС с амплитудой ЗВП на вспышку. Установлено, что среди глаз с ПВГ с истончением пСНВС в большинстве случаев — 76,0% (в 38 из 50 случаев) — выявлено снижение амплитуды ЗВП. Однако даже у детей с нормальной амплитудой и латентностью ЗВП (12 глаз) отмечено снижение средней толщины пСНВС от 5 до 41% от нормы.

Таким образом, одним из наиболее чувствительных показателей поражения ДЗН при ПВГ у детей можно считать снижение средней толщины пСНВС, особенно в височных секторах. Четкого соответствия между параметрами ЗВП на вспышку и истончением пСНВС нами не выявлено.

Для определения дополнительных объективных критериев ГОН мы провели анализ минимальной ширины нейроретинального пояса (НРП) (16 глаз). Этот показатель варьировал от 87 до 336 мкм при норме, согласно данным М.О. Кирилловой и соавт. [14], в 330 мкм, т. е. был снижен у большинства детей (14 (87,5%) из 16), однако тесная связь со стадией ПВГ на нашем материале выявлена только при существенном снижении ширины НРП (менее 150 мкм).

У всех этих детей зарегистрировано снижение амплитуды ЗВП при нормальных показателях латентности. При этом в подавляющем большинстве случаев (87,5%) общая ЭРГ была в пределах нормальных значений. В 76,9% (10 из 13 глаз) случаев зарегистрировано снижение толщины слоя ГК сетчатки от 7 до 40%, однако убедительных данных о взаимосвязи истончения ГК и ширины НРП на нашем материале не выявлено ($r = -0,1$).

Важно, что анализ корреляционной связи между минимальной шириной НРП и глубиной экскавации показал сильную обратную корреляцию ($r = -0,69$). Особенно сильная обратная взаимосвязь выявлена между толщиной НРП и шириной экскавации ($r = -0,93$).

Нами выявлена также сильная прямая корреляционная связь между минимальной шириной НРП и средней пСНВС ($r = 0,79$), а также толщиной СНВС в верхне- и нижневисочных секторах ($r = 0,81$ и $r = 0,88$ соответственно).

Таким образом, минимальная ширина НРП снижена у большинства обследуемых (87,5%). Стоит отметить сильную корреляцию ширины НРП с глубиной и шириной экскавации на всех глазах, в то время как такая связь с толщиной пСНВС наблюдалась только в тяжелых случаях (при снижении толщины пСНВС более 30%).

По нашему мнению, выявленные корреляции пСНВС и минимальной ширины НРП будут полезны в клинической практике. Так, у детей более младшего возраста целесообразно выполнять исследование толщины пСНВС, учитывая, что ее определение не требует долгой фиксации взгляда. Детям старшего возраста можно рекомендовать исследование минимальной ширины НРП как дополнительного диагностического критерия, так как анатомические диспропорции у них менее выражены, тем более значимым является обнаруженная взаимосвязь ширины НРП с глубиной и шириной экскавации.

Анализ толщины *слоя ганглиозных клеток (ГК)* на 17 глазах показал, что этот параметр варьирует от 8 до 23 мкм, составляя в среднем $14,64 \pm 4,89$ мкм (при норме, по данным М.О. Кирилловой и соавт. [14], $14,1$ мкм), однако в большинстве случаев — 64,7% (11 глаз) — зарегистрировано его снижение.

Однако даже в глазах с нормальной толщиной слоя ГК сетчатки (ГКС) во всех случаях выявлено снижение толщины пСНВС как в среднем, так и в верхне- и нижневисочном секторах, и выявлена корреляционная связь между толщиной слоя ГК и средним значением толщины пСНВС ($r = 0,49$) и СНВС в нижнеуловном ($r = 0,48$) и носовом ($r = 0,63$) секторах.

Таким образом, по нашим данным, снижение толщины ГК является менее чувствительным параметром, чем амплитуда ЗВП и толщина пСНВС, и может служить только дополнительным критерием оценки поражения ДЗН при ПВГ.

Поскольку ОП отражают активность внутренних слоев сетчатки и могут служить более ранним критерием функционального поражения зрительного анализатора [15, 16], нами проведен анализ ОП на 27 глазах с ПВГ. Во всех случаях отмечено его снижение на 40% и более ($6,31 \pm 2,33$) по сравнению с группой контроля ($20,24 \pm 6,28$), $p < 0,05$. На этих глазах истончение пСНВС зарегистрировано в 90,9% случаев — как по среднему показателю ($p < 0,05$), так и в верхне- и нижневисочном секторах ($p < 0,05$). Таким образом, установлено, что ОП — единственный функциональный параметр, который коррелирует с морфометрическими, что говорит о наиболее раннем его изменении и возможности использования на практике для раннего выявления ГОН у детей с ПВГ.

Установлено, что при снижении ОП чаще снижалась толщина пСНВС. По нашим данным, амплитуда ОП достоверно снижена по сравнению с группой контроля на всех глазах на всех стадиях ПВГ ($p < 0,05$). В связи с этим ОП можно считать более чувствительным электрофизиологическим показателем, чем амплитуда ЗВП, отражающим, наряду с толщиной пСНВС, раннее поражение зрительного анализатора.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя снижение зрительных функций при ПВГ носит комбинированный характер, но именно развитие ГОН ведет к необратимой потере зрения: на момент нашего исследования в половине случаев (54,7%) дети с ПВГ и ГОН были уже слепыми (24,5%) или слабовидящими (30,2%). Анализ соотношения офтальмоскопических и морфометрических признаков ГОН выявил несоответствие многих из них классификационной стадии ПВГ, при этом офтальмоскопичес-

кая картина часто недооценивала степень глаукоматозного поражения в сравнении с ОКТ. Отсутствие существенной корреляционной связи между глубиной экскавации и увеличением ПЗО (выше возрастной нормы) и между диаметром экскавации и увеличением ПЗО обусловлено изменением объемных показателей ДЗН при растяжении глаза: уменьшается объем экскавации, но увеличивается ее площадь, поэтому даже при объективной оценке (ОКТ) ширины и глубины экскавации часто выявляется несоответствие стадии ПВГ у детей. Анализ ОКТ, проведенный нами на большом клиническом материале (53 глаза с ПВГ), позволил сделать вывод о том, что чувствительными параметрами для объективной оценки состояния ДЗН и развития ГОН при ПВГ являются толщина пСНВС, ширина НРП и осцилляционные потенциалы, имеющие наибольшую диагностическую значимость.

Нами установлено, что средняя величина пСНВС глаз детей с ПВГ составляет $71,67 \pm 18,2$ мкм (от 32 до 120 мкм), в 83,0% случаев выявлено истончение пСНВС с тенденцией к прогрессирующему истончению пСНВС по мере увеличения стадии глаукомы.

По нашим данным, одним из наиболее чувствительных параметров поражения ДЗН при ПВГ у детей можно считать снижение средней толщины пСНВС. При этом наиболее выражено поражение верхне- и нижневисочного секторов (90,6%), что свидетельствует о том, что этот параметр наиболее ярко отражает степень атрофии ДЗН и подтверждает результаты, полученные нами ранее, а также описанные в литературе [1–4, 11].

Учитывая данные литературы, согласно которым у здоровых детей толщина СНВС в верхне- и нижневисочном секторах выше, чем у здоровых взрослых [17, 18], и тот факт, что нами использована идентичная нормативная база прибора Spectralis, мы вправе предположить, что истончение пСНВС в эти секторах глазного дна у детей выражено еще в большей степени, чем нами выявлено.

Впервые проведенное нами исследование минимальной толщины НРП у детей с ПВГ выявило, что ширина НРП снижена у большинства из них (87,5%). Обнаруженная сильная прямая корреляционная связь между снижением средней толщины НРП и пСНВС позволяет использовать оба параметра для оценки тяжести ГОН у детей разных возрастных групп.

На нашем материале толщина ГКС оказалась менее чувствительным параметром, чем амплитуда ЗВП и толщина пСНВС, т. е. исследование толщины слоя ГК может пока служить дополнительным диагностическим методом для оценки состояния ДЗН.

Впервые проведенное нами исследование ОП у детей с ПВГ показало, что ОП могут быть перспективным электрофизиологическим показателем, объективно отражающим поражение зрительного анализатора у детей с ПВГ, поскольку амплитуда ОП оказалась достоверно сниженной на всех глазах, на всех стадиях ПВГ и на парных здоровых глазах детей с ПВГ в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).

Для выявления новых объективных клинико-функциональных критериев оценки тяжести и степени ГОН, а также подтверждения наших результатов необходимы дальнейшие исследования.

Литература/References

1. Катаргина Л.А., Мазанова Е.В., Тарасенков А.О., Рябцев Д.И. Современные методы диагностики глаукомной оптической нейропатии при врожденной глаукоме у детей. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2012; (1): 18–21. [Katargina L.A., Mazanova E.V., Tarasenkov A.O.,

- Rjabcev D.I. Modern methods of diagnosing glaucomatous optic neuropathy in children congenital glaucoma. *Rossijskaja pediatričeskaja oftal'mologija*. 2012; (1): 18–21 (In Russ.).
2. Morales-Fernandez L, Jimenez-Santos M, Martinez-de-la-Casa JM, et al. Diagnostic capacity of SD-OCT segmented ganglion cell complex versus retinal nerve fiber layer analysis for congenital glaucoma. *Eye*. 2018; 32 (8): 1338–44. doi: 10.1038/s41433-018-0077-4
 3. Prakalapakorn SG, Freedman SF, Lokhnygina Y, et al. Longitudinal reproducibility of optical coherence tomography measurements in children. *J AAPOS*. 2012; 16 (6): 523–8. doi: 10.1016/j.jaapos.2012.08.011
 4. Ghasia FF, El-Dairi M, Freedman SF, Rajani A, et al. Reproducibility of spectral-domain optical coherence tomography measurements in adult and pediatric glaucoma. *J Glaucoma*. 2015; 24 (1): 55–63. doi: 10.1097/IJG.0b013e31829521db
 5. Peruch-González L, de la Casa JMM, Sáenz-Francés F, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in children with primary congenital glaucoma measured by spectral domain optical coherence tomography. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2019; 23 (2): 94. doi: 10.1016/j.jaapos.2017.03.023
 6. Chen TC, Hoguet A, Junk AK, et al. Spectral-domain OCT: helping the clinician diagnose glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2018; 125 (11): 1817–7. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.05.008
 7. Lever M, Halfwassen C, Unterlauff JD, et al. Retinal nerve fibre layer thickness measurements in childhood glaucoma: the role of scanning laser polarimetry and optical coherence tomography. *Graefes's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2021; 259 (12): 3777–86.
 8. Wen Y, Zhu Y, Zhuo Y. Changes of peripapillary retinal nerve fiber layer in childhood glaucoma: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Medicine*. 2021; (8): 740152. doi: 10.3389/fmed.2021.740152
 9. Lever M, Halfwassen C, Unterlauff JD, et al. The paediatric glaucoma diagnostic ability of optical coherence tomography: a comparison of macular segmentation and peripapillary retinal nerve fibre layer thickness. *Biology*. 2021 Mar 25; 10 (4): 260. doi: 10.3390/biology10040260
 10. Srinivasan S, Addepalli UK, Rao HL, et al. Spectral domain optical coherence tomography in children operated for primary congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2014 Feb; 98 (2): 162–5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302486
 11. Ely AL, El-Dairi MA, Freedman SF. Cupping reversal in pediatric glaucoma—evaluation of the retinal nerve fiber layer and visual field. *American Journal of Ophthalmology*. 2014; 158 (5): 905–15.
 12. Аветисов Э.С., Ковалевский Е.И., Хватова А.В. Руководство по детской офтальмологии. Москва: Медицина; 1987. [Avetisov E.S., Kovalevskij E.I., Khvatova A.V. Guide to Pediatric Ophthalmology. Moscow: Medicina; 1987 (In Russ.).]
 13. Сомов Е.Е. Первичная глаукома. Санкт-Петербург: Медиздат; 1992. [Somov E.E. Primary glaucoma. SPb.: Medizdat; 1992 (In Russ.).]
 14. Кириллова М.О., Журавлева А.Н., Зуева М.В., Цапенко И.В. Структурно-функциональные корреляции в препериметрической и начальной стадиях глаукомной оптической нейропатии. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (2): 14–22 [Kirillova M.O., Zhuravleva A.N., Zueva M.V., Tsapenko I.V. Structural and functional correlations in the pre-perimetric and the initial stages of glaucomatous optic neuropathy. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (2): 14–22 (In Russ.).] <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-14-22>
 15. Бобр Т.В., Рожко Ю.И. Осцилляторные потенциалы у больных сахарным диабетом. *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2009; 2: 74–8. [Bobr T.V., Rozhko Yu. Oscillatory potentials in patients with diabetes mellitus. *Mediko-biologicheskie problemy zhiznedejatel'nosti*. 2009; 2: 74–8 (In Russ.).]
 16. Шамшинова А.М., Важенков С.Н. Роль осцилляторных потенциалов в анализе патогенетических механизмов нейрональных нарушений у больных первичной открытоугольной глаукомой с нормализованным внутриглазным давлением. *Офтальмология*. 2011; 8 (1): 27–31. [Shamshinova A.M., Vazhenkov S.N. The role of oscillatory potentials in the analysis of pathogenetic mechanisms of neuronal disorders in patients with primary open-angle glaucoma with normalized intraocular pressure. *Oftal'mologija*. 2011; 8 (1): 27–31 (In Russ.).]
 17. Yanni SE, Wang J, Cheng CS, et al. Normative reference ranges for the retinal nerve fiber layer, macula, and retinal layer thicknesses in children. *Am J Ophthalmol*. 2013; 155 (2): 354–60.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2012.08.010
 18. Wang CY, Zheng YF, Liu B, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in children: the Gobi desert children eye study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59 (12): 5285–91. doi: <https://doi.org/10.1167/jovs.18-25418>

Вклад авторов в работу: Л.А. Катаргина — замысел и разработка дизайна исследования, редактирование и окончательное одобрение статьи для опубликования; Н.Н. Арестова — анализ и интерпретация результатов, редактирование статьи; Е.Н. Демченко — проведение электрофизиологических исследований, статистическая обработка данных; А.Ю. Панова — сбор и анализ данных, написание статьи; А.А. Сорокин — сбор, анализ и интерпретация данных, написание и оформление статьи.

Authors' contribution: L.A. Katargina — concept and design of the study, editing and final approval of the article for publication; N.N. Arestova — analysis and interpretation of the results, editing of the article; E.N. Demchenko — conducting electrophysiological studies, statistical data processing; A.Yu. Panova — data collection and analysis, writing of the article; A.A. Sorokin — data collection, analysis and interpretation, writing of the article.

Поступила: 29.06.2022. Переработана: 03.07.2022. Принята к печати: 04.07.2022

Originally received: 29.06.2022. Final revision: 03.07.2022. Accepted: 04.07.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая Черногорязская, 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

Людмила Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, начальник отдела патологии глаз у детей¹, ORCID 0000-0002-4857-0374

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

Елена Николаевна Демченко — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии глаз у детей¹, ORCID 0000-0001-6523-5191

Анна Юрьевна Панова — канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей¹, ORCID 0000-0003-2103-1570

Александр Александрович Сорокин — аспирант отдела патологии глаз у детей¹, ORCID 0000-0002-8213-8518

Для контактов: Александр Александрович Сорокин, a.a.sorokin@inbox.ru

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

² Moscow Evdokimov State Medical Stomatologic University, Faculty of Postgraduate Education, 20, bild. 1, Delegatskaya st., Moscow, 127473, Russia

Lyudmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director¹, ORCID 0000-0002-4857-0374

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

Elena N. Demchenko — Cand. of Med. Sci., researcher, department of children's eye pathology¹, ORCID 0000-0001-6523-5191

Anna Yu. Panova — Cand. of Med. Sci., junior researcher, department of children's eye pathology¹, ORCID 0000-0003-2103-1570

Aleksandr A. Sorokin — PhD student, department of children's eye pathology¹, ORCID 0000-0002-8213-8518

Contact information: Aleksandr A. Sorokin, a.a.sorokin@inbox.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-39-46>



Прогнозирование отдаленных результатов хирургического лечения травматической отслойки сетчатки при травме глаза различного генеза

Н.А. Лепарская

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

Цель работы — на большом клиническом материале оценить возможность прогнозирования анатомических и функциональных результатов хирургического лечения травматической отслойки сетчатки (ТОС) при травме глаза различного генеза с учетом особенностей клинической картины и выраженности пролиферативного синдрома. **Материал и методы.** Проведен комплексный анализ клинического течения (по 22 признакам) и отдаленных результатов хирургического лечения 427 пациентов с тракционной ТОС после открытой и закрытой травмы глаза. Пациенты разделены на 7 групп в зависимости от механизма травмы. Срок наблюдения составил 5 лет. **Результаты.** Наибольшая выраженность пролиферативного синдрома наблюдается при ТОС после открытой травмы глаза (ОТГ): ОТГ А (контузия с разрывом склеры), ОТГ D (двойное прободное ранение) и ОТГ Е (взрывная травма с разрывом склеры), когда присутствуют и процесс швартообразования, и пролиферативная витреоретинопатия (ПВР), а также при закрытой травме глаза (ЗТГ) А (контузия) в том случае, если после первой операции произошло прогрессирование ПВР. Установлена прямая зависимость активности ПВР при ТОС от площади отслоенной сетчатки и наличия травматической катаракты и обратная зависимость от наличия внутриглазного инородного тела (ВИТ), его размеров и способности ВИТ вызывать металлоз. Установлена прямая зависимость отдаленных функциональных результатов лечения от стадии ПВР, площади отслоенной сетчатки и диагностированного разрыва сетчатки во время проведения первого витреоретинального хирургического вмешательства. **Заключение.** Для повышения эффективности хирургического лечения ТОС во время витреоретинальной хирургии целесообразно интравитреально вводить антипролиферативные препараты, особенно при ОТГ А, ОТГ D и ОТГ Е, когда пролиферативный синдром обусловлен и ПВР, и процессом швартообразования, а также при ЗТГ А при наличии выраженной стадии ПВР.

Ключевые слова: травматическая отслойка сетчатки; пролиферативная витреоретинопатия; швартообразование

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Лепарская Н.А. Прогнозирование отдаленных результатов хирургического лечения травматической отслойки сетчатки при травме глаза различного генеза. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 39-46. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-39-46>

Prediction of late results of surgical treatment of traumatic retina detachment in eye injury of multiple origin

Nataliya L. Leparskaya

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
nll19@mail.ru

Purpose. To evaluate the possibility of predicting the anatomical and functional results of surgical treatment of traumatic retinal detachment (RD) in trauma of various geneses, taking into account the clinical picture and the severity of the proliferative syndrome based on large clinical data. **Materials and methods.** A comprehensive analysis of the clinical picture (using 22 features) and long-term results of surgical treatment of 427 patients with traction traumatic RD (TRD) after open and closed eye injury was carried out. The patients were divided into 7 groups depending on the mechanism of injury. The observation period was 5 years. **Results.** The most severe proliferative syndrome was observed in TRD after an open injury: OEI A (contusions with scleral rupture), OEI D (double puncture wound) and OEI E (explosive trauma with scleral rupture), when both the process of mooring and PVR are present, as well as with CEI A (contusion) in the event that after the first operation PVR continued to progress. We found a direct dependence of PVR activity in TRD on the area of the detached retina and the presence of a traumatic cataract, and the inverse dependence on the presence of intraocular foreign body (IFB), its size and the ability of IFB to cause metallosis. A direct dependence of long-term functional results of treatment on the PVR stage, the area of detached retina and the diagnosed retinal rupture during the first vitreoretinal surgical intervention was established. **Conclusion.** In order to make the surgical treatment of TRD more effective, it is worth using antiproliferative drugs intravitreally during vitreoretinal surgery, especially in OEI A, OEI D and OEI E, when the proliferative syndrome is caused both by PVR and mooring, as well as in CEI A in the case of a pronounced PVR stage.

Keywords: traumatic retinal detachment; proliferative vitreoretinopathy; fusion

Conflict of interest: there is no conflict of interest.

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

For citation: Leparskaya N.L. Prediction of late results of surgical treatment of traumatic retina detachment in eye injury of multiple origin. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 39-46 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-39-46>

Глазной травматизм является актуальной и важной медико-социальной проблемой. В Российской Федерации по данным 2017 г. инвалидами по зрению стали 86 494 человека, что составило 3,7 % от общего количества инвалидов [1]. У 14 % пациентов, перенесших травму глаза, развивается необратимое снижение зрения. Для восстановления зрительных функций пациентов после травматического повреждения необходимо провести несколько хирургических вмешательств: от 19 до 45 % пациентов нуждаются в повторных реконструктивных операциях глаза в результате возникших посттравматических осложнений [2]. Одним из тяжелых осложнений, как при открытой, так и закрытой травме глаза, является развитие тракционной отслойки сетчатки (ТОС), которая по данным разных авторов встречается в 3,8–36,8 % [3–5].

Морфологическое изучение позволило выделить два основных пролиферативных процесса, которые приводят к развитию ТОС: пролиферативную витреоретинопатию (ПВР) и процесс швартообразования [6–8].

ПВР — это процесс образования эпи- и субретинальных мембран волокнистого строения, обладающих контрактивными свойствами, формирование которых приводит к развитию ТОС. Процесс швартообразования — это разрастание рубцовой соединительной ткани в полость глаза. Индуктором фибробластических процессов является заполнение сквозных ранений склеры новообразованной соединительной тканью вследствие пролиферации клеточных элементов при повреждении эписклеры и хориоидеи.

При закрытой травме глаза (ЗТГ) причиной развития ТОС является ПВР, при открытой травме (ОТГ) в результате повреждения склеральной капсулы активность внутриглазной пролиферации связана как с ПВР, так и с процессом швартообразования.

ПВР продолжается в течение 1 мес и завершается экспрессией пролиферирующими клетками альфа гладкомышечного актина, который и определяет контрактивные свойства новообразованных мембран. Появление этого белкового компонента является главным медиатором возникновения тракционных сил в эпиретинальной мембране (ЭРМ).

Формирование соединительнотканного рубца при ОТГ и максимальное коллагенообразование в области повреждения склеры-эписклеры определяется на 10–14-й день после травмы, к 12–18-му дню появляются новообразованные сосуды, а к 20–30-му дню рана уже заполнена новообразованной соединительной тканью, при этом в сроки от 2 до 12 мес. в области сформированного рубца определяются признаки воспаления.

В результате развития ТОС через месяц в сетчатке происходят процессы дезорганизации слоев, а через 3 мес — необратимые дистрофические процессы, которые определяются коллагенозамещением поврежденных структур сетчатки с развитием глиоза.

Эффективность витреоретинальной хирургии в последние 20 лет существенно повысилась. В настоящее время принято считать, что раннее проведение витреоретинальной

хирургии (от 3 до 14 сут после травмы) позволяет добиться наилучших функциональных и анатомических результатов лечения [2]. Тем не менее, несмотря на раннее проведение витреоретинальной хирургии, пролиферативные процессы как при закрытой, так и при открытой травме продолжают развиваться. Известно, что прогрессирование ПВР после проведенной витреоретинальной операции по поводу травматической отслойки сетчатки (ОС) происходит в 28–70 % случаев, тогда как при дистрофической ОС только в 5–10 %.

Развитие репролиферации и сокращение склерохорио-ретинальных рубцов является следствием посттравматического пролиферативного процесса, и для сохранения прилегания сетчатки требуется проведение ревизий витреальной полости. Проведение многократных операций приводит к снижению зрительных функций. Тампонада витреальной полости силиконовым маслом является лишь этапом хирургического лечения, который по возможности должен быть завершен его удалением [9], так как при длительной тампонаде происходит дегенерация и полная атрофия сетчатки [10].

Для повышения функциональных и анатомических результатов высокотехнологичного хирургического лечения ТОС, развивающейся в результате пролиферативного посттравматического процесса как исхода двух различных патологических состояний (ПВР и швартообразования), необходимо учитывать комплекс посттравматических повреждений оболочек глаза, которые и определяют активность пролиферации. Персонализированный подход к хирургическому лечению в зависимости от вида травмы и массивности повреждений должен сопровождаться использованием патогенетически ориентированного медикаментозного лечения, использование которого тормозило бы пролиферацию и являлось профилактикой развития репролиферации после операции [11, 12].

ЦЕЛЬ работы — на большом клиническом материале оценить возможность прогнозирования анатомических и функциональных результатов хирургического лечения ТОС при травме различного генеза с учетом особенностей клинической картины и выраженности пролиферативного синдрома.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В группу включены 427 пациентов с ТОС, в том числе 373 (87 %) мужчины, средний возраст пациентов составил ($M \pm SD$) $40,90 \pm 12,31$ года.

В 79 % случаев травма была бытовая, в 15 % случаев — криминальная, в 6 % — травма на производстве. В зависимости от этиологии травмы (механизма получения травмы) 427 пациентов были разделены на 7 групп [13, 14]. Закрытая травма А (ЗТГ А — контузия) наблюдалась у 212 пациентов, проникающее ранение орбиты с инородным телом (ИТ) и непроникающей травмой глаза (ЗТГ D) — у 7 пациентов, открытая травма А (ОТГ А — контузионная травма с разрывом стенки глаза) — у 10 пациентов; открытая травма глаза В (ОТГ В — проникающее ранение без ИТ): I зона роговичного ранения — 20 больных, II зона — корнеосклеральное ранение — 34 больных, III зона — ранение склеры — 31 пациент; открытая травма глаза С (ОТГ С — проникающее ранение с внедрением внутриглазного ИТ): I зона — 23 человека, II зона — 9 пациентов, III зона — 48 пациентов; ОТГ D (сквозное ранение с двойным прободением стенки глаза) — 16 больных, ОТГ E (взрывная травма) — 17 пациентов (табл. 1).

До операции пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование: визометрия, тонометрия, эхография, электрофизиологическое обследование, при наличии внутриглазных или инородных тел в орбите — рентгенография и оптическая компьютерная томография (ОКТ).

Таблица 1. Группы пациентов с ТОС в зависимости от вида травмы
Table 1. Groups of patients with traumatic retinal detachment, depending on the type of injury

Этиология травмы Etiology of injury		Количество пациентов Number of patients			%
ЗТГ А CEI A		212			49
ЗТГ D CEI D		7			2
ОТГ А OEI A		10			3
ОТГ OEI	B	I	II	III	
		20	34	31	20
	C	I	II	III	
		23	9	48	18
ОТГ D OEI D		16			4
ОТГ E OEI E		17			4

Примечание. Здесь и в таблицах 2, 3, 6, 7: ОТГ — открытая травма глаза, ЗТГ — закрытая травма глаза.

Note. Here and in the tables 2, 3, 6, 7: CEI — closed eye injury, OEI — open eye injury.

Всем пациентам проведена микроинвазивная витреоретинальная хирургия 25, 23G с эндовитреальной тампонадой силиконовым маслом 5000 cst и эндолазеркоагуляцией сетчатки, пилингом ЭРМ. При помутнении хрусталика витреоретинальная хирургия комбинировалась с фактоэмульсификацией (фактоаспирацией) с имплантацией ИОЛ, в случае афакии проводилась имплантация ИОЛ.

Клинические изменения оболочек и сред оценивались до и после проведения хирургического лечения, а также во время витреоретинальной операции. Проводился анализ прозрачности оптических сред, состояния роговицы, внутриглазных оболочек: оценивалась стадия ПВР и хориоретинальное рубцевание, площадь отслоенной сетчатки, локализация разрывов сетчатки, наличие посттравматического увеита, наличие внутриглазных ИТ (22 признака). В связи с тем, что оценить тяжесть повреждений зачастую было невозможно из-за непрозрачности оптических сред (отек роговицы, рубцы роговицы в оптической зоне, гифема, катаракта, гемофтальм), анализ клиники имеющихся изменений проводился и во время операции. Срок наблюдения за больными составил 5 лет.

Хирургическое лечение проводилось в отделе травматологии и реконструктивной хирургии ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца Минздрава России одним хирургом.

Статистический анализ проводили в пакетах программы Microsoft Windows 10, IBM SPSS Statistics 23.0. Для обработки все полученные данные после формализации преобразованы в электронные таблицы в форматах Excel и SPSS (statistical Package for the Social Science).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные исследования остроты зрения пациентов до операции представлены в таблице 2.

Анализ полученных данных показал, что у 35,6 % больных до оперативного лечения была правильная светопроекция, у 29,7 % — предметное зрение менее 0,1, а у 16,4 % — неправильная светопроекция, что связано с тяжестью повреждения оболочек и непрозрачными оптическими средами.

Всем пациентам была проведена витреоретинальная хирургия в разные сроки с момента травмы — от 1 сут до 1590 дней (53 мес = 4,4 года), средний срок проведе-

Таблица 2. Максимально коригированная острота зрения (МКОЗ) пациентов до проведения хирургического лечения
Table 2. Best corrected visual acuity (BCVA) of patients before surgical treatment

Этиология травмы Etiology of injury		МКОЗ BCVA						
		In certa	Certa	< 0,1	0,1 > 0,3	0,4–0,6	0,7–0,8	0,9–1,0
ЗТГ А СЕІ А		30	71	77	31	11	5	7
ЗТГ D СЕІ D		2	3	2				
ОТГ А ОЕІ А		4	6					
ОТГ В ОЕІ В	I	1	10	5	3	0	0	0
	II	10	12	12	0	0	0	0
	III	6	11	7	6	2	0	0
ОТГ С ОЕІ С	I	3	6	5	4	3	0	2
	II	2	2	4	0	0	1	0
	III	4	15	10	12	4	0	3
ОТГ D ОЕІ D		5	7	1	1	1	1	0
ОТГ E ОЕІ E		3	9	5	0	0	0	0
%		16,4	35,6	29,9	13,3	5,1	1,6	2,8

ния витреоретинальной операции составил ($M \pm SD$) $41,4 \pm 121,9$ дня.

Корреляционный анализ связи (по Спирмену) между ТОС с различным механизмом травмы и сроком проведения оперативного лечения выявил три значимых коэффициента: две обратные значимые связи для ЗТГ D и ОТГ D и прямую значимую связь для ОТГ В. Была также установлена значимая обратная связь с более низким коэффициентом между ОТГ А и сроком проведения операции (табл. 3). Для ТОС с другой этиологией травмы значимой корреляции со сроком проведения операции не установлено.

На основании комплексного клинического анализа в 7 группах ТОС в зависимости от этиологии травмы: ЗТГ А, ЗТГ D, ОТГ А, ОТГ В (I, II, III), ОТГ С (I, II, III), ОТГ D, ОТГ E — были выделены те клинические факторы, которые встречались не менее чем в 5 анализируемых группах, а процентное соотношение клинических факторов в каждой

группе было не менее 20 %. Такими факторами были: наличие рубца роговицы, травматическая катаракта, афакия, площадь отслоенной сетчатки, наличие периферического разрыва сетчатки, наличие тракционной отслойки сетчатки без разрыва, повреждение хориоидеи, наличие склерохорио-ретинального рубца, стадия ПВР В. Два из анализируемых клинических факторов встречались во всех 7 группах ТОС при ОТГ и ЗТГ: гемофтальм и стадия ПВР С1.

Корреляционный анализ (с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена) не обнаружил значимых связей клинических факторов с количеством хирургических вмешательств (ревизий витреальной полости) (табл. 4). Таким образом, не выявлено какого-либо клинического признака, наличие которого при ОТГ и ЗТГ позволило бы прогнозировать количество хирургических вмешательств при ТОС для достижения полного анатомического результата.

Для решения вопроса о влиянии анализируемых клинических признаков на окончательный функциональный результат, а также динамику остроты зрения после проведения многократных вмешательств для достижения прилегания сетчатки и определения наиболее значимых для функционального прогноза хирургического лечения проведен анализ связи (с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена) всех анализируемых клинических признаков (до оперативного лечения) и функциональных результатов хирургического лечения после всех ревизий витреальной полости (табл. 5).

Установлена обратная значимая связь между наличием разрыва и зрением после второй ревизии витреальной полости, а также между площадью отслоенной сетчатки и зрением после третьей ревизии витреальной полости. Кроме того, установлена обратная значимая связь между стадией ПВР и зрением после третьей ревизии витреальной полости (рисунок). Других значимых связей анализируемых клинических факторов с функциональными результатами многократного хирургического лечения не установлено.

Проведено исследование корреляции всех анализируемых клинических факторов с развитием ПВР. Установлено 6 значимых корреляционных зависимостей: прямая связь $R = 0,266$ ($p < 0,01$) с повреждением склеры; прямая связь $R = 0,164$ ($p < 0,01$) с повреждением хрусталика; прямая связь

Таблица 3. Коэффициенты ранговой корреляции по Спирмену между ТОС с различным механизмом травмы и сроком проведения оперативного лечения

Table 3. Spearman correlation coefficients between traction retinal detachment with different injury mechanism and the term of surgical treatment

Механизм травмы The mechanism of injury	Коэффициент ранговой корреляции Spearman correlation coefficient	
	$p < 0,05$	$p < 0,01$
ЗТГ А СЕІ А	0,004	—
ЗТГ D СЕІ D	—	-0,129
ОТГ А ОЕІ А	-0,110	—
ОТГ В ОЕІ В	—	0,210
ОТГ С ОЕІ С	-0,06	—
ОТГ D ОЕІ D	—	-0,190
ОТГ E ОЕІ E	-0,023	—

Таблица 4. Корреляционная связь (коэффициент ранговой корреляции Спирмена) между анализируемыми клиническими факторами и количеством проведенных хирургических вмешательств (более 3 ревизий витреальной полости)

Table 4. Correlation relationship (Spearman's rank correlation coefficient) between the analyzed clinical factors and the number of surgical interventions performed (3 or more vitreal cavity revisions)

Клинические признаки Clinical signs	Коэффициент ранговой корреляции Spearman correlation coefficient
Травматическая катаракта Traumatic cataract	-0,007290
Гемофтальм Hemophthalmos	-0,201209
Колобома радужки Coloboma of the iris	0,214275
Наличие ВИТ The presence of an IFB	-0,101069
Размер ВИТ The size of the IFB	0,138956
Магнитные свойства ВИТ Magnetic properties of the IFB	0,231341
Отслойка сетчатки Retinal Detachment	-0,113226
ЦХО Ciliochoroidal detachment	0,159430
Разрыв сетчатки Retinal tear	-0,165453
Повреждение хориоидеи Damage of the choroid	-0,176488
Повреждение склеры Sclera damage	0,119219
Склерохориоретинальный рубец Sclerochorioretinal scar	Связи нет No connection
Субмакулярное кровоизлияние Submacular hemorrhage	Связи нет No connection
ПВП PVR	0,088977

Примечание. Здесь и в таблице 5: ЦХО — цилиохориоидальная отслойка, ВИТ — внутриглазное инородное тело, ПВР — пролиферативная витреоретинопатия.

Note. Here and in the table 5: IFB — intraocular foreign body, PVR — proliferative vitreoretinopathy.

Таблица 5. Корреляционная связь между клиническими факторами и остротой зрения после ревизий витреальной полости

Table 5. Correlation between clinical factors and visual acuity after revisions of the vitreal cavity

Клинические признаки Clinical signs	Коэффициент ранговой корреляции Spearman correlation coefficient		
	зрение после 1-й ревизии vision after 1st revision	зрение после 2-й ревизии vision after 2nd revision	зрение после 3-й ревизии vision after 3d revision
Травматическая катаракта Traumatic cataract	0,000000	0,011858	-0,084002
Гемофтальм Hemophthalmos	0,292198	0,072113	-0,241040
Колобома радужки Coloboma of the iris	0,666667	0,139460	-0,130120
Наличие ВИТ The presence of an IFB	0,091287	0,026670	0,004547
Размер ВИТ The size of the IFB	0,645497	0,012014	-0,296692
Магнитные свойства ВИТ Magnetic properties of the IFB	Связи нет No connection	0,296464	-0,202999
Отслойка сетчатки Retinal Detachment	0,108653	0,085712	-0,201059
ЦХО Ciliochoroidal detachment	0,462910	0,121395	0,292770
Разрыв сетчатки Retinal tear	0,451380	0,182696	-0,088931
Повреждение хориоидеи Damage to the choroid	0,030	Связи нет No connection	0,032109
Повреждение склеры Sclera damage	0,038909	0,193331	0,154983
Склерохориоретинальный рубец Sclerochorioretinal scar	Связи нет No connection	Связи нет No connection	Связи нет No connection
Субмакулярное кровоизлияние Submacular hemorrhage	Связи нет No connection	Связи нет No connection	Связи нет No connection
ПВП PVR	0,027890	0,074671	-0,420820

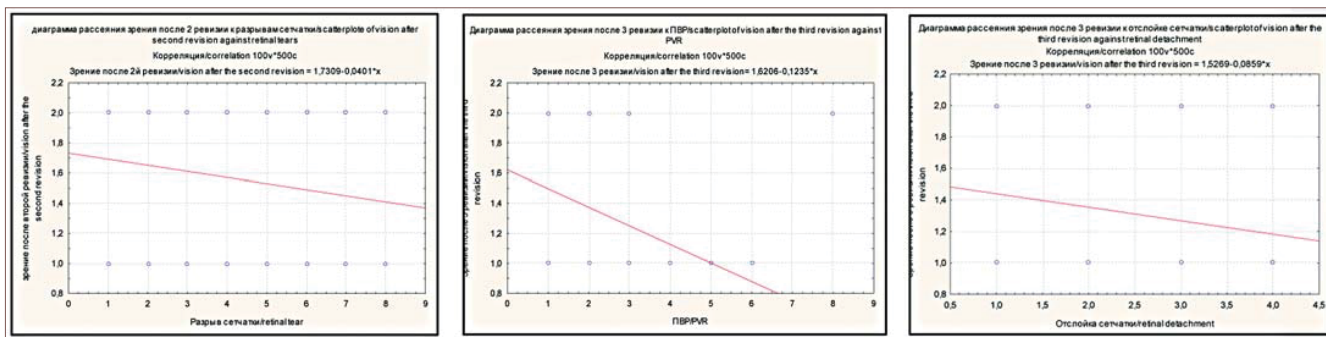


Рисунок. Наличие значимой обратной связи между разрывом сетчатки, площадью отслоенной сетчатки, наличием ПВР и зрением после ревизий витреальной полости

Figure. The presence of significant inverse relationship between retinal rupture, the area of the detached retina, the presence of PVR and vision after vitreal cavity revisions

с площадью отслоенной сетчатки $R = 0,315$ ($p < 0,01$); прямая связь с активностью увеита $R = 0,439$ ($p < 0,01$); обратная связь с наличием ВИТ $R = -0,185$ ($p < 0,01$); прямая связь с размером ВИТ $R = 0,342$ ($p < 0,01$).

Корреляционной связи анализируемых клинических факторов с формированием склерохориоретинальных рубцов не обнаружено.

Эффективность хирургического лечения ТОС определяется возможностью завершения силиконовой тампонады, т. е. удаления силиконового масла из витреальной полости при условии полного прилегания сетчатки и отсутствия рецидивов ее отслойки. Результаты хирургического лечения 427 пациентов с ТОС, которым для прилегания отслоенной сетчатки было проведено 763 операции, а именно количество случаев удаления/неудаления силиконовой тампонады и количество проведенных операций в расчете на одного пациента в зависимости от механизма травмы, представлены в таблице 6.

Как следует из таблицы 6, 212 пациентам с ТОС после ЗТГ А было проведено 399 операций. Масло было удалено 173 больным, что составило 81,6 %; соответственно, масло не было удалено у 39 пациентов — 18,4 %. Количество проведенных операций в расчете на 1 пациента составило 1,8. Семи пациентам с ТОС после ЗТГ С проведено 11 операций. Силиконовое масло было удалено у 5 больных — 71,4 %, масло не было удалено у 2 больных — 28,6 %. Количество операций в расчете на одного пациента составило 1,5. Десяти пациентам с ТОС при ОТГ А было проведено 29 операций, при этом силиконовое масло удалено 9 пациентам — 90 %, одному больному силиконовое масло не удалили — 10 %. При ТОС после ОТГ В 85 больным проведено 125 операций, силиконовое масло удалено 53 больным — 62,4 %, не удалено 32 пациентам — 37,6 %. Количество операций в расчете на одного пациента составило 1,5.

При ТОС после ОТГ С у 80 больных было проведено 140 операций, силиконовое масло удалено у 52 больных — 65 %, не удалено 28 больным — 35 %. Количество проведенных операций в расчете на одного пациента составило 1,75. Шестнадцати пациентам с ТОС после ОТГ D проведено 35 операций. Силиконовое масло удалено у 10 больных, что составило 62,5 %, не удалено у 6 больных — 37,5 %. Количество операций в расчете на одного пациента составило 2,2.

Семнадцати пациентам с ТОС после ОТГ Е было проведено 24 операции. Силиконовое масло удалено 7 больным — 41,2 %, не удалено у 10 пациентов — 58,8 %. Количество операций в расчете на одного пациента составило 1,4.

Таким образом, наилучший анатомический результат получен в группе больных с ТОС после ОТГ А — 90 %, хотя на каждого пациента пришлось наибольшее количество проведенных операций — коэффициент 2,9.

Высокий анатомический результат был у больных с ТОС после ЗТГ А и ЗТГ С — 81,6 и 71,4 %, а в расчете на каждого пациента проведено соответственно 1,8 и 1,5 операции.

У пациентов с ТОС после ОТГ В, ОТГ С и ОТГ D получен сопоставимый функциональный результат, силиконовое масло удалено в 62,4 % (53 пациента), 65 % (52 пациента) и 62,5 % (10 пациентов) случаев. Количество проведенных операций, соответственно, при ОТГ В — 1,5, ОТГ С — 1,75, ОТГ D — 2,2 операции на одного пациента.

Самый низкий функциональный результат был в группе пациентов с ТОС после ОТГ Е — силиконовое масло удалено у 41,2 % (7 пациентов). На каждого больного пришлось 1,4 операции.

В таблице 7 представлены данные корреляционного анализа связи механизма травмы и количества проведенных операций, ревизий витреальной полости и наличия силиконового масла после оперативного лечения.

Таблица 6. Количество проведенных витреоретинальных операций (ревизий) и случаев удаления силиконового масла при травме глаза различной этиологии

Table 6. The number of vitreoretinal surgeries (revisions) and number of silicone oil removal in case of trauma of various etiologies

Всего больных (глаз) Patients (eyes), total	ЗТГ А CGI A	ЗТГ С CEI C	ОТГ А OEI A	ОТГ В OEI B	ОТГ С OEI C	ОТГ D OEI D	ОТГ Е OEI E
	212	7	10	85 (20, 34, 31)	80 (23, 9, 48)	16	17
Проведено операций Operations	399	11	29	125 (28, 49, 48)	140 (36, 15, 89)	35	24
Силиконовое масло удалено Silicone oil removed	173 81,6 %	5 71,4 %	9 90 %	53 62,4 %	52 65 %	10 62,5 %	7 41,2 %
Силиконовое масло не удалено Silicone oil not removed	39 18,4 %	2 28,6 %	1 10 %	32 37,6 %	28 35 %	6 37,5 %	10 58,8 %

Таблица 7. Корреляционная связь между механизмом травмы, количеством проведенных операций, ревизий витреальной полости и наличием силиконового масла после оперативного лечения
Table 7. Correlation between the mechanism of injury, the number of operations performed, revisions of the vitreal cavity and the presence of silicone oil after surgical treatment

Этиология травмы Etiology of injury	Коэффициент ранговой корреляции Spearment correlation coefficient			
	операция в 1 этап operation in 1 stage	операция в 2 этапа operation in 2 stages	многократные ревизии витреальной полости multiple revisions of the vitreal cavity	силиконовое масло удалено / не удалено silicone oil removed/not removed
ЗТГ А CEI A	-0,109, $p < 0,05$	0,150, $p < 0,01$	—	-0,122, $p < 0,05$
ОТГ А OEI A	—	—	—	0,151, $p < 0,01$
ОТГ В OEI B	0,097, $p < 0,05$	—	-0,096, $p < 0,05$	—
ОТГ D OEI D	—	—	0,095, $p < 0,05$	—

Установлено 7 значимых корреляционных связей. При ЗТГ А установлена обратная связь с проведением хирургического лечения в один этап, прямая корреляционная связь с проведением 2-этапного лечения, а также обратная связь с наличием силиконового масла после многоэтапного лечения. При ОТГ А установлена прямая связь с наличием силиконовой тампонады после проведенного хирургического лечения. При ОТГ В установлены две значимые связи: прямая с проведением лечения одним этапом и обратная с проведением многократных ревизий витреальной полости. При ОТГ D установлена одна прямая значимая связь с проведением многократных операций для достижения прилегания ТОС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Корреляционные связи, установленные у 427 пациентов с ТОС при разных механизмах травмы и с различными сроками проведения оперативного лечения, показывают, что при ОТГ А, ЗТГ D и ОТГ D, при которых гемофтальм наблюдался в 100 % случаев, происходила недооценка клиницистами повреждений внутренних оболочек и активности пролиферативного синдрома, и хирургическое лечение ТОС проводилось в более поздние сроки. При ОТГ В прямая корреляция со сроком проведения операции может быть связана с тем, что после обработки проникающего ранения в 37,7 % наблюдалась афакция и пациенты направлялись на проведение реконструктивной хирургии в более ранние сроки.

На основании проведенного анализа установлено, что на отдаленный функциональный результат хирургического лечения ТОС при различных видах травмы, когда для достижения прилегания сетчатки было необходимо провести 2 или 3 ревизии витреальной полости в связи с прогрессированием пролиферативного синдрома, оказывает влияние стадия ПВР, площадь отслоенной сетчатки и наличие разрыва сетчатки, диагностированного во время проведения первого оперативного вмешательства. Чем стадия ПВР и площадь отслоенной сетчатки больше и диагностируется разрыв сетчатки, тем хуже отдаленный функциональный результат лечения.

Анализ нашего клинического материала показал, что активность ПВР (стадия ПВР) при ТОС напрямую зависит от протяженности повреждения склеры, активности травматического увеита, площади отслоенной сетчатки и повреждения хрусталика во время проведения первой витреоретинальной операции. При этом ПВР будет больше, если проникающее ранение не сопровождается внедрением ВИТ. В случае развившейся ПВР активность витреоретинальной пролиферации будет в прямой зависимости от размеров ВИТ, что

объясняется более массивным повреждением внутриглазных оболочек при увеличении размеров ВИТ.

Анализ результатов проведенного многоэтапного хирургического лечения показал, что возможно прогнозировать течение ТОС и исходы хирургического вмешательства:

— *при ЗТГ А* хирургическое лечение не будет проведено в один этап, а будет проведено в 2 этапа; в случае проведения нескольких операций в связи с прогрессированием ПВР силиконовая тампонада не будет удалена;

— *при ОТГ А*, сопровождающейся разрывом склеры и разрастанием соединительной ткани под силиконовым маслом, несмотря на проведение круговой ретиномии, для сохранения полученного анатомического и функционального результата силиконовая тампонада завершена не будет;

— *при ОТГ В* витреоретинальная хирургия ТОС имеет наиболее благоприятный прогноз, операция будет проведена в один этап без использования эндовитреальной тампонады силиконовым маслом, а в связи с низкой активностью пролиферативного синдрома не будет необходимости в многократной ревизии витреальной полости по поводу рецидива ТОС;

— *при ОТГ D* витреоретинальная хирургия по поводу ТОС для достижения анатомического и функционального результата будет проводиться многократно, так как особенностью данного состояния является наличие активного пролиферативного синдрома: процесса ПВР и процесса пролиферации в области выходного ранения (швартообразование).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексный анализ клиники и отдаленных результатов хирургического лечения 427 пациентов с ТОС после ОТГ и ЗТГ показал, что наибольшая выраженность пролиферативного синдрома наблюдается при ТОС после открытой травмы: ОТГ А, ОТГ D и ОТГ Е, когда присутствуют и процесс швартообразования, и ПВР. Несмотря на проведение многократных ревизий витреальной полости с мобилизацией сетчатки и проведения ретиномий, анатомический и, соответственно, функциональный результат будет носить временный характер в связи с ростом соединительной ткани в зоне повреждения склеры и репролиферации ПВР после хирургического лечения.

При ЗТГ А в том случае, если после первой операции произошло прогрессирование ПВР и развитие рецидива оперированной отслойки сетчатки, дальнейшие хирургические вмешательства не приведут к стойкому функциональному результату и ПВР будет прогрессировать и под силиконовым маслом.

Активность ПВР при ТОС напрямую зависит от протяженности повреждения склеры, от активности травматического увеита.

ческого увеита, площади отслоенной сетчатки и наличия травматической катаракты; имеется обратная зависимость активности ПВР от наличия ВИТ и прямая зависимость от его размеров.

Анализ клинической картины ТОС при ОТГ и ЗТГ показал, что имеется прямая зависимость отдаленных функциональных результатов лечения от стадии ПВР, площади отслоенной сетчатки и разрыва сетчатки, диагностированного во время проведения первого витреоретинального хирургического вмешательства.

Для повышения эффективности хирургического лечения тракционной ТОС при ОТГ и ЗТГ целесообразно во время витреоретинальной хирургии вводить интравитреально антипролиферативные препараты, особенно при ОТГА, ОТГД и ОТГЕ, когда пролиферативный синдром представлен и ПВР, и процессом швартообразования, а также при ЗТГА при наличии выраженной стадии ПВР (С2 и выше) [15, 16].

Литература/References

1. Нероев В.В. *Инвалидность по зрению в Российской Федерации*. Общероссийская общественная организация Ассоциация врачей-офтальмологов. [Neroev V.V. *Visual impairment in the Russian Federation*. All-Russian public organization Association of Ophthalmologists (In Russ.)]. Available at: <http://avo-portal.ru/events/reports/item/266-invalidnost-po-zreniyu-v-rossiyskoy-federatsii> (accessed 03/07/2023).
2. Kuhn F, Pieramici DJ. *Ocular Trauma. Principles and Practice*. New York; Stuttgart; 2002.
3. Нероев В.В., Сарыгина О.И. Причины развития посттравматической отслойки сетчатки и хирургический способ ее профилактики. *Офтальмологический журнал*. 1995; 4: 220–2. [Neroev V.V., Sarygina O.I. Reasons for the development of post-traumatic retinal detachment and a surgical method for its prevention. *Oftalmologicheskij zhurnal*. 1995; 4: 220–2 (In Russ.)].
4. Гундорова Р.А., Нероев В.В., Кашников В.В. Травмы глаза. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. [Gundorova R.A., Neroev V.V., Kashnikov V.V. Eye injuries. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (In Russ.)].
5. Волков В.В., Бойко Э.В., Шишкин М.М. и др. Закрытая травма глаза (понятие, распространенность. Эпидемиология, этиопатогенез, госпитализация, диагностика, классификация). *Офтальмохирургия*. 2005; 1: 13–7. [Volkov V.V., Boyko E.V., Shishkin M.M., et al. Closed eye injury (concept, prevalence). Epidemiology, etiopathogenesis, hospitalization, diagnosis, classification). *Oftalmokhirurgiya*. 2005; 1: 13–7 (In Russ.)].
6. Левкоева Э.Ф. Регенерация раны, ограничивающейся наружными оболочками / В кн.: Левкоева Э.Ф. Раневой процесс в глазу. М., 1951: 79–98. [Levkoeva E.F. Regeneration of a wound limited to the outer membranes / In: Levkoeva E.F. Wound process in the eye. Moscow; 1951: 79–98 (In Russ.)].

7. Хорошилова-Маслова И.П., Бабижаев М.А., Илатовская Л.В., Киселева О.А., Ганковская Л.В. Протокол способа профилактики пролиферативной витреоретинопатии. Патент РФ № 2175223; 2001. [Khoroshilova-Maslova I.P., Babizhaev M.A., Ilatovskaja L.V., Kiseleva O.A., Gankovskaja L.V. Protocol for the prevention of proliferative vitreoretinopathy. Patent RF 2175223; 2001 (In Russ.)].
8. Корнилова А.Ф., Макарова С.М., Сумарокова Е.С., Борисов А.В. К вопросу о заживлении прободных ран глаза. *Офтальмологический журнал*. 1981; 4: 204–5. [Kornilova A.F., Makarova S.M., Sumarokova E.S., Borisov A.V. To the question about healing of perforating eye injuries. *Oftalmologicheskij zhurnal*. 1981; 4: 204–5 (In Russ.)].
9. Тахчиди Х.П., Казайкин В.Н., Рапопорт А.А. Тампонада витреальной полости силиконовым маслом в хирургии отслойки сетчатки. Осложнения. *Офтальмохирургия*. 2004; 3: 4–7. [Tahchidi H.P., Kazajkin V.N., Rapoport A.A. Tamponade of the vitreal cavity with silicone oil in retinal detachment surgery. Complications. *Oftalmokhirurgiya*. 2004; 3: 4–7 (In Russ.)].
10. Хорошилова-Маслова И.П., Набиева М.М., Лепарская Н.Л. Морфогенез осложнений после длительного пребывания силиконового масла в полости глаза (клинико-гистопатологическое исследование). *Вестник офтальмологии*. 2012; 128 (4): 57–61. [Khoroshilova-Maslova I.P., Nabieva M.M., Leparskaya N.L. Morphogenesis of complications after long-term intraocular silicon oil filling (clinical histopathological study). *Vestnik oftalmologii*. 2012; 128 (4): 57–61 (In Russ.)].
11. Sadaka A, Giuliani GP. Proliferative vitreoretinopathy current and emerging treatments. *Clin Ophthalmol*. 2012; 6: 1325–33. doi: 10.2147/OPTH.S2789
12. Mukai A, Koozauskas A, Mukai S, Kazlauskas A. A novel strategy to develop therapeutic approaches to prevent proliferative vitreoretinopathy. *Am J Pathol*. 2011; 179 (6): 2931–40. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.08.043
13. Kuhn F, Morris R, Witherspoon CD, et al. A standardized classification of ocular trauma. *Ophthalmology*. 1996; 103 (2): 240–3. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30710-0
14. Pieramici DJ, Sternberg PJr, Aaberg TM Sr, et al. A system for classifying mechanical injuries of the eye (globe). The Ocular Trauma Classification Group. *Am J Ophthalmol*. 1997; 123 (6): 820–31. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71132-8
15. Хорошилова-Маслова И.П., Лепарская Н.Л., Алпеева Е.В., Воротелик Е.А. Мелфалан при лечении пролиферативной витреоретинопатии (экспериментальное исследование). *Вестник офтальмологии*. 2020; 136(4): 19–25. [Khoroshilova-Maslova I.P., Leparskaya N.L., Alpeeva E.V., Voroteliak E.A. Melfalan in the treatment of proliferative vitreoretinopathy (experimental study). *Vestnik oftalmologii*. 2020; 136 (4): 19–25 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma202013604119
16. Лепарская Н.Л., Хорошилова-Маслова И.П., Водовозова Е.Л. и др. Способ лечения пролиферативной витреоретинопатии с помощью мелфалана, ассоциированного с липосомами, в эксперименте. *Патент РФ*, № 2772520; 2022. [Leparskaya N.L., Khoroshilova-Maslova I.P., Vodovozova E.L., et al. A method for the treatment of proliferative vitreoretinopathy using melfalan associated with liposomes in an experiment. *Patent RF*, № 2772520; 2022 (In Russ.)]. Available at: <https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=7be631867b6acc22ee4c584329108012> (accessed 01.08.2022).

Поступила: 02.08.2022. Переработана: 20.10.2022. Принята к печати: 24.10.2022
Originally received: 02.08.2022. Final revision: 20.10.2022. Accepted: 24.10.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ/INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

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

Наталия Леонтиновна Лепарская — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии

Для контактов: Лепарская Наталия Леонтиновна,
nll19@mail.ru

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

Nataliya L. Leparskiya — Cand. of Med. Sci., leading researcher, department of ocular trauma and reconstructive surgery

For contacts: Nataliya L. Leparskiya,
nll19@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-47-53>



Диагностика патологий сетчатки по снимкам оптической когерентной томографии с использованием инструментов искусственного интеллекта

В.В. Нероев^{1, 2}, А.А. Брагин¹ ✉, О.В. Зайцева^{1, 2}

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

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

Важность раннего выявления и мониторинга заболеваний сетчатки обуславливает актуальность исследования, посвященного диагностике патологий сетчатки по снимкам оптической когерентной томографии (ОКТ) с использованием инструментов искусственного интеллекта (ИИ). **Цель работы** — разработка алгоритмов диагностики патологий сетчатки по ОКТ-снимкам при помощи методов машинного обучения. **Материал и методы.** В исследовании использован датасет (20 000 глаз), находящийся в открытом доступе в сети Интернет и включающий ОКТ-снимки здоровой сетчатки (5000 глаз) и сетчатки с тремя разными патологиями: хориоидальной неоваскуляризацией, макулярным отеком, множественными друзами (15 000 глаз). Система распознавания патологий сетчатки построена на основе обученной нейронной сети VGG16 (VGG — группа визуальной геометрии коллектива специалистов, занимающихся разработками в области ИИ). **Результаты.** Разработан и реализован на языке Python алгоритм для диагностики заболеваний сетчатки по ОКТ-снимкам на основе такого инструмента ИИ, как глубокие сверточные нейронные сети. Чувствительность и специфичность модели нейронной сети в ходе диагностики заболеваний сетчатки составили 97 и 98% соответственно. **Заключение.** Показаны высокая эффективность и потенциал методов ИИ при построении системы автоматического обнаружения патологии сетчатки в рамках разрабатываемой в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца автоматизированной системы принятия врачебных решений. Данный сервис в перспективе может быть использован для повышения эффективности ранней диагностики и мониторинга заболеваний сетчатки в условиях ограниченной доступности первичной офтальмологической помощи на части территорий Российской Федерации, в том числе на доврачебном этапе.

Ключевые слова: патологии сетчатки; возрастная макулярная дегенерация; диабетический макулярный отек; искусственный интеллект; диагностика; сервис

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Брагин А.А., Зайцева О.В. Диагностика патологий сетчатки по снимкам оптической когерентной томографии с использованием инструментов искусственного интеллекта. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 47-53. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-47-53>

Diagnostics of retinal pathologies by optical coherence tomography images using artificial intelligence tools

Vladimir V. Neroev^{1, 2}, Aleksey A. Bragin¹ ✉, Olga V. Zaytseva^{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 of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

bragin_aa@igb.ru

*The importance of early detection and monitoring of retinal diseases determines the relevance of the study devoted to the diagnosis of retinal pathologies by OCT images using artificial intelligence (AI) tools. The **purpose** is to develop algorithms for diagnosing retinal pathologies from OCT images by machine learning methods. **Material and methods.** The study used a dataset (20,000 eyes), publicly available on the Internet, which contains OCT images of healthy retina (5,000 eyes) and retina affected by three different pathologies (choroid neovascularization, macular edema, multiple drusen, 15,000 eyes). The retinal pathology recognition system is based on a trained neural network VGG16 (developed by a visual geometry group of Oxford University). **Results.** The main result of the research is the development of an algorithm, implemented on Python, for the diagnosis of retinal diseases from OCT images based on convolutional neural network AI tool. The sensitivity and selectiveness of the neural network model during the diagnosis of retinal diseases were 97 and 98%, respectively. **Conclusion.** AI methods used in the retinal pathology automatic detection system developed at the Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases as part of automated medical decision-making system have been shown to have high potential and efficiency. In the future, this service can be used to improve the effectiveness of early diagnosis and monitoring of retinal diseases in conditions of reduced availability of primary ophthalmological care in some of the territories of the Russian Federation, including that provided at the pre-doctoral stage.*

Keywords: retinal pathology; age-related macular degeneration; diabetic macular edema; artificial intelligence; diagnostics; service

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Neroev V.V., Bragin A.A., Zaytseva O.V. Diagnostics of retinal pathologies by optical coherence tomography images using artificial intelligence tools. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 47-53 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-47-53>

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — это неинвазивный диагностический метод, который позволяет визуализировать структуры глазного дна с высоким разрешением [1]. В настоящее время метод широко вошел в клиническую практику офтальмологов и незаменим в ходе диагностики и мониторинга большинства заболеваний глазного дна, включая наиболее распространенные инвалидизирующие патологии — возрастную макулярную дегенерацию (ВМД) и диабетический макулярный отек (ДМО) [2, 3].

Данное исследование позволяет выявить самые ранние изменения сетчатки, незаметные при осмотре глазного дна. В частности, ОКТ макулярной области в рамках рутинного исследования пациентов перед планируемой операцией фактоэмульсификации катаракты высоко информативно в отношении выявления сопутствующей патологии глазного дна и прогнозирования функционального результата хирургии. В одном из исследований авторы указывают, что среди пациентов без офтальмологических заболеваний в анамнезе (за исключением катаракты) и с нормальной биомикроскопической картиной глазного дна аномальные ОКТ-изображения наблюдались в 18,6% случаев, в том числе томографические признаки ВМД были обнаружены в 8,2% глаз, макулярный отек — в 0,4% глаз [4].

В настоящее время ОКТ незаменима при диагностике и мониторинге ВМД и ДМО, в том числе в аспекте принятия

решения о начале/продолжении/возобновлении/прекращении терапии ингибиторами ангиогенеза [5].

Развитие метода томографии глаза шло по пути совершенствования технологии сканирования, повышения ее скорости и разрешающей способности прибора [6, 7]. В то же время до сих пор не достигнуто существенного прогресса в отношении программного анализа полученных изображений. Значительное и постоянно увеличивающееся число пациентов с ВМД и ДМО, необходимость их регулярного ОКТ-мониторинга обуславливают высокую нагрузку врачей-офтальмологов, требуют ежедневного анализа большого числа сканов, что повышает риск ошибки при интерпретации данных ОКТ, а также снижает доступность помощи пациентам.

В литературе представлены сообщения, посвященные применению методов искусственного интеллекта (ИИ) для анализа сканов глазного дна [8–13]. В данных работах использованы различные виды нейронных сетей. Однако современные технологии программной обработки изображений все еще сопряжены с рядом нерешенных проблем: проблемы сегментации ошибок, чрезмерной сегментации и извлечения многомасштабных признаков [14].

В связи с этим дальнейшая разработка инструментов ИИ для автоматической обработки сканов глазного дна представляется актуальной задачей.

ЦЕЛЬ работы — разработка алгоритмов диагностики патологий сетчатки по ОКТ-снимкам при помощи методов машинного обучения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании использовался датасет (20 000 глаз), находящийся в открытом доступе в сети Интернет [15] и включающий в себя ОКТ-снимки здоровой сетчатки (5000 глаз)

и сетчатки с тремя разными патологиями (15 000 глаз). Примеры ОКТ-снимков без патологии и с патологиями сетчатки (неоваскуляризация хориоидеи, макулярный отек, множественные друзы) представлены на рисунках 1–4.

График распределения интенсивности пикселей одного из ОКТ-снимков представлен на рисунке 5. В ходе препроцессинга все снимки преобразованы к единому разрешению 150 на 150 пикселей. Для демонстрации эффективности

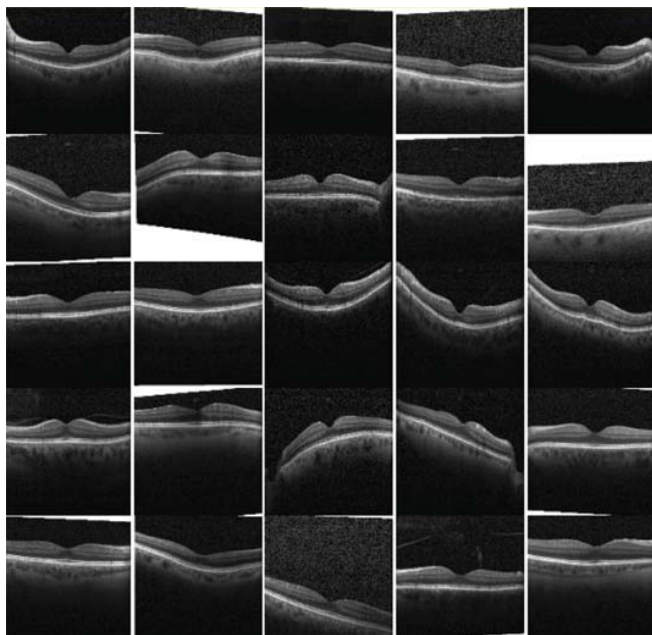


Рис. 1. Примеры ОКТ-снимков без патологии сетчатки (НОРМА)
Fig. 1. Examples of OCT images without retinal pathology (NORMAL)

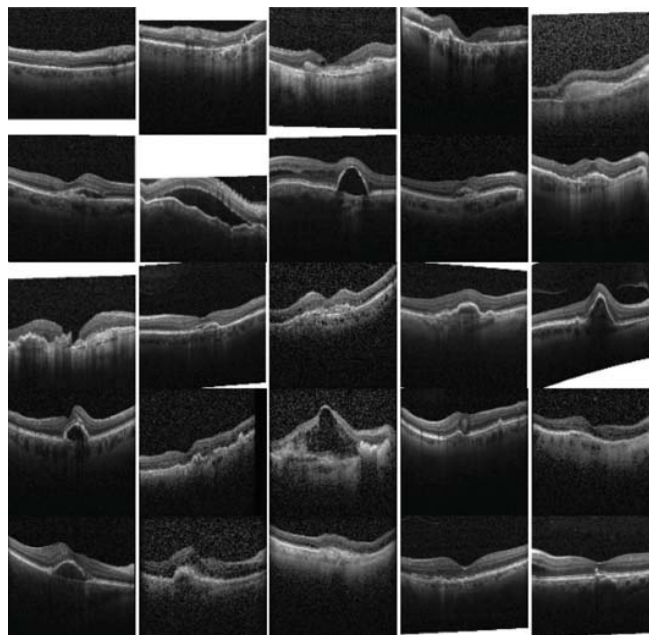


Рис. 2. Примеры ОКТ-снимков с хориоидальной неоваскуляризацией (ХНВ)
Fig. 2. Examples of OCT images with choroid neovascularization (CNV)

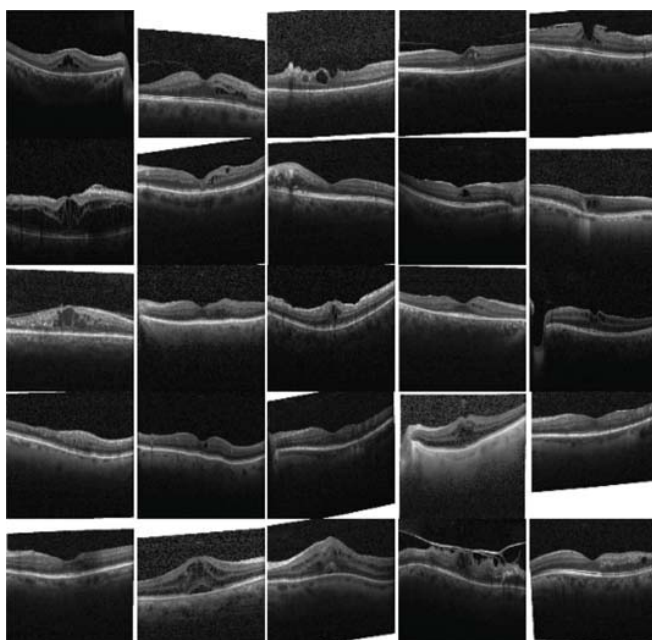


Рис. 3. Примеры ОКТ-снимков с диабетическим макулярным отеком (ДМО)
Fig. 3. Examples of OCT images with diabetic macular edema (DME)

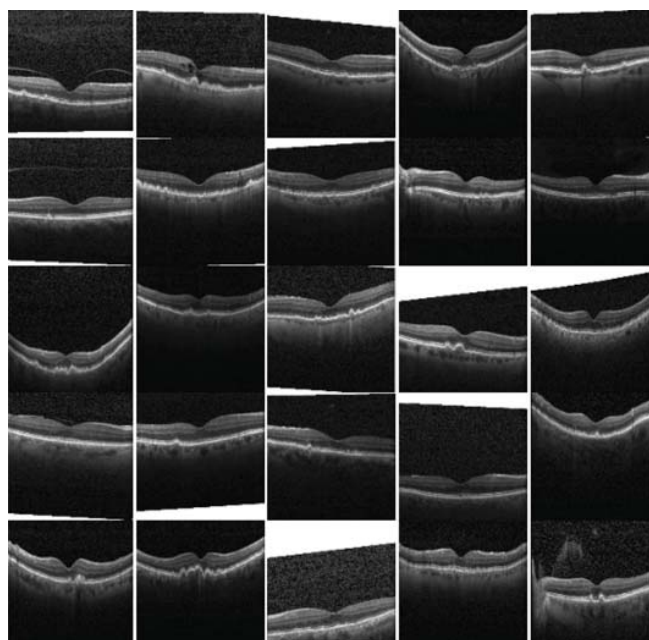


Рис. 4. Примеры ОКТ-снимков с множественными друзами (ДРУЗЫ)
Fig. 4. Examples of OCT images with multiple drusen (DRUSEN)

применения методов ИИ, особенно в условиях, когда доступ к наборам размеченных высококачественных медицинских изображений затруднен, мы ограничились частью датасета объемом 1000 снимков ОКТ, которая была разделена на две выборки: для обучения нейронной сети (200 снимков здоровой сетчатки и 600 снимков сетчатки с патологиями) и для тестирования качества модели (50 снимков здоровой сетчатки и 150 снимков сетчатки с патологиями).

Перед началом обучения модели нейронной сети датасет был сбалансирован с использованием метода SMOTE (метод синтетической передискретизации меньшинства, алгоритм предварительной обработки данных, используемый для устранения дисбаланса классов в наборе данных). График балансировки датасета представлен на рисунке 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Модель нейронной сети с дообучением на отдельных слоях показана на рисунке 7. На первом этапе обучения использовались предобученные модели VGG16 [16] с оптимизатором Adam. На завершающем этапе отдельные слои модели дообучались для повышения показателей чувствительности и специфичности. В ходе первой итерации обучения принадлежность к классу задавалась случайным образом, а далее проверялось его соответствие истинному значению, корректировались весовые коэффициенты в случае несовпадения и процесс повторялся. Таким образом, обучение нейронной сети превратилось в автоматический итерационный процесс поиска весовых коэффициентов на каждом уровне преобразования входного массива данных, в результате которого удалось спрогнозировать принадлежность изображения к тому или иному классу (классам, характеризующим наличие признаков заболевания или их отсутствие) [17].

В ходе обучения модели были достигнуты значения метрик чувствительности и специфичности 97 и 98% соответственно, что продемонстрировало высокую эффективность применения трансферного глубокого обучения даже на небольших наборах медицинских данных. Примеры графиков изменения специфичности и ошибки для учебного и тестового набора изображений в процессе обучения модели нейронной сети показаны на рисунке 8.

Анализ данных графиков позволяет сделать вывод о высоком потенциале методов машинного обучения для распознавания патологий сетчатки. Подтверждением высокой эффективности обученной модели нейронной сети явля-

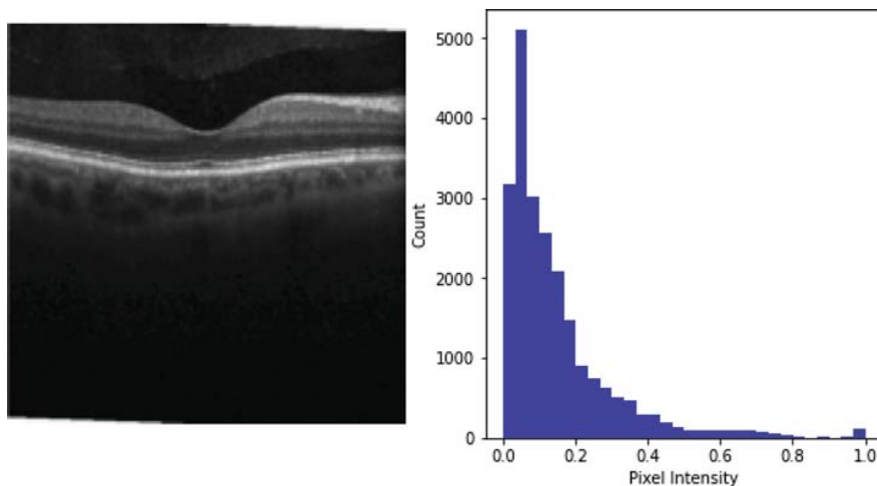


Рис. 5. График распределения интенсивности пикселей ОКТ-снимка

Fig. 5. Graph of the intensity distribution of pixels of an OCT image

{0: 'Normal', 1: 'CNV', 2: 'DME', 3: 'DRUSEN'}

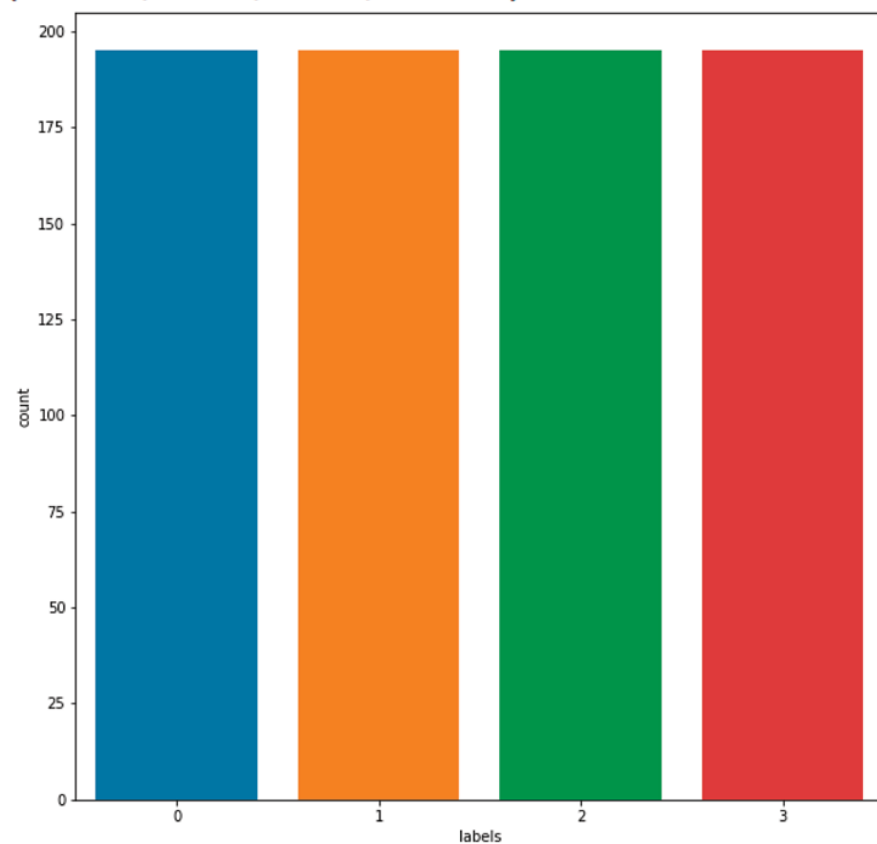


Рис. 6. Балансировка датасета

Fig. 6. Balancing a dataset

ется и матрица ошибок, демонстрирующая распределение прогнозируемых и фактических значений предсказаний по четырем классам классификации. Матрица ошибок классификации представлена на рисунке 9, по ее значениям можно сделать вывод об успешности обучения модели нейронной сети. Матрица содержит значения истинно положительных, истинно отрицательных, ложно положительных и ложно от-

рицательных предсказаний, элементы по диагонали слева направо сверху вниз являются значениями правильно предсказанных значений, а элементы вне этой диагонали характеризуют незначительные ошибки предсказаний.

Еще одним способом оценки результатов исследования является метод AUC-ROC (AUC — площадь под кривой, ROC — рабочая характеристика приемника) [16], согласно которому эффективность обучения модели проверяется анализом площади под кривой ROC (рис. 10), являющейся метрикой способности модели различать классы (типы патологий). На рисунке 10 представлен график кривой ROC, анализ площади под которой позволяет сделать вывод о высокой эффективности модели нейронной сети, обученной для распознавания трех патологий сетчатки. Кривая ROC представляет собой зависимость чувствительности модели (доли правильно идентифицированных положительных результатов диагностики) от ее специфичности (доли правильно идентифицированных отрицательных результатов диагностики), а значение площади под кривой стремится к единице, что еще раз подтверждает высокую эффективность результатов проведенного исследования.

Трансферное обучение, основанное на дообучении на отдельных слоях предобученной модели нейронной сети, позволило достичь высоких значений не только чувствительности, но и специфичности модели как способности не определять патологию при ее отсутствии.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования продемонстрирована возможность трансферного обучения для построения высокоэффективной системы распознавания признаков патологий сетчатки по снимкам ОКТ. Полученные значения чувствительности и специфичности модели нейронной сети при распознавании трех патологий сетчатки составили 97 и 98% соответственно. Настоящее исследование продемонстрировало высокий потенциал трансферного обучения для распознавания нескольких патологий сетчатки и заложило фундамент для разрабатываемой в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца автоматизированной системы принятия врачебных решений.

Исследования в области использования машинного обучения для диагностики патологий сетчатки уже проводились за рубежом и в России [8–12]. Используемые в них подходы направлены на диагностику отдельных патологий.

Model: "model"

Layer (type)	Output Shape	Param #	Connected to
input_2 (InputLayer)	[(None, 150, 150, 3)]	0	[]
conv2d (Conv2D)	(None, 74, 74, 32)	864	['input_2[0][0]']
batch_normalization (BatchNormalization)	(None, 74, 74, 32)	96	['conv2d[0][0]']
activation (Activation)	(None, 74, 74, 32)	0	['batch_normalization[0][0]']
conv2d_1 (Conv2D)	(None, 72, 72, 32)	9216	['activation[0][0]']
batch_normalization_1 (BatchNormalization)	(None, 72, 72, 32)	96	['conv2d_1[0][0]']
activation_1 (Activation)	(None, 72, 72, 32)	0	['batch_normalization_1[0][0]']
conv2d_2 (Conv2D)	(None, 72, 72, 64)	18432	['activation_1[0][0]']
batch_normalization_2 (BatchNormalization)	(None, 72, 72, 64)	192	['conv2d_2[0][0]']
activation_2 (Activation)	(None, 72, 72, 64)	0	['batch_normalization_2[0][0]']
max_pooling2d (MaxPooling2D)	(None, 35, 35, 64)	0	['activation_2[0][0]']
conv2d_3 (Conv2D)	(None, 35, 35, 80)	5120	['max_pooling2d[0][0]']
batch_normalization_3 (BatchNormalization)	(None, 35, 35, 80)	240	['conv2d_3[0][0]']
activation_3 (Activation)	(None, 35, 35, 80)	0	['batch_normalization_3[0][0]']
conv2d_4 (Conv2D)	(None, 33, 33, 192)	138240	['activation_3[0][0]']
...			
activation_87 (Activation)	(None, 3, 3, 384)	0	['batch_normalization_87[0][0]']
activation_88 (Activation)	(None, 3, 3, 384)	0	['batch_normalization_88[0][0]']
activation_91 (Activation)	(None, 3, 3, 384)	0	['batch_normalization_91[0][0]']
activation_92 (Activation)	(None, 3, 3, 384)	0	['batch_normalization_92[0][0]']
batch_normalization_93 (BatchNormalization)	(None, 3, 3, 192)	576	['conv2d_93[0][0]']
activation_85 (Activation)	(None, 3, 3, 320)	0	['batch_normalization_85[0][0]']
mixed9_1 (Concatenate)	(None, 3, 3, 768)	0	['activation_87[0][0]', 'activation_88[0][0]']
concatenate_1 (Concatenate)	(None, 3, 3, 768)	0	['activation_91[0][0]', 'activation_92[0][0]']
activation_93 (Activation)	(None, 3, 3, 192)	0	['batch_normalization_93[0][0]']
mixed10 (Concatenate)	(None, 3, 3, 2048)	0	['activation_85[0][0]', 'mixed9_1[0][0]', 'concatenate_1[0][0]', 'activation_93[0][0]']
flatten (Flatten)	(None, 18432)	0	['mixed10[0][0]']
dropout (Dropout)	(None, 18432)	0	['flatten[0][0]']
dense (Dense)	(None, 4)	73732	['dropout[0][0]']
Total params: 21,876,516			
Trainable params: 73,732			
Non-trainable params: 21,802,784			

Рис. 7. Модель нейронной сети VGG16 с дообучением на отдельных слоях
Fig. 7. VGG 16 neural network model with additional training on separate layers

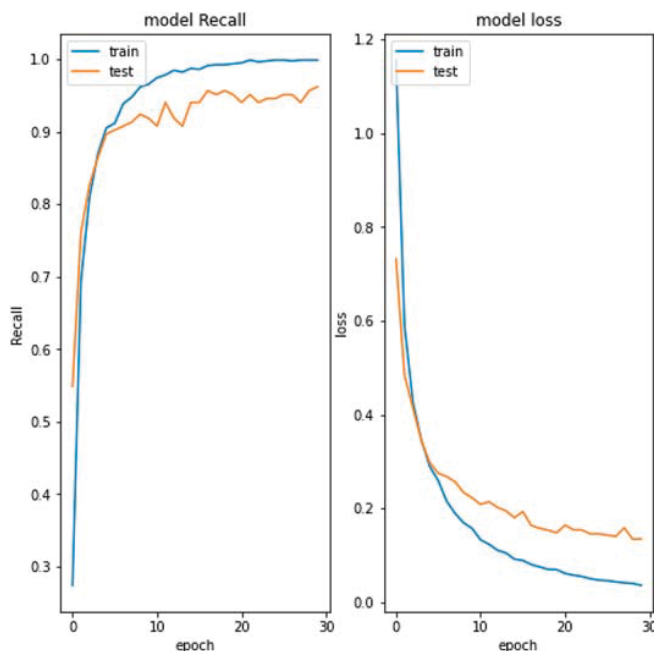


Рис. 8. Графики изменения метрики и потерь в зависимости от количества эпох обучения

Fig. 8. Graphs of changes in metrics and losses depending on the number of training epochs

ного переобучения нейронной сети VGG16, позволяющего повысить скорость, мобильность диагностики и сократить нагрузку на бюджет в будущем в рамках разрабатываемой в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца автоматизированной системы принятия врачебных решений. Достоверность оценок чувствительности и специфичности настоящего исследования не вызывает сомнений, так как проверена в ручном режиме опытными офтальмологами НМИЦ ГБ им. Гельмгольца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование продемонстрировало высокий потенциал методов машинного обучения, способных с высокой чувствительностью отслеживать миллионы признаков заболевания за считанные секунды. Использование ИИ при анализе сканов ОКТ имеет очевидные перспективы широкого внедрения в клиническую практику Российской Федерации. Высокоэффективная система распознавания признаков патологий сетчатки по снимкам ОКТ может использоваться в качестве скрининга пациентов на доврачебном этапе оказания медицинской помощи, в ходе профилактических осмотров или диспансеризации определенных групп населения, в том числе пациентов с сахарным диабетом. Внедрение макулярной ОКТ с обработкой данных методом ИИ в качестве теста перед операцией по удалению катаракты позволит выявить патологию на ранней стадии, спрогнозировать результат хирургии и разработать дальнейшую тактику ведения пациента.

При условии использования ИИ для обработки снимков процесс сканирования сетчатки может быть выполнен техническим или средним медицинским персоналом, врачом общей практики. Выявление каких-либо изменений позволит вовремя направить пациента к офтальмологу для получения квалифицированной помощи. Данная технология в перспективе может снизить нагрузку на бюджет за счет частичной замены высококвалифицированных кадров ИИ. Прототип web-сервиса для диагностики патологии сетчатки

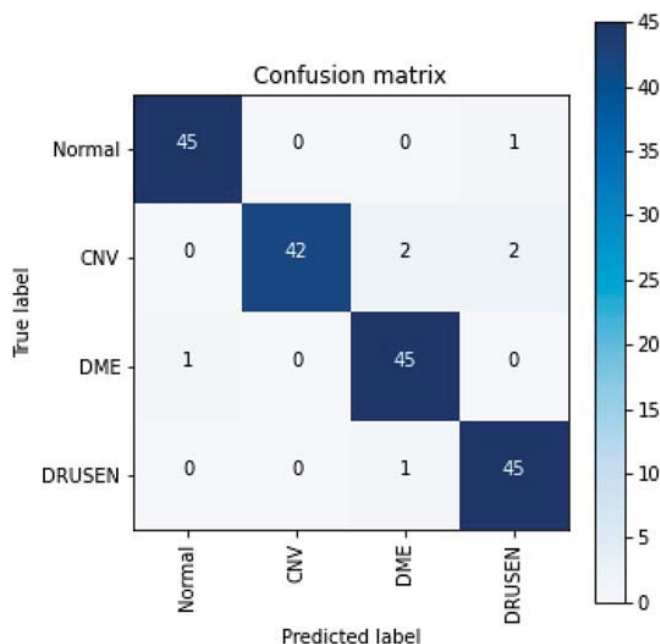


Рис. 9. Матрица ошибок классификации

Fig. 9. Confusion Matrix

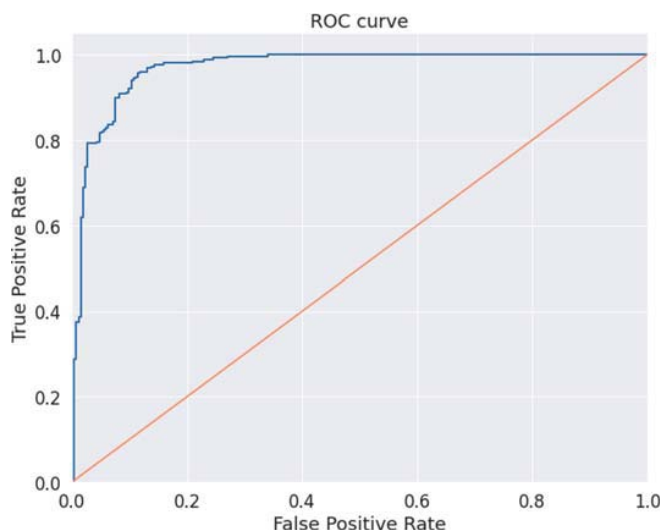


Рис. 10. График кривой ROC

Fig. 10. ROC curve graph

по данным ОКТ на основе нейронной сети VGG16 в дальнейшем станет основой автоматизированной системы принятия врачебных решений, информативным инструментом скрининга и мониторинга патологии сетчатки.

Перспективным представляется расширение возможностей технологии в направлении программного анализа снимков ОКТ центральной зоны глазного дна для верификации типа патологической жидкости (интра-, субретинальная либо жидкость под пигментным эпителием), состояния слоев нейроэпителия (наличие дезорганизации линии эллипсоидов, наружной пограничной мембраны, симптома DRIL), наличия рубцовых или атрофических изменений, отложения гиперрефлективных фокусов и т.д. Данная функция может

быть информативным инструментом диагностики и мониторинга заболеваний глазного дна, прогноза зрительных функций, выбора тактики ведения больного.

Литература/References

1. Monroy GL, Won J, Spillman DR, Dsouza R, Boppart SA. Clinical translation of handheld optical coherence tomography: practical considerations and recent advancements. *J Biomed Opt.* 2017; 22 (12): 1–30. doi: 10.1117/1.JBO.22.12.121715
2. Das R, Spence G, Hogg RE, Stevenson M, Chakravarthy U. Disorganization of inner retina and outer retinal morphology in diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol.* 2018; 136 (2): 202–8. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.6256
3. Schneider EW, Fowler SC. Optical coherence tomography angiography in the management of age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018; 29 (3): 217–25. doi: 10.1097/ICU.0000000000000469
4. Herranz-Cabarcos A, Vega-López Z, Salas-Fandos O, et al. Macular optical coherence tomography for screening of pathology prior to cataract surgery: An approach based on tele-evaluation. *Eur J Ophthalmol.* 2022; 32 (6): 3433–7. doi: 10.1177/11206721221080818
5. Макулярная дегенерация возрастная. Клинические рекомендации. Доступно на: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/114_2 (дата обращения 10 февр. 2023). [Age-related macular degeneration. Clinical recommendations. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/114_2. (Accessed 10. Feb. 2023).
6. Vira J, Marchese A, Singh RB, Agarwal A. Swept-source optical coherence tomography imaging of the retinohoroid and beyond. *Expert Rev Med Devices.* 2020; 17 (5): 413–26. doi: 10.1080/17434440.2020.1755256
7. Fujimoto J, Swanson E. The development, commercialization, and impact of optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016; 57 (9): OCT1–OCT13. doi: 10.1167/iops.16-19963
8. Hu J, Chen Y, Yi Z. Automated segmentation of macular edema in OCT using deep neural networks. *Med. Image Anal.* 2019; 55: 216–27. doi: 10.1016/j.media.2019.05.002
9. Lu D, Heisler M, Sieun Lee S, et al. Deep-learning based multiclass retinal fluid segmentation and detection in optical coherence tomography images using a fully convolutional neural network. *Med Image Anal.* 2019; 54: 100–10. doi: 10.1016/j.media.2019.02.011
10. Soomro TA, Afifi A, Zheng L, Soomro S, et al. Deep learning models for retinal blood vessels segmentation: a review. *IEEE Access.* 2019; 7: 71696–717. doi: 10.1109/ACCESS.2019.2920616
11. Feng Z, Yang J, Yao L, et al. Deep retinal image segmentation: a FCN-based architecture with short and long skip connections for retinal image segmentation. *ICONIP.* Springer; 2017: 713–22. Available at: https://www.researchgate.net/publication/320580185_Deep_Retinal_Image_Segmentation_A_FCN-Based_Architecture_with_Short_and_Long_Skip_Connections_for_Retinal_Image_Segmentation (Accessed 03.Nov. 2022).
12. Asgar R, Waldstein S, Schlanitz F, et al. U-Net with spatial pyramid pooling for drusen segmentation in optical coherence tomography. *OMIA:* Springer; 2019: 77–85 Available at: <https://arxiv.org/pdf/1912.05404v1.pdf> (Accessed 06. Jul. 2022).
13. Нероев В.В., Брагин А.А., Зайцева О.В. Разработка прототипа сервиса для диагностики диабетической ретинопатии по снимкам глазного дна с использованием методов искусственного интеллекта. *Национальное здравоохранение.* 2021; 2 (2): 64–72. [Neroev V.V., Bragin A.A., Zaytseva O.V. Development of a prototype service for the diagnosis of diabetic retinopathy based on fundus photos using artificial intelligence methods. *National Health Care (Russia).* 2021; 2 (2): 64–72 (In Russ.).] doi: 10.47093/2713-069X.2021.2.2.64-72
14. Esfahani EN, Daneshmand PG, Rabbani H, Plonka G. Automatic classification of macular diseases from OCT images using CNN guided with edge convolutional layer. *Annu Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2022; 2022: 3858–61. doi: 10.1109/EMBC48229.2022.9871322
15. Kermany DS, Goldbaum M, Cai W, et al. Identifying medical diagnoses and treatable diseases by image-based deep learning. *Cell.* 2018; 172 (5): 1122–31. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.02.010>. Available at: [http://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(18\)30154-5](http://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(18)30154-5) (Accessed 20.01.2023).
16. Джулли А., Пал С. Библиотека Keras — инструмент глубокого обучения. Москва: ДМК Пресс; 2017. [Julli A., Pal S. Deep learning with Keras. Moscow: DMK Press; 2017 (In Russ.).]
17. Nielsen MA. Neural networks and deep learning. *Determination Press.* 2018. Available at: <https://static.latexstudio.net/article/2018/0912/neuralnetworksanddeeplearning.pdf> (Accessed 03. Jan.2023).

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — формулировка идеи, цели и задач исследования, окончательное редактирование и утверждение рукописи для публикации; А.А. Брагин — статистическая обработка, разработка и анализ инструментов распознавания патологий сетчатки, написание статьи; О.В. Зайцева — сбор и систематизация данных для научной работы, лабораторная проверка датасета на достоверность и его разметка, написание и редактирование статьи.

Authors' contribution: V.V. Neroev — formulation of the idea, goals and objectives of the research, final editing and approval of the article for publication; A.A. Bragin — statistical processing, service prototype development, writing of the article; O.V. Zaytseva — data collection and systematization of scientific work, laboratory validation of the dataset and its markup, writing and editing of the article.

Поступила: 07.02.2023. Переработана: 13.02.2023. Принята к печати: 14.02.2023

Originally received: 07.02.2023. Final revision: 13.02.2023. Accepted: 14.02.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Владимир Владимирович Нероев — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор¹, заведующий кафедрой глазных болезней², ORCID 0000-0002-8480-0894

Алексей Александрович Брагин — канд. техн. наук, начальник отдела информационных технологий¹, ORCID 0000-0002-5331-632X

Ольга Владимировна Зайцева — канд. мед. наук, заместитель директора по организационно-методической работе¹, доцент кафедры глазных болезней², ORCID 0000-0003-4530-553X

Для контактов: Алексей Александрович Брагин,
bragin_aa@igb.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 of Medicine and Dentistry, 20/1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Vladimir V. Neroev — Dr. of Med. Sci., professor, academicien of the russian academy of science, director¹, head of chair of eye diseases², ORCID 0000-0002-8480-0894

Aleksey A. Bragin — Cand. of Tech. Sci., head of the information technology department¹, ORCID 0000-0002-5331-632X

Olga V. Zaytseva — Cand. of Med. Sci., deputy director¹, associate professor of chair of eye diseases², ORCID 0000-0003-4530-553X

For contacts: Aleksey A. Bragin,
bragin_aa@igb.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-54-59>



Инфекционный статус больных с оптическим невритом воспалительной и демиелинизирующей этиологии

В.В. Нероев^{1, 2}, Е.К. Елисеева¹ ✉, Г.И. Кричевская¹, Г.А. Давыдова¹, М.Н. Захарова³

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

³ ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России, Волоколамское шоссе, д. 80, Москва, 125367, Россия

Цель работы — изучить распространенность различных хронических инфекций, частоту их реактивации и характерные ассоциации микроорганизмов у больных с оптическим невритом (ОН) различной этиологии. **Материал и методы.** У 13 пациентов с ОН воспалительной этиологии и 12 пациентов с ОН при рассеянном склерозе с помощью иммуноферментного анализа исследовалась сыворотка крови на широкий спектр инфекционных возбудителей. **Результаты.** У всех пациентов выявлено микст-инфицирование различными микроорганизмами, у 64 % наблюдалась ассоциация 4 и более возбудителей. Пациенты обеих групп инфицированы вирусом Эпштейна — Барр (100 %), цитомегаловирусом (92 %) и вирусами простого герпеса (92 %) 1-го и/или 2-го типа с серологическими признаками их реактивации. Сочетание герпес-вирусной реактивации, токсоплазменного и урогенитального инфицирования чаще определялось у больных с демиелинизирующим ОН. У пациентов с рассеянным склерозом документирована взаимосвязь: чем выше степень инфицированности (комбинацией из пяти или более возбудителей), тем ниже острота зрения в дебюте заболевания ($p < 0,05$) и тем неблагоприятнее визуальный прогноз. **Заключение.** Смешанное инфицирование может играть важную роль в патогенезе ОН, в том числе и демиелинизирующей природы, в качестве триггерного илиотягощающего фактора.

Ключевые слова: оптический неврит; рассеянный склероз; иммуноферментный анализ; офтальмотропные хронические инфекции

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Елисеева Е.К., Кричевская Г.И., Давыдова Г.А., Захарова М.Н. Инфекционный статус больных с оптическим невритом воспалительной и демиелинизирующей этиологии. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 54—9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-54-59>

The infectious status of patients with optic neuritis of inflammatory and demyelinating etiologies

Vladimir V. Neroev^{1, 2}, Elena K. Eliseeva¹ ✉, Galina I. Krichevskaya¹, Galina A. Davydova¹, Maria N. Zakharova³

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 Research Center of Neurology, 80, Volokolamskoye Hgwy, 125367, Moscow, Russia
eliseevaek@ya.ru

Purpose: to study the prevalence of various chronic infections, the frequency of their reactivation and characteristic associations of microorganisms in patients with optic neuritis of various etiologies. **Material and methods.** 13 patients with optic neuritis (ON) and 12 patients with ON and multiple sclerosis were tested for a broad range of infectious agents in their blood serum. **Results.** All patients were shown to have

mixed infections; 64 % of them had an association of 4 or more infectious agents. The patients of both groups were infected with Epstein-Barr virus (100 %), Cytomegalovirus (92 %) and Herpes simplex viruses (92 %) types 1 and/or 2 with serological signs of their reactivation. The combination of Herpes virus reactivation, Toxoplasma and urogenital infection was more often detected in patients with demyelinating ON. In patients with multiple sclerosis, a mutual correlation was detected: the higher the degree of infection (combination of 5 or more pathogens), the lower the visual acuity at the onset of the disease ($p < 0.05$) and the less favourable the vision prognosis. Conclusion. Possibly, mixed infection may play an important role in the pathogenesis of ON, including that of demyelinating etiology, as a trigger or an aggravating factor.

Keywords: optic neuritis; multiple sclerosis; ELIA; ophthalmotropic chronic infections

Conflict of interests: there is 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., Eliseeva E.K., Krichevskaya G.I., Davydova G.A., Zakharova M.N. The infectious status of patients with optic neuritis of inflammatory and demyelinating etiologies. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 54–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-54-59>

Среди патологий зрительного нерва оптический неврит (ОН) встречается в 30–40 % случаев [1, 2]. Наиболее частыми причинами ОН являются бактериальные и вирусные инфекции, демиелинизирующие, аутоиммунные и другие системные заболевания. Согласно данным литературы, в 17–60 % случаев этиологию ОН выявить не удается [3, 4]. У молодых пациентов в большинстве случаев ОН является клинически изолированным синдромом рассеянного склероза (РС) [1, 5].

Возможная роль инфекций в развитии РС широко обсуждается в отечественной и зарубежной литературе. Результаты лабораторных и клинических исследований подтверждают связь между инфекциями и дебютом и/или обострением демиелинизирующего заболевания [6, 7]. Экспериментально доказана способность ряда вирусов запускать процесс демиелинизации. Описаны энцефалиты и энцефаломиелиты вирусной этиологии, встречающиеся чаще в детском и подростковом возрасте, которые по клинической картине схожи с дебютом РС [8]. После проведения этиотропного лечения пациенты преимущественно выздоравливают, однако хронизация воспалительного процесса ассоциирована с высоким риском развития в дальнейшем демиелинизирующего заболевания.

У больных с РС в сыворотке крови с гораздо большей частотой и в более высоких титрах обнаруживаются антитела к ряду вирусов. Наиболее веские доказательства получены в отношении вируса простого герпеса (ВПГ) и вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) [4, 9–12].

По данным ВОЗ, на 2017 г. из 6 млрд населения Земли 3 млрд 700 млн человек инфицированы ВПГ. Доказано, что у 85–90 % больных РС в сыворотке крови определялись IgG-антитела к ВПГ 1-го типа и у 70–90 % больных был обнаружен вирус герпеса человека 6-го типа [13–15]. E. Leibovitch и S. Jacobson выявили с помощью иммуноцитохимического окрашивания вирусные антигены ВПГ 1-го типа в демиелинизированных очагах: в нейронах, олигодендрокитах, лимфатических клетках и микроглии [16]. Вирус герпеса 6-го типа был обнаружен в Т- и В-клетках, клетках глии и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) [17]. S. Simpson и соавт. документировали у 145 пациентов с РС взаимосвязь между наличием в сыворотке крови антител к вирусу герпеса человека 6-го типа и риском обострения основного заболевания [18]. Позднее A. Pormohammad и соавт. у когорты больных РС также отметили высокую взаимосвязь инфицирования ВПГ 6-го типа с большой вероятностью развития РС [19].

A. Hassani и соавт., проведя исследование с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) 1055 постморталь-

ных образцов тканей головного мозга при РС на наличие ВЭБ, доказали присутствие ДНК ВЭБ в В-клетках, а также астроцитах и микроглии в 90 % случаев [20]. E. Waubant и соавт. выяснили, что наличие антител к ядерному антигену-1 ВЭБ связано с повышенным риском развития РС. Риск заболевания РС возрастает в 2–3 раза у пациентов, перенесших ВЭБ в подростковом и молодом возрасте [21]. Исследование сыворотки крови и ЦСЖ у пациентов с РС показало повышение ядерного антигена EBNA 1 и 2, ассоциированного с латентным течением инфекционного процесса [22]. В последнее время появился ряд работ, посвященных молекулярной мимикрии. Так, Y. Lomakin и соавт. доказали триггерную роль ВЭБ, выявив *in vitro* кросс-реактивные антитела между связывающим белком ВЭБ и основным белком миелина (ОБМ) [23].

М.С. Грись и соавт. при лабораторном исследовании сыворотки крови на противоинфекционные антитела у 122 пациентов с РС показали, что во время обострения основного заболевания уровень IgM антител к ВЭБ выше, чем в ремиссию. Авторы выявили корреляционную связь между повышением антител к VCA IgM ВЭБ и появлением новых очагов на МРТ [24]. Изучались также антитела к небелковым компонентам нервной ткани — липидам и гликанам [25]. Установлено, что выявление олигоклональных полос, состоящих из липид-специфичных антител (IgM), в ЦСЖ у пациентов с РС связано с более тяжелым течением заболевания и быстрым прогрессированием аксональной дегенерации, а также с выраженной атрофией головного мозга по данным МРТ. Среди возможных механизмов образования антител описана молекулярная мимикрия к вирусам, в частности к ВЭБ.

Широко известно, что в нейронах и глиальных клетках обнаружены рецепторы витамина D, и наибольшая их концентрация наблюдается в гиппокампе, гипоталамусе, таламусе, базальных ядрах и черной субстанции. Доказано, что ядерный антиген-2 ВЭБ может связываться с рецепторами к витамину D, вызывая его дефицит и снижая тем самым его нейропротективный эффект [26].

Помимо этого, ВЭБ способен индуцировать эндогенные ретровирусы (HERV-вирусы), принимающие участие в развитии и/или обострении РС [27, 28]. Доказано, что люди, не инфицированные ВЭБ, имеют низкий риск развития РС [29].

Несмотря на большое количество проведенных эпидемиологических, морфологических, экспериментальных и клинических исследований, результаты которых указывают на связь между инфекциями и демиелинизирующей патологией, в этой проблеме остается ряд нерешенных вопросов.

Неясно, какую роль играют экстраокулярные инфекции в патогенезе оптических невритов на фоне РС.

ЦЕЛЬ работы — изучить распространенность различных хронических инфекций, частоту их реактивации и характерные ассоциации микроорганизмов у больных с ОН различной этиологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 25 человек (4 мужчин, 21 женщина) в возрасте от 22 до 58 лет (средний возраст 39 ± 11 лет) с дебютом ОН. Исходя из этиологии заболевания, все пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — 12 больных с ОН на фоне РС (2 мужчин и 10 женщин, средний возраст $35,0 \pm 7,4$ года), 2-я группа — 13 больных с ОН воспалительной этиологии (2 мужчин и 11 женщин, средний возраст 42 ± 12 лет).

Всем пациентам проведено стандартное офтальмологическое обследование, дополненное оптической когерентной томографией, фоторегистрацией глазного дна, электрофизиологическими исследованиями.

Для оценки инфекционного статуса больных до начала лечения определяли серологические маркеры хронической и активной инфекции — специфические антитела, относящиеся к разным классам иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA). Сыворотку крови исследовали методом иммуноферментного анализа (ИФА) на автоматическом ИФА-анализаторе «Лазурит» (США) с коммерческими диагностическими тест-системами «Вектор-Бест» (Кольцово). Определяли IgG антитела к герпес-вирусам: ВПГ 1-го типа, ВПГ 2-го типа, цитомегаловирусу (ЦМВ), ВЭБ, токсоплазме гондии (*Toxoplasma gondii*), токсокаре канис (*Toxocara canis*), а также IgG и IgA антитела к хламидии трахоматис (*Chlamydia trachomatis*), хламидофиле пневмония (*Chlamydophila pneumoniae*), микоплазме гоминис (*Mycoplasma hominis*), уреоплазме уреалитикум (*Ureaplasma urealyticum*). По характеру серологического ответа устанавливали наличие и фазу инфекции (первичная, хроническая, рецидив хронической). Маркерами реактивации ВПГ 1-го и/или 2-го типа были IgG антитела к предранним антигенам ВПГ 1-го и/или 2-го типа, ЦМВ и раннему антигену ВЭБ.

Интерпретация результатов серологических исследований на ВЭБ проводилась согласно рекомендациям производителя тест-систем. IgA-антитела рассматривали в качестве маркеров активной или вялотекущей инфекции, вызванной хламидией трахоматис (*Chlamydia trachomatis*), хламидофиле пневмония (*Chlamydophila pneumoniae*), уреоплазмой уреалитикум (*Ureaplasma urealyticum*), микоплазмой гоминис (*Mycoplasma hominis*).

Статистический анализ проводился с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и пакетов прикладных программ Statistica-10.0 и MATLAB2014. Статистически значимые различия между выборками и значениями нормы определяли по критерию Стьюдента. Достоверным считали отличие при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных серологического исследования показал, что все обследованные нами больные инфицированы возбудителями хронических инфекций. Подавляющее число пациентов были инфицированы ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 1-го и 2-го типа. Об этом свидетельствует наличие IgG-антител к поздним антигенам этих вирусов. Полученные показатели соответствуют распространенности вирусов в популяции [19].

При обследовании пациентов 1-й группы (с ОН на фоне РС, 12 больных) у 11 (92 %) из них выявлена хроническая

инфицированность ВПГ 1-го и 2-го типа. У 8 человек обнаружены IgG-антитела к ранним антигенам, указывающие на реактивацию ВПГ. По данным литературы, распространенность в популяции ВПГ 1-го и 2-го типа существенно не отличается [12]. Нами отмечена более частая реактивация ВПГ 1-го типа, чем ВПГ 2-го типа, что согласуется с результатами, полученными при обследовании пациентов с другими офтальмологическими заболеваниями [30–32]. Маркеры активной ВПГ-инфекции (IgM-антитела) не обнаружены.

Хроническая инфицированность ЦМВ у пациентов 1-й группы составила 92 %, IgM-антитела к ЦМВ выявлены у одного больного, и у 2 больных обнаружены IgG-антитела к предранним антигенам ЦМВ.

Все пациенты с ОН на фоне РС инфицированы ВЭБ, при этом у 3 больных определялись антитела к ранним антигенам (EA IgG-антитела), маркеры активной ВЭБ инфекции (VCA IgM-антитела) не обнаружены. Полученные нами результаты в отношении верификации в сыворотке крови больных с демиелинизирующим ОН вирусов группы герпеса, в особенности ВЭБ, согласуются с данными литературы о существенной роли этих инфекционных агентов в патогенезе РС [2, 6, 11, 20].

Хроническая инфицированность другими возбудителями определялась реже: токсоплазма гондии выявлена у 7 (58 %) больных, хламидия трахоматис — у 2 (17 %) больных, уреоплазма уреалитикум — у 2 (17 %) больных, микоплазма гоминис — у 3 (25 %) пациентов. Обнаружены серологические признаки реактивации микоплазмы у 2 пациентов, маркеры активности других возбудителей не обнаружены.

Выявлена смешанная хроническая инфицированность в различных сочетаниях: у одного больного определялась комбинация из 7 возбудителей (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, хламидия трахоматис, хламидофила пневмония, уреоплазма уреалитикум, микоплазма гоминис), еще у одного пациента обнаружено сочетание 6 возбудителей (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, хламидия трахоматис, хламидофила пневмония, микоплазма гоминис), также у одного больного выявлено 5 возбудителей (ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, токсоплазма гондии, микоплазма гоминис). Комбинация из 4 возбудителей диагностирована у 7 пациентов, у одного больного — из 3 возбудителей и еще у одного больного — из 2. Чаще всего наблюдалось сочетание ВПГ 1-го и 2-го типа, ВЭБ и ЦМВ и токсоплазмы гоминис. Моноинфицирование и отсутствие инфицирования у обследованных больных не выявлено.

Сопоставление результатов лабораторного и офтальмологического обследования показало, что по мере снижения остроты зрения нарастала частота обнаружения IgG-антител к офтальмотропным инфекциям, свидетельствующих о хронической инфицированности. Так, у трех пациентов с наиболее низкой остротой зрения (отсутствие светоощущения) выявлено инфицирование комбинацией из 5, 6 и 7 возбудителей ($p < 0,05$). У двух из них определялись маркеры активной ЦМВ-инфекции и микоплазмы гоминис. После проведенного лечения зрение трех пациентов восстановилось частично и составило несколько сотых.

Согласно результатам зарубежных и отечественных исследований, значимой связи между РС и токсоплазмой гондии нет [33, 34], в то время как при различных глазных заболеваниях (uveитах, нейроретинитах, папиллитах и ретробульбарных невритах) хроническое инфицирование токсоплазмой гондии встречается часто [30–32, 35]. Исходя из этого можно предположить, что у пациентов 1-й группы, помимо вирусов группы герпеса, триггерную роль в развитии ОН может играть токсоплазма гондии, что требует подтверждения на большей когорте больных с ОН при РС.

Результаты серологических исследований у пациентов 2-й группы (с ОН воспалительной этиологии, 13 больных) показали хроническую инфицированность ВПГ 1-го и 2-го типа (11 больных, 85 %). У 7 больных обнаружены IgG к преданным антигенам, указывающие на реактивацию ВПГ 1-го типа (у 6 человек) и 2-го типа (у одного человека). В группе пациентов с ОН воспалительной этиологии так же, как и у больных с демиелинизирующим ОН, отмечена более частая реактивация ВПГ 1-го типа, чем ВПГ 2-го типа. Маркеры активной ВПГ-инфекции (как и у пациентов 1-й группы) не обнаружены.

Хроническая инфицированность ЦМВ составила 92 %, IgM-антитела к ЦМВ определялись у 2 больных, и еще у 3 пациентов выявлены IgG-антитела к преданным антигенам ЦМВ. Следует отметить, что у пациентов обеих групп IgM-антитела к ЦМВ определялись несколько реже, чем к преданным антигенам ЦМВ.

ВЭБ инфицированы 11 пациентов 2-й группы, при этом у 3 больных обнаружены EA IgG-антитела к преданным антигенам ЦМВ, и у одного пациента определялись VCA IgM-антитела, являющиеся маркерами активной ВЭБ-инфекции.

Гораздо реже определялась хроническая инфицированность другими офтальмотропными инфекциями. Так, обнаружены IgG-антитела к токсоплазме гондии у 4 (31 %) больных, к токсокаре канис — у одного пациента, к хламидии трахоматис — также у одного больного, к хламидофиле пневмония — у одного пациента, к микоплазме гоменис — у одного больного. Серологические маркеры реактивации микоплазмы гоменис обнаружены у 2 пациентов; IgA-антитела к уреоплазме уреалитикум выявлены у одного человека.

У 12 больных с ОН воспалительной этиологии обнаружено инфицирование по смешанному типу. Микстинфицирование включало в себя сочетание из 6 возбудителей (один пациент — сочетание ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, токсоплазмы гондии, хламидии трахоматис, хламидофилы пневмония), 5 возбудителей (один больной — сочетание ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, токсоплазмы гондии и микоплазмы гоменис), 4 возбудителей (4 пациента — комбинация ВПГ, ЦМВ, ВЭБ, токсоплазмы гондии). У 5 пациентов обнаружена комбинация из 3 возбудителей (ВПГ, и/или ЦМВ, и/или ВЭБ и токсоплазма гондии), у 2 больных обнаружено инфицирование ВПГ и ЦМВ.

При офтальмологическом осмотре существенного снижения зрения, а также взаимосвязи между остротой зрения и частотой обнаружения маркеров офтальмотропных инфекций не обнаружено.

Таким образом, у пациентов 1-й группы с ОН демиелинизирующей этиологии помимо хронической инфицированности ВПГ преимущественно 1-го типа, ЦМВ и ВЭБ чаще обнаруживались IgG-антитела к токсоплазме гондии. Выявлено существенное снижение зрения у пациентов с ОН при РС, инфицированных комбинацией из 5 и более возбудителей. В 1-й группе несколько чаще также отмечалось присоединение урогенитальной инфекции.

У пациентов 2-й группы с ОН воспалительной этиологии выявлена хроническая инфицированность ВПГ также преимущественно 1-го типа, ЦМВ и ВЭБ. Реже определялась хроническая инфицированность другими офтальмотропными инфекциями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У всех пациентов с ОН различной этиологии выявлено микстинфицирование различными микроорганизмами, у 64 % больных наблюдалась ассоциация 4 и более возбудителей. У пациентов с ОН воспалительной этиологии несколько чаще преобладала инфицированность вирусами

группы герпеса с серологическими признаками их реактивации. У пациентов с ОН на фоне РС помимо возбудителей группы герпеса определялось хроническое инфицирование токсоплазмой гондии ($p < 0,05$), более частое присоединение урогенитальной инфекции. У всех пациентов с демиелинизирующим ОН выявлена хроническая инфицированность ВЭБ, что совпадает с литературными данными о триггерной роли ВЭБ в дебюте и/или обострении РС. Отмечена взаимосвязь между высокой степенью инфицированности комбинацией из 5 и более возбудителей и неблагоприятным прогнозом в отношении зрительных функций. Результаты работы показывают, что хроническое инфицирование ВПГ, ВЭБ, ЦМВ, токсоплазмой гондии, урогенитальными инфекциями (преимущественно микоплазмой гоменис) и их сочетание могут являться триггерным или отягчающим факторами возникновения и/или течения ОН на фоне РС. Это говорит о необходимости проведения иммунологического обследования больных с ОН демиелинизирующей этиологии для подбора противоинфекционного лечения с целью повышения остроты зрения, возможного снижения количества эпизодов обострения основного заболевания и удлинения безрецидивного периода. Необходимо проведение масштабных исследований в этом направлении на большей когорте больных с ОН при РС для изучения инфекционных факторов риска развития ОН и выявления последствий инфицирования различными микроорганизмами. Важно также определение необходимости противовирусного лечения у больных с демиелинизирующими ОН и оценка результатов терапии.

Литература/References

1. Елисеева Е.К., Нероев В.В., Зуева М.В., Цапенко И.В., Захарова М.Н. Оптический неврит на фоне рассеянного склероза (обзор литературы и результаты собственного исследования). *Точка зрения. Восток—Занад.* 2018; 2: 112–5. [Eliseeva E.K., Neroev V.V., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Zakharova M.N. Optic neuritis with multiple sclerosis (review of literature and own data). *Point of View. East—West.* 2018; 2: 112–5 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2018-2-112-115>
2. Поваляева Д.А., Егоров В.В., Смолякова Г.П., Данилова Л.П., Еманова Л.П. Клинико-иммунологические аспекты в этиологической диагностике идиопатических оптических невритов. *Современные технологии в офтальмологии.* 2018; 2: 232–6. [Povalyayeva D.A., Egorov V.V., Smoliakova G.P., Danilova L.P., Emanova L.P. Clinical and immunological aspects in etiological diagnosis of idiopathic optic neuritis. *Modern technologies in ophthalmology.* 2018; (2): 232–6 (In Russ.)].
3. Егоров В.В., Поваляева Д.А., Смолякова Г.П. и др. Новые возможности повышения эффективности патогенетического лечения оптического неврита. *РМЖ «Клиническая офтальмология».* 2016; (3): 140–4. [Egorov V.V., Povalyayeva D.A., Smolyakova G.P., et al. New features to increase the efficiency of pathogenetic treatment of optic neuritis. *RMJ Clinical ophthalmology.* 2016; (3): 140–4 (In Russ.)].
4. Поваляева Д.А., Егоров В.В., Смолякова Г.П. и др. Герпес-вирусная инфекция как этиологический фактор острого идиопатического оптического неврита. *Вестник офтальмологии.* 2019; 135 (2): 4–11. [Povalyayeva D.A., Egorov V.V., Smolyakova G.P., et al. Herpesviral infection as an etiological factor of acute idiopathic optic neuritis. *Vestnik ofal'mologii.* 2019; 135 (2): 4–11 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma20191350214>
5. Ширалиева Р.К., Годжаева А.М., Несруллаева Н.А. Клиническая характеристика пациентов с рассеянным склерозом и оптическим невритом в дебюте. *National journal of neurology.* 2018; 1 (13): 34–40. [Shiraliyeva R.K., Godjayeve A.M., Nesrullayeva N.A. Clinical characteristics of patients with multiplesclerosis and optic neuritis in the debut. *National journal of neurology.* 2018; 1 (13): 34–40 (In Russ.)].
6. Железничкова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Суровцева А.В., Скрипченко Е.Ю. Герпес-вирусы и рассеянный склероз. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2016; 116 (9): 133–43. [Zhelezchnikova G.F., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Surovtseva A.V., Scripchenko E.Y. Herpes viruses and multiple sclerosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2016; 116 (9): 133–43 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201611691133-143>
7. Venkatesan A., Johnson RT. Infections and multiple sclerosis. *Handbook of clinical neurology.* 2014; 122: 151–71. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00007-8>

8. Bartsch T. The spectrum of progressive multifocal leukoencephalopathy: A practical approach. *Eur. J. Neurol.* 2019; 26 (4): 566–e41. <https://doi.org/10.1111/ene.13906>
9. Ascherio A, Munger KL. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention—an update. In: *Seminars in neurology.* 2016; 36 (2): 103–14. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1579693>
10. Najafi S, Ghane M, Poortahmasebi V, Jazayeri SM, Yousefzadeh-Chabok S. Prevalence of herpes simplex virus infection in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: a case-control study in the North of Iran. *Arch Clin Infect Dis.* 2016; 11 (3): e36576. <https://doi.org/10.5812/archcid.36576>
11. Гончарова З.А., Белоловова Р.А., Мегерян В.А., Ярош Н.М. Влияние персистирующей герпетической инфекции на течение рассеянного склероза. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина.* 2015; 13 (1): 38–43. [Goncharova Z.A., Belovolova R.A., Megeryan V.A., Yarosh N.M. An influence of persistent herpes viral infection on the course of multiple sclerosis. *Vestnik Novosibirsk State University. Series: Biology, clinical medicine.* 2015; 13 (1): 38–43 (In Russ.).]
12. Сорокина К.Б., Чичановская Л.В., Бахарева О.Н., Ястребова Е.Н. Статистический анализ эпидемиологических особенностей течения рассеянного склероза в Тверской области. *Вестник Тверского государственного университета. Серия: Экономика и управление.* 2014; 1: 340–9. [Sorokina K.B., Chichanovskaya L.V., Bahareva O.N., Jastrebova E.N. Statistical analysis of the epidemiological characteristics of the multiple sclerosis course in the Tver region. *Vestnik Tverskogo gosudarstvennogo universiteta. Ser.: Jekonomika i upravlenie.* 2014; 1: 340–9 (In Russ.).]
13. Bello-Morales R, Andreu S, López-Guerrero JA. The role of herpes simplex virus type 1 infection in demyelination of the central nervous System. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020; 21 (14): 5026. <https://doi.org/10.3390/ijms21145026>
14. Duarte LF, Farias MA, Álvarez DM, et al. Herpes simplex virus type 1 infection of the central nervous system: insights into proposed interrelationships with neurodegenerative disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience.* 2019; 13: 46. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00046>
15. Кричевская Г.И. Роль вируса герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) в общей патологии и при заболеваниях глаз. *Российский офтальмологический журнал.* 2016; 9 (1): 98–104. [Krichevskaya G.I. The role of human herpesvirus-6 (HHV-6) in general pathology and ocular inflammatory disorders. *Russian ophthalmological journal.* 2016; 1: 98–104 (In Russ.).] <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-1-98-104>
16. Leibovitch EC, Jacobson S. Evidence linking HHV-6 with multiple sclerosis: an update. *Current opinion in virology.* 2014; 9: 127–33. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.09.016>
17. Soldan SS, Fogdell-Hahn, Brennan M.B. Elevated serum and cerebrospinal fluid levels of soluble human herpesvirus type 6 cellular receptor, membrane cofactor protein, in patients with multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society.* 2001; 50 (4): 486–93. <https://doi.org/10.1002/ana.1135>
18. Simpson JrS, Taylor B, Dwyer DE, et al. Anti-HHV-6 IgG titer significantly predicts subsequent relapse risk in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal.* 2012; 18 (6): 799–806. <https://doi.org/10.1177/1352458511428081>
19. Pormohammad A, Azimi T, Falah F, Faghiloo E. Relationship of human herpes virus 6 and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of cellular physiology.* 2018; 233 (4): 2850–62. <https://doi.org/10.1002/jcp.26000>
20. Hassani A, Corboy JR, Al-Salam S, Khan G. Epstein-Barr virus is present in the brain of most cases of multiple sclerosis and may engage more than just B cells. *PLoS ONE.* 2018; 13(2): e0192109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192109>
21. Waubant E, Mowry EM, Krupp L, et al. Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk. *Neurology.* 2011; 76 (23): 1989–95. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821e552a>
22. Скрипченко Е.Ю., Железникова Г.Ф., Алексеева Л.А. и др. Герпесвирусы и биомаркеры при диссеминированном энцефаломиелите и рассеянном склерозе у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021; 121 (3): 138–45. [Skripchenko E.Yu., Zheleznikova G.F., Alekseeva L.A., et al. Herpesviruses and biomarkers in disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021; 121 (3): 138–45 (In Russ.).]
23. Lomakin Y, Kudriaeva A, Kostin N, et al. Diagnostics of autoimmune neurodegeneration using fluorescent probing. *Sci Rep.* 2018; 8: 12679. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30938-0>
24. Грись М.С., Баранова Н.С., Спирин Н.Н. и др. Рассеянный склероз у пациентов с герпесвирусной инфекцией: особенности клинической картины и течения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021; 13 (1S): 21–6. [Gris M.S., Baranova N.S., Spirin N.N., et al. Clinical presentation and course of multiple sclerosis in patients with herpesvirus infection. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2021; 13 (1S): 21–6 (In Russ.).] <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2021-1S-21-26>
25. Иванова М.В., Захарова М.Н. Антитела к липидам миелина при рассеянном склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2016; 10 (2): 23–7. [Ivanova M.V., Zakharova M.N. Antibodies to myelin lipids in multiple sclerosis. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2016; 10 (2): 23–7 (In Russ.).]
26. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and multiple sclerosis: A comprehensive review. *Neurology and therapy.* 2018; 7 (1): 59–85. <https://doi.org/10.1007/s40120-017-0086-4>
27. Morandi E, Tanasescu R, Tarlinton RE, Constantin-Teodosiu D, Gran B. Do antiretroviral drugs protect from multiple sclerosis by inhibiting expression of MS-associated retrovirus? *Front. Immunol.* 2019; 9: 3092. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03092>
28. Захарова М.Н., Логунов Д.Ю., Кочергин И.А., Бакулин И.С. Эндогенные ретровирусы: от фундаментальных исследований к этиотропной терапии рассеянного склероза. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2015; 9 (4): 49–53. [Zakharova M.N., Logunov D.Y., Kochergin I.A., Bakulin I.S. Endogenous retrovirus: from fundamental studies to etiotropic therapy of multiple sclerosis. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2015; 9 (4): 49–53 (In Russ.).]
29. Pakpoor J, Disanto G, Gerber JE, et al. The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis Journal.* 2013; 19 (2): 162–6. doi:10.1177/1352458512449682
30. Нероев В.В., Кричевская Г.И., Слепова О.С., Танковский В.Э., Уракова Н.А. Инфекционный статус больных с воспалительными окклюзиями вен сетчатки. *Российский офтальмологический журнал.* 2013; 6 (4): 38–41. [Neroev V.V., Krichevskaya G.I., Slepova O.S., Tankovsky V.E., Urakova N.A. The infectious status of patients with inflammatory retinal vein occlusions. *Russian ophthalmological journal.* 2013; 6 (4): 38–41 (In Russ.).]
31. Кузнецова Т.И., Астахов Ю.С. Можно ли сократить долю увеитов неясной этиологии? *Офтальмологические ведомости.* 2019; 12 (3): 21–30. [Kuznetsova T.I., Astakhov Y.S. Is it possible to cut down the number of unknown etiology in uveitis? *Ophthalmology reports.* 2019; 12 (3): 21–30 (In Russ.).] doi:10.17816/OV16369
32. Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Малышева З.Г. и др. Результаты иммуноферментного анализа сыворотки крови при инфекционно-воспалительных заболеваниях переднего сегмента глаза. *Вестник офтальмологии.* 2020; 136 (2): 32–7. [Chernakova G.M., Maychuk D.Y., Malysheva Z.G., et al. Results of enzyme-linked immunoassay of the blood serum in patients with infectious and inflammatory diseases of the anterior segment of the eye. *Vestnik oftal'mologii.* 2020; 136 (2): 32–7 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/oftalma202013602132>
33. Saberi R, Mehdi S, Shahabeddin S, et al. Is Toxoplasma gondii playing a positive role in multiple sclerosis risk? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neuroimmunology.* 2018; 322: 57–62. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.06.011>
34. Choobdarian H, Erfan M, Zamini G, et al. Comparison of serum level of toxoplasma gondii antibody between patients with multiple sclerosis and healthy people. *Int J BioMed Public Health.* 2019; 2 (4): 66–8. doi:10.22631/ijbpmh.2018.145531.1074
35. Rahimi-Esboei B, Zarei M, Mohebbi M, et al. Serologic tests of IgG and IgM antibodies and IgG avidity for diagnosis of ocular toxoplasmosis. *The Korean journal of parasitology.* 2018; 56 (2): 147–52. <https://doi.org/10.3347/kjp.2018.56.2.147>

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — руководство проектом; Е.К. Елисеева — сбор, обработка и анализ данных, написание текста статьи; Г.И. Кричевская — проведение иммунологических исследований, написание и редактирование статьи; Г.А. Давыдова, М.Н. Захарова — анализ и интерпретация результатов, редактирование текста статьи.

Authors' contribution: V.V. Neroev — project management; E.K. Eliseeva — data collection, processing and analysis, writing of the article; G.I. Krichevskaya — conducting immunological studies, writing and editing of the article; G.A. Davydova, M.N. Zakharova — analysis and interpretation of the results, editing of the article.

Поступила: 07.06.2022. Переработана: 14.07.2022. Принята к печати: 15.07.2022

Originally received: 07.06.2022. Final revision: 14.07.2022. Accepted: 15.07.2022

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

Владимир Владимирович Нероев — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор¹, заведующий кафедрой глазных болезней², ORCID 0000-0002-8480-0894

Елена Константиновна Елисеева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований¹, ORCID 0000-0002-8099-592x

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

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

ФГБНУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России, Волоколамское шоссе, д. 80, Москва, 125367, Россия

Мария Николаевна Захарова — д-р мед. наук, главный научный сотрудник, руководитель 6-го неврологического отделения, ORCID 0000-0002-1072-9968

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 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

Elena K. Eliseeva — Cand. of Med. Sci., researcher of ultrasound diagnostic department¹, ORCID 0000-0002-8099-592x

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

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

Research Center of Neurology, 80, Volokolamskoye Hgwy, 125367, Moscow, Russia

Maria N. Zakharova — Dr. of Med. Sci., head of 6th department, ORCID 0000-0002-1072-9968

For contacts: Elena K. Eliseeva,
eliseevaek@ya.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-60-68>



Исследование эффективности и безопасности фиксированной комбинации латанопроста и дорзоламида в гипотензивной терапии открытоугольной глаукомы

В.В. Нероев^{1, 2}, С.Ю. Петров¹ , А.Н. Журавлева¹, О.М. Филиппова¹, О.М. Калинина¹, Л.В. Якубова¹, С.М. Косакян¹, Л.В. Василенкова¹

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 — исследование эффективности и безопасности применения оригинального комбинированного лекарственного препарата Дорзопрост в терапии пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), ранее находившихся на лечении препаратами латанопроста. **Материал и методы.** Наблюдательное исследование включало 30 пациентов (37 глаз) с развитой и далеко зашедшей стадиями ПОУГ, некомпенсированным офтальмотонусом на монотерапии препаратами латанопроста. На скрининговом визите латанопрост заменяли на Дорзопрост с однократным вечерним закапыванием. Конечными точками являлись значения внутриглазного давления (ВГД), остроты зрения, периметрических индексов (MD, PSD), толщины слоя нервных волокон сетчатки, минимальной ширины нейроретинального пояса, толщины слоя нервных волокон сетчатки в макуле, а также нежелательные явления. Период наблюдения составил 12 нед. ВГД измеряли в сроки 4 и 12 нед. **Результаты.** Через 4 нед отмечалось статистически значимое снижение ВГД, которое сохранялось стабильным к 12-й неделе. Среднее дополнительное снижение ВГД на фоне применения препарата Дорзопрост составило 17%. Зарегистрирована незначительная положительная динамика остроты зрения, показателей статической периметрии и оптической когерентной томографии. К концу срока наблюдения в 6 случаях отмечено уменьшение конъюнктивальной гиперемии, при наличии синдрома сухого глаза (5 пациентов) во всех случаях выявлено снижение его выраженности. **Заключение.** Препарат Дорзопрост обладает значимым добавочным гипотензивным эффектом, высоким профилем безопасности и хорошей переносимостью.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома; гипотензивная терапия; латанопрост; дорзоламид; фиксированная комбинация

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Петров С.Ю., Журавлева А.Н., Филиппова О.М., Калинина О.М., Якубова Л.В., Косакян С.М., Василенкова Л.В. Исследование эффективности и безопасности фиксированной комбинации латанопроста и дорзоламида в гипотензивной терапии открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 60-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-60-68>

Efficiency and safety of the fixed latanoprost/dorzolamide combination in open-angle glaucoma hypotensive treatment

Vladimir V. Neroev^{1, 2}, Sergey Yu. Petrov¹ ✉, Anastasia N. Zhuravleva¹, Olga M. Filippova¹, Olga M. Kalinina¹, Liya V. Yakubova¹, Srbui M. Kosakyan¹, Lyubov V. Vasilenkova¹

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

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia
glaucomatosis@gmail.com

Purpose: to determine the efficacy and safety of fixed latanoprost/dorzolamide combination Dorzoprost in hypotensive treatment of primary open-angle glaucoma (POAG) patients previously treated with latanoprost. **Material and methods.** An observational study included 30 patients (37 eyes) with moderate and advanced POAG who had uncompensated elevated IOP receiving latanoprost monotherapy. During the screening visit, latanoprost was switched to Dorzoprost instilled once in the evening. The targets were IOP, visual acuity, MD and PSD perimetry indices, retinal nerve fiber layer thickness, minimum width of the neuroretinal rim, macula retinal nerve fiber layer thickness, and adverse events. The observation period lasted 12 weeks. IOP was measured at weeks 4 and 12. **Results.** After 4 weeks, a statistically significant decrease in IOP was noted, which remained stable at 12 weeks. The average additional IOP decrease of those treated with Dorzoprost was 17%. Statistically insignificant positive changes were registered in visual acuity, static perimetry and optical coherence tomography. By the end of the observation period, 6 cases revealed a decrease in the degree of conjunctival hyperemia, while all dry eye syndrome cases (5 patients) showed a decrease in the severity of the signs of the syndrome. **Conclusion.** Dorzoprost has a significant additive hypotensive effect and a favorable safety profile.

Keywords: primary open-angle glaucoma; hypotensive treatment; latanoprost; dorzolamide; fixed combination

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Neroev V.V., Petrov S.Yu., Zhuravleva A.N., Filippova O.M., Kalinina O.M., Yakubova L.V., Kosakyan S.M., Vasilenkova L.V. Efficiency and safety of the fixed latanoprost/dorzolamide combination in open-angle glaucoma hypotensive treatment. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 60–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-60-68>

Своевременная диагностика и адекватное лечение пациентов с глаукомой являются актуальной проблемой современной офтальмологии. Отсутствие выраженных жалоб, сложности раннего выявления, хроническое течение с развитием инвалидизации и существенные затраты государства позволяют говорить о глаукоме как о социально значимом заболевании [1–3]. Общемировые тенденции старения населения приводят к увеличению распространенности глаукомы [4]. В настоящее время число больных глаукомой по всему миру составляет около 65 млн человек [5]. По прогнозам к 2040 г. количество пациентов с глаукомой может вырасти до 111,8 млн [6]. В 2022 г. в Российской Федерации зарегистрировано 1 250 558 больных глаукомой, показатель общей заболеваемости на 100 тыс. населения за последние 2 года вырос с 849,8 до 1085,7 [7].

Ведущим фактором риска развития первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) является повышенное внутриглазное давление (ВГД), способное приводить к необратимой слепоте [8]. Единственным доказанным условием для предотвращения прогрессирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН) является снижение офтальмотонуса. Согласно клиническим рекомендациям «Глаукома первичная открытоугольная» (утверждены Минздравом РФ 16.02.2021), «рекомендуется снижение уровня ВГД всем пациентам с ПОУГ с целью предотвращения прогрессирования ГОН» [9]. Местная гипотензивная терапия остается предпочтительным

стартовым лечением из-за благоприятного профиля риска и пользы [9]. Фармакотерапию глаукомы обычно начинают с одного гипотензивного препарата: часто в качестве монотерапии первого выбора назначают аналоги простагландинов (АПГ) или β -блокаторы из-за их эффективного снижения ВГД [10–12].

Однако большая часть пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении, имеет развитую или далеко зашедшую стадию заболевания, что требует более значимого снижения офтальмотонуса для стабилизации зрительных функций. Так, согласно клиническим рекомендациям «Глаукома первичная открытоугольная», оптимальные значения верхней границы ВГД (Pt) на фоне лечения при развитой стадии глаукомы соответствуют 15–16 мм рт. ст., при далеко зашедшей — 12–14 мм рт. ст. [9]. Данные пациенты, как правило, нуждаются в назначении нескольких антиглаукомных препаратов с различными механизмами действия. Комбинация средств с дополнительными механизмами действия может эффективнее снизить ВГД. Так, АПГ снижают ВГД за счет уменьшения сопротивления оттоку внутриглазной жидкости (ВГЖ), в результате чего улучшается ее отток по увеосклеральному пути, тогда как β -блокаторы и ингибиторы карбоангидразы снижают продукцию водянистой влаги [13].

Увеличение числа закапываемых препаратов, как правило, сопровождается снижением приверженности лечению [14, 15]. Это объясняется тем, что пациенты с глаукомой,

находясь преимущественно в преклонном возрасте, уже принимают определенное количество лекарственных средств для терапии общесоматических возрастных заболеваний и добавление новых препаратов, инстилляций которых не приносят субъективного улучшения, снижает качество жизни. В таких случаях для пациентов с недостаточным контролем ВГД с помощью монотерапии рекомендуется не добавление еще 1–2 флаконов, а переключение на фиксированную комбинацию, содержащую два лекарственных средства.

Именно упрощенный режим инстилляций является одним из неоспоримых преимуществ фиксированных комбинаций, что потенциально усиливает приверженность лечению. По результатам опроса F. Djafari и соавт., проводившегося среди 200 пациентов, установлено, что при использовании меньшего количества препаратов приверженность лечению выше [16]. Согласно данным S. Taylor и соавт., пациенты заинтересованы в том, чтобы облегчить лекарственный режим тем или иным способом [17]. Анализируя инстилляционный режим 100 пациентов с глаукомой, S. Patel и G. Spaeth установили, что при кратности инстилляций более 2 раз в день закапывание пропускались чаще, чем при кратности один или 2 раза в день [18]. Выводы observationalного исследования длительностью 6 мес, проводившегося S. Dunker и соавт. в группе из 1052 пациентов, у которых терапию несколькими препаратами заменяли на лечение фиксированными комбинациями, свидетельствуют о том, что на этом фоне приверженность лечению повышалась. Пациенты указывали, что им стало проще находить время на закапывание капель, они были больше удовлетворены частотой инстилляций и испытывали меньше беспокойства в отношении побочных эффектов [19, 20]. В ходе ряда исследований было показано, что фиксированные комбинации переносятся лучше, чем гипотензивные монопрепараты. Так, при использовании фиксированных комбинаций с АПГ конъюнктивная инъекция возникает реже, чем на фоне монотерапии АПГ [21, 22].

Большая часть фиксированных комбинаций содержит в своем составе неселективный β -адреноблокатор тимолол. Однако, будучи препаратом со значимым гипотензивным эффектом, тимолол обладает и рядом негативных свойств [23]. Согласно инструкции по медицинскому применению тимолола малеата в лекарственной форме «капли глазные», в качестве системных побочных эффектов возможны сердечная недостаточность, брадикардия, АВ-блокада, артериальная гипотензия, головная боль, парестезии, тошнота, одышка, бронхоспазм, мышечная слабость, кожные аллергические реакции. К противопоказаниям к применению препарата относится бронхиальная астма, синусовая брадикардия, атриовентрикулярная блокада II и III степени без кардиостимулятора, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, синдром слабости синусового узла [24].

Известно, что у пациентов с ПОУГ старших возрастных групп наблюдается более высокий индекс коморбидности, чем у пациентов среднего возраста. Отмечено более частое выявление таких системных нозологий, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хронические обструктивные болезни легких, дисциркуляторная энцефалопатия, заболевания щитовидной железы и пищеварительной системы. Пациенты с коморбидной патологией часто имеют ограничения или противопоказания к применению тимолола в качестве препарата для лечения глаукомы.

Системные побочные эффекты тимолола связывают с активным всасыванием в кровь, причем зачастую в большей

степени, чем у его пероральных аналогов, которые частично метаболизируются в печени. До 80% действующего вещества глазных капель при местном применении попадает через слезно-носовой канал в сосуды слизистой оболочки носа и далее в системный кровоток [25]. Известно, что количество и выраженность системных побочных эффектов при применении β -адреноблокатора тимолола коррелирует с его уровнем в плазме крови [26]. Так, установлено, что инстилляцией 0,5% раствора тимолола 2 раза в день по выраженности системного действия эквивалентна пероральному приему 40 мг надолола [27].

Долгое время, учитывая высокую местную гипотензивную эффективность тимолола и его низкую стоимость, фиксированных комбинаций латанопроста и дорзоламида без бета-блокаторов на рынке не было [28].

В апреле 2023 г. в Российской Федерации была зарегистрирована новая оригинальная фиксированная комбинация 2% дорзоламида и 0,005% латанопроста — препарат Дорзопрост, капли глазные («К.О. Ромфарм Компани С.Р.Л.», Румыния). Согласно информации из Государственного реестра лекарственных средств [29], поставщиком субстанции дорзоламида является компания «Куриа Испания С.А.У.» (Испания), латанопроста — «Индустриале Кимика С.р.Л.» (Италия). Дорзопрост не содержит в своем составе тимолол и консервант бензалкония хлорид, а напротив, включает увлажняющий компонент — гипромеллозу.

В качестве показания к применению препарата заявлено снижение повышенного ВГД у пациентов с открытоугольной глаукомой или офтальмогипертензией при недостаточной эффективности местных АПГ или ингибиторов карбоангидразы.

В настоящее время препарат не имеет аналогов на международном рынке и представляет интерес для практикующих офтальмологов в терапии глаукомных пациентов с непереносимостью и противопоказаниями к назначению тимолола, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

ЦЕЛЬЮ исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения комбинированного лекарственного препарата Дорзопрост у пациентов с ПОУГ с недостаточной эффективностью монотерапии латанопростом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническое наблюдательное исследование проведено в 2023 г. на базе отдела глаукомы ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава РФ.

В исследование было включено 30 пациентов, отвечающих следующим критериям: возраст от 55 до 75 лет; ПОУГ развитой и далеко зашедшей стадий с декомпенсированным офтальмотонусом на терапии препаратами латанопроста не менее месяца; центральная толщина роговицы (ЦТР) обоих глаз от 500 до 600 мкм; острота зрения не менее 0,6 с максимальной коррекцией. Критериями исключения являлись: острота зрения ниже 0,6 с максимальной коррекцией; наличие любой ретиальной патологии в анамнезе (макулярная дегенерация, отслойка сетчатки, хориоретинальная дистрофия и прочие ретинопатии); наличие воспалительной офтальмопатологии острого или хронического характера; наличие в анамнезе кераторефракционных хирургических операций, препятствующих объективной тонометрии.

После скрининга пациентов, отвечающих критериям включения, переводили с препаратов латанопроста на Дорзопрост с однократным вечерним закапыванием. Исследование состояло из 3 визитов: скрининговый и наблюдательные — спустя 4 нед (± 3 дня) и 12 нед (± 3 дня). На скрининговом

визите пациентам объясняли необходимость замены прежнего препарата латанопроста на новый препарат Дорзопрост, инстиллируемый в вечернее время суток.

Эффективность оценивали на основании анализа динамики ВГД, остроты зрения, периметрических индексов (стандартного отклонения, паттерна стандартного отклонения), средней толщины слоя нервных волокон сетчатки, минимальной ширины нейроретинального пояса, толщины слоя нервных волокон сетчатки в макуле, толщины слоя ганглиозных клеток в макуле, толщины внутреннего плексиформного слоя. До назначения лечения регистрировались значения всех параметров. Затем ВГД оценивали через 4 и 12 нед; функциональные показатели — через 12 нед терапии.

Уровень офтальмотонуса фиксировали с помощью поративного офтальмологического тонометра Icare PRO (Финляндия). Остроту зрения оценивали стандартным методом с использованием проектора оптометров и набора корректирующих линз. Стандартное отклонение светочувствительности (MD) и паттерн стандартного отклонения (PSD) определяли с помощью компьютерной статической периметрии методом порогового тестирования SITA-Standard по центральному тесту «30/2» (анализатор поля зрения Heidelberg Edge Perimeter, Германия). По результатам проведения оптической когерентной томографии (OCT Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering, Германия) с программным модулем GMPE (Glaucoma Module Premium Edition) по стандартному протоколу OpticDisc/OpticNerveHead определяли среднюю толщину слоя нервных волокон сетчатки (RNFL Thickness) перипапиллярно, минимальную ширину нейроретиналь-

ного пояса (MRW) и толщину слоя ганглиозных клеток в макуле (GCL).

Безопасность изучалась путем регистрации нежелательных явлений на протяжении всего периода наблюдения. Степень тяжести нежелательных явлений устанавливали в соответствии с нижеприведенной классификацией: степень I — легкое нежелательное явление, легко переносимое участником, причиняющее минимальные неудобства и не препятствующее его повседневной деятельности; степень II — среднетяжелое нежелательное явление, причиняющее дискомфорт, мешающее повседневной деятельности; степень III — тяжелое нежелательное явление, препятствующее нормальной повседневной деятельности.

Статистическая обработка выполнена в программах MS Excel 2010 и Statistica 8.0. Так как большинство выборочных данных соответствовало нормальному распределению (по критерию Шапиро — Уилка), то для описания количественных данных использовали среднее и стандартное отклонение, для качественных и порядковых данных использовали % и число наблюдений. Для порангового сравнения использовался t-критерий Стьюдента, различия в выборочных данных считались значимыми при уровне значимости меньше 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в исследование было включено 30 пациентов (37 глаз) обоих полов, в возрасте от 55 до 75 лет (в среднем $72,7 \pm 3,8$ года) с развитой и далеко зашедшей стадиями ПОУГ с декомпенсированным офтальмотонусом (табл. 1).

Динамика внутриглазного давления. На этапе скринингового исследования среднее значение офтальмотонуса до перевода на Дорзопрост соответствовало $20,5 \pm 3,4$ мм рт. ст. Данное относительно невысокое значение может быть объяснено применением пациентами препаратов латанопроста непосредственно вплоть до скрининга. Однако следует учесть, что для пациентов с развитой и далеко зашедшей стадиями нейропатии данные цифры не являются целевым уровнем офтальмотонуса, а значит, требуют дальнейшего снижения.

Принято считать, что максимальное снижение ВГД наблюдается в относительно раннем периоде, к 3–7-мудню. Впоследствии уровень офтальмотонуса стабилизируется с недоверным, как правило, повышением, выходя на гипотензивное плато. Результаты нашей работы также демонстрируют подобную тенденцию: спустя 4 нед ВГД достоверно снизилось на 3,7 мм рт. ст. (18%) от исходного уровня ($p < 0,05$), составив 16,8 мм рт. ст. Далее к 12-й неделе — на 3,5 мм рт. ст. (17%) ($p < 0,05$). Таким образом, отдаленный добавочный гипотензивный эффект препарата Дорзопрост к концу наблюдения составил 17% (табл. 2, рис. 1).

По данным литературы, добавочная к АПГ терапия местными ингибиторами карбоангидразы обладает определенным гипотензивным эффектом. По данным А. Konstas и соавт., дополнительное назначение 2% дорзоламида пациентам с ПОУГ, инстиллирующим латанопрост, позволила снизить ВГД на 12%, с 19,0 до 16,8 мм рт. ст. (2,2 мм рт. ст.) [30].

В исследовании С. Tamer и Н. Oksuz дополнительное снижение ВГД составило 14%, с 23,4 до 20,2 мм рт. ст. (3,2 мм рт. ст.) [31]. Т. Vougnias и J. Lai, исследуя изменение суточных колебаний ВГД после добавления дорзоламида к латанопросту, отметили снижение ВГД на 14–16% (2,8–3,4 мм рт. ст.) [32]. Максимальный добавочный гипотен-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов в исследуемой группе, $M \pm \sigma$
Table 1. Main initial indicators in the study group, $M \pm \sigma$

Метод диагностики Diagnostic method	Значение Magnitude
Острота зрения Visual acuity	$0,72 \pm 0,10$
Тонometрия, мм рт. ст. (min-max) Tonometry, mm Hg (min-max)	$20,5 \pm 3,4$
Статическая периметрия — стандартное отклонение, MD, дБ — паттерн станд. отклонения, PSD, дБ Static perimetry — standard deviation, MD, dB — pattern std. deviation, PSD, dB	$-10,73 \pm 2,70$ $9,16 \pm 1,80$
Оптическая когерентная томография Optical coherent tomography — толщина слоя нервных волокон сетчатки (перипапиллярно), мкм — RNFL thickness, μm — минимальная ширина нейроретинального пояса, мкм — minimum width of the neuroretinal rim, MRW, μm — толщина слоя нервных волокон сетчатки в макуле, мкм — retinal nerve fiber layer, NFL, in the macula, μm	$68,6 \pm 2,2$ $170,2 \pm 6,2$ $11,4 \pm 1,1$

Таблица 2. Средние значения ВГД (мм рт. ст.) в разные сроки наблюдения
Table 2. Average IOP (mm Hg) values at different periods of observation

Скрининг, $M \pm \sigma$ Screening, $M \pm \sigma$	4 нед 4 weeks		12 нед 12 weeks	
	$M \pm \sigma$	ΔPo от исх. зн. To initial value	$M \pm \sigma$	ΔPo от исх. зн. To initial value
$20,5 \pm 3,4$	$16,8 \pm 2,1$	18%	$17,0 \pm 2,3$	17%

живный эффект дорзоламида — 21%, с 19 до 15 мм рт. ст., отмечен К. Maquyama и S. Shirato [33]. Однако следует учесть, что, добавляя ингибитор карбоангидразы к АПГ, мы выигрываем в первую очередь за счет использования иного механизма снижения офтальмотонуса — снижения продукции ВГЖ. Так, в исследовании Н. Tsukamoto и соавт. дополнительное назначение дорзоламида к фиксированной комбинации латанопроста и тимолола, снижающего ВГД также за счет снижения продукции ВГЖ, продемонстрировало минимальный гипотензивный эффект — всего 10% (1,8 мм рт. ст.) [34].

Динамика остроты зрения. В исследуемой группе к концу наблюдения (12 нед) не отмечено статистически достоверной динамики остроты зрения в сравнении с исходными данными: с $0,72 \pm 0,10$ до $0,73 \pm 0,10$. Принято считать, что оценка динамики остроты зрения в исследованиях гипотензивной терапии при глаукоме не показательна и достаточно субъективна, а разница не превышает сотых значений. Однако отсутствие отрицательной динамики остроты зрения в исследовании, включающем пациентов с далеко зашедшей стадией глаукомы, при которой данный показатель может объективно снижаться, косвенно свидетельствует о нормализации офтальмотонуса (рис. 2).

Динамика значений периметрических индексов. К концу 12-й недели отмечено недостоверное улучшение средней величины показателя стандартного отклонения светочувствительности сетчатки: с $-10,73 \pm 2,70$ до $-8,71 \pm 1,40$ дБ (рис. 3). В отношении среднего значения паттерна стандартного отклонения динамика была аналогичной: снижение показателя PSD с $9,16 \pm 1,80$ до $8,86 \pm 1,50$ дБ (рис. 4). Положительная динамика периметрических индексов в обеих группах к концу срока наблюдения может быть объяснена возможной реакцией ганглионарных клеток на некоторое снижение офтальмотонуса, т. е. эффектом не прямой нейропротекции.

Динамика значений показателей оптической когерентной томографии. Через 12 нед в исследуемой группе зафиксирована слабopоложительная динамика средней толщины слоя нервных волокон сетчатки (перипапиллярно): с $68,6 \pm 2,2$ до $69,1 \pm 1,9$ мкм (рис. 5).

К концу наблюдения зарегистрирована слабopоложительная динамика минимальной ширины нейроретинального пояса: с $170,2 \pm 6,2$ до $171,3 \pm 6,7$ мкм (рис. 6).

Толщина слоя нервных волокон сетчатки в макуле спустя 12 нед в обеих группах имела недостоверную тенденцию к увеличению: с $11,4 \pm 1,1$ до $12,1 \pm 1,7$ мкм (рис. 7).

Нежелательные явления. Бензалкония хлорид (БХ) — представитель четвертичных аммониевых соединений (поверхностно-активных жирорастворяющих веществ), применяется для сохранения стерильности глазных капель с 1935 г. после обнаружения его антимикробной активности [35]. В настоящее время БХ является основным консервантом в офтальмологии. Действие БХ на бактериальные клетки происходит в несколько этапов: проникновение через клеточную стенку, деструкция фосфолипидов цитоплазматической мембраны, распад белков и нуклеиновых кислот. Токсическое

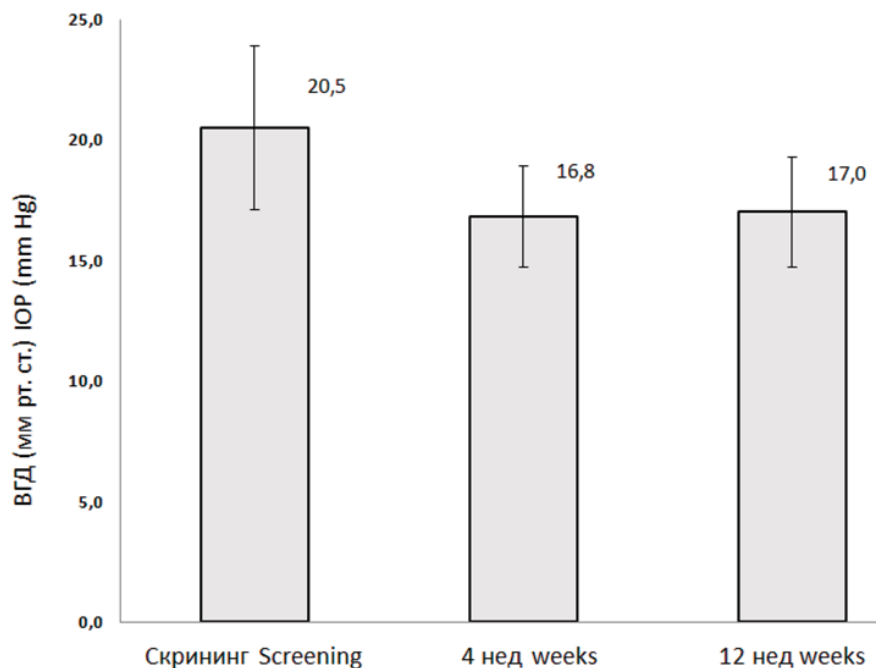


Рис. 1. Динамика снижения ВГД от момента скрининга до 4-й и 12-й недели ($M \pm \sigma$)
Fig. 1. Dynamics of IOP decrease from the moment of screening to 4 and 12 weeks ($M \pm \sigma$)

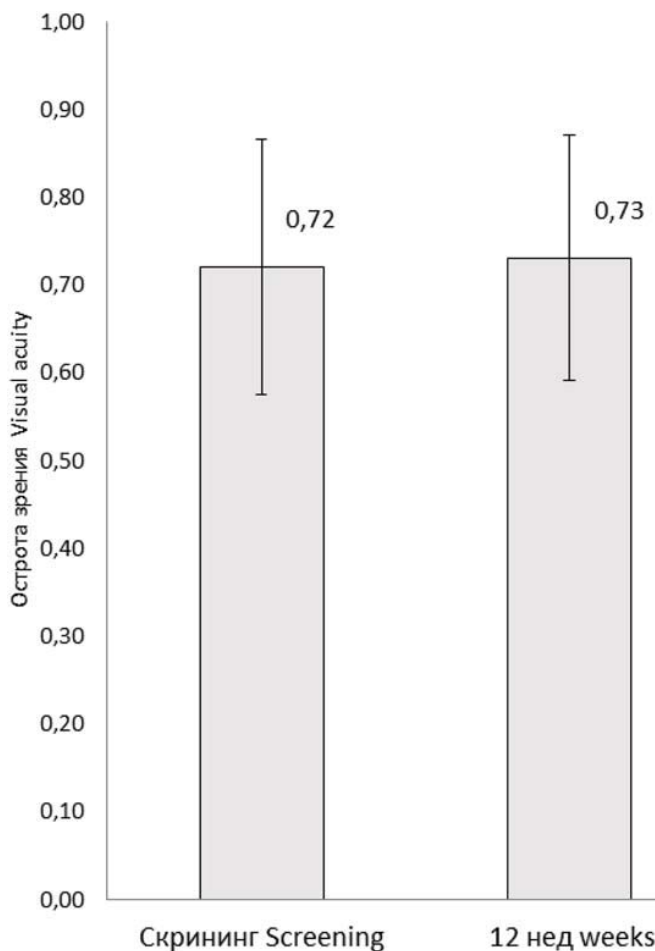


Рис. 2. Динамика остроты зрения
Fig. 2. Dynamics of visual acuity

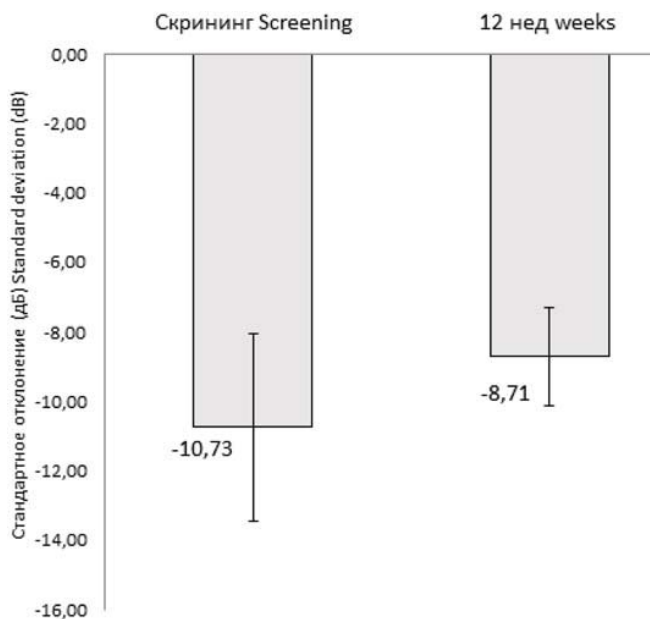


Рис. 3. Динамика средней величины стандартного отклонения (дБ)
Fig. 3. Dynamics of the average value of the standard deviation (dB)

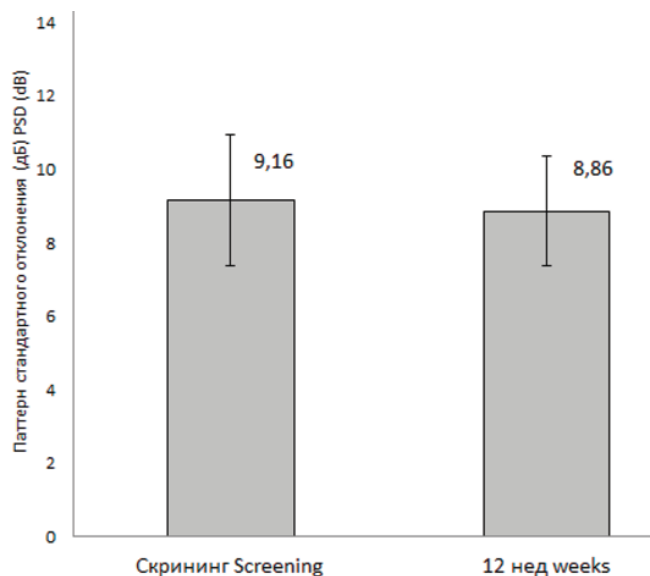


Рис. 4. Динамика среднего значения паттерна стандартного отклонения (дБ)
Fig. 4. Dynamics of the mean value of the pattern of standard deviation pattern (dB)

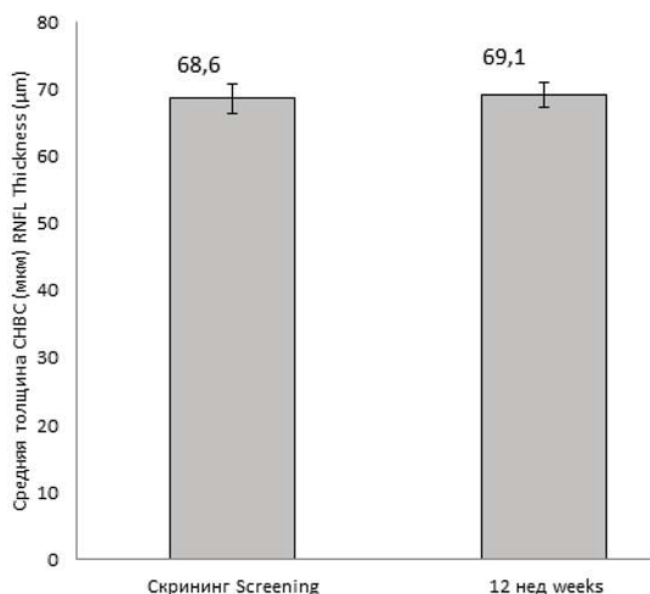


Рис. 5. Динамика средней толщины слоя нервных волокон сетчатки (перипапиллярно), RNFL Thickness (мкм)
Fig. 5. Dynamics of the average thickness of the retinal nerve fiber layer (peripapillary), RNFL Thickness (micrometers)

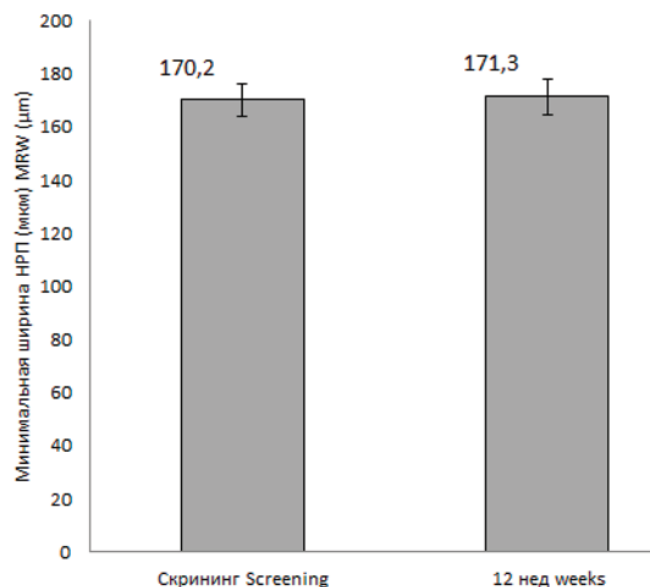


Рис. 6. Динамика минимальной ширины нейроретинального пояса, MRW (мкм)
Fig. 6. Dynamics of the minimum width of the neuroretinal rim, MRW (micrometers)

воздействие БХ на ткани переднего отдела глаза, в первую очередь на все слои слезной пленки (липидный, водный и муциновый), также начинается сразу после инстилляций в конъюнктивальную полость [36]. БХ не только разрушает муциновый слой, но и уничтожает чувствительные к токсическим воздействиям бокаловидные клетки конъюнктивы, вырабатывающие сам муцин [37]. БХ также способствует выбросу провоспалительных медиаторов, стимулирующих серию трофических изменений тканей поверхности глаза, усугубляя течение синдрома сухого глаза (ССГ) [38].

В последние десятилетия развитие офтальмологической фармации пошло по пути избавления от консервантов двумя путями: с помощью разработки юнидоз и мультидозовых бесконсервантных флаконов (multidose preservative-free, MDPF). Среди последних — известные офтальмологам системы COMOD®, Aptar Pharma (OSD-флакон) и АВАК®. Одна из их ключевых особенностей — наличие тонкого фильтра не менее 0,22 мкм, исключающего бактериальную контаминацию лекарственного препарата. В 2020 г. компания Nemera (Франция) провела клиническую апробацию нового

MDPF-флакона Novelia®, который, благодаря технологии PureFlow™, позволяет не только осуществлять ультратонкую фильтрацию, но и контролировать объем инстиллируемого препарата, не позволяя закапывать более одной капли за одну инстилляцию. В настоящее время флаконы Novelia® используют ведущие мировые производители офтальмологических препаратов. Исследуемый препарат Дорзопрост также выпускается во флаконе Novelia®, что полностью исключает контаминацию в течение месяца после вскрытия и позволяет избежать применения токсичного консерванта.

Поливиниловый спирт, входящий в состав Дорзопроста, прочно связывается со слезной пленкой, создавая ее утолщение, и обладает способностью удерживать влагу. Считается, что, обладая свойствами муцина, он оказывает смазывающий эффект, снижая такие проявления ССГ, как сухость и раздражение [39]. Гипромеллоза, обладая высокой вязкостью, также является протектором эпителия роговицы, оказывая смазывающее и смягчающее действие, что увеличивает продолжительность контакта раствора с роговицей.

Поскольку до перевода на Дорзопрост пациенты инстиллировали препараты латанопроста, представленные в России в консервантной форме, более месяца, то в процессе скринингового визита у всех пациентов была отмечена конъюнктивальная гиперемия слабой степени. Пять пациентов отмечали усиление признаков ССГ на фоне применения латанопроста, таких как жжение, резь, ощущение песка в глазах, слезотечение. В течение 4 нед применения Дорзопроста ни в одном случае не было отмечено каких-либо динамических изменений жалоб, т. е. выраженность и местной гиперемии, и ССГ оставалась прежней. Однако к концу наблюдения в 6 случаях было отмечено значимое снижение сосудистой реакции на латанопрост, а также снижение признаков глазного дискомфорта у всех 5 пациентов, отмечавших наличие ССГ. Ни в одном случае отмены препаратов не потребовалось.

Полученные результаты позволяют характеризовать профиль безопасности исследуемого препарата как благоприятный, вероятно, за счет отсутствия консерванта и наличия в составе увлажняющего компонента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы.

1. Исследуемый комбинированный лекарственный препарат Дорзопрост по гипотензивной эффективности превосходит монотерапию препаратами латанопроста и обеспечивает дополнительное снижение ВГД в среднем на 17% от исходного значения.

2. Препарат Дорзопрост характеризуется высоким профилем безопасности за счет отсутствия консерванта бензалкония хлорида и включения в состав увлажняющего компонента — гипромеллозы.

Это дает основание рекомендовать новую оригинальную фиксированную комбинацию латанопроста и дорзоламида — Дорзопрост для применения у пациентов с ПОУГ при недостаточной эффективности монотерапии латанопростом и низкой системной переносимости тимолола, включая коморбидность по сердечно-сосудистым и легочным заболеваниям.

Литература/References

1. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. Российский офтальмологический журнал. 2013; 6 (3): 4–7. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The main results

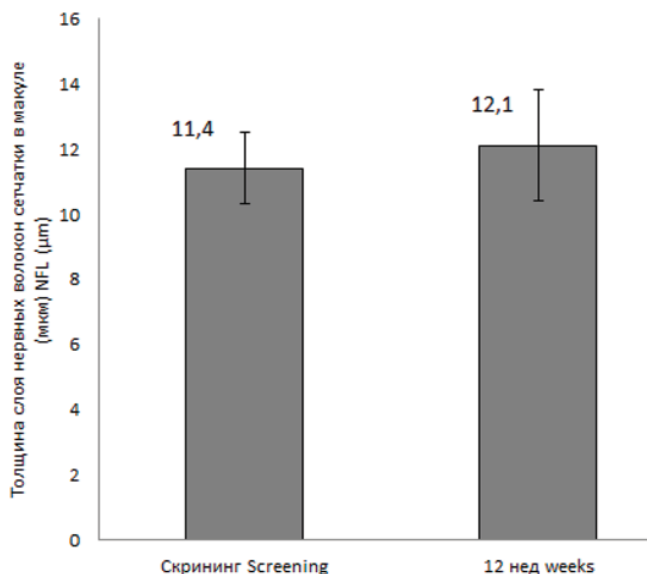


Рис. 7. Динамика толщины слоя нервных волокон в макуле, NFL (мкм)

Fig. 7. Dynamics of the retinal nervous fiber layer thickness in the macula, NFL (μm)

- of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *Russian ophthalmological journal*. 2013; 6 (3): 4–7 (In Russ.).
2. Tham YC, Li., Wong TY, Quigley H., Aung T, Cheng CY. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121 (11): 2081–2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
3. Нероев В.В., Михайлова Л.А. Офтальмологическая заболеваемость в России. В кн. Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Тахчиди Х.П., ред. Офтальмология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018: 15–9. [Neroev V.V., Mikhailova L.A. Ophthalmic morbidity in Russia. In: Aветисов S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Takhchidi Kh.P., eds. *Ophthalmology. National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media, 2018: 15–9 (In Russ.).]
4. Tielsch JM, Katz J, Singh K, et al. A population-based evaluation of glaucoma screening: the Baltimore Eye Survey. *Am J Epidemiol*. 1991; 134 (10): 1102–10. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a116013
5. Quigley HA, Broman AT. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90 (3): 262–7. doi:10.1136/bjo.2005.081224
6. Sotimelin AE, Ramulu PY. Measuring disability in glaucoma. *J Glaucoma*. 2018; 27 (11): 939–49. doi:10.1097/IJG.0000000000001068
7. Статистический сборник департамента мониторинга анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России «Общая заболеваемость взрослого населения России в 2022 году». Доступно на: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218> [Statistical compilation of the Department for monitoring analysis and strategic development of health care of the Federal State Budgetary Institution “TsNII OIZ” of the Ministry of Health of Russia “General incidence of the adult population of Russia in 2022”. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218> (In Russ.).]
8. Peters D, Bengtsson B, Heijl A. Factors associated with lifetime risk of open-angle glaucoma blindness. *Acta Ophthalmol*. 2014; 92 (5): 421–5. doi:10.1111/aos.12203
9. Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная» 2020 (16.02.2021), утверждены Минздравом РФ. [Clinical Guidelines «Primary open angle glaucoma». 2020 (16.02.2021), Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation (In Russ)]. Available at: http://avo-portal.ru/documents/fkr/Klinicheskie_rekomendacii_POUG_2022.pdf.
10. Hommer A, Hubatsch DA, Cano-Parra J. Safety and efficacy of adding fixed-combination Brinzolamide/Timolol Maleate to prostaglandin therapy for treatment of ocular hypertension or glaucoma. *J Ophthalmol*. 2015; 131970. doi:10.1155/2015/131970
11. Lanzl I, Raber T. Efficacy and tolerability of the fixed combination of brinzolamide 1% and timolol 0.5% in daily practice. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5: 291–8. doi:10.2147/OPHTH.S16355

12. Lorenz K, Rosbach K, Matt A, Pfeiffer N. Addition of a fixed combination of brinzolamide 1% / timolol 0.5% to prostaglandin monotherapy in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ophthalmol*. 2011; 5: 1745–1750. doi:10.2147/OPTH.S25987
13. Webers CA, Beckers HJ, Nuijts RM, Schouten JS. Pharmacological management of primary open-angle glaucoma: second-line options and beyond. *Drugs Aging*. 2008; 25 (9): 729–59. doi:10.2165/00002512-200825090-00002
14. Webers CA, Beckers HJ, Nuijts RM, Schouten JS. Pharmacological management of primary open-angle glaucoma: second-line options and beyond. *Drugs Aging*. 2008; 25 (9): 729–59. doi:10.2165/00002512-200825090-00002
15. Hollo G, Topouzis F, Fechtner RD. Fixed-combination intraocular pressure-lowering therapy for glaucoma and ocular hypertension: advantages in clinical practice. *Expert Opin Pharmacother*. 2014; 15 (12): 1737–47. doi:10.1517/14656566.2014.936850
16. Djafari F, Lesk MR, Harasymowycz PJ, Desjardins D, Lachaine J. Determinants of adherence to glaucoma medical therapy in a long-term patient population. *Journal of glaucoma*. 2009; 18 (3): 238–43. doi:10.1097/IJG.0b013e3181815421
17. Taylor SA, Galbraith SM, Mills RP. Causes of non-compliance with drug regimens in glaucoma patients: a qualitative study. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2002; 18 (5): 401–9. doi:10.1089/10807680260362687
18. Patel SC, Spaeth GL. Compliance in patients prescribed eyedrops for glaucoma. *Ophthalmic Surg*. 1995 May-Jun; 26 (3): 233–6. PMID: 7651690.
19. Dunker S, Schmucker A, Maier H. Latanoprost/Timolol Fixed Combination Study Group. Tolerability, quality of life, and persistency of use in patients with glaucoma who are switched to the fixed combination of latanoprost and timolol. *Adv Ther*. 2007 Mar-Apr; 24 (2): 376–86. doi: 10.1007/BF02849907
20. Heijl A, Traverso CE, eds. Terminology and Guidelines for Glaucoma. European Glaucoma Society. 4th ed. Savona, Italy: PubliComm; 2014: 146–51. Available at: www.eugs.org/eng/EGS_guidelines4.asp
21. Konstas AG, Hollo G, Mikropoulos D, et al. Twenty-four-hour intraocular pressure control with bimatoprost and the bimatoprost/timolol fixed combination administered in the morning, or evening in exfoliative glaucoma. *Br J of ophthalmol*. 2010; 94 (2): 209–13. doi:10.1136/bjo.2008.155317
22. Brandt JD, Cantor LB, Katz LJ, Batoosingh AL, Chou C, Bossowska I, Ganfort Investigators G, II. Bimatoprost/timolol fixed combination: a 3-month double-masked, randomized parallel comparison to its individual components in patients with glaucoma or ocular hypertension. *Journal of glaucoma*. 2008; 17 (3): 211–6. doi:10.1097/IJG.0b013e3181507313
23. Журавлева А.Н., Зуева М.В., Шустов Е.Б. Оптимизация медикаментозного лечения больных глаукомой при сочетании с сопутствующей системной патологией. Часть I: сердечно-сосудистая патология. *Офтальмология*. 2020; 17 (3): 321–9. [Zhuravleva A.N., Zueva M.V., Shustov E.B. Optimization of medicinal treatment of patients with glaucoma in combination with concurrent system pathology. Part I: Cardiovascular pathology. *Ophthalmology in Russia*. 2020; 17 (3): 321–9 (In Russ.)]. doi:10.18008/1816-5095-2020-3-321-329
24. Инструкция по медицинскому применению препарата Тимол-СОЛОфарм. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e879f1bb-52a5-4917-9e11-2cb8cde1e56e (дата обращения: 19.08.2023). [Instruction for Timolol-SOLOpharm medical using (In Russ.)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e879f1bb-52a5-4917-9e11-2cb8cde1e56e (date of the application: 19.08.2023).
25. Lama PJ. Systemic adverse effects of beta-adrenergic blockers: an evidencebased assessment. *Am J Ophthalmol*. 2002; 134 (5): 749–760. doi: 10.1016/s0002-9394(02)01699-9
26. Zimmerman TJ, Kooner KS, Kandarakis AS, Ziegler LP. Improving the therapeutic index of topically applied ocular drugs. *Arch Ophthalmol*. 1984; 102 (7): 601–4. doi: 10.1001/archophth.1984.01040030429017
27. Williamson J, Young JD, Atta H, Muir J, Kadam H. Comparative efficacy of orally and topically administered beta-blockers for chronic simple glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1985; 69 (1): 41–5. doi:10.1136/bjo.69.1.41
28. Gandolfi SA, Lim J, Sanseau AC, Parra Restrepo JC, Hamacher T. Randomized trial of brinzolamide/brimonidine versus brinzolamide plus brimonidine for open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Advances in therapy*. 2014; 31 (12): 1213–27. doi:10.1007/s12325-014-0168-y
29. Инструкция по медицинскому применению препарата Дорзопрост. [Instruction for Dorzoprost medical using (In Russ.)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=afd49d9f-5b1b-4faa-a181-6dda2e6c0a0e (date of the application: 19.08.2023).
30. Konstas AG, Karatsas CH, Lallou N, et al. 24-hour intraocular pressures with brimonidine purite versus dorzolamide added to latanoprost in primary open-angle glaucoma subjects. *Ophthalmology*. 2005; 112 (4): 603–8. doi:10.1016/j.opht.2004.11.032
31. Tamer C, Oksuz H. Circadian intraocular pressure control with dorzolamide versus timolol maleate add-on treatments in primary open-angle glaucoma patients using latanoprost. *Ophthalmic Res*. 2007; 39 (1): 24–31. doi:10.1159/000097903
32. Bournias TE, Lai J. Brimonidine tartrate 0.15%, dorzolamide hydrochloride 2%, and brinzolamide 1% compared as adjunctive therapy to prostaglandin analogs. *Ophthalmology*. 2009; 116 (9): 1719–24. doi:10.1016/j.opht.2009.03.050
33. Maruyama K, Shirato S. Additive effect of dorzolamide or carteolol to latanoprost in primary open-angle glaucoma: a prospective randomized crossover trial. *J Glaucoma*. 2006; 15 (4): 341–5. doi: 10.1097/01.jig.0000212240.11219.49
34. Tsukamoto H, Noma H, Matsuyama S, Ikeda H, Mishima HK. The efficacy and safety of topical brinzolamide and dorzolamide when added to the combination therapy of latanoprost and a beta-blocker in patients with glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2005; 21 (2): 170–3. doi:10.1089/jop.2005.21.170
35. Domagk G. Eine neue Klasse von Desinfektionsmitteln. *Deutsche Medizinische Wissenschaftler*. 1935; 61: 829–32. doi:10.1055/s-0028-1129654
36. Baudouin C, de Lunardo C. Short-term comparative study of topical 2% carteolol with and without benzalkonium chloride in healthy volunteers. *Br J Ophthalmol*. 1998; 82 (1): 39–42. doi: 10.1136/bjo.82.1.39
37. Chung SH, Lee SK, Cristol SM, et al. Impact of short-term exposure of commercial eyedrops preserved with benzalkonium chloride on precorneal mucin. *Mol Vis*. 2006 Apr 26; 12: 415–21. PMID: 16688112
38. Baudouin C. A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface. *J Fr Ophthalmol*. 2007; 30 (3): 239–46. doi:10.1016/s0181-5512(07)89584-2
39. Krishna N, Brow F. Polyvinyl alcohol as an ophthalmic vehicle. Effect on regeneration of corneal epithelium. *Am J Ophthalmol*. 1964; 57: 99–106. doi:10.1016/0002-9394(64)92038-0

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — разработка концепции исследования; С.Ю. Петров — дизайн исследования, анализ данных, написание статьи; А.Н. Журавлева — проведение исследований, сбор и анализ данных, написание статьи; О.М. Филиппова — анализ данных, редактирование статьи; О.М. Калинина, Л.В. Якубова, С.М. Косакян, Л.В. Василенкова — проведение исследований и сбор данных.

Authors' contribution: V.V. Neroev — development of the research concept; S.Yu. Petrov — study design, data analysis, writing of the article; A.N. Zhuravleva — conducting research, collecting and analyzing data, writing of the article; O.M. Filippova — data analysis, editing of the article, O.M. Kalinina, L.V. Yakubova, S.M. Kosakyan, L.V. Vasilenkova — conducting research and data collection.

Поступила: 20.08.2023. Переработана: 24.08.2023. Принята к печати: 25.08.2023
Originally received: 20.08.2023. Final revision: 24.08.2023. Accepted: 25.08.2023

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 болезней факультета дополнительного профессионального образования², ORCID 0000-0002-8480-0894

Сергей Юрьевич Петров — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы¹, ORCID 0000-0001-6922-0464

Анастасия Николаевна Журавлева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы¹, ORCID 0000-0001-8381-2124

Ольга Маратовна Филиппова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы¹, ORCID 0000-0001-9082-4537

Ольга Михайловна Калинина — канд. мед. наук, заведующая отделом глаукомы¹

Лия Вагизовна Якубова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы¹, ORCID 0000-0002-9991-5600

Србуи Мкртумовна Косакян — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела глаукомы¹, ORCID 0000-0002-6180-960X

Любовь Васильевна Василенкова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы¹

Для контактов: Сергей Юрьевич Петров,
glaucomatosis@gmail.com

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

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

Vladimir V. Neroev — Academician of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, director¹, head of eye diseases chair of the faculty of additional professional education², ORCID 0000-0002-8480-0894

Sergey Yu. Petrov — Dr. of Med. Sci., head of the glaucoma department¹, ORCID 0000-0001-6922-0464

Anastasia N. Zhuravleva — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department¹, ORCID 0000-0001-8381-2124

Olga M. Filippova — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department¹, ORCID 0000-0001-9082-4537

Olga M. Kalinina — Cand. of Med. Sci., head of glaucoma unit¹

Lia V. Yakubova — Cand. of Med. Sci., senior researcher, glaucoma department¹, ORCID 0000-0002-9991-5600

Srbui M. Kosakyan — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, glaucoma department¹, ORCID 0000-0002-6180-960X

Ljubov V. Vasilenkova — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department¹

For contacts: Sergey Yu. Petrov,
glaucomatosis@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-69-74>



Трансплантация боуменоваго слоя при биомеханической нестабильности роговицы в поздние сроки после радиальной кератотомии

О.Г. Оганесян^{1, 2}, П.М. Ашикова¹ ✉, А.В. Иванова¹, К.Б. Летникова¹, К.О. Оганесян³, П.В. Макаров¹

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

³ Карлов университет, ОвочныТрг, д. 5, Прага 1, 11636, Чехия

В основе поздних осложнений радиальной кератотомии (РК), как правило, лежит изменение биомеханических свойств роговицы. **Цель работы** — изучение стабилизирующего эффекта трансплантации боуменоваго слоя (БС) в отдаленные сроки после РК. **Материал и методы.** В рамках ограниченного проспективного моноцентрового пилотного исследования было прооперировано 2 пациента (2 глаза) мужского пола в возрасте 60 и 55 лет. Давность выполнения радиальных насечек составила 34 и 38 лет. Показанием к операции явились прогрессирующая биомеханическая нестабильность роговицы и функциональные рефракционно-визуальные флюктуации. В течение 12 мес после операции оценивались осложнения, корригируемая острота зрения, кератометрические показатели, биомикроскопическая прозрачность роговицы, удовлетворенность пациента. **Результаты.** В период наблюдения осложнений не отмечено, роговица и трансплантат сохранили прозрачность. Средняя толщина трансплантата БС составила $20,0 \pm 2,1$ мкм. Средняя корригируемая контактными линзами острота зрения увеличилась с $0,4 \pm 0,3$ до $0,65 \pm 0,1$, средний показатель кератометрического астигматизма изменился с $1,9 \pm 1,6$ до $3,0$ дптр, данные показатели сохранялись в 6, 9 и 12 мес, что свидетельствует о достижении биомеханической стабильности роговицы, отсутствии рефракционно-визуальных флюктуаций. **Заключение.** При поздних осложнениях РК трансплантация БС позволяет частично восстановить нормальную анатомию передней поверхности роговицы и обеспечивает ее биомеханическую стабильность в 12-месячный период наблюдения. Для максимально объективных выводов необходимо увеличить число клинических случаев и сроки наблюдения.

Ключевые слова: трансплантация боуменоваго слоя; эксимерлазерная абляция; послойная кератопластика; радиальная кератотомия; кератэктазия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Оганесян О.Г., Ашикова П.М., Иванова А.В., Летникова К.Б., Оганесян К.О., Макаров П.В. Трансплантация боуменоваго слоя при биомеханической нестабильности роговицы в поздние сроки после радиальной кератотомии. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16(3): 69–74. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-69-74>

Transplantation of the Bowman's layer in cases of biomechanical instability of the cornea after radial keratotomy

Oganes G. Oganesyan^{1, 2}, Patimat M. Ashikova¹ ✉, Anastasia V. Ivanova¹, Ksenia B. Letnikova¹, Carolina O. Oganesyan³, Pavel V. Makarov¹

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

³ The Charles University, 5, Ovocný Trh, Prague 1, 11636, Czech Republic
patiyagj@mail.ru

*Late complications of radial keratotomy (RK), are as a rule caused by a change in the biomechanical properties of the cornea. **Purpose:** to study the long-term stabilizing effect of the Bowman's layer (BL) transplantation after RK. **Material and methods.** In a limited, prospective, monocentric pilot study we operated 2 male patients (2 eyes) aged 60 and 55. The radial incisions had been performed 34 and 38 years ago. The indications for surgery were progressive biomechanical instability of the cornea and functional refractive visual fluctuations. Within 12 months after the operation, complications, corrected visual acuity, keratometric parameters, biomicroscopic transparency of the cornea, and patient satisfaction were assessed. **Results.** No complications were noted during the follow-up period, the cornea and graft retained transparency. The average thickness of the BS graft was $20.0 \pm 2.1 \mu\text{m}$. The average visual acuity corrected by contact lenses increased from 0.4 ± 0.3 to 0.65 ± 0.1 , the average indicator of keratometric astigmatism changed from 1.9 ± 1.6 to 3.0 D , these indicators remained after 6, 9 and 12 months, which indicates that biomechanical stability of the cornea was achieved and that the refractive-visual fluctuations are absent. **Conclusion.** In late term RK complications, BS transplantation partially restores the normal anatomy of the anterior surface of the cornea and ensures its biomechanical stability during a 12-month follow-up period. For the conclusions to be maximally objective, more clinical cases should be studied within a longer observation period.*

Keywords: Bowman's layer transplantation; corneal transplantation, excimer laser ablation; lamellar keratoplasty; radial keratotomy; keratectasia

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

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

For citation: Oganesyan O.G., Ashikova P.M., Ivanova A.V., Letnikova K.B., Oganesyan C.O., Makarov P.V. Transplantation of the Bowman's layer in cases of biomechanical instability of the cornea after radial keratotomy. Russian ophthalmological journal. 2023; 16(3): 69–74. (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-69-74>

Радиальная кератотомия (РК) была основным методом хирургической коррекции близорукости в 1970–1980 гг. Впервые надрезы роговицы для коррекции аметропий выполнил Н. Schiøtz в 1885 г. [1]. В 1898 г. L. Lans разработал технику радиальной и тангенциальной кератотомии [2]. Т. Sato и соавт. предложили кератотомию со стороны эндотелия [3], однако в отдаленные сроки почти у 70 % пациентов развилась буллезная кератопатия, и от методики отказались [4, 5]. Спустя годы интерес к кератотомии возобновился благодаря работам советских офтальмологов: Н.П. Пурескина, Э.С. Богуславской, В.С. Беляева, Маунг Кио Тина, М.М. Краснова, Н.М. Сергиенко, С.Э. Аветисова и многих других, однако РК ассоциируется с именем С.Н. Федорова [6]. К 2000 г., за два предшествующих десятилетия, в СССР было выполнено свыше 600 тыс., а в мире свыше 5 млн РК.

Ввиду нестабильности отдаленных рефракционных результатов, ограниченной предсказуемости, серьезных послеоперационных осложнений и развития альтернативных лазерных методик выполнение РК было прекращено, несмотря на ее эффективность во многих случаях. В настоящее время лечение таких отдаленных осложнений РК, как гиперметропический сдвиг, суточные колебания остроты зрения,

рефракции и топографических индексов, индуцированный астигматизм и эктазия, остается актуальной проблемой [4, 7].

В основе большинства перечисленных поздних осложнений РК лежит изменение биомеханических свойств роговицы, в том числе по причине повреждения передней пограничной мембраны. Принимая во внимание тот факт, что боуеновский слой (БС) обеспечивает форму и сферичность роговицы [8], следует ожидать, что трансплантация БС в той или иной степени должна повлиять на нормализацию состояния и биомеханическую стабилизацию роговицы путем межтканевого взаимодействия [9].

ЦЕЛЬЮ нашего пилотного исследования явилось изучение стабилизирующего эффекта трансплантации БС в отдаленные сроки после радиальной кератотомии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 2 пациента мужского пола в возрасте 60 и 55 лет (средний возраст $57,5 \pm 3,5$ года). Давность выполнения радиальных насечек составила 34 и 38 (в среднем $36,0 \pm 2,8$) лет.

В таблице представлены демографические данные, показатели корригируемой остроты зрения жесткими скле-

Таблица. Демографические данные, до- и послеоперационные показатели корригируемой остроты зрения, кератометрического астигматизма, параметры трансплантата и лазерной абляции
Table. Demographic data, pre- and post-operative parameters of corrected visual acuity, keratometric astigmatism, graft and laser ablation parameters

Пациент Patient			Корригируемая контактными лин- зами острота зрения Visual acuity in contact lenses		Кератометрический астигматизм, дптр Keratometric astigmatism, D		Толщина трансплан- тата боумен- ового слоя, мкм Bowman's layer graft thickness, µm	Диаметр транспланта- та боумено- вого слоя, мм Bowman's layer graft diameter, mm	Диаметр абляции ткани реци- пиента, мм Ablation diameter of recipient tissue, mm	Глубина абляции ткани реципиента, мкм Depth of ablation of the recipient tissue, µm
№	пол gender	возраст, лет age, yrs	до before	12 мес 12 months	до before	12 мес 12 months	12 мес 12 months	1 сут 1 day	1 сут 1 day	1 сут 1 day
1	М	60	0,15	0,7	0,7	3	22	0,9	9,3	20
2	М	55	0,6	0,6	3,0	3	19	0,9	9,3	30
M ± SD		57,5 ± 3,5	0,4 ± 0,3	0,65 ± 0,1	1,9 ± 1,6	3,0 ± 0	20,5 ± 2,1	9,0 ± 0	9,3 ± 0	25 ± 7

ральными контактными линзами (Okvision, Onefit MED), кератометрического астигматизма до и через 12 мес после операции, а также параметры трансплантата и глубины лазерной абляции.

Оба пациента были пресбиопического возраста, предъявляли жалобы на нестабильное зрение в течение суток, постепенное ухудшение зрения за последние годы, как вдаль, так и вблизи, быструю зрительную утомляемость.

Для подтверждения флюктуаций и биомеханической нестабильности роговицы пациенты обследовались до операции ежемесячно в течение 6 мес. После операции обследования выполнялись через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. Всем пациентам проводилась рефрактометрия, визометрия в мезопических условиях без коррекции, биомикроскопия и фоторегистрация, кератоанализирование (Galilei G6, Ziemer Ophthalmic Systems AG, Швейцария). При каждом осмотре проводилась биомикроскопия. Оптическая когерентная томография роговицы (Spectralis TM SD-OCT, Heidelberg, Германия) выполнялась перед операцией, а также через 1 и 12 мес после операции. Визометрия в оптимально подобранной жесткой склеральной контактной линзе проводилась перед операцией и через 6 мес после операции. Окончательный подбор линзы осуществляли через 12 мес после операции.

Обследования и хирургические вмешательства были проведены с информированного согласия пациентов и при одобрении локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» МЗ РФ (№ 24/5 от 24.08.2019). Пациенты понимали, что операция выполняется для биомеханической и кераторефракционной стабилизации роговицы, и соглашались на коррекцию зрения контактными линзами в перспективе.

Техника операции. Операции выполнены под местной анестезией, одним хирургом. Первым этапом, накануне операции, осуществлялось выкраивание и подготовка трансплантата БС (рис. 1).

Корнеосклеральный диск без десцеметовой мембраны и эпителия фиксировали в искусственной передней камере (Katena, США) и плоским микрохирургическим пинцетом отслаивали БС от подлежащей стромы по ранее описанной нами методике [10].

Сформированный трансплантат окрашивали 0,06 % трипановым синим (Vision Blue, DORC International, Zuidland, Нидерланды) после чего с целью удаления остаточной стромы и достижения гладкой стромальной поверхности трансплантата проводилась эксимер-лазерная абляция (Nidek, Япония) толщиной 20 мкм. До момента хирургического вмешательства трансплантат хранили в консерванте (среда Борзенка — Мороз).

После инстилляционной анестезии поверхности глаза роговица пациента полностью деэпителизировалась офтальмологическим скребком. Из всех насечек на всем их протяжении также механически удалялся эпителий (рис. 2, А, Б).

После инстилляции флюоресцеина осматривали роговицу и насечки в синем свете операционного микроскопа для дополнительного контроля деэпителизации. Роговицу промывали раствором BSS, после чего выполняли эксимер-ла-



Рис. 1. Трансплантаты боуменового слоя после эксимер-лазерной абляции стромальной поверхности. Окрашено 0,06 % трипановым синим
Fig. 1. Bowman's layer grafts after excimer laser ablation of the stromal surface. Grafts stained with 0.06 % trypan blue

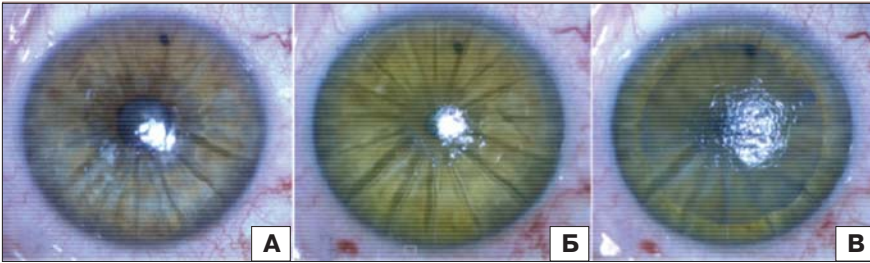


Рис. 2. Интраоперационные изображения (пациент № 1). А — роговица с кератотомическими насечками. Б — поверхность роговицы и насечки полностью деэпителизированы; роговица окрашена флюоресцеином и промыта солевым раствором, В — трансплантат боуменового слоя расположен на роговице пациента
Fig. 2. Intraoperative images. А — cornea (patient #1) with radial incisions. Б — surface and incisions completely removed epithelial cells; cornea stained with fluorescein and rinsed with BSS. В — Bowman's graft on lay the patient's cornea

зерную абляцию ее поверхности. Диаметр и глубина абляции представлены в таблице. На строму роговицы инстиллировали 1–2 капли раствора 0,02 % митомицина-С. Время экспозиции составляло 40 с, после чего роговицу промывали физиологическим раствором. Трансплантат БС нужного диаметра моделировали высекателем роговицы (Katena Products Inc, Denville, NJ, США) и стромальной стороной укладывали в зону абляции на поверхность роговицы с кератотомиями (рис. 2, В). Поверх «надевали» мягкую контактную бандажную линзу и завершали операцию субтеноновой инъекцией глюкокортикостероида и антибиотика. Послеоперационное лечение включало четырехкратную инстилляцию дексаметазона 0,1 % по убывающей схеме в течение 3 мес и трехкратную инстилляцию 0,5 % моксифлоксацина гидрохлорида в течение первых 3 нед. Слезозаменители без консервантов рекомендовали для постоянного применения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В качестве критериев эффективности в период наблюдения оценивались осложнения, корригируемая в контактной линзе острота зрения, кератометрические показатели, биомикроскопическая прозрачность роговицы, удовлетворенность пациента.

Интраоперационных и ранних послеоперационных осложнений, включая смещение трансплантата, не отмечено. В обоих случаях через 7 дней трансплантат БС был полностью эпителизирован (подтверждалось флуоресцеиновой пробой), что позволяло снимать контактную линзу в указанные сроки. Средняя толщина трансплантата БС через 12 мес после операции составила $20,0 \pm 2,1$ мкм. Роговица и трансплантат сохраняли прозрачность в течение всего периода наблюдения (рис. 3, А, Б).

Клинических данных за вращение эпителия в представленные сроки наблюдения не выявлено (рис. 4, А, Б).

Через 12 мес после операции средняя корригируемая жесткими склеральными линзами острота зрения равнялась $0,65 \pm 0,1$, средний показатель кератометрического астигматизма — 3,0. Перечисленные показатели оставались стабильными при обследовании в 6, 9 и 12 мес. Субъективно пациенты подтверждали отсутствие рефракционно-визуальных флюктуаций и были удовлетворены полученными результатами. Послеоперационные показатели представлены в таблице.

ОБСУЖДЕНИЕ

В пилотном клиническом исследовании мы представляем среднесрочные результаты трансплантации БС

у 2 пациентов при биомеханической нестабильности и рефракционно-визуальной флюктуации в отдаленные сроки после РК. В настоящее время нет консенсуса о тактике лечения отдаленных рефракционных осложнений РК (гиперметропический сдвиг, суточные колебания зрения, эктазия).

Гиперметропический сдвиг — это непрерывное смещение рефракции в сторону гиперметропии из-за возрастных изменений, воздействия внутриглазного давления на роговицу, чрезмерного количества надрезов и избыточной их глубины, микроперфорации, большой протяженности кератотомических надрезов с пересечением лимба и прочее [8, 11]. Среди причин возникновения иррегулярности поверхности роговицы ведущим является неравномерное рубцевание радиальных разрезов, что приводит к нарушению биомеханических свойств, индуцированному астигматизму [12]. Эктазия роговицы, включая эктазии с разрывом десцеметовой мембраны, является известным поздним осложнением РК, впервые описанным К. Wellish и соавт. [13] в 1994 г., а потом и многими другими авторами [14–16]. Предполагаемыми причинами эктазий являются макро- и микроперфорации, различия диаметров роговицы в главных меридианах, неравномерное распределение напряжений в роговице, разница в тоне горизонтальных и вертикальных экстраокулярных мышц [17]. Биомеханическая нестабильность роговицы в итоге обуславливает функциональную рефракционную нестабильность и колебания остроты зрения в течение суток, с которыми сталкиваются до 60 % пациентов [4, 18]. Изменения оптической силы роговицы в течение дня могут достигать 3 дптр [18] вследствие механического давления век на роговицу, отека стромы, воздействия внутриглазного давления на ослабленную роговицу [7, 8].

На сегодняшний день подходы к лечению отдаленных осложнений после кератотомий включают кросслинkinг [19] и трансплантацию роговицы [16, 20]. Однако методика кросслинkinга, широко применяемая в лечении первичного кератоконуса, мало изучена при кератотомических насечках. Есть данные, согласно которым кросслинkinг не только не останавливает прогресс эктазии роговицы с насечками, но, напротив, ускоряет и усугубляет биомеханическую нестабильность [21]. В любом случае показатели толщины и кривизны роговицы, которые являются основными критериями показаний или противопоказаний для выполнения кросслинkinга при первичном кератоконусе, должны быть не только учтены для роговиц после кератотомий, но, возможно, и пересмотрены с учетом эпителиальных пробков в насечках [22].

Основным недостатком трансплантации роговицы при кератотомиях является необходимость сквозной либо глубокой послойной трансплантации роговицы большого

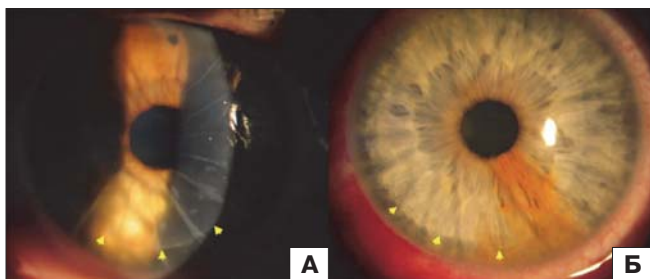


Рис. 3. Биомикроскопическая картина переднего отрезка глаза пациента № 1 (А) и пациента № 2 (Б) спустя 12 мес после трансплантации БС. Желтыми стрелками указана визуализация границ трансплантата

Fig. 3. Slit lamp images of the anterior segment of the eye patient № 1 (А) and patient № 2 (Б). 12 months after Bowman's layer onlay. Yellow arrows indicate the borders of the graft



Рис. 4. Оптическая когерентная томография роговицы до (А) и спустя 12 мес после трансплантации БС на глазу пациента № 1 с радиальной кератотомией (Б)

Fig. 4. Optical coherence tomography before (А) and 12 months after BL onlay (Б) in a patient № 1 with radial keratotomy

диаметра вследствие того, что кератотомические разрезы доходят до периферии. Сообщают, что во многих случаях после кератопластики эктазия роговицы прогрессирует [23]. По данным литературы, через 20 лет после кератопластики приблизительно в 10 % случаев наблюдается рецидив эктазии [23]. Кроме того, для сквозной и глубокой послойной кератопластики при кератотомических насечках характерно множество проблем и осложнений, встречающихся при любой другой патологии роговицы. Среди них васкуляризация и инфекционные осложнения, осложнения, связанные со швами, помутнение роговицы, слабость посткератопластического рубца, реакция отторжения, астигматизм высокой степени осложняет течение посткератопластического периода почти у 38 % пациентов [24, 25]. В современной офтальмологии не существует методики лечения эктазий на фоне насечек, обеспечивающей остановку прогрессирования и максимальную остроту зрения без коррекции. Это связано с тем, что кросслинкинг и пересадка роговицы не способны обеспечить сферичность роговицы и требуют коррекции остаточного астигматизма. Исследования показывают, что после РК почти 58 % пациентов нуждаются в какой-либо коррекции через 10 лет после операции [26]. Учитывая такие показатели, а также возможности современной контактной коррекции, их использование при стабильных биомеханических свойствах роговицы представляются разумным компромиссом для пациентов с отдаленными рефракционными осложнениями РК [27].

Ранее мы и другие авторы описывали интрастромальную трансплантацию передней и задней пограничной мембраны для достижения биомеханической стабильности роговицы [9–10, 28]. Однако размещение трансплантата в карман роговицы с кератотомиями невозможно. К тому же его размещение в естественном анатомическом положении не противоречит здравому смыслу, и такая методика делает операцию технически простой и менее инвазивной. В литературе есть только одно сообщение о случае трансплантации БС после радиальных кератотомий [29]. Однако наша техника отличается дезэпителизацией насечек для исключения суббоуеновой пролиферации эпителия и проведением абляции для достижения лучшей адгезии трансплантата.

Причина раскрытия насечек и их дезэпителизация обусловлена следующим. Исследования образцов роговиц с насечками выявили в местах повреждения БС формирование эпителиальной пробки, размер которой напрямую зависит от степени дефекта БС, а не от сроков давности кератотомии. Рубцовая ткань характеризуется слабовыраженным клеточно-волоконистым матриксом и отсутствием протеогликанов, что непосредственно влияет на прочностные свойства рубца после кератотомии. Вне зависимости от сроков «заживления» насечек происходит как незавершенный процесс рубцевания, так как минимальная интраоперационная травматизация роговицы вызывает ингибицию кератобластической активности [22].

Эксимерный лазер удаляет поврежденную переднюю пограничную мембрану, при этом не вызывая термического повреждения близлежащих тканей. Лазерная абляция стромальной поверхности роговицы реципиента и трансплантата БС обеспечивает прозрачность роговицы и интерфейса, а патологического заживления раневой поверхности по причине патологического эпителиально-стромального взаимодействия происходить не должно благодаря присутствию полноценного БС. Абляция избыточной подлежащей стромальной ткани в трансплантате минимизирует вероятность отторжения. Фиксация трансплантата без использования швов и клея способствует быстрой эпителизации, умень-

шению воспалительного ответа и неоваскуляризации, что позволяет сократить период ранней реабилитации и нетрудоспособности до недели.

Мы считаем, что трансплантация БС при кератотомиях обоснована с точки зрения морфологии и физиологии роговицы, патогенеза биомеханической нестабильности и рефракционной-визуальной флуктуации. Трансплантация БС позволяет частично восстановить нормальную анатомию и морфологию передней поверхности роговицы. Это относительно легкая и малоинвазивная методика, а риск отторжения минимален. В случае неудовлетворительного результата может быть выполнен другой альтернативный метод лечения. Техника трансплантации БС не увеличивает потребность в донорской ткани, так как трансплантат формируется из остаточных корneosклеральных дисков без десцеметовой мембраны с эндотелием. Наше пилотное исследование в имеющиеся сроки наблюдения свидетельствует о возможности предлагаемой техники трансплантации и ее эффективности для достижения биомеханической стабильности роговицы в среднесрочном периоде наблюдения. Для максимально обоснованных выводов необходимо увеличить число клинических случаев и сроки наблюдения.

Litmerapypa/References

- Schiötz H. Ein Fall von hochgradigem Hornhautastigmatismus nach Staarextraction. Besserung auf operativem Wege. *Arch Augenheilkunde*. 1885; 15: 178–81.
- Lans L. Experimentelle Untersuchungen der Entstehung von Astigmatismus durch nichtperforierende Corneawunden. *Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol*. 1898; 45: 117–52.
- Sato T, Akiyama K, Shibata H. A new surgical approach to myopia. *Am J Ophthalmol*. 1953; 36 (61): 823–9. doi: 10.1016/0002-9394(53)90183-4
- Kemp J, Martinez C, Klyce S, et al. Diurnal fluctuations in corneal topography 10 years after radial keratotomy in the Prospective Evaluation of Radial Keratotomy Study. *J Cataract Refract Surgery*. 1999; 25 (7): 904–10. doi: 10.1016/s0886-3350(99)00090-5
- Beatty R, Smith R. 30-year follow-up of posterior radial keratotomy. *Am J Ophthalmol*. 1987; 103 (3Pt 1): 330–1.
- Федоров С.Н., Дурнев В.В. Применение метода передней дозированной кератотомии с целью хирургической коррекции миопии. *Актуальные вопросы современной офтальмологии*. 1977; 47–8. [Fyodorov S.N., Durnev V.V. Application of the anterior keratotomy dosed with a view to surgical correction of myopia. *Aktualnye voprosy sovremennoi oftalmologii*. 1967; 47–8 (In Russ.)].
- Waring G, Lynn M, Strahlman E, et al. Stability of refraction during four years after radial keratotomy in the prospective evaluation of radial keratotomy study. *Am J Ophthalmol*. 1991; 111(2): 133–44. doi: 10.1016/s0002-9394(14)72250-0
- Syakakis E, Carley F, Irion L, Denton J, Hillarby M. An in-depth analysis of histopathological characteristics found in keratoconus. *Pathology*. 2012; 44 (3): 234–9. doi: 10.1097/PAT.0b013e3283511b42
- van Dijk K, Parker J, Baydoun L, et al. Bowman layer transplantation: 5-year results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 256 (6): 1151–8. doi: 10.1007/s00417-018-3927-7
- Оганесян О.Г., Гетадарян В.Р., Макаров П.В., Грдиканян А.А. Трансплантация Боуенового слоя при прогрессирующем кератоконусе. *Российский офтальмологический журнал*. 2019; 12 (4): 43–50. [Oganesyan O.G., Getadaryan V.R., Makarov P.V., Grdikanyan A.A. Bowman layer transplantation in eyes with progressive advanced keratoconus. *Russian ophthalmological journal*. 2019; 12 (4): 43–50 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-43-50
- Аветисов С.Э., Антонов А.А., Вострухин С.В. Механизм прогрессирующей гиперметропии после радиальной кератотомии. *Поле зрения*. 2014; 21 (1): 40–1. [Avetisov S.E., Antonov A.A., Vostruhin S.V. Mechanism of progressive hyperopia after radial keratotomy. *Pole zreniya*. 2014; 21 (1): 40–1 (In Russ.)].
- Балашевич Л.И., Никулин М.С., Нгакуту М.С. Отдаленные результаты передней радиальной кератотомии. *Офтальмохирургия*. 2005; 4: 9–12. [Balashevich L.I., Nikulin M.C., Ngakuty M.S. Long-term results of anterior radial keratotomy. *Ophthalmohirurgiya*. 2005; 4: 9–12 (In Russ.)].
- Wellish K, Glasgow B, Beltran F, Maloney R. Corneal ectasia as a complication of repeated keratotomy surgery. *J Refract Corneal Surg*. 1994; 10 (3): 360–4. PMID: 7522094
- Sharma N, Sachdev R, Jindal A, Titiyal J. Acute hydrops in keratectasia after radial keratotomy. *Eye Contact Lens*. 2010; 36 (3): 185–7. doi: 10.1097/ICL.0b013e3181da23ba

15. Shaikh S, Shaikh N, Manche E. Iatrogenic keratoconus as a complication of radial keratotomy. *J Cataract Refract Surg.* 2002; 28 (3): 553–5. doi: 10.1016/s0886-3350(01)00999-3
16. Kubaloglu A, Koytak A, Sogutlu E, Kurnaz E, Ozerturk Y. Penetrating keratoplasty in keratoconic eyes with prior radial keratotomy. *Eur J Ophthalmology.* 2010; 20 (1): 35–40.
17. Mimura T, Fujimura S, Yamagami S, et al. Severe hyperopic shift and irregular astigmatism after radial keratotomy. *Eye Contact Lens.* 2009; 35 (6): 345–7. doi: 10.1097/ICL.0b013e3181bece3d
18. McDonnell P, Nizam A, Lynn M, Waring G. Morning-to-evening change in refraction, corneal curvature, and visual acuity 11 years after radial keratotomy in the prospective evaluation of radial keratotomy study. The PERK Study Group. *Ophthalmology.* 1996; 103 (2): 233–9. doi: 10.1016/s0161-6420(96)30711-2
19. Elbaz U, Yeung S, Ziai S, et al. Collagen crosslinking after radial keratotomy. *Cornea.* 2014; 33 (2): 131–6. doi: 10.1097/ICO.000000000000044
20. Chamberlain W, Cabezas M. Femtosecond-assisted deep anterior lamellar keratoplasty using big-bubble technique in a cornea with 16 radial keratotomy incisions. *Cornea.* 2011; 30 (2): 233–6. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181e16db0
21. Cubuk M, Bilgihan K. Performing corneal collagen crosslinking after radial keratotomy in a patient with keratoconus: case report. *Beyoglu Eye Journal.* 2019; 4 (3): 206–9. doi: 10.14744/bej.2019.79653
22. Хорошилова-Маслова И.П., Андреева Л.Д., Илатовская Л.В., Кузнецова И.А. Клинико-гистопатологическое исследование энуклеированных глаз с контузионными разрывами после радиальной кератотомии. *Вестник офтальмологии.* 1998; 4: 3–8. [Khoroshilova-Maslova I.P., Andreeva L.D., Ilatovskaya L.V., Kyznecova I.A. Clinical and histopathological examination of enucleated eyes with contusion ruptures after radial keratotomy. *Vestnik oftal'mologii.* 1998; 4: 3–8 (In Russ.).]
23. Patel S, Malta J, Baniit M, et al. Recurrent ectasia in corneal grafts and outcomes of repeat keratoplasty for keratoconus. *Br J Ophthalmology.* 2009; 93 (2): 191–7. doi: 10.1136/bjo.2008.142117
24. Maeno A, Naor J, Lee H, Hunter W, Rootman D. Three decades of corneal transplantation: indications and patient characteristics. *Cornea.* 2000; 19 (1): 7–11. doi: 10.1097/00003226-200001000-00002
25. Noble B, Agrawal A, Collins C, et al. Deep Anterior Lamellar Keratoplasty (DALK): visual outcome and complications for a heterogeneous group of corneal pathologies. *Cornea.* 2007; 26 (1): 59–64. doi: 10.1097/01.ico.0000240080.99832.f3
26. Waring G, Lynn M, McDonnell P. Results of the prospective evaluation of radial keratotomy (PERK) study 10 years after surgery. *Arch Ophthalmol.* 1994; 112 (10): 1298–308. doi: 10.1001/archophth.1994.01090220048022
27. Nguyen M, Thakrar V, Chan C. EyePrintPRO therapeutic scleral contact lens: indications and outcomes. *Can J Ophthalmology.* 2018; 53 (1): 66–70. doi: 10.1016/j.cjco.2017.07.026
28. Oganessian O, Getadaryan V, Oganessian C, van Dijk K, Melles G. Intrastromal descemet membrane transplantation as a potential alternative to Bowman layer inlays in eyes with advanced keratoconus. *Eye Contact Lens.* 2021; 47 (4): 223–5. doi: 10.1097/ICL.0000000000000749
29. Parker Jack S, Dockery PW, Parker John S, et al. Bowman layer onlay graft for reducing fluctuation in visual acuity after previous radial keratotomy. *Cornea.* 2020; 39 (10): 1303–6. doi: 10.1097/ICO.00000000000002346

Вклад авторов в работу: О.Г. Оганесян — концепция и дизайн исследования, сбор и анализ данных, написание и редактирование статьи; П.В. Макаров — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных; П.М. Ашикова, К.О. Оганесян — сбор и обработка данных, написание и редактирование статьи; А.В. Иванова, К.Б. Летникова — сбор и обработка данных.

Author's contribution: O.G. Oganessian — concept and design of the study, data collection and analysis, writing and editing of the article; P.V. Makarov — concept and design of the study, data collection and processing; P.M. Ashikova, K.O. Oganessian — data collection and processing, writing and editing of the article; A.V. Ivanova, K.B. Letnikova — data collection and processing.

Поступила: 12.07.2022. Переработана: 15.07.2022. Принята к печати: 16.07.2022
Originally received: 12.07.2022. Final revision: 15.07.2022. Accepted: 16.07.2022

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. Десятская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Оганес Георгиевич Оганесян — д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии¹, профессор кафедры глазных болезней²

Патимат Магомедрасуловна Ашикова — врач-аспирант отдела травматологии и реконструктивной хирургии¹

Анастасия Владимировна Иванова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, отдел патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники¹

Ксения Борисовна Летникова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹

Павел Васильевич Макаров — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии¹

Карлов университет, Овоцны Трг, д. 5, Прага 1, 11636, Чехия

Каролина Оганесовна Оганесян — студент

Для контактов: Патимат Магомедрасуловна Ашикова, patiyagi@mail.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

Oganes G. Oganessian — Dr. of Med. Sci., assistant professor, leading researcher, department of eye traumatology and reconstructive surgery¹, professor of chair of eye diseases²

Patimat M. Ashikova — PhD student, department of eye traumatology and reconstructive surgery¹

Anastasia V. Ivanova — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics¹

Ksenia B. Letnikova — Cand. of Med. Sci., researcher, department of retinal and optic nerve pathology¹

Pavel V. Makarov — Dr. of Med. Sci., leading researcher, department of eye traumatology and reconstructive surgery¹

The Charles University, 5, Ovocná Trh, Prague 1, 11636, Czech Republic

Carolina O. Oganessian — student

For contacts: Patimat M. Ashikova, patiyagi@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-75-80>



Роль мультифокальной электроретинографии в доклинической диагностике опухоль-ассоциированной дистантной макулопатии при начальной меланоме хориоидеи внемакулярной локализации

С.В. Саакян^{1, 2}, И.В. Цапенко¹, Е.Б. Мякошина¹ ✉, М.В. Зуева¹, В.И. Котелин¹

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней имени 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 — оценить роль мультифокальной электроретинографии (мфЭРГ) в доклинической диагностике опухоль-ассоциированной дистантной макулопатии при начальной меланоме хориоидеи (МХ) внемакулярной локализации. **Материал и методы.** Тридцать пять пациентов (35 больных глаз и 35 парных глаз) с начальной МХ внемакулярной локализации и 23 здоровых добровольца (46 глаз) в возрасте $59,67 \pm 14,20$ года прошли общие офтальмологические обследования и МФЭРГ. Измерялась плотность (нВ/град²), время кульминации P1-компонента и амплитуда (мкВ) N1-компонента по 5 кольцам ответа (R1–R5) с различным удалением от точки фиксации: центральный гексагон R1: 2,3° (зона фовеа); R2: 2,3–6,9° (парафовеа); R3: 6,9–14,3° (перифовеа); R4: 14,3–20,8° и R5: 20,8–29,9° (области средней периферии сетчатки). **Результаты.** В глазах с МХ выявлено уменьшение плотности P1-компонента в R1 гексагоне на 25,7% от нормальных значений ($p = 0,03$), в парном глазу — повышение плотности P1-компонента в R2 кольце ($p < 0,05$). Установлено удлинение пиковой латентности P1-компонента в R1–R5 кольцах в больном и парном глазу на 30–45% ($p < 0,05$). Амплитуда компонента N1 в центральном гексагоне в глазах с МХ увеличена на 12,96%, в R4–R5 кольцах снижена на 36–45% по сравнению с показателями здоровых лиц ($p < 0,05$); в парном глазу — супернормальные значения амплитуды N1 в R1 и ее угнетение в R4 и R5 ($p < 0,05$). **Заключение.** Метод МФЭРГ полезен для доклинической диагностики опухоль-ассоциированной дистантной макулопатии при начальной МХ внемакулярной локализации. У больных с начальной МХ документированы изменения МФЭРГ парного глаза.

Ключевые слова: меланома хориоидеи; опухоль-ассоциированная макулопатия; мультифокальная электроретинография

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Саакян С.В., Цапенко И.В., Мякошина Е.Б., Зуева М.В., Котелин В.И. Роль мультифокальной электроретинографии в доклинической диагностике опухоль-ассоциированной дистантной макулопатии при начальной меланоме хориоидеи внемакулярной локализации. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 75–80. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-75-80>

The role of multifocal electroretinography in the preclinical diagnosis of tumor-associated distant maculopathy in small melanoma of the choroid of extramacular localization

Svetlana V. Saakyan^{1, 2}, Irina V. Tsapenko¹, Elena B. Myakoshina¹ ✉, Marina V. Zueva¹, Vladislav I. Kotelin¹

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 Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

myakoshina@mail.ru

Purpose. To assess the role of multifocal electroretinography (mf-ERG) in preclinical diagnosis of tumor-associated distant maculopathy in small choroidal melanoma (CM) of extramacular localization. **Material and methods.** 35 patients (35 affected and 35 fellow eyes) with small CM of extramacular localization and 23 healthy volunteers (46 eyes) aged 59.67 ± 14.2 years were given general ophthalmological examinations and mf-ERG. Density (nV/deg²), culmination time of the P1 component and amplitude (μV) of the N1 component were measured for 5 response rings (R1–R5) at different distances from the fixation point: central hexagon R1: 2.3° (fovea zone); R2: 2.3–6.9° (parafovea); R3: 6.9–14.3° (perifovea); R4: 14.3–20.8° and R5: 20.8–29.9° (middle periphery areas of the retina). **Results.** Eyes affected by CM showed a decrease in the density of the P1 component in the R1 hexagon by 25.7% of the normal values ($p = 0.03$). The fellow eyes showed an increase in the density of the P1 component in the R2 ring ($p < 0.05$). The peak latency of the P1 component in the R1–R5 rings in the affected and fellow eye was found to elongate by 30–45% ($p < 0.05$). The amplitude of the N1 component in the central hexagon of CM-affected eyes increased by 12.96%, whilst in the R4–R5 rings it decreased by 36–45% as compared with healthy individuals ($p < 0.05$). The fellow eye showed supernormal values of the N1 amplitude in R1 and its suppression in R4 and R5 rings ($p < 0.05$). **Conclusion.** The mf-ERG method is useful for preclinical diagnosis of tumor-associated distant maculopathy in small CM of extramacular localization. Changes in mf-ERG of the fellow eye in patients with small CM have been documented.

Keywords: melanoma of the choroid; tumor-associated maculopathy; multifocal electroretinography

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Saakyan S.V., Tsapenko I.V., Myakoshina E.B., Zueva M.V., Kotelin V.I. The role of multifocal electroretinography in the preclinical diagnosis of tumor-associated distant maculopathy in small melanoma of the choroid of extramacular localization. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 75–80 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-75-80>

Меланома хориоидеи (МХ) — злокачественная опухоль, развивающаяся в различных областях глазного дна [1]. Одним из симптомов внемакулярной меланомы является возникновение опухоль-ассоциированной дистантной макулопатии [2–4], ведущей к появлению таких жалоб, как метаморфопсии и искажение формы предметов. Ранее нами были описаны морфометрические признаки поражения макулы, включающие диффузный ретинальный отек и отслойку нейроэпителия, встречающиеся у 78% пациентов [4]. Однако в ряде случаев больные не предъявляют каких-либо жалоб на зрительный дискомфорт и по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) сохраняются нормальные структурные анатомо-топографические соотношения макулы. Вышесказанное ведет к необходимости поиска других методов исследования макулы, позволяющих обнаружить доклинические изменения при внемакулярной начальной МХ. Мультифокальная электроретинография (мфЭРГ) дает возможность объективно оценивать функциональную активность центральной сетчатки и ее топографию [5]. До настоящего времени не исследовали макулу у больных с внемакулярной начальной МХ с помощью МФЭРГ.

ЦЕЛЬ работы — оценка роли МФЭРГ в доклинической диагностике опухоль-ассоциированной дистантной макулопатии при начальной МХ внемакулярной локализации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 35 пациентов (35 больных глаз и 35 парных глаз) с начальной МХ внемакулярной локализации и 23 здоровых добровольца (46 глаз) в возрасте от 45 до 84 лет (в среднем $59,67 \pm 14,20$ года). Размеры меланомы: проминенция — $2,40 \pm 0,74$ мм, диаметр основания — $9,75 \pm 0,47$ мм. Всем больным выполняли офтальмологические обследования, включающие визометрию с оценкой максимальной корригированной остроты зрения вдаль (МКОЗд), тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию и специальные инструментальные исследования: спектральную ОКТ (СОКТ) и МФЭРГ. Офтальмоскопически локализация начальных МХ на глазном дне: экваториальная (21), верхние (6) и нижние (8) отделы глазного дна в 2 и более PD от макулы.

По данным СОКТ выявлены нормальные анатомо-топографические соотношения в макуле больного и парного глаз. Регистрацию МФЭРГ выполняли по стандартам ISCEV с помощью диагностической системы RETIport/

scan21 (Roland Consult, Германия). Стимуляцию сетчатки проводили матрицей, состоящей из 61 гексагона. Измеряли плотность (нВ/град²) и время кульминации Р1-компонента и амплитуду (мкВ) N1-компонента по 5 кольцам ответа (R1—R5) с различным удалением от точки фиксации: центральный гексагон R1: 2,3° (зона фовеа); R2: 2,3—6,9° (парафовеа); R3: 6,9—14,3° (перифовеа); R4: 14,3—20,8° и R5: 20,8—29,9° (области средней периферии сетчатки).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием приложения Microsoft Excel 2010 и статистической программы Statistica 10.1 (StatSoft, США) с применением методов Манна — Уитни (различия считались достоверными при $p < 0,05$) и корреляционного анализа по Спирмену (r_s).

РЕЗУЛЬТАТЫ

МКОЗд значимо снижалась при наличии МХ, составляя $0,57 \pm 0,29$, $p < 0,05$. При этом СОКТ показала нормальные анатомо-топографические соотношения слоев сетчатки в макуле и сохранение фовеолярного контура.

В глазах с меланомой во всех случаях установлено уменьшение плотности Р1-компонента мфЭРГ в центральном гексагоне (R1) на 25,7% от нормальных значений (рис. 1, табл. 1). Отличие от нормальных значений статистически значимо ($p = 0,03$). В парном глазу отмечено значимое повышение плотности Р1-компонента мфЭРГ во втором кольце (R2 — область парафовеа) ($p = 0,0003$).

Характерным для пациентов с начальной МХ оказалось статистически значимое удлинение на 30—45% ($p < 0,05$) пиковой латентности Р1-компонента во всех кольцах мфЭРГ (R1—R5) в больном и в парном глазах (рис. 2) по сравнению с группой контроля (табл. 2).

В глазах с МХ обнаружено возрастание по сравнению с группой контроля амплитуды компонента N1 в центральном гексагоне мфЭРГ (в среднем по группе на 12,96%). Однако отмечено статистически значимое угнетение N1-компонента в кольцах R4 и R5 в среднем на 36—45% ($p < 0,05$). В парном глазу выявлена аналогичная тенденция: супернормальные значения амплитуды компонента N1 в R1 и ее угнетение в кольцах R4 и R5 ($p < 0,05$) (табл. 3).

Корреляционный анализ связи между показателями мфЭРГ и остроты зрения в глазах с начальной МХ (табл. 4) выявил прямую корреляцию высокой силы между степенью снижения МКОЗд и уменьшением амплитуды N1-компонента в зоне фовеа ($r_s = 0,71$) и плотности Р1-компонента в кольце R3 ($r_s = 0,79$).

ОБСУЖДЕНИЕ

МфЭРГ является методом тестирования локальной фотопической ретиальной функции центральной зоны глазного дна [5]. Компоненты мфЭРГ отражают преимущественный вклад деполяризующихся и гиперполяризующихся (ON- и OFF-) биполярных клеток сетчатки и частично — фоторецепторов [5, 6].

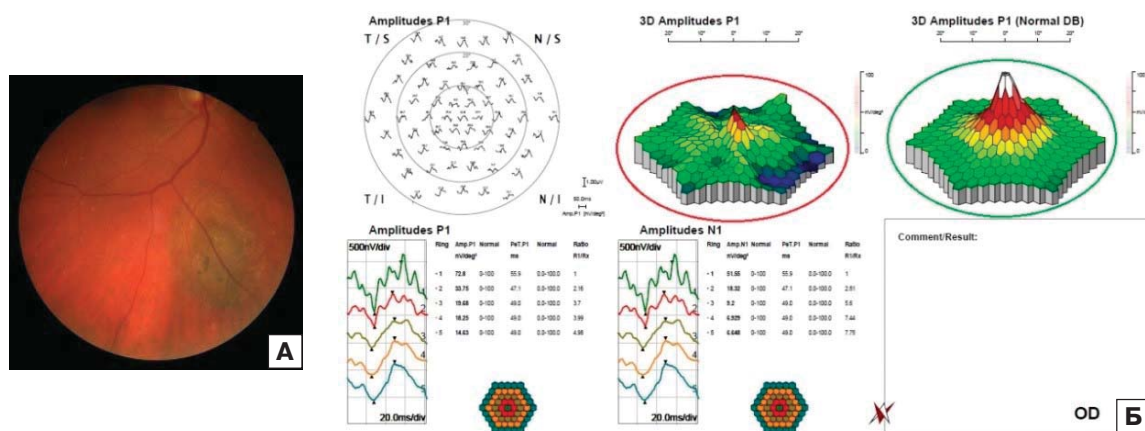


Рис. 1. Фундус-фотография (А) и 3D-картирование ответов мфЭРГ (Б — уменьшение плотности Р1-компонента на уровне фовеа R1) больного глаза (слева) при начальной меланоме хориоидеи с локализацией в нижних отделах глазного дна. Справа — нормальная мфЭРГ здорового добровольца

Fig. 1. Fundus photography (A) and 3D mapping of mfERG responses (Б — decrease in the density of the P1 component at the level of the R1 fovea) of the diseased eye (left) with initial choroidal melanoma localized in the lower areas of the fundus. On the right — normal mfERG of a healthy volunteer

Таблица 1. Плотность Р1-компонента мфЭРГ (нВ/град²) по кольцам (R1—R5) у пациентов с начальной меланомой хориоидеи ($M \pm m$)
Table 1. Density of the P1-component of the mfERG (nV/deg²) by the rings (R1—R5) in patients with small choroidal melanoma ($M \pm m$)

Показатели Indicators	Здоровые добровольцы Healthy volunteers n = 46	Больной глаз Sore eye n = 35	% от нормы % of norm	Парный глаз Fellow eye n = 35	% от нормы % of norm
R1	$110,5 \pm 9,4$	$82,1 \pm 28,4^*$	$-25,70 \pm 25,70$	$101,5 \pm 20,4$	$-8,14 \pm 18,46$
R2	$36,8 \pm 4,4$	$37,1 \pm 19,3$	$0,815 \pm 52,440$	$39,6 \pm 16,4^*$	$7,608 \pm 44,560$
R3	$27,5 \pm 4,3$	$24,9 \pm 9,1$	$-9,45 \pm 33,09$	$26,8 \pm 7,9$	$-2,54 \pm 28,72$
R4	$14,80 \pm 1,12$	$16,7 \pm 6,2$	$12,83 \pm 41,89$	$15,7 \pm 3,9$	$6,081 \pm 26,350$
R5	$12,3 \pm 0,9$	$12,2 \pm 3,7$	$-0,81 \pm 30,08$	$13,2 \pm 3,8$	$7,317 \pm 30,890$

Примечание. Здесь и в таблицах 2, 3: n — количество глаз, * — значимые изменения, $p < 0,05$.

Note. Here and in the tables 2, 3: n — number of eyes, * — significant changes, $p < 0.05$.

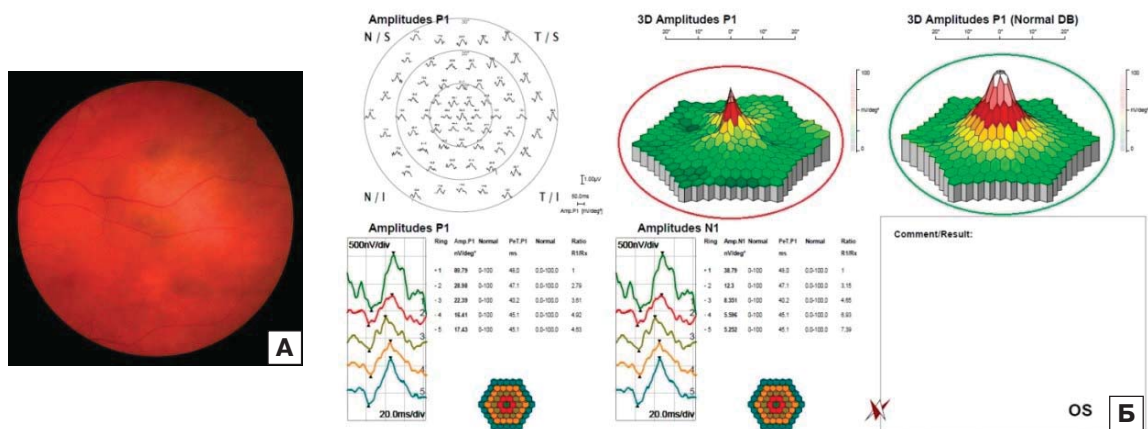


Рис. 2. Фундус-фотография (А) и 3D-картирование ответов мфЭРГ (Б — увеличение латентности P1-компонента во всех кольцах (R1–R5)) больного глаза (слева) при начальной меланоме хориоидеи экваториальной локализации. Справа — нормальная мфЭРГ здорового добровольца

Fig. 2. Fundus photography (A) and 3D mapping of mfERG responses (Б — increased latency of the P1 component in all rings (R1–R5)) of the diseased eye (left) with initial choroidal melanoma of equatorial localization. Right — normal mfERG of a healthy volunteer

Таблица 2. Латентность P1-компонента мфЭРГ (мс) по кольцам (R1–R5) у пациентов с начальной меланомой хориоидеи (M ± m)
Table 2. Latency of P1-component of mf-ERG (ms) by the rings (R1–R5) in patients with small choroidal melanoma (M ± m)

Показатели Indicators	Здоровые добровольцы Healthy volunteers n = 46	Больной глаз Sore eye n = 35	% от нормы % of norm	Парный глаз Fellow eye n = 35	% от нормы % of norm
R1	35,9 ± 0,6	48,6 ± 6,3*	35,37 ± 17,54	50,2 ± 3,4*	39,83 ± 9,47
R2	32,5 ± 0,3	42,2 ± 8*	29,84 ± 24,61	43,8 ± 8,3*	34,76 ± 25,53
R3	32,5 ± 0,1	46,2 ± 3,7*	42,15 ± 11,38	43,9 ± 3,7*	35,07 ± 11,38
R4	32,7 ± 0,3	46,7 ± 2,4*	42,810 ± 7,339	45,7 ± 2*	39,750 ± 6,116
R5	32,3 ± 0,1	47,4 ± 2,1*	46,740 ± 6,501	46,6 ± 1,3*	44,270 ± 4,024

Таблица 3. Плотность N1-компонента мфЭРГ (нВ/град²) по кольцам (R1–R5) у пациентов с начальной меланомой хориоидеи (M ± m)
Table 3. Density of the N1 component of the mf-ERG (nV/deg²) along the rings (R1–R5) in patients with small choroidal melanoma (M ± m)

Показатели Indicators	Здоровые добровольцы Healthy volunteers n = 46	Больной глаз Sore eye n = 35	% от нормы % of norm	Парный глаз Fellow eye n = 35	% от нормы % of norm
R1	32,4 ± 10,2	36,6 ± 14,8*	12,96 ± 45,67	60,6 ± 24,2*	87,03 ± 74,69
R2	21,4 ± 6,5	19,8 ± 12,0	-7,47 ± 56,07	19,0 ± 7,4	-11,20 ± 34,57
R3	13,5 ± 2,4	11,1 ± 4,9	-17,70 ± 36,29	12,5 ± 5,1	-7,40 ± 37,77
R4	11,5 ± 2,2	6,5 ± 3,3*	-43,40 ± 28,69	6,5 ± 1,3*	-43,40 ± 11,30
R5	8,5 ± 1,9	4,7 ± 2,0*	-44,70 ± 23,52	5,2 ± 1,6*	-38,80 ± 18,82

Впервые гипотезу макулопатии при МХ высказал J. Wolter в 1989 г., связывая ее развитие с распространением клеток опухоли через субретинальное пространство. При этом изменения происходят в строме опухолевой ткани и сосудах хориоидеи с увеличением ретикулярной экссудации, что способствует появлению региональных отсеков и метастатической болезни [7].

Ряд авторов предполагают, что причиной развития дистантной макулопатии при МХ может быть ишемический стресс [8], объясняя это хроническими микроциркуляторными нарушениями в хориоидеи, вызванными растущей опухолью [8].

В развитии макулопатии немаловажную роль отводят цитокинам, активирующимся при меланоме и влияющими на возникновение ишемических расстройств в сетчатке [9, 10]. Исследования Р. Hofman и соавт. в эксперименте доказали, что гиперпродукция сосудистого эндотелиаль-

ного фактора роста в сетчатке приводит к гипертрофии эндотелиальных клеток с последующей окклюзией сосудов и ишемией [11]. Макулярный отек является одним из симптомов манифестации МХ. Существует предположение, что причиной изменений в макулярной зоне при МХ может быть нарушение питания сетчатки в результате выключения из гемодинамики участка хориокапиллярного слоя. При увеличении диаметра опухоли становится шире область его поражения и, соответственно, усиливаются изменения макулярной зоны [12].

Наши результаты показали изменение топографии функциональной активности макулы парного клинически интактного глаза при начальной МХ, что может свидетельствовать о его вовлеченности в канцерогенез уже на ранних стадиях развития новообразования, когда у пациентов еще отсутствовали офтальмоскопические и морфометрические изменения в макуле на обоих глазах. Это предположение

косвенно подтверждают данные недавней работы, показавшей высокий уровень провоспалительных, проангиогенных и проопухолевых хемокинов не только в больном, и но и в парном здоровом глазу [10].

В нашей работе впервые описана топография изменений мфЭРГ при начальной МХ, характеризующая ранние нарушения функции центральной сетчатки, сопровождающие неопластический процесс.

Учитывая природу генерации N1- и P1-компонентов мфЭРГ, их изменения при МХ отражают дисфункцию фоторецепторов и биполярных клеток колбочковой системы сетчатки в макулярной области и на средней периферии. Выраженное поражение P1 в кольцах R4–R5 и корреляция этих изменений с остротой зрения также позволяют предполагать значительную чувствительность при МХ ON-биполярных клеток. Можно предположить, что результаты нашего исследования связаны с несоответствием распределения в сетчатке генераторов ON- и OFF-ответов в ЭРГ от центра и периферии сетчатки и их неравномерным поражением при МХ.

Интересно, что сходные изменения отмечены и при ассоциированной с меланомой кожи ретинопатии, которая является паранеопластическим синдромом, связанным с нацеливанием антител на биполярные клетки сетчатки [6, 13]. При этом фундаментальный электроретинографический признак включает селективное угнетение компонентов ЭРГ, отражающих активность ON-биполярных клеток при функциональной сохранности фоторецепторов [14]. Несмотря на различие в патогенезе этих новообразований, выраженное поражение P1 в кольцах R4–R5 и корреляция этих изменений со снижением зрения также позволяют предполагать значительную чувствительность при МХ ON-биполярных клеток. Этот феномен можно объяснить неравномерным вкладом в мфЭРГ ON- и OFF-компонентов, при котором вклад ON-ответов в мфЭРГ увеличивается с эксцентриситетом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод мфЭРГ полезен для доклинической диагностики опухоли-ассоциированной дистантной макулопатии при начальной МХ внемакулярной локализации. Описаны специфические изменения параметров мфЭРГ больного глаза при этой патологии. Документированы также изменения мфЭРГ парного глаза, включающие увеличение плотности и удлинение латентности P1-компонента, супернормальные значения амплитуды N1 в R1 и угнетение ответов в кольцах R4 и R5 мфЭРГ.

Литература/References

- Бровкина А.Ф., Панова И.Е., Саакян С.В. Офтальмоонкология: новое за последние два десятилетия. *Вестник офтальмологии*. 2014; 130 (6): 13–9. [Brovkina A.F., Panova I.E., Sahakyan S.V. Ophthalmic Oncology: New for the Last Two Decades. *Vestnik oftal'mologii*. 2014; 130(6): 13–9 (In Russ.)].
- Бровкина А.Ф., Стоюхина А.С., Будзинская М.В., Мусаткина И.В. О механизме развития макулопатии при локализации опухоли хориоидеи вне фовеолярной зоны. *Офтальмология*. 2019; 16 (1S): 49–55. [Brovkina A.F., Stoyukhina A.S., Budzinskaya M.V., Musatkina I.V. About the mechanism of development of maculopathy in the localization of the choroidal tumor outside the foveolar zone. *Ophthalmology in Russia*. 2019; 16 (1S): 49–55 (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2019-1S-49-55
- Garoon RB, Shields CL, Kaliki S, Shields JA. Cystoid macular edema as the initial manifestation of choroidal melanoma. *Oman J Ophthalmol*. 2012; 5 (3): 187–8. doi: 10.4103/0974-620X.106104
- Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Юровская Н.Н. Дистантная опухоле-ассоциированная макулопатия при начальной меланоме хориоидеи. *Российский офтальмологический журнал*. 2011; 4 (3): 41–6. [Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Yurovskaya N.N. Distant tumor-associated maculopathy in initial choroidal melanoma. *Russian ophthalmological journal*. 2011; 4 (3): 41–6 (In Russ.)].

Таблица 4. Коэффициент корреляции (r_s) остроты зрения и показателей мфЭРГ у больных с начальной меланомой хориоидеи внемакулярной локализации

Table 4. Correlation coefficient (r_s) of best corrected visual acuity (BCVA) and mfERG parameters in patients with primary choroidal melanoma with localization outside the macula area

Кольца Rings	Показатель Indicator	МКОЗд BCVA
R1	DP1	-0,18
	TP1	0,26
	AN1	0,71*
R2	DP1	0,56
	TP1	-0,06
	AN1	0,27
R3	DP1	0,79*
	TP1	-0,13
	AN1	0,19
R4	DP1	0,57
	TP1	-0,38
	AN1	0,57
R5	DP1	0,62
	TP1	-0,38
	AN1	0,43

Примечание. D — плотность, нВ/град²; T — пиковая латентность, мс; A — амплитуда, мкВ; * — корреляционные связи высокой силы между снижением зрения и параметрами мфЭРГ.

Note. D — the density of response, nV/deg²; T — peak latency, ms; A — amplitude, μ V; * — high strength correlations between visual impairment and mfERG parameters.

- Зуева М.В. Фундаментальная офтальмология: роль электрофизиологических исследований. *Вестник офтальмологии*. 2014; 7 (6): 28–36. [Zueva M.V. Fundamental ophthalmology: the role of electrophysiological research. *Vestnik oftal'mologii*. 2014; 7 (6): 28–36 (In Russ.)].
- Dabir S, Mangalesh S, Govindraj I, et al. Melanoma associated retinopathy: A new dimension using adaptive optics. *Oman J Ophthalmol*. 2015; 8 (2): 125–7. doi:10.4103/0974-620X.159273
- Wolter JR. Fluid state of malignant choroidal melanoma growth presenting as exudative retinal detachment. *Ophthalmologica*. 1989; 199 (1): 34–40. doi: 10.1159/000310012
- Бровкина А.Ф., Заргарян А.Е., Туркина К.И., Шутько Е.Ю. Меланома хориоидеи и макулопатия. *Вестник офтальмологии*. 2011; 4 (6): 3–6. [Brovkina A.F., Zargaryan A.E., Turkina K.I., Shut'ko E.Yu. Choroid melanoma and maculopathy. *Vestnik oftal'mologii*. 2011; 4 (6): 3–6 (In Russ.)].
- Nagarkatti-Gude N, Bronkhorst IH, van Duinen SG, Luyten GP, Jager MJ. Cytokines and chemokines in the vitreous fluid of eyes with uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53 (11): 6748–55. doi: 10.1167/iov.12-10123
- Мякошина Е.Б., Куликова И.Г., Балацкая Н.В., Катаргина Л.А., Саакян С.В. Роль хемокинов классов CXC и CC у больных с увеальной меланомой. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137(4): 31–7. [Myakoshina E.B., Kulikova I.G., Balatskaya N.V., Katargina L.A., Saakyan S.V. The role of CXC and CC chemokines in patients with uveal melanoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2021; 137 (4): 31–7 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma202113704131
- Hofman P, van Blijswijk BC, Gaillard PJ, Vrensen GF, Schlingemann RO. Endothelial cell hypertrophy induced by vascular endothelial growth factor in the retina: new insights into the pathogenesis of capillary nonperfusion. *Arch Ophthalmol*. 2001; 119 (6): 861–6. doi: 10.1001/archoph.119.6.861
- Michael JC, De Venecia G. Retinal trypsin digest study of cystoid macular edema associated with peripheral choroidal melanoma. *Am J Ophthalmol*. 1995 119 (2): 152–6. doi: 10.1016/s0002-9394(14)73867-x
- Саакян С.В., Мякошина Е.Б. Меланома-ассоциированная вителлиформная ретинопатия (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии*. 2018; 134 (4): 61–7. [Saakyan S.V., Myakoshina E.B. Melanoma-associated vitelliform retinopathy (a clinical case study). *Vestnik oftal'mologii*. 2018; 134 (4): 61–7 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma201813404161
- Dobson R, Lawden M. Melanoma associated retinopathy and how to understand the electroretinogram. *Pract Neurol*. 2011; 11 (4): 234–9. doi: 10.1136/practneurol-2011-000061

Вклад авторов в работу: С.В. Саакян — концепция и дизайн исследования; И.В. Цапенко — выполнение исследований, написание статьи; Е.Б. Мякошина — концепция и дизайн исследования, сбор данных, написание статьи; М.В. Зуева — научный анализ результатов, редактирование статьи; В.И. Котелин — выполнение исследований, сбор данных.

Authors' contribution: S.V. Saakyan — the concept and design of the study; I.V. Tsapenko — performing of the research, writing of the article; E.B. Myakoshina — concept and design of the study, data collection, writing of the article; M.V. Zueva — analysis of the results, editing of the article; V.I. Kotelin — performing of the research, data collection.

Поступила: 01.05.2022. Переработана: 21.06.2022. Принята к печати: 22.06.2022
Originally received: 01.05.2022. Final revision: 21.06.2022. Accepted: 22.06.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Светлана Вагновна Саакян — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, заведующая учебной частью кафедры глазных болезней², 0000-0001-8591-428X

Ирина Владимировна Цапенко — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова¹, ORCID 0000-0002-0148-8517

Елена Борисовна Мякошина — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, ORCID 0000-0002-2087-7155

Марина Владимировна Зуева — д-р биол. наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова¹, ORCID 0000-0001-9749-0736

Владислав Игоревич Котелин — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова¹

Для контактов: Елена Борисовна Мякошина,
myakoshna@mail.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

Svetlana V. Saakyan — corresponding member of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of ophthalmooncology and radiology¹, deputy head of chair of eye diseases², ORCID 0000-0001-8591-428X

Irina V. Tsapenko — Cand. of Biol. Sci., senior researcher, department of clinical physiology of vision of S.V. Kravkov¹, ORCID 0000-0002-0148-8517

Elena B. Myakoshina — Dr. of Med. Sci., senior researcher of department of ophthalmooncology and radiology¹, ORCID 0000-0002-2087-7155

Marina V. Zueva — Dr. of Biol. Sci., professor, head of the department of clinical physiology of vision of S.V. Kravkov¹, ORCID 0000-0001-9749-0736

Vladislav I. Kotelin — Cand. of Med. Sci., researcher of department of clinical physiology of vision of S.V. Kravkov¹

For contacts: Elena B. Myakoshina,
myakoshina@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-81-86>



Цитомегаловирусный увеит у ВИЧ-инфицированных: основные клинические формы

Т.Д. Сизова^{1, 2} ✉, В.М. Хокканен², Э.В. Бойко^{2, 3, 4}

¹ СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», наб. Обводного канала, д. 179, Санкт-Петербург, 190103, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Заневский пр-т, д. 1/82, Санкт-Петербург, 195196, Россия

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, ул. Академика Лебедева, д. 37, Санкт-Петербург, 195009, Россия

⁴ СПб филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Я. Гашека, д. 21, Санкт-Петербург, 192283, Россия

Эффективное лечение ВИЧ-инфицированных пациентов изменило представление о клинической картине цитомегаловирусного увеита (ЦМВ-увеита). **Цель работы** — определить частоту и структуру клинических форм ЦМВ-увеита у ВИЧ-инфицированных пациентов. **Материал и методы.** Обследовано 66 пациентов (97 глаз) в возрасте $39,6 \pm 3,91$ года. У всех больных зарегистрирована IVb-стадия ВИЧ-инфекции, давность инфицирования больных превышала 5 лет у 35 (53%) пациентов, более 10 лет — у 13 (19,7%), более 15 лет — у 13 (19,7%). Длительность наблюдения у офтальмолога с диагнозом «ЦМВ-увеит» варьировала от 6 мес до 13 лет (медиана — 45,5 мес). **Результаты.** К моменту выявления ЦМВ-увеита медиана количества CD4-лимфоцитов составила 34 кл/мкл (при норме 570–1100 кл/мкл). Содержание ДНК ЦМВ в цельной крови составило $2,43 \lg$ копий/ 10^5 клеток. Основной формой заболевания являлся хориоретинит, в 68,0% случаев диагностированы диффузные и генерализованные формы заболевания. При прогнозировании остроты зрения ведущим регрессионным критерием являлась клиническая форма заболевания. **Заключение.** В клинической практике преобладали диффузные и генерализованные формы заболевания. Распространенность хориоретинального поражения предопределяла остроту зрения, которая у 39,2% глаз соответствовала критериям слепоты по классификации ВОЗ (1977).

Ключевые слова: цитомегаловирусный ретинит; вирус иммунодефицита человека; ВИЧ; ВИЧ-инфекция; оппортунистические заболевания

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Сизова Т.Д., Хокканен В.М., Бойко Э.В. Цитомегаловирусный увеит у ВИЧ-инфицированных: основные клинические формы. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 81-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-81-86>

Cytomegalovirus uveitis in HIV-infected patients: the main clinical forms

Tatiana D. Sizova^{1, 2} ✉, Valentina M. Khokkanen², Ernest V. Boiko^{2, 3, 4}

¹ St. Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, 179, Obvodny Canal Emb., St. Petersburg, 190103, Russia

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 1/82, Zanevsky Ave, St. Petersburg, 195196, Russia

³ S. M. Kirov Military Medical Academy, 37, Academician Lebedev St., St. Petersburg, 195009, Russia

⁴ St. Petersburg Branch of the S.Fedorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 21, Hashek St., St. Petersburg, 192283, Russia

tanja_sizova@list.ru

Effective treatment of HIV-infected patients has changed the previous view of the clinical picture of cytomegalovirus uveitis (CMV uveitis). Purpose: to determine the prevalence and structure of clinical forms of CMV uveitis in HIV-infected patients. Material and methods. 66 patients (97 eyes), aged 39.6 ± 3.91 , were diagnosed with stage 4c HIV infection. In 35 patients (53%), the duration of infection exceeded 5 years, in 13 patients (19.7%), it exceeded 10 years, and another 13 patients (19.7%) had the condition for over 15 years. The ophthalmological follow-up of patients diagnosed with CMV uveitis ranged from 6 months to 13 years (the median of 45.5 months). Results. By the time CMV uveitis was detected, the median CD4 cell count was 34 cells/ μ L (the norm being 570–1100 cells/ μ L). The content of whole blood CMV DNA was 2.43 lg copies/ 10^5 cells. The main form of the disease was chorioretinitis, diffuse and generalized forms of the disease were diagnosed in 68.0% of cases. In predicting visual acuity, the leading regression criterion was the clinical form of the disease. Conclusion. Diffuse and generalized forms of the disease prevailed in clinical practice. The prevalence of chorioretinal lesion determined visual acuity, which in 39.2% of the eyes met the criteria for blindness according to the WHO classification (1977).

Keywords: cytomegalovirus retinitis; human immunodeficiency virus (HIV); HIV infection; opportunistic disease

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Sizova T.D., Khokkanen V.M., Boiko E.V. Cytomegalovirus uveitis in HIV-infected patients: the main clinical forms. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 81-6 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-81-86>

Первое сообщение о новом заболевании, которое впоследствии стали называть «синдром приобретенного иммунодефицита», датируется 1981 г. [1]. С тех пор вирус иммунодефицита — ВИЧ-инфекция — распространился по всему миру, и когорта ВИЧ-инфицированных постоянно увеличивалась. Общеплановое число людей, живущих с ВИЧ, по данным UNAIDS, составило в 2020 г. 37,7 млн человек [2]. В Российской Федерации заболеваемость ВИЧ-инфекцией в 2020 г. уменьшилась на 25% по сравнению с 2019 г. и составила 41,72 на 100 тыс. населения [3]. На 31 декабря 2021 г. в стране проживало 1 137 596 человек, больных ВИЧ-инфекцией [4]. ВИЧ-инфицированные пациенты состоят на диспансерном учете в региональных центрах по профилактике и борьбе с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД) [5].

Разработка антиретровирусной терапии (АРВТ), ее широкое применение и доступность привели к снижению смертности от СПИДа и увеличению продолжительности жизни, а также уменьшению заболеваемости ВИЧ-инфекцией [6]. ВИЧ-инфекция приобрела характер хронического прогрессирующего, но в то же время контролируемого заболевания. Эффективное лечение пациентов с ВИЧ изменило представление о клинической картине ВИЧ-ассоциированной офтальмопатологии, в частности цитомегаловирусного (ЦМВ) поражения глаз. Данные о некротическом ретините стали дополняться сообщениями о сопутствующей отслойке сетчатки, катаракте, кистозном макулярном отеке [6–8]. Сведения, представленные в литературе, ограничиваются преимущественно описанием острых состояний, клинических случаев, результатов обследования в условиях стационара [6, 9–11]. Отсутствие отечественных данных многолетнего наблюдения больных, имеющих коинфекции ВИЧ и ЦМВ, предопределили актуальность исследования.

ЦЕЛЬ работы — определить частоту и структуру клинических форм ЦМВ-увеита у ВИЧ-инфицированных пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в Санкт-Петербургском центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (далее — Центр) и на кафедре офтальмологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова в формате одномоментного описательного дизайна.

Так как частота ЦМВ-увеита в когорте ВИЧ-инфицированных составляет 1,65% [12], для проведения исследова-

ния был рассчитан объем необходимой выборки — 66 пациентов. Критериями включения в исследование являлись: ВИЧ-инфекция, подтвержденная реакцией иммунного блоттинга, положительная полимеразная цепная реакция (ПЦР) к ДНК ЦМВ в цельной крови на момент выявления увеита. Критериями исключения являлись: отказ от осмотра офтальмологом во время исследования, сопутствующие заболевания сетчатки и сосудистой оболочки другой этиологии. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

При обследовании пациентов использовали традиционные офтальмологические методы: визометрию (учитывали максимально скорректированную остроту зрения — МКОЗ), периметрию, биомикроскопию, офтальмоскопию. Анализировали также лабораторные данные: содержание РНК ВИЧ и ДНК ЦМВ методом real-time ПЦР, количество CD4-лимфоцитов в крови при первичном обращении в Центр и при выявлении ЦМВ-увеита.

Группа исследования составила 66 человек (97 глаз) в возрасте $39,6 \pm 3,91$ года, из них 27 (40,9%) мужчин и 39 (59,1%) женщин. Превалировал половой путь передачи инфекции — 51 (77,3%) человек, в 46 случаях — половой гетеросексуальный.

У всех больных зарегистрирована IVb-стадия ВИЧ-инфекции по классификации В.В. Покровского. Давность инфицирования больных превышала 5 лет у 35 (53%) пациентов, более 10 лет — у 13 (19,7%), более 15 лет — у 13 (19,7%).

Длительность наблюдения у офтальмолога с диагнозом «ЦМВ-увеит» варьировала от 6 мес до 13 лет (медиана — 45,5 мес, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 31,98–58,46).

Статистическая обработка проводилась методами параметрической и непараметрической статистики с помощью программы R (R Development Core Team (2009)).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что CD4-лимфоциты являются клетками-мишенями для ВИЧ. Поэтому количество CD4-лимфоцитов в периферической крови — это лабораторный показатель, наиболее точно характеризующий состояние иммунитета ВИЧ-инфицированного больного. Состояние СПИДа возникает при тяжелой иммуносупрессии, в то время как ЦМВ-увеит развивается у больных, состояние которых становится не только тяжелым, но и близко к критическому.

Таблица 1. Иммуновирологические показатели группы исследования
Table 1. Immunovirological indicators of the study group

Показатели Parameters	Медиана Median	95%-ный ДИ 95% confidence interval	Минимум Minimum	Максимум Maximum
Содержание CD4-лимфоцитов в крови при обращении к инфекционисту, кл/мкл The content of CD4-lymphocytes in the blood when contacting an infectious disease specialist, cl/mcl n = 45	29	17,4–41,5	0	867
Содержание CD4-лимфоцитов в крови при развитии ЦМВ-увеита, кл/мкл The content of CD4 lymphocytes in the blood during the development of CMV-uveitis, cl/mcl n = 63	34	21,8–45,6	1	673
Содержание РНК ВИЧ в крови при обращении к инфекционисту, коп/мкл The number of HIV RNA in the blood at the visit infectiologist, cop/mcl n = 61	104 922	192 235–604 375	0	5 964 000
Содержание ДНК ЦМВ в крови при развитии увеита, lg коп/мкл на 10 ⁵ клеток The content of CMV DNA in the blood during the development of uveitis, lg cop/mcl for 10 ⁵ cells n = 51	2,43	1,82–2,91	0,7	9,65

му. Нормальные значения этого показателя составляют 570–1100 кл/мкл. В группе исследования к моменту выявления ЦМВ-увеита медиана количества CD4-лимфоцитов составила 34 кл/мкл (95%-ный ДИ медианы 21,8–45,6 кл/мкл). При первичном обращении за медицинской помощью в связи с ухудшением общего состояния это количество было еще меньше — 29 кл/мкл (табл. 1).

Содержание ДНК ЦМВ в цельной крови составило 2,43 lg копий/10⁵ клеток (n = 51). У 15 пациентов была положительная качественная ПЦР к ДНК ЦМВ. Виремия ВИЧ была выражена значительно, количество РНК ВИЧ в крови составило 353 518 копий/мл (медиана).

Эти показатели свидетельствуют о позднем обращении пациентов за медицинской помощью. К этому моменту больные уже были инфицированы ВИЧ длительный период, лабораторные данные соответствовали клиническим.

С учетом локализации и распространенности поражения на момент выявления заболевания были выделены следующие формы (табл. 2).

Основной формой заболевания является хориоретинит, однако встречались и генерализованные поражения — панuveит. Несмотря на то, что он отмечен только в 17,5% глаз, при восстановлении иммунитета на фоне АРВТ возникали обострения в форме панuveита в каждом третьем случае (33 глаза, 34,02%, 95%-ный ДИ = 24,95–43,68%).

Поражение при ЦМВ-увеите было представлено хориоретинальными очагами, не имеющими четких границ и округлых форм, склонных к слиянию, нередко занимающими большие площади. Чаще всего встречались участки поврежденной ткани неправильной формы с выраженным перифокальным отеком. При выявлении характерных сливных поражений, распространяющихся на два квадранта и

Таблица 2. Структура клинических форм ЦМВ-увеита у ВИЧ-инфицированных пациентов
Table 2. Composition of clinical forms of CMV-uveitis in HIV-infected patients

Формы заболевания Forms of the disease	Количество глаз (%) Number of eyes (%)	95%-ный ДИ 95% confidence interval
Очаговый (фокальный) хориоретинит, периферическая локализация Focal chorioretinitis, peripheral localization	19 (19,6)	12,35–28,05
Очаговый (фокальный) хориоретинит, центральная локализация Focal chorioretinitis, central localization	12 (12,4)	6,63–19,66
Диффузный хориоретинит, периферическая локализация Diffuse chorioretinitis, peripheral localization	2 (2,06)	0,21–5,88
Диффузный хориоретинит с распространением на макулярную область Diffuse chorioretinitis with spread to the macular area	34 (35,1)	25,96–44,83
Диффузный нейроретинит с распространением на макулярную область Diffuse neurochorioretinitis with spread to the macular area	13 (13,4)	7,39–20,86
Панuveит Panuveitis	17 (17,5)	10,36–25,62

более, хориоретинит считали диффузным. Локализованные поражения сетчатки и сосудистой оболочки отмечены в 32% случаев (31 глаз), преобладали диффузные и генерализованные формы (66 глаз, 68,0%, 95%-ный ДИ = 58,42–76,87%). Наиболее часто встречался диффузный хориоретинит с распространением на макулярную области сетчатки, зарегистрированный в каждом третьем случае.

Дисперсионный анализ показал, что основным фактором, влияющим на остроту зрения, является форма заболевания (p < 0,001). Уровень CD4-лимфоцитов, количество РНК ВИЧ и ДНК ЦМВ в крови при выявлении заболевания, а также возраст не оказывали значимого влияния.

Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) на момент последнего осмотра составила 0,045 (медиана, 95%-ный ДИ = 0,0–0,04). В 45,4% случаев она не превышала 0,3 (95%-ный ДИ = 35,65–55,33) и соответство-

вала критериям слабовидения, а в 39,2% была меньше 0,05 (95%-ный ДИ = 29,76–49,06). Таким образом, примерно в трети наблюдений развивалась слепота (по классификации ВОЗ, 1977).

Post-hoc-анализ остроты зрения на момент последнего офтальмологического осмотра с коррекцией по Холму ($p < 0,05$), необходимой при множественных сравнениях, подтверждает целесообразность такого подхода при определении формы заболевания (табл. 3).

Острота зрения значимо различалась при разных клинических формах, исключение составил диффузный хориоретинит периферической локализации, который не отличался по остроте зрения от очаговых форм, а также панувеит, при котором острота зрения была сопоставима с диффузным хориоретинитом с распространением на макулярную область и диффузным нейроретинитом с распространением на макулярную область.

Для прогнозирования остроты зрения при данном заболевании использовалась нелинейная модель с построением регрессионного дерева (рисунок).

Ведущим регрессионным критерием является клиническая форма заболевания. Правый лист регрессионного дерева представлен локализованными формами и диффузным хориоретинитом периферической локализации (рисунок). Прогнозируемая острота зрения будет в этом случае наиболее высокая (0,81). При изолированном поражении центральной области сетчатки важным становится возраст: пациенты моложе 34 лет имеют лучший зрительный прогноз. Левый лист регрессионного дерева представлен диффузными и генерализованными формами. При панувеите, а также при диффузном нейроретините с поражением макулы острота зрения составляет 0,018. При диффузных хориоретинитах, захватывающих центральную ямку, больные старше 40 лет имеют благоприятный зрительный прогноз при уровне CD4-лимфоцитов в крови более 25 кл/мкл. В этих случаях острота зрения может достигнуть 0,49. Более молодые пациенты или имеющие более низкое содержание CD4-лимфоцитов будут иметь остроту зрения 0,092 и 0,023 соответственно.

Золотым стандартом диагностики ЦМВ-увеита является положительная ПЦР водянистой влаги или стекловидного тела [9, 13–15]. Однако легко осуществимые в условиях офтальмологического стационара диагностические процедуры трудно выполнимы при наблюдении и лечении пациентов офтальмологами-консультантами в больницах инфекционного профиля. В связи с этим диагноз, к сожалению, в большинстве случаев по-прежнему остается клиническим, о чем свидетельствуют как отечественные, так и зарубежные авторы [6, 9–11, 16, 17]. В таких случаях врачи ориентируются на офтальмокопическую картину и косвенные признаки: сопутствующую подтвержденную патологию ЦМВ-этиологии (пневмония, энцефалит, колит) и положительную ПЦР крови к ДНК ЦМВ [9, 14, 15, 18, 19]. Предпринимаются попытки установить диагностический титр ДНК ЦМВ для подтверждения природы увеита у ВИЧ-инфицированных пациентов [19]. По-прежнему находит свое применение распространенная практика подтверждения этиологии увеита исследованием крови методом ИФА или иммунофлюоресцирующих антител как к различным инфекционным агентам, так и ЦМВ, несмотря на невозможность исключения других очагов соответствующей инфекции в организме [6, 9–11, 20].

Всеобъемлющая классификация увеитов является одним из самых сложных вопросов в офтальмологии. Отсутствие утвержденных на данный момент федеральных клинических рекомендаций по увеитам инфекционного генеза приводит к использованию в клинической практике

Таблица 3. Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) при ЦМВ-увеите, распределение по группам
Table 3. Best corrected visual acuity (BCVA) in CMV-uveitis, distribution by groups

Формы заболевания Forms of the disease	МКОЗ ± SD BCVA ± SD
Очаговый (фокальный) хориоретинит, периферическая локализация Focal chorioretinitis, peripheral localization n = 19	0,82 ± 0,22
Очаговый (фокальный) хориоретинит, центральная локализация Focal chorioretinitis, central localization n = 12	0,56 ± 0,36
Диффузный хориоретинит, периферическая локализация Diffuse chorioretinitis, peripheral localization n = 2	0,75 ± 0,35*
Диффузный хориоретинит с распространением на макулярную область Diffuse chorioretinitis with spread to the macular area n = 34	0,23 ± 0,31
Диффузный нейроретинит с распространением на макулярную область Diffuse neurochorioretinitis with spread to the macular area n = 13	0,004 ± 0,001
Панувеит Panuveitis n = 17	0,03 ± 0,12**

Примечание. * — значимых различий при сравнении с остротой зрения в группах очаговых хориоретинитов центральной и периферической локализаций не выявлено; ** — значимых различий в остроте зрения в группах диффузного хориоретинита с распространением на макулярную область и диффузного нейроретинита с распространением на макулярную область не выявлено.

Note. * — there were no significant differences when compared with visual acuity in groups of focal chorioretinitis of central and peripheral localizations; ** — significant differences in visual acuity in the groups of diffuse chorioretinitis with spread to the macular area and diffuse neurochorioretinitis with spread to the macular area were not detected.

различных подходов. В классификации, предложенной Н.С. Зайцевой, а затем дополненной Л.А. Кацнельсоном, в зависимости от локализации процесса выделяют очаговый, мультифокальный и диссеминированный хориоретинит, а также нейроретинит [21]. Международная классификация увеитов от Uveitis Nomenclature Working Group предусматривает сходное деление по анатомическому принципу: фокальный, мультифокальный и диффузный хориоретинит, нейроретинит [22]. Эта классификация легла в основу Федеральных клинических рекомендаций «Неинфекционные увеиты у взрослых, 2019» [23]. В то же время такой подход не в полной мере позволяет прогнозировать зрительные функции ВИЧ-инфицированного пациента при увеите ЦМВ-этиологии, поскольку в этом случае поражение изначально склонно к распространению, чаще всего определяется одна область поражения большой площади (реже несколько), неправильной формы, занимающая целый квадрант и более, возникшая в результате слияния нескольких очагов или постепенного увеличения одного. Уточнение локализации поражения дает оценку нарушениям зрительных функций и тем самым делает формулировку диагноза более полной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной формой ЦМВ-увеита у ВИЧ-инфицированных является хориоретинит. В клинической прак-

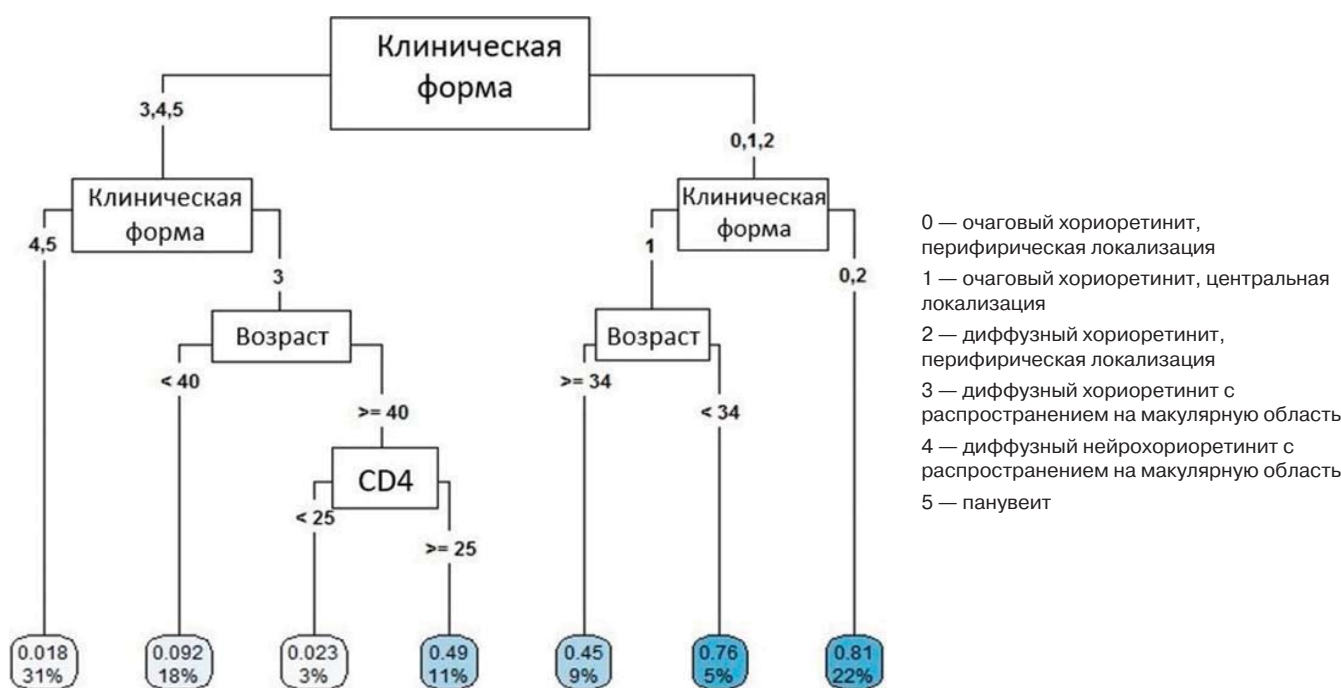


Рисунок. Регрессионное дерево прогнозирования остроты зрения

Figure. Regression tree of visual acuity prediction. 0 — focal chorioretinitis, peripheral localization, 1 — Focal chorioretinitis, central localization, 2 — diffuse chorioretinitis, peripheral localization, 3 — diffuse chorioretinitis with spread to the macular area, 4 — diffuse neurochorioretinitis with spread to the macular area, 5 — panuveitis

тике преобладали формы заболевания с диффузным и генерализованным поражением (68%), а половина из них была с поражением макулярной области. Развитие обострений заболевания в каждом третьем случае протекает как панувеит. Распространенность хориоретинального поражения предопределяла остроту зрения, которая в 39,2% глаз соответствовала критериям слепоты по классификации ВОЗ (1977).

Литература/References

1. Покровский В.В., ред. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2003. [Pokrovskij V.V., ed. HIV-infection: clinic, diagnosis, treatment. Moscow: GEOTAR-Media; 2003 (In Russ.).]
2. Информационный бюллетень — Глобальная статистика по ВИЧ. [Global HIV/AIDS statistics — Fact sheet (In Russ.).] Available at: <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet/> (accessed 28 Apr 2022).
3. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году». [State Report «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2020» (In Russ.).] Available at: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18266/ (accessed 28 Apr 2022).
4. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 сентября 2021 г.». Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва; 2021. [Reference “HIV infection in the Russian Federation as of September 30, 2021” (In Russ.).] Available at: <http://www.hivrussia.info/wp-content/uploads/2022/03/Spravka-VICH-v-Rossii-na-31.12.2021-g.pdf/> (accessed 28 Apr 2022).
5. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 8 ноября 2012 г. № 689н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболевании, вызываемом вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 689n dated November 8, 2012. “On approval of the procedure for providing medical care to adults with a disease caused by the human immunodeficiency virus (HIV infection)” (In Russ.).] Available at: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9155-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-8-noyabrya-2012-g-689n-ob-utverzhdenii-poryadka-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-vzrosloму-naseleniyu-pri-zabolevanii-vyzyvaemom-virusom-immunodefitsita-cheloveka-vich-infektsii/> (accessed 28 Apr. 2022).

6. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Татарникова Г.Н., Гребенчук О.С. Отслойка сетчатки у ВИЧ-инфицированных пациентов с цитомегаловирусным ретинитом. *Вестник офтальмологии*. 2014; 130 (3): 42–4. [Onischenko A.L., Kolbasko A.V., Tatarnikova G.N., Grebenchuk O.S. Retinal detachment in HIV-infected patients with cytomegalovirus retinitis. *Vestnik ofthal'mologii*. 2014; 130 (30): 42–4 (In Russ.).]
7. Kempen JH, Sugar EA, Lyon AT, et al. Studies of ocular complications of AIDS Research Group. Risk of cataract in persons with cytomegalovirus retinitis and the acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology*. 2012; 119 (11): 2343–50. doi: 10.1016/j.opht.2012.05.044
8. Cassoux N, Lumbroso L, Bodaghi B, et al. Cystoid macular oedema and cytomegalovirus retinitis in patients with HIV disease treated with highly active antiretroviral therapy. *Br J Ophthalmol*. 1999; 83 (1): 47–9. doi: 10.1136/bjo.83.1.47
9. Хижняк Т.В., Астахов Ю.С., Рахманова А.Г. К вопросу о ранней диагностике ЦМВ-ретинита у больных ВИЧ-инфекцией. *Офтальмологические ведомости*. 2011; 4 (2): 39–45. [Khizhnyak T.V., Astakhov Yu.S., Rahmanova A.G. On the issue of early diagnosis of CMV retinitis in patients with HIV infection. *Ophthalmology journal*. 2011; 4 (2): 39–45 (In Russ.).]
10. Онищенко А.Л., Колбаско А.В., Татарникова Г.Н., Чернышева А.Д. Лечение отслойки сетчатки у ВИЧ-инфицированных пациентов с цитомегаловирусным ретинитом. *Офтальмология*. 2017; 14 (1): 84–7. [Onischenko A.L., Kolbasko A.V., Tatarnikova G.N., Chernysheva A.D. Treatment of retinal detachment in HIV-infected patients with cytomegalovirus retinitis. *Ophthalmology in Russia*. 2017; 14 (1): 84–7 (In Russ.).] doi: 10.18008/1816-5095-2017-1-84-87
11. Гаврилова Т.В., Сергиенко А.П., Черешнева М.В., Собянина А.Н. Поражение органа зрения при терминальной стадии ВИЧ-инфекции. Клинический случай. *Офтальмология*. 2021; 18 (2): 368–73. [Gavrilova T.V., Sergienko A.P., Chereshneva M.V., Sobianina A.N. Damage to the organ of vision in the terminal stage of HIV infection. A clinical case. *Ophthalmology in Russia*. 2021; 18 (2): 368–73 (In Russ.).] doi:10.18008/1816-5095-2021-2-368-373
12. Сизова Т.Д., Хокканен В.М., Гусев Д.А., Бойко Э.В. Цитомегаловирусный увеит у ВИЧ-инфицированных пациентов: течение и исходы. *Журнал инфектологии*. 2020; 12 (4): 45–50. [Sizova T.D., Khokkanen V.M., Gusev D.A., Boiko E.V. Cytomegalovirus uveitis in HIV-infected patients: course and outcomes. *Journal infectiology*. 2020; 12 (4): 45–50 (In Russ.).] doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-4-45-50
13. Ando Y, Terao K, Narita M., et al. Quantitative analyses of cytomegalovirus genome in aqueous humor of patients with cyto-

- measles virus retinitis. *Jpn J Ophthalmol.* 2002; 46 (3): 254–60. doi: 10.1016/s0021-5155(01)00524-x
14. Chen C, Guo CG, Meng L, et al. Comparative analysis of cytomegalovirus retinitis and microvascular retinopathy in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Int. J. Ophthalmol.* 2017; 10 (9): 1396–401. doi: 10.18240/ijo.2017.09.11
 15. Tang S, Zhao N, Wang LY, Wen Y. Frosted branch angiitis due to cytomegalovirus-associated unmasking immune reconstitution inflammatory syndrome: a case report and literature review. *BMC Infect. Dis.* 2021; 21 (1): 613. doi: 10.1186/s12879-021-06311-4
 16. Li W, Wang X, Zhao L, et al. The value and implementation of routine ophthalmic examination in the era of HAART. *EclinicalMedicine.* 2020; 31: 100646. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100646
 17. Heiden D, Tun N, Smithuis FN, et al. Active cytomegalovirus retinitis after the start of antiretroviral therapy. *Br J Ophthalmol.* 2019; 103 (2): 157–60. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312406
 18. Sugar EA, Jabs DA, Ahuja A, et al. Incidence of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol.* 2012; 153 (6): 1016–24. doi: 10.1016/j.ajo.2011.11.014
 19. Chakraborty A, Mahapatra T, Mahapatra S, et al. Distribution and determinants of cytomegalovirus induced end organ disease/s among people living with HIV/AIDS in a poor resource setting: observation from India. *PLoS One.* 2015; 10 (2): e0117466. doi: 10.1371/journal.pone.0117466
 20. Максимов В.Ю., Дмитриева О.Г., Евсеев С.Ю., Александрова Н.М. Диагностика и лечение увеитов герпес-вирусной и хламидийной этиологии. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2003; 4 (4): 168. [Maksimov V.Yu., Dmitrieva O.G., Evseev S.Yu., Aleksandrova N.M. Diagnosis and treatment of uveitis of herpesvirus and chlamydia etiology. *RMZh. Klinicheskaja oftal'mologija.* 2003; 4 (4): 168 (In Russ.)].
 21. Кацнельсон Л.А., Танковский В.Э. *Увеиты (клиника, лечение).* Москва: 4-й филиал Воениздата; 2003. [Kacnel'son L.A., Tankovskij V.E. *Uveitis (clinic, treatment).* Moscow: 4-yj filial Voenizdata; 2003 (In Russ.)].
 22. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT. 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
 23. Федеральные клинические рекомендации «Неинфекционные увеиты у взрослых. Москва; 2019. [Federal clinical guidelines “Non-infectious uveitis in adults. Moscow; 2019” (In Russ.)]. Available at: <https://oor.ru/files/uveity/uveity.pdf> (accessed 09 Jul 2022).

Вклад авторов в работу: Т.Д. Сизова — концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование статьи; В.М. Хокканен — ответственность за научную работу, гарантии качества и аккредитации представляемых данных, концепция и дизайн исследования, интерпретация результатов анализа, редактирование статьи; Э.В. Бойко — дизайн исследования, редактирование статьи.
Authors' contribution: T.D. Sizova — concept and design of the study, data collection, processing, analysis and interpretation, writing and editing of the article; V.M. Khokkanen — concept and design of the study, analysis and interpretation of the results, editing of the article; E.V. Boiko — concept and design of the study, editing of the article.

Поступила: 15.05.2022. Переработана: 10.10.2022. Принята к печати: 14.10.2022
 Originally received: 15.05.2022. Final revision: 10.10.2022. Accepted: 14.10.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями», наб. Обводного канала, д. 179, Санкт-Петербург, 190103, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Заневский пр-т, д. 1/82, Санкт-Петербург, 195196, Россия

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, ул. Академика Лебедева, д. 37, Санкт-Петербург, 195009, Россия

⁴ СПб филиал ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Я. Гашека, д. 21, Санкт-Петербург, 192283, Россия

Татьяна Дмитриевна Сизова — врач-офтальмолог¹, аспирант²
Валентина Михайловна Хокканен — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии²
Эрнест Витальевич Бойко — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии², член-корреспондент³, директор⁴

Для контактов: Татьяна Дмитриевна Сизова,
 tanja_sizova@list.ru

¹ St. Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, 179, Obvodny Canal Emb., St. Petersburg, 190103, Russia

² I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, 1/82, Zanevsky Ave, St. Petersburg, 195196, Russia

³ S.M. Kirov Military Medical Academy, 37, Academician Lebedev St., St. Petersburg, 195009, Russia

⁴ St. Petersburg Branch of the S.Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 21, Hashek St., St. Petersburg, 192283, Russia

Tatiana D. Sizova — ophthalmologist¹, PhD student²

Valentina M. Khokkanen — Dr. of Med. Sci., professor, professor of chair of ophthalmology²

Ernest V. Boiko — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of ophthalmology², corresponding member³, director⁴

Contact information: Tatiana D. Sizova,
 tanja_sizova@list.ru

Изменение морфофункциональных параметров глаза при неоваскулярной глаукоме после витреоретинальных вмешательств

Р.Р. Файзрахманов¹, М.М. Шишкин^{1, 2}, М.Е. Калинин^{1, 2} , О.А. Павловский²

¹ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, 105203, Россия

² ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 65, Москва, 105203, Россия

Цель работы — оценка морфологических и функциональных параметров глазного яблока у пациентов с неоваскулярной глаукомой (НВГ) и диабетическим макулярным отеком (ДМО) после витреоретинальной хирургии (ВРХ). **Материал и методы.** Шестьдесят пациентов (60 глаз) в возрасте 59 ± 12 лет, в том числе 34 мужчины и 26 женщин, были разделены на три группы: 1-я группа — 19 (19 глаз) пациентов с НВГ и ДМО после ВРХ, проведенной не более года назад по поводу пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР). При наличии ДМО в 6-месячном послеоперационном периоде интравитреально вводили лекарственный препарат (3 загрузочные инъекции с интервалом в месяц). В анамнезе у пациентов была также фактоэмульсификация катаракты (ФЭК) с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ); 2-я группа (23 пациента, 23 глаза) — пациенты с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) III стадии, с продолжительностью глаукомного процесса до 5 лет, которым ранее не проводились лазерные или хирургические антиглаукомные вмешательства, — в анамнезе у этих пациентов также операция ФЭК с имплантацией ИОЛ; 3-я группа (18 пациентов, 18 глаз) — пациенты с артификацией без признаков глаукомы и другой глазной патологии (группа контроля). **Результаты.** Открытие угла передней камеры (УПК) при НВГ (группа 1) было в 2,73 раза меньше ($p = 0,034$), чем при ПОУГ (группа 2), и в 3,69 раза меньше, чем у пациентов группы контроля ($p = 0,034$), неоваскуляризация радужки и УПК отмечались преимущественно у пациентов с НВГ (84 %). Гониосинехии в УПК у пациентов группы 1 отмечены в 6,35 раза чаще, чем у пациентов группы 2, и в 14,45 раза чаще, чем у пациентов группы 3. Рубеоз встречался у пациентов группы 1 в 4,65 чаще, чем у пациентов группы 2 ($p = 0,034$), и в 6,64 раза чаще, чем у пациентов группы 3 ($p = 0,034$). Отмечены статистически значимые различия морфометрических параметров диска зрительного нерва в группах 1 и 2 с группой 3, а показатели группы 1 и 2 были статистически сопоставимы, что связано с одинаковой степенью тяжести глаукомного процесса в этих группах. Анализ индексов компьютерной периметрии MD, MS и sLV показал наличие развитого глаукомного процесса в группах 1 и 2. Выявленные изменения основываются на патогномоничных факторах, в частности могут быть вызваны ранее проведенным оперативным вмешательством, затрагивающим витреоретинальный интерфейс у пациентов группы 1. **Заключение.** Возникновение НВГ вызвано преимущественно тяжелым течением ПДР и изменением профиля УПК за счет образования синехий. Независимо от факторов риска результат оперативного лечения зависит от состояния ишемизированной сетчатки и переднего сегмента глаза. Оценка морфофункциональных параметров глаза при НВГ с ДМО после ВРХ представляет большой интерес, поскольку степень открытости УПК, расстояние от радужки до ИОЛ, наличие рубеоза и гониосинехий можно использовать для определения метода и тактики оперативного лечения, что позволит устранить патофизиологические факторы возникновения и прогрессирования НВГ и снизить частоту послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: неоваскулярная глаукома; первичная открытоугольная глаукома; вторичная глаукома

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Файзрахманов Р.Р., Шишкин М.М., Калинин М.Е., Павловский О.А. Изменение морфофункциональных параметров глаза при неоваскулярной глаукоме после витреоретинальных вмешательств. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 87-93. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-87-93>

Changes in the morphofunctional parameters of the eye in neovascular glaucoma on the after vitreoretinal surgery

Rinat R. Fayzrakhmanov¹, Mikhail M. Shishkin^{1, 2}, Matvei E. Kalinin^{1, 2} ✉, Oleg A. Pavlovsky²

¹ National N.I. Pirogov Medical and Surgical Center, 70, Nizhnaya Pervomaiskaya St., Moscow, 105203, Russia

² IUV FSBI National N.I. Pirogov Medical and Surgical Center, Institute of Continuous Medical Education, 65, Nizhnaya Pervomaiskaya St., Moscow, 105203, Russia
matvey.kalinin@gmail.com

Purpose: to assess morphological and functional parameters of the eyeball in patients with neovascular glaucoma (NVG) and diabetic macular edema (DME) after vitreoretinal interventions. **Material and methods.** This study involved 60 patients (60 eyes), aged 59 ± 12 including 34 men and 26 women. The patients were divided into three groups: group 1 — 19 patients (19 eyes) with NVG and DME after a vitreoretinal surgery (VRS) for proliferative diabetic retinopathy performed no earlier than a year ago. If DME was found within 6 months after the surgery, a drug was administered intravitreally (3 loading injections given with monthly intervals). The patients' history contained cataract phacoemulsification with an implantation of an intraocular lens (IOL). Group 2 (23 patients, 23 eyes) consisted of persons with stage III primary open-angle glaucoma (POAG) with the duration of the glaucomatous process of up to 5 years, who received no laser or surgical antiglaucomatous interventions. The history of these patients also contained phacoemulsification operations with IOL implantation. Group 3 (18 patients, 18 eyes), which was composed of patients with pseudophakia but no symptoms of glaucoma or other eye pathology, served as control. **Results.** The opening of the anterior chamber angle (ACA) in NVG (group 1) was 2.73 times smaller ($p = 0.034$) than in POAG (Group 2) and 3.69 times smaller than in the control group ($p = 0.034$). Neovascularization of the iris and the ACA could primarily be seen in patients with NVG (84 %). Goniosynechiae in the ACA of group 1 patients were seen 6.35 times more often than in group 2 patients and 14.45 times more often than in group 3 patients. Rubeosis occurred in group 1 patients 4.65 times as often as in group 2 and 6.64 times more often than in group 3 patients ($p = 0.034$). Statistically significant differences of morphometric parameters of the optic disc between groups 1 and 2, on the one hand, and group 3, on the other hand were found. Meanwhile, the figures for groups 1 and 2 were statistically comparable, which is explained by the same degree of severity of the glaucomatous process in these groups. The analysis of indices of computer perimetry MD, MS and sLV showed a developed glaucomatous process in groups 1 and 2. The revealed changes are based on pathognomonic factors. In particular, they may be caused by the prior surgical intervention affecting the vitreoretinal interface in group 1 patients. **Conclusion.** The onset of NVG is primarily caused by a grave course of proliferative diabetic and changes in the ACA profile, due to the formation of synechiae. Regardless of the risk factors, the result of surgical treatment depends on the condition of the ischemic retina and the anterior segment of the eye. Thus, the assessment of the morphofunctional parameters of the eye in patients with NVG and DME after VRS is of great interest. Changes in such parameters as the degree of openness of the ACA, distance from the iris to the IOL, the presence of rubeosis and synechia may be used to determine the methods and tactics of surgery, which will eliminate the pathophysiological factors of the onset and progression of CVH, and reduce postoperative complications.

Keywords: neovascular glaucoma; primary open-angle glaucoma; secondary glaucoma

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

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

For citation: Fayzrakhmanov R.R., Shishkin M.M., Kalinin M.E., Pavlovsky O.A. Changes in the morphofunctional parameters of the eye in neovascular glaucoma on the after vitreoretinal surgery. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 87-93 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-87-93>

Неоваскулярная глаукома (НВГ) — одна из наиболее агрессивных форм вторичных глауком, часто рефрактерная к стандартным методам хирургического и медикаментозного лечения, и в конечном итоге при отсутствии компенсации приводит к слепоте. В большинстве случаев прогрессирование неоваскуляризации переднего отдела глаза происходит в ответ на ишемию сетчатки. В первую очередь это происходит при диабетической ретинопатии (ДР), окклюзии центральной вены сетчатки (ОЦВС) и глазном ишемическом синдроме, встречаются также случаи, связанные с глазными и экстраокулярными образованиями [1–3]. Неоваскуляризация представляет собой многоэтапный процесс, который включает сложные взаимодействия множества ангиогенных факторов, различных видов цитокинов

и ферментов, индуцированных ишемией сетчатки. Разрастание фиброваскулярной ткани над трабекулярной сетью происходит вторично и препятствует оттоку водянистой влаги [4, 5]. На более поздних стадиях неоваскуляризации радужной оболочки миофибробласты соединительной ткани, связанные с ростом новых сосудов, сокращаются, вызывая закрытие угла передней камеры (УПК) с повышением внутриглазного давления (ВГД) [2, 6–10].

Пролиферативная ДР (ПДР) является наиболее частой причиной НВГ. Неоваскуляризация радужной оболочки встречается у 65 % пациентов с ПДР, а НВГ проявляется лишь у 5–8 % пациентов с ПДР [6]. Появление рубцоза радужной оболочки и НВГ напрямую связано с тяжестью и длительностью сахарного диабета (СД). Средний возраст

пациентов с СД, у которых встречается НВГ, значительно ниже, чем у пациентов с ОЦВС. Период между поражением сетчатки и возникновением ответных изменений переднего отрезка глазного яблока у больных СД больше, чем у пациентов с ОЦВС [11]. Риск развития НВГ у пациентов с ДР значительно увеличивается после выполнения витрэктомии и ленсэктомии из-за лучшего доступа вазопротрофических медиаторов к переднему сегменту глаза. Главными тяжелыми осложнениями ПДР являются кровоизлияния в стекловидное тело и тракционная отслойка сетчатки. В этих случаях витрэктомия является основным методом лечения и широко применяется в большинстве случаев. Однако ряд исследований показал, что витрэктомия у пациентов с ПДР в отдаленном послеоперационном периоде в 4–12 % случаев ассоциирована с развитием НВГ [12, 13]. При одновременном удалении катаракты и витрэктомии частота послеоперационных осложнений значительно возрастает. В том числе после витреоретинальной хирургии в отдаленном послеоперационном периоде отмечается развитие рефрактерной глаукомы: сообщалось о ее появлении в 30 % случаев через 2 года после витрэктомии с тампонадой силиконовым маслом [14].

ЦЕЛЬ работы — оценить морфологические и функциональные параметры глазного яблока у пациентов с НВГ и диабетическим макулярным отеком (ДМО) после витреоретинальных вмешательств.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 60 пациентов (60 глаз) в возрасте 59 ± 12 лет, в том числе 34 мужчины и 26 женщин.

Все пациенты были разделены на три группы. 1-я группа — 19 пациентов (19 глаз) с НВГ и ДМО после витреоретинальных вмешательств, которым не более года назад была проведена витреоретинальная хирургия (ВРХ) по поводу ПДР по показаниям (гемофтальм, экстраретинальная пролиферация, тракционная отслойка сетчатки). Все операции выполнялись с использованием высокоскоростных витреотомов трехпортовым доступом 25G и включали при наличии показаний витреошвартэктомию, мембранопилинг, тампонаду витреальной полости газозооной смесью или силиконовым маслом 1300. Далее, при наличии в 6-месячном послеоперационном периоде ДМО пациентам выполняли 3 загрузочные интравитреальные инъекции лекарственного препарата с интервалом в месяц, после этого толщина сетчатки в центральной зоне составила 294 ± 79 мкм. Для компенсации ВГД использовались гипотензивные инстилляционные препараты, которые снизили ВГД до $19,10 \pm 3,71$ мм рт. ст. В анамнезе у пациентов была также операция факэмульсификации катаракты (ФЭК) с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ).

2-я группа — 23 пациента (23 глаза) с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) III стадии, с продолжительностью глаукомного процесса до 5 лет, которым ранее не проводились лазерные или хирургические антиглаукомные вмешательства. Для компенсации ВГД использовались гипотензивные инстилляционные препараты, которые снизили ВГД до $18,70 \pm 5,02$ мм рт. ст. В анамнезе у пациентов была также операция ФЭК с имплантацией ИОЛ.

3-я группа — 18 пациентов (18 глаз) с артефакцией без признаков глаукомы (группа контроля), без сопутствующей глазной патологии в анамнезе.

Критерии исключения из исследования: помутнение оптических сред на исследуемом глазу, не позволяющее выполнить обследование, наличие в анамнезе лазерных или

хирургических антиглаукомных вмешательств по поводу глаукомы, аномалии рефракции, превышающие среднюю степень для миопии и слабую степень для гиперметропии, наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, острого коронарного синдрома, некомпенсированной гипертонической болезни и СД.

Стандартное офтальмологическое обследование включало визометрию, определение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), биомикроскопию, офтальмоскопию с использованием асферических высокодиптрийных линз 60, 78 дптр, гониоскопию, а также оптическую когерентную томографию (ОКТ). ОКТ переднего отрезка глаза проводили на томографе Optovue RTVue в режимах Line, Angle. Определяли глубину передней камеры, УПК в градусах, расстояние от радужки до ИОЛ. Компьютерную периметрию осуществляли на анализаторе полей зрения Octopus (HAAG-STREIT, Швейцария) по пороговой стратегии: для оценки центрального поля зрения в пределах 30° от точки фиксации взгляда использовали программу 30-2. Анализировали индексы MD, MS и sLV. У пациентов с остротой зрения, сниженной до сотых, дополнительно применяли программу LowVision. Степень открытия УПК определяли по классификации Ван Бойнингена, степень пигментации трабекулы — по классификации А.П. Нестерова, неоваскуляризацию УПК, наличие гониосинехий в УПК, сосудов радужки оценивали в баллах (0 — отсутствие признака, 1 — наличие).

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи программы IBM SPSS Statistics 23 с использованием Т-критерия для парных выборок и корреляции Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Результаты описательной статистики в большинстве таблиц представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение. Нормальность распределения оценивали по критерию Колмогорова — Смирнова. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении гониоскопии и биомикроскопии у пациентов всех групп выявлены изменения со стороны переднего отдела глаза, такие как степень открытия УПК, изменение расстояния от радужки до ИОЛ, наличие гониосинехий. Необходимо учитывать тот факт, что во всех группах были пациенты с артефакцией, что сказалось на состоянии переднего отрезка глаза (табл. 1).

Одной из главных отличительных особенностей морфологии переднего отрезка глаза пациентов группы 1 является неоваскуляризация УПК, которая встречалась у 84 % пациентов этой группы. Наличие гониосинехий в УПК у пациентов группы 1 отмечено в 6,35 раза чаще, чем у пациентов группы 2, и в 14,45 раза чаще, чем у пациентов группы 3. В связи с этим у пациентов этих групп степень открытия УПК статистически значимо различалась: данный показатель у пациентов группы 1 был в 2,73 раза меньше, чем у пациентов группы 2 ($p = 0,034$), и в 3,69 раза меньше, чем у пациентов группы 3 ($p = 0,034$). Не менее важным показателем является наличие рубцоза, который встречался у пациентов группы 1 в 4,65 раза чаще, чем у пациентов группы 2 ($p = 0,034$), и в 6,64 раза больше, чем у пациентов группы 3 ($p = 0,034$).

Для полноценного исследования изменений параметров переднего отдела глаза всем пациентам была проведена ОКТ (табл. 2).

Исследование изменений структурных параметров глаза показало более значительное расстояние от радужки до ИОЛ у пациентов группы 1: данный показатель в 1,46

Таблица 1. Морфологические параметры угла передней камеры глаза у пациентов с различными вариантами глаукомного процесса, баллы ($M \pm \sigma$)

Table 1. Morphological parameters of the angle of the anterior chamber of the eye in patients with various types of glaucoma, points ($M \pm \sigma$)

Параметры Parameters	Группа Group		
	1 n = 19	2 n = 23	3 n = 18
Степень открытия угла передней камеры, градусы Anterior chamber angle	1,06 $\pm$ 0,59*	2,90 $\pm$ 0,73*	3,92 $\pm$ 0,26
Степень пигментации трабекулы Degree of trabecula pigmentation	0,53 $\pm$ 0,43	1,62 $\pm$ 0,69*	0,42 $\pm$ 0,31
Наличие гониосинехий Presence of goniosynechia	5,06 $\pm$ 2,76*	0,83 $\pm$ 0,71	0,35 $\pm$ 0,23
Сосуды радужки Iris vessels	0,93 $\pm$ 0,25*	0,24 $\pm$ 0,12	0,14 $\pm$ 0,06

Примечание. n — количество глаз, * — $p < 0,05$ в сравнении с данными пациентов группы 3, степень открытия угла передней камеры определяли по классификации по Ван Бойнингену, степень пигментации трабекулы определяли по классификации по А.П. Нестерову.

Note. n — number of eyes, * — $p < 0.05$ in comparison with the data of patients of group 3, the degree of openness of the anterior chamber angle was determined according to Van Beuningen classification, the degree of pigmentation of the trabeculae was determined according to A.P. Nesterov classification.

Таблица 2. Морфологические параметры передней камеры глаза у пациентов с различными вариантами глаукомного процесса по данным оптической когерентной томографии ($M \pm \sigma$)

Table 2. Morphological parameters of the anterior chamber of the eye in patients with various types of glaucoma according optical coherence tomography data ($M \pm \sigma$)

Морфологические признаки Morphological parameters	Группа Group		
	1 n = 19	2 n = 23	3 n = 18
Глубина передней камеры глаза, мм Anterior chamber depth, mm	3,93 $\pm$ 0,32	3,66 $\pm$ 0,31	3,75 $\pm$ 0,11
Угол передней камеры глаза, градусы Anterior chamber angle, degree	23,79 $\pm$ 10,23*	37,71 $\pm$ 6,60	41,83 $\pm$ 2,34
Расстояние от радужки до ИОЛ, мкм Distance between iris and IOL, μ m	1086,80 $\pm$ 126,78*	606,90 $\pm$ 73,78	616,78 $\pm$ 62,96

Примечание. n — количество глаз, * — $p < 0,05$ в сравнении с данными пациентов группы 3.

Note. n — number of eyes, * — $p < 0.05$ compared to group 3 patients.

раза больше, чем у пациентов группы 2 ($p = 0,043$), и в 1,43 раза больше, чем у пациентов группы 3 ($p = 0,043$). Это отличие можно объяснить большим смещением и поднятостью радужной оболочки к УПК у пациентов с НВГ и ДМО после ВРХ, а также изменением гидродинамики глаза. Рубеоз, наблюдающийся при биомикроскопии, коррелирует с глубиной передней камеры ($r = 0,94$). Важным моментом является наличие разницы в размерах УПК у пациентов обеих групп: данный показатель в 1,75 раза меньше у пациентов группы 1 (рис. 1), чем у пациентов группы 2 (рис. 2) ($p = 0,043$), что коррелирует с наличием гониосинехий и новообразованных сосудов в УПК, выявленных при гониоскопии ($r = 0,94$).

Анализ выявил статистически значимые различия показателей в группах 1 и 2 в сравнении с группой 3: снижение площади нейроретинального пояса ($p < 0,05$) и средней толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) ($p < 0,05$), увеличение площади экскавации диска зрительного нерва (ДЗН) ($p < 0,05$) и соотношения размеров экскавации к площади ДЗН ($p < 0,05$), что в свою очередь может говорить о продолжительности глаукомного процесса (табл. 3).

Проведенный анализ параметров комплекса ганглиозных клеток (КГК) макулярной зоны сетчатки (табл. 4) показал достоверные различия показателей в группах 1 и 2 в сравнении с группой 3. Параметры КГК в группах 1 и 2 были различными из-за наличия ДМО в группе 1, пациентам

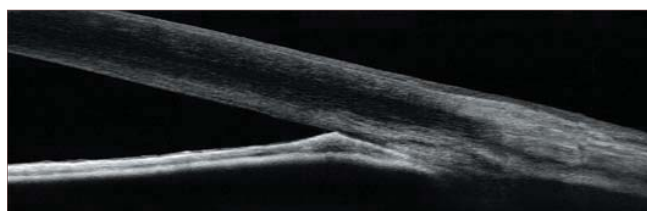


Рис. 1. Угол передней камеры глаза у пациентов с НВГ и ДМО после витреоретинальной хирургии

Fig. 1. Angulus iridocornealis in neovascular glaucoma patients with diabetic macular edema after vitreoretinal surgery



Рис. 2. Угол передней камеры глаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

Fig. 2. Angulus iridocornealis in patients with primary open-angle glaucoma

которой интравитреально вводили лекарственный препарат (3 загрузочные инъекции с интервалом в месяц), после этого толщина сетчатки в центральной зоне составила 294 ± 79 мкм. Объем фокальной потери КГК (GCC FLV %) в свою очередь может подтвердить сопоставимость тяжести глаукомного процесса в группах 1 и 2.

Обнаружены достоверные изменения функциональных показателей периметрии — индексов MD, MS и sLV у пациентов с НВГ и ДМО после ВРХ (табл. 5). Выявлены статистически значимые отличия ($p < 0,05$) величины периметрического индекса MD и индекса sLV ($p < 0,05$) у пациентов групп 1 и 2 по сравнению группой 3. Индекс MS также

статистически значимо увеличился ($p < 0,05$) у пациентов групп 1 и 2 по сравнению группой 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

ДР — наиболее частое микрососудистое осложнение СД и в 4,8 % случаев является причиной слепоты во всем мире [15, 16]. При прогрессировании ДР происходит разрастание фиброваскулярной ткани и возникает риск развития тракционной отслойки сетчатки. В этом случае необходимо проведение витреоретинальных вмешательств, которые могут восстановить зрение и улучшить качество жизни пациента. Однако это может быть связано с множеством

Таблица 3. Морфометрические параметры диска зрительного нерва у пациентов с ПОУГ, НВГ с ДМО после витреоретинальной хирургии и группы контроля ($M \pm \sigma$)

Table 3. Morphometric parameters of the optic disc in patients with primary open-angle glaucoma, neovascular glaucoma with diabetic edema after vitreoretinal surgery and the control group ($M \pm \sigma$)

Параметры Parameters	Группа Group		
	1 n = 19	2 n = 23	3 n = 18
Disc area, мм ² /mm ²	$2,06 \pm 0,25$	$2,11 \pm 0,09$	$2,16 \pm 0,21$
Cup area, мм ² /mm ²	$1,34 \pm 0,19^*$	$1,22 \pm 0,26^*$	$0,56 \pm 0,17$
Rim area, мм ² /mm ²	$0,48 \pm 0,17^*$	$0,61 \pm 0,21^*$	$1,39 \pm 0,25$
Cup/disc area	$0,81 \pm 0,14^*$	$0,77 \pm 0,12^*$	$0,24 \pm 0,06$
Cup vol., мм ³ /mm ³	$0,56 \pm 0,34^*$	$0,62 \pm 0,32^*$	$0,16 \pm 0,05$
RNFL ave, μ	$64,53 \pm 3,85^*$	$72,20 \pm 7,53^*$	$101,64 \pm 4,19$
RNFL superior, μ	$65,46 \pm 4,98^*$	$71,80 \pm 8,29^*$	$101,71 \pm 5,04$
RNFL inferior, μ	$63,60 \pm 4,48^*$	$72,60 \pm 7,15^*$	$101,14 \pm 4,90$

Примечание. n — количество глаз, * — $p < 0,05$ в сравнении с данными пациентов группы 3.

Note. n — number of eyes, * — $p < 0.05$ in comparison with the data of group 3 patients.

Таблица 4. Комплекс ганглиозных клеток макулярной области сетчатки у пациентов с ПОУГ и НВГ с ДМО после витреоретинальной хирургии и в группе контроля ($M \pm \sigma$)

Table 4. The state of the complex of ganglion cells of the macular area of the retina in patients with primary open-angle glaucoma, neovascular glaucoma with diabetic edema after vitreoretinal surgery and the control group ($M \pm \sigma$)

Параметры Parameters	Группа Group		
	1 n = 19	2 n = 23	3 n = 18
GCC total, μ	$118,06 \pm 6,73^{* \#}$	$74,90 \pm 13,89^*$	$101,5 \pm 4,2$
GCC superior, μ	$116,80 \pm 8,42^{* \#}$	$76,20 \pm 13,49^*$	$101,07 \pm 4,59$
GCC inferior, μ	$115,86 \pm 5,20^{* \#}$	$70,80 \pm 13,26^*$	$101,07 \pm 3,98$
GCC FLV, %	$14,25 \pm 2,69^{* \#}$	$8,98 \pm 3,92^*$	$0,42 \pm 0,45$
GCC Glv, %	$28,79 \pm 6,52^*$	$20,62 \pm 7,83^*$	$1,10 \pm 1,03$

Примечание. n — количество глаз, * — $p < 0,05$ в сравнении с данными пациентов группы 3, # — $p < 0,05$ в сравнении с данными пациентов группы 2.

Note. n — number of eyes, * — $p < 0.05$ compared with the data of patients of group 3, # — $p < 0.05$ in comparison with the data of patients of group 2.

Таблица 5. Функциональные показатели периметрии у пациентов с ПОУГ и НВГ с ДМО после витреоретинальной хирургии и группы контроля ($M \pm \sigma$)

Table 5. Functional perimetric parameters in patients with primary open-angle glaucoma, neovascular glaucoma with diabetic edema after vitreoretinal surgery and the control group ($M \pm \sigma$)

Показатель Parameter	Группа Group		
	1 n = 19	2 n = 23	3 n = 18
MD, dB	$11,63 \pm 3,47^*$	$18,22 \pm 2,62^*$	$0,71 \pm 1,02$
MS, dB	$16,95 \pm 3,23^*$	$9,89 \pm 1,97^*$	$27,92 \pm 1,58$
sLV	$8,45 \pm 1,77^*$	$6,68 \pm 2,33^*$	$2,23 \pm 0,78$

Примечание. n — количество глаз, * — $p < 0,05$ в сравнении с данными пациентов группы 3.

Note. n — number of eyes, * — $p < 0.05$ compared to group 3 patients.

послеоперационных осложнений, одним из которых является развитие НВГ [17, 18]. В последнее десятилетие быстрый прогресс в технологиях визуализации сетчатки и разработка новых методов лечения значительно улучшили результаты хирургического лечения пациентов с ДР [19, 20].

Анализ полученных нами данных биомикроскопии и гониоскопии продемонстрировал некоторые значимые структурные различия между пациентами, такие как степень открытия УПК, неоваскуляризация радужки и УПК, которые отмечались преимущественно у пациентов с НВГ. Однако частота выявления данных признаков связана с изменениями со стороны заднего отдела глаза, что обуславливает тяжесть патологического процесса. По данным гониоскопии и ОКТ отличительными особенностями переднего отдела глаза у пациентов с НВГ и ДМО после ВРХ является сужение УПК, что вызвано разрастанием фиброзной и неоваскулярной мембраны, вследствие чего происходит ее подтягивание в сторону роговицы. Многие авторы отмечают, что факовитреэктомия может увеличить риск развития НВГ за счет разрушения барьера между передним и задним сегментом глаза. Это приводит к передней диффузии вазопротрофиеративных факторов и воспалительных цитокинов [21, 22]. Кроме того, кислород из передней камеры диффундирует в витреальную полость [23].

Сравнение данных ОКТ показало статистически значимые различия морфометрических параметров ДЗН в группах 1 и 2 с группой 3, а группы 1 и 2 были статистически сопоставимы, что связано с одинаковой степенью тяжести глаукомного процесса в этих группах.

Анализ функциональных индексов компьютерной периметрии — MD, MS и sLV — выявил наличие развитого глаукомного процесса в группе 1 и 2. Обнаруженные изменения основываются на патогномоничных факторах, в частности могут быть вызваны ранее проведенным оперативным вмешательством, затрагивающим витреоретинальный интерфейс у пациентов группы 1. Y. Saito и соавт. [24] отметили, что использование анти-VEGF препаратов при НВГ на фоне ПДР может существенно повлиять на успех последующих антиглаукомных вмешательств и повысить функциональный результат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возникновение НВГ вызвано несколькими факторами, в первую очередь тяжелым течением ДР и изменением профиля УПК за счет образования синехий. Независимо от факторов риска результат оперативного лечения определяется состоянием ишемизированной сетчатки и переднего сегмента глаза. Таким образом, исследование морфофункциональных параметров глаза у пациентов с НВГ и ДМО после ВРХ представляет большой интерес. Такие параметры, как степень открытия УПК, расстояние от радужки до ИОЛ, наличие руброза и гонииосинехий, нужно использовать для определения метода и тактики оперативного лечения, что позволит устранить патофизиологические факторы возникновения и прогрессирования НВГ и снизить частоту послеоперационных осложнений.

Литература/References

1. Нероев В.В. Анализ первичной офтальмологической медико-санитарной помощи в Российской Федерации. *Российская офтальмология онлайн*. 2016; 23: 23–1. [Neroev V.V. Analysis of primary ophthalmic health care in the Russian Federation. *Russian ophthalmology online*. 2016; 23: 23–1 (In Russ.)]. Available at: <https://eyepress.ru/article.aspx?22646> (Acced 5 Apr 2023).
2. Widder R, Lemmen KD, Dietlein T. Neovaskularisations glaukom. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2010; 227 (2): R15–28.
3. Zhou MW, Xu X, Zhang XL, Sun XD. Clinical outcomes of Ahmed glaucoma valve implantation with or without intravitreal bevacizumab pretreatment for

- neovascular glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *J Glaucoma*. 2016; 25 (7): 551–7. doi: 10.1097/IJG.0000000000000241
4. Файзрахманов Р.Р., Калинин М.Е., Шишкин М.М., Павловский О.А. Современный взгляд на использование гонииоссоциированной трабекулотомии. *Офтальмохирургия*. 2021; 3: 77–82. [Fayzrahmanov R.R., Kalinin M.E., Shishkin M.M., Pavlovskiy O.A. Modern view of using gonioassociated trabeculotomy. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery*. 2021; 3: 77–82 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2021-3-77-82>
5. Hayreh SS. Neovascular glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2007; 26 (5): 470–85. doi: 10.1016/j.preteyeres.2007.06.001
6. Comment and response to the article “The clinical relevance of visualizing the peripheral retina” by Nicola Quinn, Lajos Csincsik, Erin Flynn, Christine A. Curcio, Szilard Kiss, Srinivas R. Sadda, Ruth Hogg, Tunde Peto Imre Lengyel. *Prog Retin Eye Res*. 2021; 83: 1000939 doi: 10.1016/j.preteyeres.2020.100939
7. Shazly TA, Latina MA. Neovascular glaucoma: etiology, diagnosis and prognosis. *Semin Ophthalmol*. 2009; 24 (2): 113–21. doi: 10.1080/08820530902800801
8. Netland PA. The Ahmed glaucoma valve in neovascular glaucoma (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2009; 107: 325–42.
9. Simha A, Braganza A, Abraham L, Samuel P, Lindsley K. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 10 (10): CD007920. doi: 10.1002/14651858.CD007920
10. Olmos LC, Sayed MS, Moraczewski AL, et al. Long-term outcomes of neovascular glaucoma treated with and without intravitreal bevacizumab. *Eye (Lond)*. 2016; 30 (3): 463–72. doi: 10.1038/eye.2015.259
11. Neovascular glaucoma. 2018. *EyeRounds.org*. Available at: <http://eyerounds.org/cases/268-neovascular-glaucoma.pdf> (Acced 6 March 2023)
12. Wakabayashi Y, Usui Y, Okunuki Y, et al. Intraocular VEGF level as a risk factor for postoperative complications after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53 (10): 6403–10. doi: 10.1167/iov.12-10367
13. Goto A, Inatani M, Inoue T, et al. Frequency and risk factors for neovascular glaucoma after vitrectomy in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *J Glaucoma*. 2013; 22 (7): 572–6. doi: 10.1097/IJG.0b013e31824d514a
14. Henderer JD, Budenz DL, Flynn Ir HW, et al. Elevated intraocular pressure and hypotony following silicone oil retinal tamponade for complex retinal detachment: incidence and risk factors. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117 (2): 189–95. doi: 10.1001/archophth.117.2.189
15. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'Al D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004; 82 (11): 844–51
16. Fong DS, Aiello LP, Ferris FR, Klein R. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2004; 27 (10): 2540–53. doi: 10.2337/diacare.27.10.2540
17. Суханова А.В., Файзрахманов Р.Р., Павловский О.А., Карпов Г.О., Босов Э.Д. Динамика параметров чувствительности центральной зоны сетчатки после витреэктомии по поводу регматогенной отслойки сетчатки с использованием силиконовой тампонады. *Саратовский медицинский журнал*. 2021; 17 (2): 383–7. [Sukhanova A.V., Fayzrahmanov R.R., Pavlovsky O.A., Karpov G.O., Bosov E.D. Dynamics of sensitivity parameters of the central retinal zone after vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment using silicone oil tamponade. *Saratov journal of medical scientific research*. 2021; 17 (2): 383–7 (In Russ.)]. Available at: <https://ssmj.ru/en/2021/2/383>
18. Yau GL, Silva PS, Arrigg PG, Sun JK. Postoperative complications of pars plana vitrectomy for diabetic retinal disease. *Semin Ophthalmol*. 2018; 33 (1): 126–33. doi: 10.1080/08820538.2017.1353832
19. Файзрахманов Р.Р., Суханова А.В., Павловский О.А., Ларина Е.А. Роль ОКТ-ангиографии в исследовании ретиальной перфузии после эндовитреального вмешательства по поводу регматогенной отслойки сетчатки. *Клиническая практика*. 2020; 11 (3): 61–7. [Fayzrahmanov R.R., Sukhanova A.V., Pavlovsky O.A., Larina E.A. The role of OCT angiography in a study of retinal perfusion after endovitrealt intervention due to rhegmatogenous retinal detachment. *Journal of Clinical Practice*. 2020; 11 (3): 61–7 (In Russ.)]. doi: 10.17816/clinpract33960
20. Jampol LM, Glassman AR, Sun J. Evaluation and care of patients with diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2020; 382 (17): 1629–37. doi: 10.1056/NEJMr1909637
21. Коновалова К.И., Шишкин М.М., Файзрахманов Р.Р. Эффективность многоэтапного хирургического лечения пролиферативной диабетической ретинопатии, осложненной начальной катарактой. *Вестник офтальмологии*. 2020; 136 (6): 171–6. [Konovalova K.I., Shishkin M.M., Fayzrahmanov R.R. Effectiveness of multistage surgical treatment of advanced proliferative diabetic retinopathy complicated with primary cataract. *Vestnik Ophthalmologii*. 2020; 136 (6): 171–6 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136062171>
22. Senn P, Schipper I, Perren B. Combined pars plana vitrectomy, phacoemulsification, and intraocular lens implantation in the capsular bag: a comparison to vitrectomy and subsequent cataract surgery as a two-step procedure. *Ophthalmic Surg Lasers*. 1995; 26: 420–8. <https://doi.org/10.3928/1542-8877-19950901-09>

23. Stefansson E, Landers MB, Wolbarsht ML. Increased retinal oxygen supply following pan-retinal photocoagulation and vitrectomy and lensectomy. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1981; 79: 307–34.
24. Saito Y, Higashide T, Takeda H, et al. Clinical factors related to recurrence of anterior segment neovascularization after treatment including intravitreal bevacizumab. *Am J Ophthalmol.* 2010; 149 (6): 964–72. doi: 10.1016/j.ajo.2010.01.008

Вклад авторов в работу: Р.Р. Файзрахманов — концепция исследования, утверждение статьи для публикации; М.М. Шишкин — дизайн исследования, анализ данных, редактирование статьи; М.Е. Калинин, О.А. Павловский — сбор и анализ данных, написание статьи.

Author's contribution: R.R. Fayzrakhmanov — concept of the study, approval of the manuscript for publication, M.M. Shishkin — study design, data analysis, editing of the article, M.E. Kalinin, O.A. Pavlovsky — data collection and analysis, writing of the article.

Поступила: 11.01.2023. Переработана: 16.02.2023. Принята к печати: 18.02.2023

Originally received: 11.01.2023. Final revision: 16.02.2023. Accepted: 18.02.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, 105203, Россия

² ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 65, Москва, 105203, Россия

Ринат Рустамович Файзрахманов — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой глазных болезней¹, ORCID 0000-0002-4341-3572

Михаил Михайлович Шишкин — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры глазных болезней¹, главный офтальмолог центра офтальмологии²

Матвей Евгеньевич Калинин — аспирант кафедры глазных болезней¹, врач-офтальмолог центра офтальмологии²

Олег Александрович Павловский — канд. мед. наук, врач-офтальмолог центра офтальмологии²

Для контактов: Матвей Евгеньевич Калинин,
matvey.kalinin@gmail.com

¹ National N.I. Pirogov Medical and Surgical Center, 70, Nizhnyaya Pervomaiskaya St., Moscow, 105203, Russia

² IUV FSBI National N.I. Pirogov Medical and Surgical Center, Institute of Continuous Medical Education, 65, Nizhnyaya Pervomaiskaya St., Moscow, 105203, Russia

Rinat R. Fayzrakhmanov — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of ophthalmology¹, ORCID 0000-0002-4341-3572

Mikhail M. Shishkin — Dr. of Med. Sci., professor, chair of ophthalmology¹, chief ophthalmologist of the ophthalmology center²

Matvei E. Kalinin — PhD student, chair of ophthalmology¹, ophthalmologist of the center of ophthalmology²

Oleg A. Pavlovsky — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist at the ophthalmology center²

For contacts: Matvei E. Kalinin,
matvey.kalinin@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-94-99>



Новый метод лечения персистирующих эрозий роговицы после кератопластики высокого риска

Е.В. Ченцова¹, Н.В. Боровкова^{2, 3}, Д.А. Боженко¹ ✉, И.Н. Пономарев², П.В. Макаров¹, 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» департамента здравоохранения города Москвы, Большая Сухаревская площадь, д. 3, Москва, 129090, Россия

³ ФGAOY BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

Цель работы — сравнить эффективность применения обычного консервированного амниона и амниона, насыщенного лизатом богатой тромбоцитами плазмы (БотП) для лечения персистирующих эрозий роговицы (ПЭР) после кератопластик высокого риска. **Материал и методы.** В течение 12 мес под наблюдением находилось 40 пациентов с ПЭР после сквозных кератопластик высокого риска, которые были разделены на 2 равные клинические группы: в основной группе (20 пациентов в возрасте от 34 до 84 лет) применяли амниотическую мембрану «Флексамер» + лизат БотП, в группе сравнения (20 пациентов в возрасте от 41 до 80 лет) — только амниотическую мембрану «Флексамер». Покрытие амниотической мембраной применялось при ПЭР сквозного кератотрансплантата после безуспешного консервативного лечения. Амнион пришивали в 2 мм от лимба непрерывным швом и покрывали мягкой контактной линзой. В качестве источника тромбоцитов использовали кровь здоровых добровольцев, из которой выделяли БотП с концентрацией тромбоцитов свыше 1000 тыс/мкл, которую затем замораживали при -40 °C и размораживали при 0...4 °C для получения лизата БотП. Критериями оценки эффективности являлись сроки эпителизации, количество покрытий амниотической мембраной, количество сохраненных трансплантатов в конце наблюдения. **Результаты.** Показана биосовместимость лиофилизированной амниотической мембраны, насыщенной факторами роста лизата аутологичной БотП, ее применение безопасно для пациентов, позволяет сократить сроки эпителизации, уменьшает количество требуемых операций по покрытию ПЭР амнионом, повышает вероятность успешного прозрачного и полупрозрачного приживления сквозного кератотрансплантата. **Заключение.** Применение лиофилизированной амниотической мембраны, насыщенной факторами роста лизата аутологичной БотП, — перспективный метод лечения ПЭР сквозного роговичного трансплантата после кератопластики высокого риска.

Ключевые слова: персистирующая эрозия роговицы; кератопластика высокого риска; амнион; амниотическая мембрана, богатая тромбоцитами плазма; лизат тромбоцитов; 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., Боженко Д.А., Пономарев И.Н., Макаров П.В., Сторожева М.В., Макаров М.С. Новый метод лечения персистирующих эрозий роговицы после кератопластики высокого риска. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 94–99. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-94-99>

A new method to treat persistent corneal erosions after high-risk keratoplasty

Ekaterina V. Chentsova¹, Natalia V. Borovkova^{2, 3}, Dmitry A. Bozhenko¹ ✉, Ivan N. Ponomarev², Pavel V. Makarov¹, 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, 3, Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russia

³ Russian N.I. Pirogov National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia
panacelium@gmail.com

Purpose: to compare the effectiveness of conventional preserved amnion and amnion saturated with platelet-rich (PRP) plasma lysate for the treatment of persistent corneal erosions (PCE) after high-risk keratoplasty. **Materials and methods.** 40 patients with persistent corneal erosions after high-risk penetrating keratoplasty, followed up for 12 months, were divided into two clinical groups of 20 people each. The main group of patients, aged 34 to 84, received Flexamer amniotic membrane + PRP lysate, while the comparison group, aged 41 to 80, received Flexamer amniotic membrane only. Amniotic membrane coating was used in persistent corneal erosions of penetrating keratoplasty after unsuccessful conservative treatment. The amnion was sewn 2 mm from the limb with a continuous suture and covered with a soft contact lens. As a source of platelets, we used the blood of healthy volunteers, from which platelet-rich plasma with platelet concentration of over 1000 thousand/ μ l was taken, which was then frozen at -40°C and defrosted at $0...4^{\circ}\text{C}$ to obtain PRP lysate. The criteria for evaluating the effectiveness of both groups were the times of epithelialization, the number of amniotic membrane coatings, and the number of preserved transplants at the end of the follow-up. **Results.** Lyophilized amniotic membrane saturated with autologous PRP lysate growth factors was shown to be biocompatible. It was found to be safe for the patients, to reduce the epithelialization time, to reduce the number of operations required to cover the PCE with the amnion, and to increase the likelihood of successful transparent and translucent engraftment of a penetrating keratograft. **Conclusion.** The use of a lyophilized amniotic membrane enriched with growth factors of autologous PRP lysate is a promising method for the treatment of PCE of the penetrating corneal graft after high-risk keratoplasty.

Keywords: persistent corneal erosion; high-risk keratoplasty; amnion; amniotic membrane; platelet-rich plasma; platelet lysate; growth-stimulating effect

Conflict of interests: there is 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., Bozhenko D.A., Ponomarev I.N., Makarov P.V., Storozheva M.V., Makarov M.S. A new method to treat persistent corneal erosions after high-risk keratoplasty. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 94–99. (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-94-99>

Сквозная кератопластика (СКП) — операция выбора при помутнениях роговицы, затрагивающих строму на всю глубину, и при неотложных состояниях, связанных с перфорацией роговицы или при угрозе таковой [1]. На сегодняшний день СКП является рядовой операцией с выживаемостью трансплантата около 90 % [2, 3].

Статистика заметно отличается в худшую сторону при кератопластиках высокого риска, где процент благоприятного приживления трансплантата ниже на треть: успешное приживление достигается лишь в 60–65 % [4].

Среди многих причин потери прозрачности и отторжения трансплантата можно выделить персистирующие эрозии роговицы (ПЭР). Эрозия считается персистирующей, если в течение 10 дней не наступает полная эпителизация. Наличие ПЭР после кератопластики высокого риска на 43,4 % повышает частоту неблагоприятных исходов хирургического лечения [4, 5]. Для стимуляции эпителизации донорской роговицы и борьбы с ПЭР применяется амниотическая мембрана благодаря обширному набору факторов роста, а также противомикробным и противовоспалительным свойствам [5–9].

В медицинской практике применение нативного амниона ограничено из-за очень короткого срока хранения и снижения репаративных свойств с каждым днем.

Для продления периода хранения и возможности применения в нужный момент амниотические мембраны подвергают консервации. Но процесс консервации приводит к изменению структуры амниотической мембраны и утрате факторов роста — важнейшей составляющей успешного заживления дефектов эпителия.

Нами предложена методика увеличения ростостимулирующего потенциала консервированного амниона путем насыщения факторами роста лизата аутологичной, богатой тромбоцитами плазмы (БТП) [10], которая несет в себе 30 биоактивных протеинов, а также цитокины [9, 11–13]. В литературе неоднократно описано эффективное сочетание коллагеновых матрицков и препаратов на основе аутологичной БТП [9, 12].

ЦЕЛЬ работы — сравнить эффективность применения обычного консервированного амниона и амниона, насыщенного лизатом БТП, для лечения ПЭР после кератопластик высокого риска.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 40 пациентов с ПЭР после сквозных кератопластик высокого риска. Срок наблюдения составил 12 мес. Для сравнения результатов применения консервированного амниона, насыщенного

факторами роста лизата БоТП, и обычного консервированного амниона на скорость эпителизации и выживаемость трансплантата мы сформировали 2 клинические группы по 20 пациентов: основную группу (амниотическая мембрана «Флексамер» + лизат БоТП) и группу сравнения (только амниотическая мембрана «Флексамер»).

Покрытие амниотической мембраной применялось после безуспешного консервативного лечения: инстилляций антибиотика, дексаметазона, антиоксиданта, кератопротектора, парабульбарных инъекций стероидов и стимуляторов регенерации, внутривенных инъекций дексаметазона, применения селективного иммуносупрессора микофенолата мофетила под прикрытием высоких доз противовирусной терапии ацикловиром или валацикловиром. Если за 10 дней не наступала полная эпителизация или за 5 дней не наступала эпителизация 50 % кератотрансплантата, эрозия считалась персистирующей, и мы прибегали к покрытию амниотической мембраной без прекращения консервативной терапии в обеих группах.

В основную группу с ПЭР после сквозной кератопластики высокого риска вошло 20 пациентов, 11 мужчин и 9 женщин, в возрасте от 34 и до 84 лет с деэпителизацией в среднем 66 % площади кератотрансплантата в течение 5–10 дней после операции. Среди пациентов основной группы с ПЭР после СКП было 9 человек с рекератопластикой, 8 — с ожоговыми васкуляризованными бельмами 3–4-й категории, 3 — с поствоспалительными бельмами и один — с язвой и перфорацией роговицы. Из 9 пациентов с рекератопластикой причиной первой СКП было в 3 случаях ожоговое бельмо, в 2 — проникающее ранение роговицы, в одном случае — язва с угрозой перфорации, в 2 — поствоспалительное бельмо и в одном — эпителиально-эндотелиальная дистрофия (ЭЭД). Из 20 СКП 16 были плановыми с использованием нативной роговицы и 4 — экстренными с использованием криоконсервированного трансплантата.

В группе сравнения наблюдалось также 20 пациентов, 13 мужчин и 7 женщин, в возрасте от 41 до 80 лет с аналогичными эрозиями — площадью 67 % кератотрансплантата в те же сроки. У пациентов группы сравнения было 10 рекератопластик, 6 ожоговых бельм 3–4-й категории, 2 поствоспалительных бельма и 2 инфекционные язвы с угрозой перфорации. У 10 пациентов с рекератопластикой причиной первой СКП в 3 случаях было ожоговое бельмо, в 3 — проникающее ранение роговицы, в 2 — язва с угрозой перфорации, в одном случае — поствоспалительное бельмо, один кератоконус. Выполнено 13 плановых (нативная роговица) и 7 экстренных кератопластик с использованием криоконсервированного трансплантата.

Лизат аутологичной БоТП для применения у пациентов основной группы изготавливали в научном отделении биотехнологий и трансфузиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского по запатентованной технологии [14]. Для этого накануне операции у каждого пациента с сохранением стерильности забирали из кубитальной вены 36 мл крови в вакуумные пробирки с антикоагулянтом EDTA. Затем с помощью двукратного центрифугирования сначала выделяли плазму с тромбоцитами, а затем ее концентрировали и получали суспензию с концентрацией тромбоцитов более $1000 \times 10^9/\text{л}$ (БоТП). Для лизиса клеток БоТП быстро замораживали до -40°C и медленно размораживали при температуре $+2...4^\circ\text{C}$. Разрушенные клетки осаждали жестким центрифугированием. Полученный бесклеточный супернатант, насыщенный ростовыми факторами из тромбоцитов, передавали для клинического применения.

По нашей методике на основании совместных исследований, проведенных на базе отделения биотехнологий и трансфузиологии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, было установлено, что лучше прочих насыщаются факторами роста амнионы, подвергшиеся лиофилизации, такие как «Флексамер» [15]. Для насыщения факторами роста лиофилизированная амниотическая мембрана интраоперационно помещалась в пробирку с 2 мл лизата аутологичной БоТП на 3–5 минут. [10, 16]. Амниотическую мембрану, как насыщенную лизатом БоТП, так и не насыщенную, накладывали на роговицу и фиксировали по лимбу непрерывным швом нитью 10-0 (рис. 1). Сверху амниотическую мембрану покрывали мягкой контактной линзой. Конструкцию сохраняли 7–14 дней, после чего для оценки состояния роговицы амнион удаляли. Амнион удаляли при отсутствии эрозии трансплантата, лизиса амниона, его отрыва от швов на 14-й день применения независимо от состояния амниона и эпителия. При необходимости процедуру повторяли.

Оценка состояния роговицы включала биомикроскопию с окраской флуоресцеином и фоторегистрацию.

Критериями оценки эффективности для обеих групп являлись сроки эпителизации, количество покрытий амниотической мембраной, биологический результат кератопластики через 12 мес наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Применение амниона, насыщенного аутологичной БоТП, не вызвало аллергических реакций или каких-либо других негативных явлений. В этой связи можно считать, что комбинация лиофилизированного амниона и лизата БоТП биосовместима и безопасна в клинической практике. У 17 из 20 пациентов (85 %) отмечали полную эпителизацию ПЭР. При этом из 17 случаев успешной эпителизации эрозии у 13 пациентов оказалось достаточным однократное применение амниотической мембраны, насыщенной лизатом аутологичной БоТП, в 2 случаях понадобилось 4 и еще в 2 случаях — 2 покрытия.

Клинический пример демонстрирует эпителизацию ПЭР после применения амниотической мембраны, насыщенной аутологичной БоТП (рис. 2). Пациент У. 29 лет получил химический ожог левого глаза. После безуспешного месячного консервативного лечения по м/ж был госпитализирован в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца с диагнозом: «OS — язва с перфорацией роговицы. Острота зрения — правильная проекция

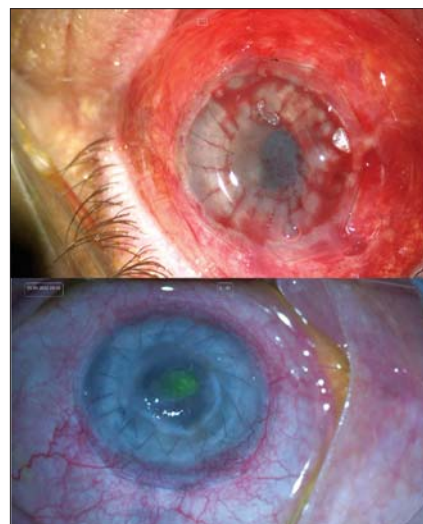


Рис. 1. Кератотрансплантаты, покрытые амниотической мембраной «Флексамер», насыщенной лизатом БоТП
Fig. 1. Keratografts covered with «Flexamer» amniotic membrane saturated with platelet-rich plasma lysate



Рис. 2. Клинический пример эпителизации ПЭР после применения амниона, насыщенного лизатом БоТП. А — 5-й день после пересадки. Б — 14-й день после покрытия насыщенным амнионом. В — 22-й день после покрытия амнионом.

Fig. 2. Clinical case of epithelialization of the persistent corneal erosions after the use of amnion saturated with PRP lysate. А — 5th day after transplantation. Б — 14th day after saturated amnion coverage. В — 22nd day after amnion coverage

света, глаз пальпаторно гипотоничен, раздражен, тотальная эрозия роговицы, обширная язва с истончением стромы и перфорацией, передняя камера отсутствовала». На следующий день была проведена экстренная тотальная сквозная кератопластика нативным трансплантатом (9,5/10,0 мм). Факторами риска отторжения трансплантата являлись химический ожог, активный воспалительный процесс, перфорация роговицы, большой диаметр трансплантата. Через 5 дней площадь деэпителизации трансплантата составляла 77 %, поэтому мы отнесли эрозию к потенциально персистирующей и применили покрытие лиофилизированной амниотической мембраной, насыщенного лизатом БоТП. Через 14 дней амнион был удален, а площадь эрозии составила 4 %. Повторное покрытие мы посчитали нецелесообразным, поэтому назначили консервативную терапию местными инстилляциями антибиотика, дексаметазоном, кератопротекторами, со дня операции назначили также селективный иммуносупрессор микрофенолата мофетил под прикрытием ацикловира. Через 8 дней эпителизация была полная. Общее время эпителизации составило 22 дня, биологический эффект лечения через 12 мес — прозрачный кератотрансплантат.

Из 17 пациентов основной группы, у которых удалось добиться полной эпителизации, первое применение насыщенного амниона сокращало площадь эрозии в среднем на 88 %. За 12 мес наблюдения только у одного больного зафиксирован рецидив эрозии трансплантата роговицы, консервативная терапия эпителиопатии потребовалась только 2 пациентам. У 3 пациентов так и не удалось добиться эпителизации, что привело к необходимости тотальной аутоконъюнктивальной пластики или рекератопластики.

У пациентов группы сравнения полную эпителизацию ПЭР отмечали только в 14 (70 %) случаях из 20, в 6 случаях трансплантат роговицы сохранить не удалось. Для полной эпителизации роговицы одного покрытия мембраной «Флексмер» было достаточно только 8 пациентам из 14. Двум пациентам понадобилось 2 и четырем — 3 покрытия. Площадь эрозии после первого применения в среднем сократилась на 76 %, что меньше, чем у пациентов основной группы. Рецидив эрозии наблюдали у 4 пациентов из 14. Консервативная терапия эпителиопатий, при которых операции по покрытию

амнионом мы считали нецелесообразными, потребовалась в 11 случаях, что достоверно больше, чем в основной группе ($p < 0,05$, точный критерий Фишера).

Пациентам основной группы для успешного приживления трансплантата, независимо от количества покрытий амниотической мембраной, понадобилось в среднем 19 дней, а группы сравнения — 31 день.

Сроки завершения эпителизации ПЭР у пациентов основной группы и группы сравнения представлены на рисунке 3. У пациентов основной группы, которым для полной эпителизации было достаточно одного покрытия амнионом, полная эпителизация трансплантата наблюдалась в среднем на $14,3 \pm 1,8$ сут, что достоверно быстрее, чем у пациентов группы сравнения ($p = 0,033$, критерий Манна — Уитни), у которых эпителизация роговицы завершалась только к концу третьей недели ($21,0 \pm 2,1$ дня).

Зависимости сроков эпителизации от площади эрозии у тех, кому помогло одно покрытие амнионом, не выявлено: площадь эрозии составляла 61 % от площади трансплантата в основной группе и 65 % в группе сравнения. У тех, кому понадобилось 2 и более покрытия, площадь эрозии составила 50 % в группе сравнения и 48 % в основной группе. У пациентов с неэффективным лечением ПЭР, которое привело к гибели трансплантата, средняя площадь деэпителизации донорской роговицы до покрытия амнионом в основной группе была 76 %, а в группе сравнения — 74 %. Обращает на себя внимание тот факт, что в обеих группах не удалось сохранить кератотрансплантат только у пациентов с ПЭР после рекератоластики. Причиной первой СКП у этих пациентов в основной группе было 2 ожоговых бельма и одна ЭЭД, в группе сравнения — 5 ожоговых бельм и одно проникающее ранение роговицы.

Через 12 мес в основной группе из 17 сохраненных кератотрансплантатов было 9 (53 %) прозрачных и 8 (47 %) полупрозрачных приживлений; биологический эффект в группе сравнения — 6 (42 %) прозрачных, 5 (35 %) полупрозрачных и 3 (22 %) мутных кератотрансплантата из 14 прижившихся.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало биосовместимость лиофилизированной амниотической мембраны, на-

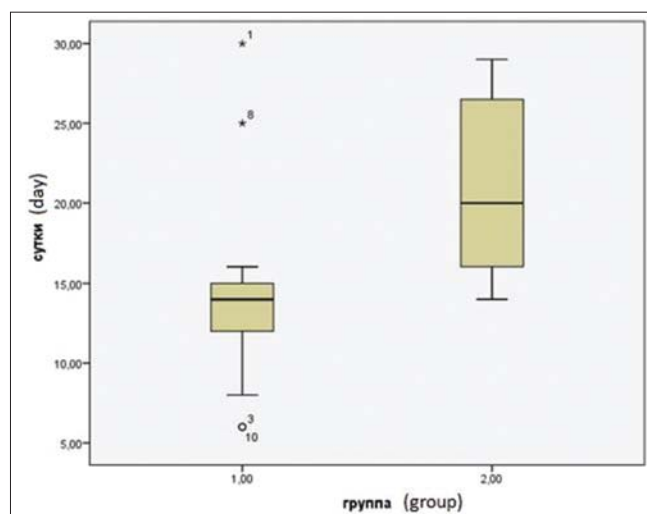


Рис. 3. Сроки эпителизации ПЭР у пациентов основной группы (1) и группы сравнения (2)

Fig. 3. The timing of epithelialization of the persistent corneal erosions in patients of the main group (1) and the comparison group (2)

сыщенной факторами роста лизата аутологичной БоТП, ее применение безопасно для пациентов, позволяет сократить сроки эпителизации, уменьшает количество требуемых операций по покрытию ПЭР амнионом, повышает вероятность успешного прозрачного и полупрозрачного приживления сквозного кератотрансплантата. Применение лиофилизированной амниотической мембраны, насыщенной факторами роста лизата аутологичной БоТП, — перспективный метод лечения ПЭР сквозного роговичного трансплантата после кератопластики высокого риска.

Литература/References

1. Слонимский А.Ю., Слонимский Ю.Б., Долгий С.С. Сквозная пересадка роговицы при гнойных процессах переднего отрезка глазного яблока. РМЖ. *Клиническая офтальмология*. 2010; 11 (1): 11–4. [Slonimsky A.Yu., Slonimsky Yu.B., Dolgiy S.S. End-to-end corneal transplantation in purulent processes of the anterior segment of the eyeball. *Russian journal of clinical ophthalmology*. 2010; 11 (1): 11–4 (In Russ.)].
2. Труфанов С.В., Суббот А.М., Малозжен С.А., Крахмалева Д.А. Гипотеза иммунной привилегии роговицы и патофизиология отторжения кератотрансплантата. *Вестник офтальмологии*. 2016; 132 (5): 117–24. [Trufanov S.V., Subbot A.M., Malozhen S.A., Krakhmaleva D.A. Hypothesis of immune privilege of the cornea and pathophysiology of graft rejection. *Vestnik oftalmologii*. 2016; 132 (5): 117–24 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma20161325117-124
3. Thompson Jr RW, Price MO, Bowers PJ, Price FW Jr. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 2003; 110 (7): 1396–402. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00463-9
4. Малиugin Б.Э., Сахнов С.Н., Мясникова В.В. и др. Анализ результатов сквозной трансплантации роговицы в ретроспективном когортном исследовании. *Офтальмохирургия*. 2021; 4: 12–20. [Malyugin B.E., Sakhnov S.N., Myasninkova V.V., et al. Corneal graft survival analysis after penetrating keratoplasty in a retrospective cohort study. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2021; 4: 12–20 (In Russ.)]. https://doi.org/10.25276/0235-4160-2021-4-12-20
5. Хазамова А.И., Ченцова Е.В., Кугушева А.Э., Слепова О.С., Макаров П.В. Персистирующие эрозии роговичного трансплантата: анализ причин, хирургические методы лечения и профилактики. *Точка зрения. Восток-Занад*. 2016; (3): 28–31. [Khazamova A.I., Chentsova E.V., Kugusheva A.E., Slepova O.S., Makarov P.V. Persistent erosion of the corneal graft: analysis of causes, surgical methods of treatment and prevention. *Point of view. East-West*. 2016; (3): 28–31 (In Russ.)].
6. Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction. 2001; 21 (4): 481–9. doi: 10.1023/a:1017995810755
7. Twiford JD, Trelford-Sauder M. The amnion in surgery, past and present. *Am J Obstet Gynecol*. 1979; 134 (7): 833–45. doi: 10.1016/0002-9378(79)90957-8

8. Tseng SC, Prabhasawat P, Barton K, Gray T, Meller D. Amniotic membran transplant with or without limbal allograft corneal surface reconstruction in patients with limbal stem cell deficiency. *Arch Ophthalmol*. 1998; 116 (4): 431–41. doi: 10.1001/archophth.116.4.431
9. 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
10. Ченцова Е.В., Боровкова Н.В., Боженко Д.А. и др. Способ хирургического лечения дефектов роговицы различного генеза. Патент РФ № 2782129; 2022. [Chentsova E.V., Borovkova N.V., Bozhenko D.A., et al. A method of surgical treatment of corneal defects of various genesis. Patent RU 2782129; 2022 (In Russ.)].
11. Amable PR, Carias RB, Teixeira MV, 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
12. 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. *Malekulyarnaya medicina*. 2021; 19 (3): 51–7 (In Russ.)]. doi: 10.29296/24999490-2021-03-08
13. Макаров М.С., Сторожева М.В., Конюшко О.И., Боровкова Н.В., Хватов В.Б. Влияние концентрации тромбоцитарного фактора роста на пролиферативную активность фибробластов человека. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2013; (2): 111–5. [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. *Kletochnye tekhnologii v biologii i medicine*. 2013; 155 (4): 576–80 (In Russ.)]. doi: 10.1007/s10517-013-2199-9
14. Боровкова Н.В., Макаров М.С., Сторожева М.В., Пономарев И.Н. Способ приготовления лизата тромбоцитов с высоким содержанием факторов роста. Патент РФ № 273951С1; 2020. [Borovkova N.V., Makarov M.S., Storozheva M.V., Ponomarev I.N. Method for preparing platelet lysate with a high content of growth factors. Patent RU 273951С1; 2020 (In Russ.)].
15. Ченцова Е.В., Боровкова Н.В., Макаров П.В. и др. Биологический эффект комбинации лизата тромбоцитов и амниотической мембраны в культуре букального эпителия. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (4): 115–20. [Chentsova E.V., Borovkova N.V., Makarov P.V., et al. 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 Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2022-15-4-115-120
16. Боженко Д.А., Ченцова Е.В., Боровкова Н.В. и др. Применение лизата тромбоцитов для увеличения ростостимулирующего эффекта амниотической мембраны in vitro. *Офтальмологические ведомости*. 2022; 15 (3): 57–62. [Bozhenko D.A., Chentsova E.V., Borovkova N.V., et al. The use of platelet lysate to increase the growth-stimulating effect of the amniotic membrane in vitro. *Ophthalmologicheskie vedomosti*. 2022; 15 (3): 57–62 (In Russ.)]. https://doi.org/10.17816/OV108704

Вклад авторов в работу: Е.В. Ченцова, Н.В. Боровкова — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, в интерпретации данных; Д.А. Боженко — проведение покрытий амниотической мембраной, ведение пациентов, подготовка статьи, сбор и интерпретация данных; И.Н. Пономарев — изготовление лизата богатой тромбоцитами плазмы, финальная подготовка статьи к публикации; М.В. Сторожева, М.С. Макаров — интерпретация данных; П.В. Макаров — проведение покрытий амниотической мембраной, финальная подготовка статьи к публикации.

Authors' contribution: E.V. Chentsova, N.V. Borovkova — concept and design of the study, data interpretation; D.A. Bozhenko — carrying out coatings with an amniotic membrane, patient management, preparing an article, data collection and interpretation; I.N. Ponomarev — preparing a platelet-rich plasma lysate, final preparation of the article for publication; M.V. Storozheva, M.S. Makarov — data interpretation; P.V. Makarov — amniotic membrane coating, final preparation of the article for publication.

Поступила: 14.02.2023. Переработана: 27.02.2023. Принята к печати: 28.02.2023

Originally received: 14.02.2023. Final revision: 27.02.2023. Accepted: 28.02.2023

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 Валериевна Ченцова — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела травматологии и реконструктивной хирургии
Дмитрий Андреевич Боженко — аспирант-офтальмолог
Павел Васильевич Макаров — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии

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
Dmitry A. Bozhenko — PhD student, leading researcher, department of traumatology and reconstructive surgery
Pavel V. Makarov — Dr. of Med. Sci., leading researcher, department of traumatology and reconstructive surgery

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» департамента здравоохранения города Москвы, Большая Сухаревская площадь, д. 3, Москва, 129090, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

Наталья Валерьевна Боровкова — д-р мед. наук, заведующая отделением биотехнологий и трансфузиологии¹, доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов²

Иван Николаевич Пономарев — канд. мед. наук, хирург, старший научный сотрудник лаборатории трансплантации клеток и иммунотипирования¹

Майя Викторовна Сторожева — научный сотрудник, отделение биотехнологий и трансфузиологии¹

Максим Сергеевич Макаров — канд. биол. наук, старший научный сотрудник, отделение биотехнологий и трансфузиологии¹

Для контактов: Дмитрий Андреевич Боженко,
panacelium@gmail.com

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Bolshaya Sukharevskaya Square 3, Moscow, 129090, Russia

² Russian N.I. Pirogov National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Natalia V. Borovkova — Dr. of Med. Sci., head of the department of biotechnology and transfusiology¹, associate professor of chair of transplantation and artificial organs²

Ivan N. Ponomarev — Cand. of Med. Sci., senior researcher, laboratory of cell transplantation and immunotyping¹

Maya V. Storozheva — researcher, department of biotechnology and transfusiology¹

Maxim S. Makarov — Cand. of Biol. Sci., senior researcher, department of biotechnology and transfusiology¹

For contacts: Dmitry A. Bozhenko,
panacelium@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-100-103>



Наш опыт хирургического лечения периферического ретиношизиса без захвата макулярной зоны методом эписклерального пломбирования

Д.О. Шкворченко, К.С. Норман, Е.С. Хрисанфова, А.Ю. Корниенко✉, Б.А. Касыгулова

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

Цель работы — представить опыт хирургического лечения пациентов с периферическим ретиношизисом (ПР) без захвата макулярной зоны методом эписклерального пломбирования. **Материал и методы.** Пациентам (31 чел., 31 глаз) с ПР без захвата макулярной зоны, в том числе 19 пациентам с ПР, осложненным локальной отслойкой сетчатки, проводилось эписклеральное пломбирование с криоретинопексией зон разрывов и витреоретинальных дегенераций и транссклеральным дренированием субретинальной жидкости. **Результаты.** В 12 (39 %) случаях сетчатка прилегла в первые сутки после операции, в 11 (35 %) случаях сетчатка прилегла в течение недели после операции, в 8 (26 %) случаях полное рассасывание субретинальной жидкости и прилегание сетчатки произошли в сроки от 1 до 6 мес после операции. Через 6 мес после операции во всех случаях отмечалось полное прилегание слоев сетчатки. **Заключение.** Хирургическая тактика лечения пациентов с ПР без захвата макулярной зоны методом эписклерального пломбирования является эффективной, перспективной и наиболее патогенетически обоснованной особенно в случае прогрессирующего ретиношизиса с ретинальными разрывами.

Ключевые слова: периферический ретиношизис; эписклеральное пломбирование; криоретинопексия; транссклеральное дренирование

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Шкворченко Д.О., Норман К.С., Хрисанфова Е.С., Корниенко А.Ю., Касыгулова Б.А. Наш опыт хирургического лечения периферического ретиношизиса без захвата макулярной зоны методом эписклерального пломбирования. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 100–3. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-100-103>

Our experience of surgical treatment of peripheral retinoschisis without capturing the macular zone using scleral buckling

Dmitry O. Shkvorchenko, Kirill S. Norman, Elena S. Khrisanfova, Anna Yu. Kornienko✉, Begimay A. Kasygulova

S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 59a, Beskudnikovsky Boulevard, Moscow, 127486, Russia
Akornienko096@gmail.com

Purpose: to present our experience of surgical treatment of peripheral retinoschisis without macular involvement using a scleral buckle. **Material and methods.** 31 patients (31 eyes) with peripheral retinoschisis (PR) without macular involvement, including 19 cases complicated by retinal detachment, underwent scleral buckling with cryoretinopexy of rupture zones and vitreoretinal degeneration and transscleral drainage of subretinal fluid. **Results.** In 12 (39 %) cases, the retina reattached within 24 hours after the operation,

in 11 (35 %) cases, it reattached within 1 week, while in 8 (26 %) cases complete resorption of the subretinal fluid and retinal reattachment occurred 1 to 6 months after the operation. By the end of the 6-month follow-up period, retinal reattachment was achieved in all cases. **Conclusion.** The surgical treatment tactics of PR without macular involvement by scleral buckling is effective and pathogenetically validated, especially in the case of progressing Iretinoschisis.

Keywords: peripheral retinoschisis; scleral buckle; cryoretinopexy; transscleral drainage

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: Shkvorchenko D.O., Norman K. S., Khisanfova E.S., Kornienko A.Yu., Kasygulova B.A. Our experience of surgical treatment of peripheral retinoschisis without capturing the macular zone using scleral buckling. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 100–3. (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-100-103>

Ретиношизисы — группа состояний, отличающихся по этиологии, патогенезу, клинической картине, имеющих один общий признак — расслоение сетчатки, в зависимости от этиологии — на уровне наружного ядерного слоя или между слоем нервных волокон и остальной частью нейросенсорной сетчатки. Термин «ретиношизис» впервые был предложен М. Wilczek в 1935 г., а в 1983 г. С. Schepens дал ему определение — расщепление сетчатки, видимое офтальмоскопически [1]. Частота выявления ретиношизиса, по данным разных авторов, варьирует от 3 до 22 % от общей популяции [2].

В зависимости от этиологии первичный ретиношизис принято разделять на наследственный (ювенильный Х-сцепленный) и дегенеративный (сенильный, приобретенный). Дегенеративный, или сенильный, ретиношизис крайне редко вовлекает макулу и является наиболее часто встречающимся типом ретиношизиса. Развитие его обусловлено интратретиальной кистозной дегенерацией периферической сетчатки [3]. Особенностью сенильного ретиношизиса является длительная сохранность относительно высокой остроты зрения, высокая эффективность хирургического лечения, благоприятный прогноз.

Ювенильный Х-сцепленный ретиношизис, который встречается только у мужчин, часто сочетается с макулодистрофией и фовеошизисом. Частота составляет 1:10 000. Заболевание связывают с мутациями в гене RS1, который отвечает за синтез ретиношизина — белка, связывающего поверхности фоторецепторов и биполярных клеток и играющего важную роль в клеточной адгезии. Развитие данного заболевания вызвано дефектом мюллеровских клеток, приводящим к расслоению сетчатки между слоем нервных волокон и остальной сетчаткой. В 2006 г. J. Prenner и соавт. [4] разработали классификацию, в которой наследственный ретиношизис разделяют на 4 типа. Согласно этой классификации, первые 2 типа сочетаются с расщеплением слоев макулы, а 3-й и 4-й типы представляют собой периферический шизис. Ювенильный Х-сцепленный ретиношизис имеет большое социальное значение, так как чаще всего диагностируется в раннем возрасте и может стать причиной раннего снижения зрения у детей и людей трудоспособного возраста [5].

Ведение пациентов с периферическим ретиношизисом (ПР) без захвата макулярной зоны вызывает трудности, связанные с вариабельной клинической картиной и неоднозначной тактикой лечения. Клинические проявления разнообразны: ретиношизис может быть плоским, буллезным, при биомикроофтальмоскопии может выглядеть как микрокистозная дегенерация или как щелевидные пространства, со складками, кровоизлияниями и разрывами. Вследствие вариабельности клинической картины и во многих случаях отсутствия жалоб у пациентов диагностика часто затруднена; ретиношизис может быть ошибочно диагностирован как

отслойка сетчатки, что в свою очередь влияет на тактику ведения. Проблема значительно осложняется тем, что в настоящее время не существует единого структурированного подхода к выбору метода лечения данной патологии. Тактика врачей-офтальмологов варьирует от динамического наблюдения до различных видов хирургии (в том числе эндовитреальной). Важным критерием является наличие разрывов в листках сетчатки, встречающихся в 11–24 % случаев и способных приводить к прогрессированию ретиношизиса [6]. Разрывы бывают довольно крупными — до 3 диаметров диска (ДД) и в 58 % случаев могут приводить к возникновению отслойки сетчатки [7]. Отслойка сетчатки — одно из частых и наиболее серьезных осложнений ретиношизиса — может привести к слабовидению и слепоте.

ЦЕЛЬ работы — представить наш опыт хирургического лечения пациентов с ПР без захвата макулярной зоны методом эписклерального пломбирования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находился 31 пациент (31 глаз) в возрасте от 18 до 48 лет с диагнозом: «ПР без захвата макулярной зоны», в 19 случаях ПР был осложнен локальной отслойкой сетчатки. Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, в том числе определение максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ), внутриглазного давления (ВГД), биомикроофтальмоскопия с определением зоны распространения ретиношизиса, ультразвуковое (УЗ) В-сканирование, оптическая когерентная томография (ОКТ) макулярной зоны.

При биомикроофтальмоскопии во всех случаях визуализировался один разрыв или несколько в слоях сетчатки. МКОЗ до операции составила $0,6–1,0 \pm 0,0236$.

Всем пациентам проводилось эписклеральное пломбирование с криоретинопексией зон разрывов и витреоретинальной дегенерации с трансклеральным дренированием субретинальной жидкости.

Техника операции. Хирургическое лечение проводилось под местной инфильтрационной проводниковой анестезией с использованием микроскопа OMS-800 OFFISS (TOPCON, Япония). Выполнялся круговой, 360°-ный разрез конъюнктивы в 2 мм от лимба. Выделялись экстраокулярные мышцы на швы-держалки. Затем определяли локализацию разрывов и дегенераций и проводили криоретинопексию. Затем осуществляли маркировку разрыва/разрывов и дегенераций снаружи на склере с помощью маркировочного карандаша. Далее подшивали силиконовую пломбу к склере в зоне проекций разрывов и дегенераций, используя П-образные швы. Затем осуществлялось трансклеральное дренирование субретинальной жидкости в проекции наибольшей высоты ретиношизиса. Далее удаляли швы-держалки, накладывали 3 шва на конъюнктиву.

Всем пациентам в контрольные сроки наблюдения: неделя, месяц и 6 мес — проводили биомикроофтальмоскопию, В-сканирование, измерение МКОЗ, ВГД, ОКТ макулярной зоны.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 12 (39 %) случаях сетчатка прилегла в первые сутки после операции, в 11 (35 %) случаях сетчатка прилегла в течение недели после операции, в 8 (26 %) случаях полное рассасывание субретинальной жидкости и прилегание сетчатки произошли в сроки от 1 до 6 мес после операции.

Через 6 мес после операции при биомикроофтальмоскопии во всех случаях отмечалось полное прилегание слоев сетчатки, что подтверждалось данными В-сканирования (SONOMED, США); визуализировалась зона криоретинопексии. МКОЗ составила $0,9-1,0 \pm 0,0076$. Пациенты субъективно отмечали расширение полей зрения. По данным ОКТ витреомакулярный интерфейс не изменен.

Клинический случай. Пациент К. наблюдался в МНТК МГ с диагнозом: «ретиношизис левого глаза». Данные дооперационного обследования: острота зрения (Vis) правого глаза — 1,0, левого глаза — 0,8; ВГД (пневмотонометрия) правого глаза — 18 мм рт. ст., левого глаза — 17 мм рт. ст. Данные биомикроскопии ОУ: роговица прозрачная, влага передней камеры прозрачна, передняя камера средней глубины, радужка структурна, хрусталик прозрачный; ОД: глубже лежащие структуры без видимой патологии; ОС: на глазном дне диск зрительного нерва (ДЗН) бледно-розовый, границы четкие, миопический конус, сосуды нормального калибра; на периферии сетчатки зона ретиношизиса с 1:00 до 5:30 ч, на 4:30 ч — разрыв внутреннего листка ретиношизиса, макулярная зона без видимой патологии (рис.). Данные В-сканирования (SONOMED, США) левого глаза: УЗ-признаки расщепления слоев сетчатки (предположительно ретиношизис), подозрение на разрыв на 4:30 ч. Пациенту выполнено эписклеральное пломбирование с криопексией зоны разрыва и трансклеральным дренированием субретинальной жидкости. В первые сутки после операции острота зрения составляла 1,0 и оставалась стабильной в дальнейшие сроки наблюдения. По данным В-сканирования (SONOMED, США) левого глаза: сетчатка

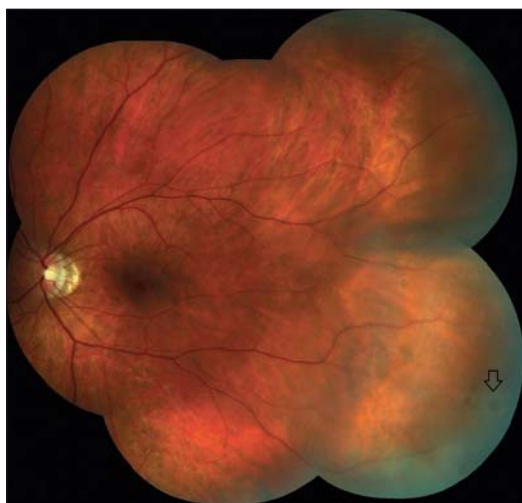


Рисунок. Ретиношизис протяженностью с 1:00 до 5:30 ч с разрывом на 4:30 ч (стрелка)

Figure. Retinoschisis lasting from 1:00 to 5:30 h with a break on 4:30 h (arrow)

прилегла. По данным ОКТ витреомакулярный интерфейс не изменен в неделю, месяц и 6 мес после операции.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время не существует единого подхода к лечению пациентов с ретиношизисом. Одной из возможных тактик ведения, описанных в литературе, является динамическое наблюдение даже при наличии наружного разрыва. Данный подход обусловлен вязкостью интравитреальной жидкости в полости ретиношизиса за счет высокого содержания мукополисахаридов, что ограничивает просачивание жидкости под сетчатку и развитие ее отслойки. В связи с этим ряд авторов считают отслойку сетчатки нечастым осложнением ретиношизиса [7, 8].

Однако данный подход представляется спорным, особенно при наличии ретинальных разрывов, ведь вероятность развития отслойки сетчатки все же остается. В связи с этим чаще всего консервативное лечение ПР проводят при отсутствии разрывов, при наличии четкой линии самоограничения, отсутствии прогрессирования и увеличения площади ПР [9].

Другим методом лечения является ограничительная лазеркоагуляция (ОЛК) ПР. Несмотря на то, что это довольно популярный метод ведения пациентов с ретиношизисом, опубликованы данные, показывающие недостаточную эффективность ОЛК как единственного метода лечения ретиношизиса [10]. Ряд авторов считают, что ОЛК показана только в случаях локального ретиношизиса без разрывов, без признаков перехода в отслойку сетчатки и прогрессирования.

Еще одним методом хирургического лечения ПР является проведение эндовитреальных вмешательств, в том числе субтотальной витрэктомии [11]. Однако есть данные о неэффективности эндовитреальной хирургии в лечении ретиношизиса, даже в случае его прогрессирования и перехода в отслойку сетчатки [10]. Ведь данный подход идет вразрез с патогенезом и этиологией заболевания. В то же время, по данным литературы, выполнение витрэктомии в сочетании с эписклеральным пломбированием может быть эффективным [10].

Более патогенетически обусловлено хирургическое лечение ретиношизиса методом эписклерального пломбирования с выполнением криоретинопексии ретинальных разрывов. Показанием к выполнению эписклерального пломбирования является наличие разрыва [7]. Важными признаками также являются площадь ретиношизиса 2 квадранта и более, наличие кровоизлияний, разрывов наружной и/или внутренней стенки ретиношизиса, крупных кист [3].

Спорным остается вопрос о необходимости дренирования субретинальной и интравитреальной жидкости из полости ретиношизиса. Целью этой процедуры является сокращение времени окончательного прилегания сетчатки. Однако процедура дренирования субретинальной жидкости может вызывать ряд осложнений, которых порой опасаются хирурги и отказываются от этого этапа операции. По данным литературы, субретинальная жидкость способна сама рассасываться в отдаленном периоде после операции, но для этого требуется значительно больше времени, чем после интраоперационного дренирования [10]. Некоторые хирурги предлагают дренировать интравитреальную жидкость только у пожилых пациентов с длительно существующим расслоением сетчатки [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическая тактика лечения пациентов с ПР без захвата макулярной зоны методом эписклерального пломбирования является эффективной, перспективной

и наиболее патогенетически обусловленной, особенно в случае прогрессирующего ретиношизиса с ретинальными разрывами.

Литература/References

1. Попова Н.В., Гойдин А.П. Периферическая витреохориоретинальная дистрофия (обзор литературы). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2017; 37 (3): 54–60. [Popova N.V., Goydin A.P. Peripheral vitreochorioretinal dystrophy (literature review). *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 37 (3): 54–60 (In Russ.)].
2. Саксонова Е.А., Петропавловская Г.А., Нестеров С.А. и др. Ретиношизис и кисты сетчатки. *Офтальмологический журнал*. 1975; 30 (3): 173–6. [Saksonova E.A., Petropavlovskaya G.A., Nesterov S.A., et al. Retinoschisis and retinal cysts. *Ofthalmologicheskii zhurnal*. 1975; 30 (3): 173–6 (In Russ.)].
3. Луковская Н.Г., Астахов Ю.С. Сенильный ретиношизис. *Клиническая офтальмология*. 2001; 2 (4): 159–61. [Lukovskaya N.G., Astakhov Yu.S. Senile retinoschisis. *Klinicheskaya oftalmologiya*. 2001; 2 (4): 159–61 (In Russ.)].
4. Prenner JL, Capone A Jr, Ciaccia S, et al. Congenital X-linked retinoschisis classification system. *Retina*. 2006; 26 (7): S61–S64. doi:10.1097/01.iae.0000244290.09499.c1
5. Мосин И.М., Неудакхина Е.А., Славинская Н.В., Балаян И.Г., Корх Н.Л. Полиморфизм клинических проявлений X-сцепленного врожденного ретиношизиса. *Офтальмохирургия*. 2009; 2: 20–4. [Mosin I.M., Neudakhina E.A., Slavinskaya N.V., Balayan I.G., Korkh N.L. Variety of clinical signs of X-linked congenital retinoschisis. *Ofthalmokhirurgiya*. 2009; 2: 20–4 (In Russ.)].
6. Луковская Н.Г., Астахов Ю.С. Ретиношизис. Этиопатогенез, диагностика, клиника, лечение. Санкт-Петербург: Бионт; 2008. [Lukovskaya N.G., Astakhov Yu.S. *Retinoschisis*. Etiopathogenesis, diagnostics, clinic, treatment. St. Petersburg: Biont; 2008 (in Russ.)].
7. Reed DC, Gupta OP, Garg SJ. Managing complications of retinoschisis. *Retina today*. 2014; November/December: 32–9. <https://retinatoday.com/articles/2014-nov-dec/managing-complications-of-retinoschisis>
8. Avitabile T, Ortisi E, Scott IU, et al. Scleral buckle for progressive symptomatic retinal detachment complicating retinoschisis versus primary rhegmatogenous retinal detachment. *The Canadian Journal of Ophthalmology*. 2010; 45 (2): 161–5. doi:10.3129/i09-224
9. Carr ER. Retinoschisis: splitting hairs on retinal splitting. *Clinical and experimental optometry*. 2019; 1–7. doi:10.1111/cxo.12977
10. Savoie BT, Ferrone PJ. Complicated congenital retinoschisis. *Retinal cases and brief reports*. 2017; 11 (1): S202–S210. doi:10.1097/icb.0000000000000444
11. Григорьева И.Н., Поздеева Н.А. Способ хирургического лечения вторичного ретиношизиса (клинический случай). *Современные технологии в офтальмологии*. 2017; 1 (14): 60–2. [Grigor'eva I.N., Pozdeeva N.A. The method of surgical treatment of secondary retinoschisis (clinical case). *Sovremennyye tekhnologii v oftalmologii*. 2017; 1 (14): 60–62 (In Russ.)].
12. Багдасарова Т.А. Эффективность применения современных экстра-склеральных и лазерных методов лечения ретиношизиса. *Клиническая офтальмология*. 2014; 14 (4): 213–7. [Bagdasarova T.A. Efficacy of modern extracranial and laser methods of treatment of retinoschisis. *Klinicheskaya oftalmologiya*. 2014; 14 (4): 213–7 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: Д.О. Шкворченко — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и интерпретация данных, финальная подготовка статьи к публикации; К.С. Норман — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и интерпретация данных; Е.С. Хрисанфова, Б.А. Касыгулова — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и интерпретация данных, написание статьи; А.Ю. Корниенко — разработка концепции и дизайна исследования, сбор и интерпретация данных, написание статьи, финальная подготовка статьи к публикации.

Author's contribution: D.O. Shkvorchenko — concept and design of the study, data collection and interpretation; final preparation of the article for publication; K.S. Norman — concept and design of the study, data collection and interpretation; E.S. Khisanfova, B.A. Kasygulova — concept and design of the study, data collection and interpretation, writing of the article; A.Yu. Kornienko — concept and design of the study, data collection and interpretation, writing of the article, final preparation of the article for publication.

Поступила: 24.05.2022. Переработана: 25.06.2022. Принята к печати: 26.06.2022

Originally received: 24.05.2022. Final revision: 25.06.2022. Accepted: 26.06.2022

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

Дмитрий Олегович Шкворченко — канд. мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части, ORCID 0000-0002-0176-928X
Кирилл Сергеевич Норман — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, ORCID 0000-0001-7790-1905

Елена Сергеевна Хрисанфова — аспирант отдела витреоретинальной хирургии и диабета глаза, ORCID 0000-0001-6804-2037

Анна Юрьевна Корниенко — врач-ординатор, ORCID 0000-0003-3959-8380

Бегимай Азимбаевна Касыгулова — врач-ординатор, ORCID 0000-0002-7761-3417

Для контактов: Анна Юрьевна Корниенко, akornienko096@gmail.com

The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 59a, Beskudnikovskiy blvd, Moscow, 127486, Russia

Dmitriy O. Shkvorchenko — Cand. of Med. Sci., deputy chief medical officer, ORCID 0000-0002-0176-928X

Kirill S. Norman — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, ORCID 0000-0001-7790-1905

Elena S. Khisanfova — PhD student, department of vitreoretinal surgery, ORCID 0000-0001-6804-2037

Anna Yu. Kornienko — resident, ORCID 0000-0003-3959-8380

Beginmay A. Kasygulova — resident, ORCID 0000-0002-7761-3417

For contacts: Anna Yu. Kornienko, akornienko096@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-104-110>



Эффективность нового противовирусного препарата растительного происхождения в виде глазных капель в комплексной терапии офтальмогерпеса. Результаты клинического исследования

Е.В. Яни¹ ✉, Т.Г. Каменских², Е.В. Веселова², Т.Г. Зубкова³, С.В. Стывбун⁴, К.Е. Селиверстова¹, В.В. Позднякова¹, М.М. Ступакова¹

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

² ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, ул. Большая Казачья, д. 112, Саратов, 410012, Россия

³ ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, ул. Профессора Попова, д. 15/17, Санкт-Петербург, 197022, Россия

⁴ ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова» Российской академии наук, ул. Малая Пироговская, д. 1а, Москва, 119435, Россия

Офтальмогерпес — наиболее частая инфекционная причина слепоты в развивающихся странах. Цель работы — оценка терапевтической эффективности, безопасности и переносимости препарата Панавир® в составе комбинированной терапии герпетического поверхностного древовидного кератита. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 106 пациентов в возрасте 18–65 лет, которые были разделены на две группы. Группа 1 (54 пациента, 54 глаза) получала лечение препаратами Панавир® и Ацикловир — глазная мазь, а группа 2 (52 пациента, 52 глаза) — Ацикловир — глазная мазь и плацебо препарата Панавир®. Первичным параметром оценки эффективности лечения служило относительное число пациентов (%) с клиническим выздоровлением, т. е. с полной эпителизацией роговицы. **Результаты.** В группе 2 (монотерапия) зарегистрировано статистически значимо большее количество пациентов с гиперемией конъюнктивы слабой степени, чем в группе 1 (комбинированная терапия), — 59,26 против 23,08 % ($p < 0,001$). Доля пациентов, у которых на визитах 3 и 4 отсутствовал роговичный синдром, в группе 1 составляла 11,11 и 61,11 %, в то время как в группе 2 — 3,85 и 19,61 % соответственно. **Заключение.** Применение препарата Панавир® глазные капли 0,004 % показало его высокую эффективность в комбинированном лечении герпетического кератита и хорошую переносимость, а также позволило сократить сроки эпителизации роговицы и нормализации состояния конъюнктивы.

Ключевые слова: герпес; кератит; Solanum tuberosum; Панавир®

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Яни Е.В., Каменских Т.Г., Веселова Е.В., Зубкова Т.Г., Стывбун С.В., Селиверстова К.Е., Позднякова В.В., Ступакова М.М. Эффективность нового противовирусного препарата растительного происхождения в виде глазных капель в комплексной терапии офтальмогерпеса. Результаты клинического исследования. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 104–110. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-104-110>

The effectiveness of a new antiviral drug of plant origin in the form of eye drops in complex therapy of ophthalmic herpes. Results of a clinical study

Elena V. Yani¹ ✉, Tatyana G. Kamenskikh², Ekaterina V. Veselova², Tatyana G. Zubkova³, Sergei V. Stovbun⁴, Ksenia E. Seliverstova¹, Victoria V. Pozdnyakova¹, Maria M. Stupakova¹

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

² Saratov V.I. Razumovsky State Medical University, 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia

³ A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, 15/17, St. Petersburg, 197022, Russia

⁴ N.N. Semenov Research Center of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, 1a, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

e_yani@mail.ru

*Ophthalmic herpes is the most common infection-related cause of blindness in developing countries. **Purpose:** to evaluate the therapeutic efficacy, safety and tolerability of the drug Panavir® used as part of a combination therapy for herpetic superficial dendritic keratitis. **Materials and methods.** The study involved 106 patients aged 18 to 65 years divided into two groups. Group 1 (54 patients; 54 eyes) received treatment with Panavir® and Acyclovir ophthalmic ointment, whilst Group 2 (52 patients; 52 eyes) received a placebo of Panavir® and Acyclovir ophthalmic ointment. The primary parameter of the efficiency was the percentage of patients achieving clinical recovery, i.e. signs of complete epithelialization of the cornea. **Results.** In group 2 (monotherapy), a significantly greater number of patients with mild conjunctival hyperemia was registered than in the combination therapy group 1 — 59.26 vs. 23.08 %, $p < 0.001$. In group 1, the proportion of patients without corneal syndrome at visits 3 and 4 was, respectively, 11.11 and 61.11 %, while in group 2 it was only 3.85 and 19.61 %, respectively. **Conclusion.** The drug Panavir® eye drops 0.004 % showed a high therapeutic efficiency in the combined treatment of herpetic keratitis, and good tolerance. It also reduced the time required for corneal epithelialization and conjunctiva normalization.*

Keywords: herpes; keratitis; Solanum tuberosum; Panavir®

Conflict of interest: there is no conflict of interest.

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

For citation: Yani E.V., Kamenskikh T.G., Veselova E.V., Zubkova T.G., Stovbun S.V., Seliverstova K.E., Pozdnyakova V.V., Stupakova M.M. The effectiveness of a new antiviral drug of plant origin in the form of eye drops in the complex therapy of ophthalmic herpes. Results of a clinical study. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 104-110 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-104-110>

Среди вирусных заболеваний герпетическая инфекция (ГИ) занимает одно из ведущих мест, что объясняется широким распространением вируса простого герпеса (ВПГ), более чем 90%-ным инфицированием им человеческой популяции, пожизненной персистенцией вируса в организме, полиморфизмом клинических проявлений заболевания, торпидностью к существующим методам лечения. Офтальмогерпес — наиболее частая инфекционная причина слепоты в развивающихся странах: около 60 % язв роговицы обусловлены вирусом простого герпеса. В РФ ежегодно регистрируется 250–300 тыс. случаев первичного или рецидивирующего офтальмогерпеса, причем в последние годы отмечается учащение и утяжеление данного заболевания. Рецидивирующий характер течения ГИ глаз отмечается в 20–75 % случаев. Склонность к рецидивированию характерна для всех форм герпес-вирусной офтальмоинфекции, часто с укорочением межрецидивного периода [1–3].

Эпидемиологический аспект проблемы многофакторен и имеет ряд причин. Во-первых, в последнее десятилетие регистрируется рост вторичных иммунодефицитных состояний в популяции в целом, что приводит к увеличению частоты ГИ, в том числе и офтальмогерпеса. Во-вторых, ГИ стали

протекать тяжелее, формируя патологические изменения органов и систем. В-третьих, установлено влияние ГИ на показатели заболеваемости, инвалидности и летальности детского и взрослого населения.

В зависимости от локализации герпетической офтальмоинфекции различают следующие виды поражений: герпетический дерматит век, герпетический конъюнктивит, герпетический кератит, герпетическая язва роговицы, герпетический кератоувеит (с изъязвлением, без изъязвления), герпетический увеит (без поражения роговицы) и формирующийся в исходе заболевания постгерпетический трофический кератит.

Наиболее ранней клинической формой герпетического кератита является древовидный кератит. Это односторонний процесс с характерным острым началом заболевания, клинически проявляется скоплением непрозрачных отекавших клеток эпителия в виде шероховатого точечного или звездчатого дефекта. Дальнейшая десквамация эпителия приводит к образованию изъязвления в виде ветки дерева, локализованного чаще всего центрально. На концах дефекта — характерные выпячивания (терминальные луковицы). Зона поражения четко окрашивается флуоресцеином.

Чувствительность роговицы снижена. Перифокально формируется отек эпителия, умеренные отек и инфильтрация стромы. Древоидные дефекты эпителия увеличиваются по площади и глубине, распространяясь в строму роговицы. По мере ухудшения клинического состояния в процесс вовлекается радужная оболочка с развитием явлений ирита или иридоциклита. Дальнейшее прогрессирование заболевания приводит к формированию стромального дисковидного кератита, вопрос о точной этиологии которого до настоящего времени остается спорным: в качестве причин дисковидного кератита предполагают поражение ВПГ кератоцитов и эндотелия или развитие в роговице реакции гиперчувствительности на вирусный антиген. Клинически при дисковидном кератите отмечаются инфильтрация стромы в центральной зоне роговицы с отчетливо вышележащего эпителия. Иногда поражение может иметь эксцентричную локализацию. Глубже визуализируются гигантские преципитаты. В тяжелых случаях образуются складки десцеметовой мембраны, а вокруг стромального инфильтрата выявляют глубокое стромальное помутнение в форме кольца Wessely, имеющего иммунный характер и состоящего из комплексов «антиген — антитело». Нередко присоединяются ирит, иридоциклит, передний увеит [4].

В исходе герпетического кератита формируется помутнение роговицы различной интенсивности с последующим развитием постгерпетических трофических изменений, сопровождающихся угнетающим ощущением дискомфорта и постепенным снижением остроты зрения [5, 6].

Так как герпес-вирусные поражения глаз не подлежат обязательной регистрации на территории Российской Федерации, о распространенности и количестве рецидивов офтальмогерпеса можно судить лишь ориентировочно, опираясь на аналогичные статистические данные зарубежных авторов [1, 2, 4, 7–9].

Терапия офтальмогерпеса, несмотря на достаточно разработанные алгоритмы лечения, представляет определенные сложности [10–12]. Имеющиеся на сегодняшний день противовирусные препараты для лечения офтальмологических заболеваний не всегда эффективны в силу ряда причин: низкой растворимости препаратов, невозможности обеспечить терапевтические концентрации в месте репродукции вируса, токсического воздействия химиопрепаратов на оболочки глаза, развития резистентности к применяемым препаратам и т. д. В связи с этим актуальной остается задача создания новых противовирусных препаратов для лечения офтальмогерпеса.

К сожалению, современная медицина не располагает методами лечения, позволяющими элиминировать ВПГ из организма человека. Следовательно, целью лечебных мероприятий является подавление репродукции ВПГ в период обострения, формирование адекватного иммунного ответа и его длительное сохранение с целью блокирования реактивации ВПГ в очагах персистенции и предотвращение развития или восстановления тех нарушений, которые вызывает активация ВПГ в организме. В офтальмологической практике в качестве местных противогерпетических средств применяются следующие препараты: Интерферон, Ацикловир (3 % мазь), Ганцикловир (0,5 % офтальмологический гель).

Для повышения эффективности терапии офтальмогерпеса разработан новый препарат, обладающий выраженным неспецифическим противовирусным действием, — Панавир®. Это очищенный экстракт побегов растения *Solanum tuberosum*, основное действующее вещество которого — гексозный гликозид, состоящий из глюкозы, рамнозы, арабинозы, маннозы, ксилозы, галактозы, уроновых кислот.

Препарат Панавир® оказывает вирусостатическое действие. Активен в отношении вирусов простого герпеса *Herpes simplex* типов I и II. Подавляет репликацию и полимеразные реакции вирусов, блокируя синтез вирусной ДНК в пораженных клетках слизистой оболочки глаза [13, 14].

Испытания показали отсутствие мутагенного, тератогенного, канцерогенного, аллергизирующего и эмбриотоксического действия препарата Панавир®. В доклинических исследованиях на лабораторных животных негативного влияния на репродуктивную функцию и развитие плода не установлено.

Изучение эффективности и безопасности препарата Панавир® капли глазные 0,004 % в терапии поверхностного древоидного кератита проведено в рамках многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого сравнительного рандомизированного клинического исследования на базах ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца Минздрава РФ, ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ и НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург.

ЦЕЛЬЮ исследования являлись оценка терапевтической эффективности препарата Панавир®, капли глазные 0,004 %, в дозировке по 2 капли 4 раза в день, сравнение эффективности комбинированной терапии Панавир® + Ацикловир и плацебо + Ацикловир, а также оценка безопасности и переносимости препарата Панавир® в составе комбинированной терапии герпетического поверхностного древоидного кератита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа проведена в формате многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого сравнительного рандомизированного клинического исследования.

В исследовании приняли участие 106 пациентов, в том числе 36 мужчин и 70 женщин, в возрасте от 18 до 65 лет, соответствующих критериям включения/невключения. Пациенты были разделены на две группы: группа 1 (54 пациента, 54 глаза) получала лечение препаратами Панавир® и Ацикловир, глазная мазь, группа 2 (52 пациента; 52 глаза) — плацебо препарата Панавир® и Ацикловир, глазная мазь. В данном исследовании не применялась центральная рандомизация. Поставленные в центр препараты были рандомизированы заранее и пронумерованы по процедурам спонсора. В процессе включения пациентов врач должен был выдавать очередному пациенту препарат со следующим порядковым номером, начиная с наименьшего. С учетом участия трех клинических подразделений формирование групп оказалось не совсем равномерным: группа 1 (54 пациента, 54 глаза), группа 2 (52 пациента, 52 глаза).

Критериями включения являлись:

- подписанная форма информированного согласия (ИС), подтверждающая в письменной форме согласие пациента на участие в исследовании;
- постпервичный герпетический поверхностный древоидный кератит; диагноз подтвержден методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- отрицательные результаты анализов крови на вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), сифилис (Wasserman reaction, RW), гепатит В (hepatitis B surface antigen, HBs-Ag) и гепатит С (hepatitis C virus antibodies, анти-HCV);
- возможность амбулаторного наблюдения пациента при визитах к врачу-исследователю;
- возраст от 18 до 65 лет.

Критериями неключения субъектов являлись:

- пациенты с единственным глазом;

- дисковидный кератит, увеит, заболевания или декомпенсация роговицы, аллергические глазные заболевания;
- психические расстройства, требующие лечения антипсихотическими препаратами;
- хроническое злоупотребление алкоголем (употребление более 20 г алкоголя в день), употребление наркотических препаратов без назначения врача;
- сахарный диабет I или II типа, тяжелая легочная, почечная, печеночная, сердечно-сосудистая патология, ВИЧ в любой стадии, активный туберкулезный процесс любой локализации, инфицированность вирусными гепатитами В, С, Е, G, ТTV, В19, онкологические, аллергические системные заболевания и другие заболевания, которые, по мнению исследователя, не позволили бы пациенту участвовать в исследовании;
- применение исследуемого препарата в анамнезе;
- необходимость проведения иммуносупрессивной, противовоспалительной терапии, лечение глюкокортикостероидами, стимуляторами гемопоэза, применение других иммуномодуляторов, противовирусных препаратов, препаратов, влияющих на эпителизацию роговицы, за 4 нед до включения в исследование;
- невозможность или нежелание пациента дать ИС на участие в исследовании или на выполнение требований исследования;
- участие в другом клиническом исследовании на момент подписания ИС, а также, в случае участия в предыдущем клиническом исследовании, период менее чем 3 мес после его окончания;
- беременность, кормление грудью.

Препарат Панавир® вводился путем инстилляций в конъюнктивальный мешок по 2 капли 4 раза в день (группа 1) с интервалом 2 ч в составе комбинированной терапии совместно с глазной мазью Ацикловир 3 %. В группе 2 использовалось плацебо (раствор натрия хлорида 0,9 %) по 2 капли 4 раза в день. В обеих группах назначался Ацикловир, мазь глазная 3 %. Мазь в виде полоски длиной 1 см закладывалась в нижний конъюнктивальный мешок 5 раз в день (каждые 4 ч). Длительность лечения составляла 15 дней, длительность последующего наблюдения — до 2 мес от окончания терапии.

Клиническая фаза исследования состояла из скрининга (визит 1), который по протоколу лимитировался 7 днями, в течение которых должны были быть проведены лабораторные исследования крови и ПЦР. Но по факту лабораторная диагностика проводилась в центрах, и скрининг занял 1–2 дня, соответственно срок скрининга при распределении пациентов по группам не учитывался. Визит 2 — начало терапии, 0-й день. Далее следовал период активной терапии: визит 3 — 5-й день лечения; визит 4 — 10-й день; визит 5 — 15-й день и визит 6 — через 2 мес $\pm$ 3 дня.

В качестве критериев оценки анализировали:

- площадь дефекта эпителия роговицы с применением флуоресцеиновой пробы: в конъюнктивальный мешок закапывали 1–2 капли 1 % раствора флуоресцеина с последующим смыванием его изотоническим раствором натрия хлорида. Дефекты роговицы, лишенные эпителия, приобретали зеленоватую окраску. Измерение площади участков деэпителизированной роговицы проводили с помощью фоторегистрации на цифровой фотошелевой лампе. Затем с помощью совмещения фотоизображения и сетки, площадь каждой ячейки которой составляла 0,5 %, помещенной на цифровой фотоснимок фронтальной проекции роговицы, обрабатывали изображение в программном обеспечении Adobe Photoshop. Для определения площади деэпителизации суммировали площади квадратов (в мм²), прокрашиваемых флуоресцеином;

- степень гиперемии конъюнктивы, которая характеризовалась выраженностью местной сосудистой реакции, согласно рутинной практике, оценивалась субъективно при биомикроскопии и регистрировалась со следующими критериями: конъюнктив не гиперемирована, умеренно гиперемирована, гиперемирована в сильной степени;
- степень выраженности роговичного синдрома (светобоязнь, слезотечение, блефароспазм) оценивалась субъективно в баллах (от 1 до 4):

- 1 балл — роговичный синдром отсутствует при направлении света шелевой лампы;
- 2 балла — роговичный синдром не проявляется при дневном свете, но проявляется при направлении света шелевой лампы;
- 3 балла — роговичный синдром проявляется при дневном свете;
- 4 балла — роговичный синдром проявляется при комбинированном освещении;

- чувствительность роговицы определялась с помощью реакции на прикосновение ватного фитилька в центре роговицы и четырех точках на ее периферии. При отсутствии реакции на касание фитилька на роговицу начинали укладывать более толстые его части до появления роговичного рефлекса. Если данным методом корнеальный рефлекс вызвать не удавалось, фиксировалось отсутствие чувствительности. Критерии чувствительности: отсутствует, сниженная, нормальная.

Все три клинических подразделения, участвующих в данном исследовании, использовали одни и те же методы обследования пациентов.

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием пакета Statistica 8.0. Статистический анализ проводился в следующих популяциях пациентов.

1. Популяция всех включенных пациентов, или ИТТ-популяция (Intention-to-treat) — все пациенты, получившие хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Данные, полученные от пациентов из ИТТ-популяции, использованы для анализа безопасности и анализа эффективности.

2. РР-популяция (Per Protocol) — все пациенты, полностью закончившие исследование без существенных отклонений от протокола. Данные, полученные от пациентов из РР-популяции, использованы для анализа по основному критерию эффективности и остальным критериям.

3. Популяция оценки безопасности — пациенты, которым был введен исследуемый препарат хотя бы один раз и для которых есть оценка состояния или нежелательные явления (НЯ) хотя бы для одной временной точки после введения препарата.

Основной анализ по главному критерию эффективности проводился на РР-популяции, поддерживающий — на ИТТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первичным параметром оценки эффективности в данном исследовании служило относительное число пациентов (%) с клиническим выздоровлением, т. е. с признаками полной эпителизации роговицы (отношение числа клинически вылеченных пациентов к общему количеству, включенных в исследование) через 5, 10 и 15 дней терапии исследуемыми препаратами.

Полную эпителизацию при визитах 3 и 4 зарегистрировали у значимо ($p < 0,001$) большего количества пациентов из группы комбинации исследуемого препарата Панавир® + Ацикловир (24,07 и 88,89 % соответственно), чем у пациентов из группы монотерапии препаратом Ацикловир

(0,00 и 28,85 % соответственно). К визитам 5 и 6 полную эпителизацию отметили у всех пациентов обеих групп (рис. 1).

Медиана дефекта эпителия среди получавших комбинированную терапию (группа 1) при визитах 3 и 4 была статистически значимо ($p < 0,001$) меньше, чем у получавших монотерапию ацикловиром (группа 2).

Нормализацию состояния конъюнктивы оценивали в ходе колориметрии. При визите 4 в группе монотерапии зарегистрировано статистически значимо большее количество пациентов с гиперемией конъюнктивы слабой степени, чем в группе комбинированной терапии: 59,26 % против 23,08 % ($p < 0,001$).

При визите 3 у пациентов из группы комбинированной терапии была также статистически значимо меньше выраженность роговичного синдрома, чем у пациентов из группы монотерапии. Доля пациентов, у которых при визитах 3 и 4 отсутствовал роговичный синдром при направлении света щелевой лампы, в группе 1 составляла 11,11 и 61,11 % соответственно, в то время как в группе 2 — 3,85 и 19,61 % соответственно (рис. 2).

Динамика показателей чувствительности роговицы (популяция ИТТ, РР) представлена на рисунке 3.

Межгрупповые статистически значимые различия чувствительности роговицы отсутствовали.

Безопасность проводимой терапии в данном исследовании оценивали посредством мониторинга и регистрации НЯ (с оценкой степени их тяжести и взаимосвязи с проводимой терапией), учета изменений параметров клинических анализов и результатов оценки жизненно важных функций. В группе комбинированной терапии всего выявили 14 НЯ у 13 пациентов, все НЯ были легкой степени. Ни одно НЯ не было связано с получаемым лечением. В группе сравнения зарегистрировано 11 НЯ у 14 пациентов, все НЯ были легкой степени, связанным с получаемым лечением сочли только одно НЯ (повышение числа эозинофилов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичным параметром эффективности в данном исследовании служило относительное число пациентов с клиническим выздоровлением, т. е. с признаками полной

эпителизации роговицы в процентном соотношении (отношение числа клинически вылеченных пациентов к общему количеству включенных в исследование) через 5, 10 и 15 дней терапии исследуемыми препаратами. Превосходство комбинированной терапии в группе 1 (Панавир® глазные капли 0,004 % + Ацикловир мазь глазная 3 %) над монотерапией в группе 2 (плацебо + Ацикловир мазь глазная 3 %) подтверждено при визитах 3 и 4, т. е. на 5-й и 10-й дни от начала терапии соответственно. Медиана дефекта эпителия среди получавших комбинированную терапию (группа 1) при визитах 3 и 4 была статистически значимо ($p < 0,001$) меньше, чем у получавших монотерапию ацикловиром (группа 2). Нормализация состояния конъюнктивы при визите 4 зарегистрирована у большего количества пациентов в группе комбинированной терапии, чем в группе монотерапии. Выраженность роговичного синдрома при визитах 3 и 4 была статистически значимо меньше у пациентов группы

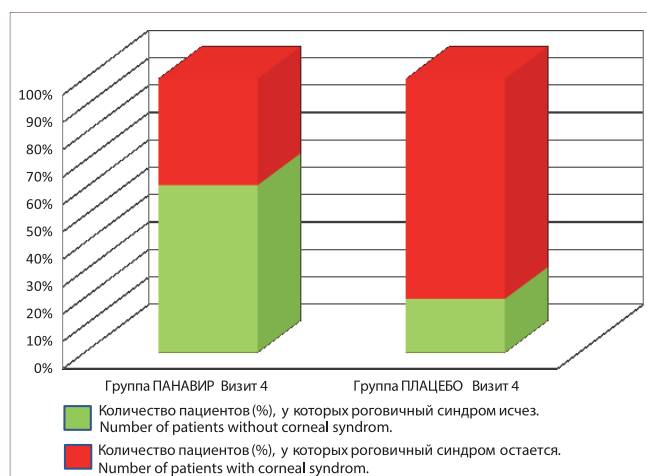


Рис. 2. Частота роговичного синдрома при визите 4 в 1-й группе (комбинированная терапия) и в группе 2 (монотерапия)

Fig. 2. Frequency of corneal syndrome at visit 4 in group 1 (combined therapy) and in group 2 (monotherapy)

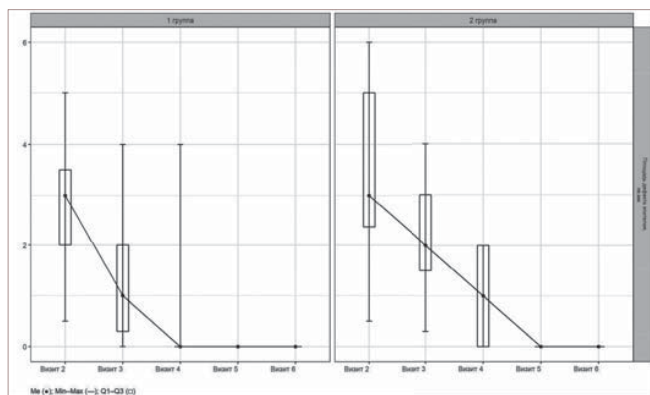


Рис. 1. Динамика показателей флюоресцеиновой пробы для оценки дефекта эпителия. По оси абсцисс — нумерация визитов пациентов. По оси ординат — площадь дефекта эпителия в мм². Ме — медианное значение статистических показателей от минимального к максимальному. Q — квантили

Fig. 1. Dynamics of fluorescein test parameters for assessing an epithelial defect (group 1 — on the left, group 2 — on the right). The abscissa shows the numbering of patient visits. The y-axis shows the area of the epithelium in mm². Me — median value of statistical indicators from minimum to maximum. Q — quartiles

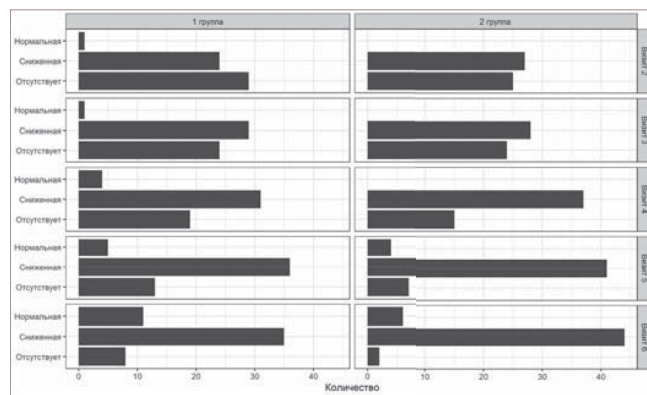


Рис. 3. Динамика показателей чувствительности роговицы (популяция ИТТ, РР). По горизонтали отмечено количество глаз (роговиц), где оценивалась чувствительность при соответствующих визитах. По вертикали — степень чувствительности роговицы на каждом конкретном визите (нормальная, сниженная, отсутствует)

Fig. 3. Dynamics of corneal sensitivity scores (ITT population, PP). The number of eyes (corneas) is marked horizontally, where sensitivity was assessed at the respective visits (group 1 — on the left, group 2 — on the right). On the vertical — the degree of sensitivity of the cornea at each specific visit (normal, reduced, missing)

комбинированной терапии, чем у пациентов группы монотерапии. Значимые межгрупповые различия в чувствительности роговицы отсутствовали.

Учитывая сроки эпителизации роговицы (по данным флюоресциновой пробы) и нормализации состояния конъюнктивы, степень выраженности роговичного синдрома, динамику чувствительности роговицы и остроты зрения, можно сделать следующие **ВЫВОДЫ**.

1. В группе комбинированной терапии (Ацикловир и Панавир) на 4-м визите (10-й день лечения) полная эпителизация роговицы наблюдалась у 88,89 % пациентов, в то время как в группе монотерапии ацикловиром только у 28,85 % пациентов.

2. Препарат Панавир® глазные капли 0,004 % показал более высокую терапевтическую эффективность в комбинированном лечении герпетического кератита в сравнении с группой монотерапии глазной мазью Ацикловир 3 %, что наиболее значимо было подтверждено при визитах 3 и 4, т. е. на 5-й и 10-й дни от начала терапии соответственно.

3. Синергидный эффект противовирусной комбинированной терапии продемонстрировал сокращение сроков нормализации состояния конъюнктивы и эпителизации роговицы.

4. У пациентов из группы комбинированной терапии гораздо раньше исчезали жалобы, характерные для роговичного синдрома, чем у пациентов из группы монотерапии. Доля пациентов, у которых при визитах 3 и 4 роговичный синдром отсутствовал при направлении света щелевой лампы, в группе 1 составлял 11,11 и 61,11 % соответственно, в то время как в группе 2 — 3,85 и 19,61 % соответственно.

5. Панавир® глазные капли 0,004 % обладает хорошей переносимостью и высокой эффективностью, в частности при включении в алгоритм комбинированной терапии офтальмогерпеса, что предполагает широкие перспективы его использования при данной патологии.

Литература/References

1. Darougar S, Wishart MS, Viswalingam ND. Epidemiological and clinical features of primary herpes simplex virus ocular infection. *Br J Ophthalmol*. 1985; 69 (1): 2–6. doi: 10.1136/bjo.69.1.2

2. Liesegang TJ. Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance. *Cornea*. 2001; 20 (1): 1–13. doi: 10.1097/00003226-200101000-00001

3. Souza PM, Holland EJ, Huang AJ. Bilateral herpetic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*. 2003; 110 (3): 493–6. doi: 10.1016/S0161-6420(02)01772-4

4. Нероев В.В., Вахова Е.С. Заболевания конъюнктивы. В кн: Офтальмология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 418–61. [Neroev V.V., Vakhova E.S. Diseases of the conjunctiva. In: Ophthalmology. National Guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2018: 418–61 (In Russ.).]

5. Kaswin G, Rousseau A, M'Garrech M, et al. Optical aberrations in patients with recurrent herpes simplex keratitis and apparently normal vision. *Br J Ophthalmol*. 2013; 97 (9): 1113–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302294

6. Яни Е.В., Селиверстова К.Е. Консервативное лечение нейротрофических кератитов. *Медицинский совет*. 2017; 5: 162–6. [Yani E.V., Seliverstova K.E. Conservative treatment of neurotrophic keratitis. *Medical Council*. 2017; 5: 162–166 (In Russ.).] doi:10.21518/2079-701X-2017-5-162-166

7. Liesegang TJ. Epidemiology and natural history of ocular herpes simplex virus infection in Rochester, Minnesota, 1950–1982. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1988; 86: 688–724. doi: 10.1001/archophth.1989.01070020221029

8. Labetoulle M, Auquier P, Conrad H, et al. Incidence of herpes simplex virus keratitis in France. *Ophthalmology*. 2005; 112: 888–95. doi: 10.1016/j.ophta.2004.11.052

9. Young RC, Hodge DO, Liesegang TJ, Baratz KH. Incidence, recurrence, and outcomes of herpes simplex virus eye disease in Olmsted County, Minnesota, 1976–2007: the effect of oral anti-viral prophylaxis. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128 (9): 1178–83. doi: 10.1001/archophth.2010.187

10. Tsatsos M, MacGregor C, Athanasiadis I, et al. Herpes simplex virus keratitis: an update of the pathogenesis and current treatment with oral and topical antiviral agents. *Clin Exp Ophthalmol*. 2017; 45 (9): 932. doi: 10.1111/ceo.12991

11. Azher T, Yin X, Tajfirooz D, Huang A, Stuart P. Herpes simplex keratitis: challenges in diagnosis and clinical management. *Clin Ophthalmol*. 2017; 11: 185–91. doi: 10.2147/OPTH.S80475

12. Kodama T, Hayasaka S, Setogawa T. Immunofluorescent staining and corneal sensitivity in patients suspected of having herpes simplex keratitis. *Arch Ophthalmol*. 1992; 113 (2): 187–9. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71532-6

13. Климова Р.Р., Куш А.А., Федорова Н.Е., Литвин А.А. Действие препарата Панавир на синтез белков вируса простого герпеса I и II типа в культуре клеток. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2009; 54 (3–4): 18–20. [Klimova R.R., Kushch A.A., Fedorova N.E., Litvin A.A. Effect of Panavir on Herpes simplex virus types 1 and 2 proteins synthesis in cell culture. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2009; 54 (3–4): 18–20 (In Russ.).]

14. Алимбарова Л.М., Лазаренко А.А., Киселев А.В. и др. Оценка эффективности применения экстракта побегов *Solanum tuberosum* при экспериментальном офтальмогерпесе. *Вестник офтальмологии*. 2015; 131 (3): 76–81. [Alimbarova L.M., Lazarenko A.A., Kiselev A.V., et al. Evaluating the effectiveness of *Solanum tuberosum* shoots extract in experimental ocular herpes. *Vestnik Oftal'mologii*. 2015; 131 (3): 76–81 (In Russ.).] doi:10.17116/oftalma2015131376-81

Вклад авторов в работу: Е.В. Яни — концепция и дизайн исследования, сбор данных, написание текста; Т.Г. Каменских, Е.В. Веселова, Т.Г. Зубкова — концепция и дизайн исследования, сбор данных; С.В. Стывбун, В.В. Позднякова — сбор данных; К.Е. Селиверстова — сбор данных, финальное редактирование текста; М.М. Ступакова — сбор и статистическая обработка данных.

Authors contribution: E.V. Yani — concept and research design, data collection, text writing; T.G. Kamenskikh, E.V. Veselova, T.G. Zubkova — concept and design of the study, data collection; S.V. Stovbun, V.V. Pozdnyakova — data collection; K.E. Seliverstova — data collection, final text editing; M.M. Stupakova — data collection and processing.

Поступила: 29.05.2023. Переработана: 22.06.2023. Принята к печати: 23.06.2023

Originally received: 29.05.2023. Final revision: 22.06.2023. Accepted: 23.06.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Елена Владимировна Яни — канд. мед. наук, руководитель отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз, ORCID 0000-0003-1527-9414

Ксения Евгеньевна Селиверстова — врач-офтальмолог, заведующая отделением инфекционных и аллергических заболеваний глаз, ORCID 0009-0000-3034-9308

Виктория Викторовна Позднякова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник

Мария Михайловна Ступакова — аспирант отделения инфекционных и аллергических заболеваний глаз

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, ул. Большая Казачья, д. 112, Саратов, 410012, Россия

Татьяна Григорьевна Каменских — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой глазных болезней, ORCID 0000-0001-8709-5599

Екатерина Викторовна Веселова — канд. мед. наук, доцент кафедры глазных болезней, ORCID 0000-0001-8511-1313

ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, ул. Профессора Попова, д. 15/17, Санкт-Петербург, 197022, Россия

Татьяна Геннадьевна Зубкова — канд. мед. наук, заведующая консультативно-диагностическим отделением, ORCID 0000-0001-8241-2567

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова» Российской академии наук, ул. Малая Пироговская, д. 1а, Москва, 119435, Россия

Сергей Витальевич Стывбун — д-р физ.-мат. наук, заведующий лабораторией химической физики биосистем, ORCID 0000-0001-8820-9615

Для контактов: Елена Владимировна Яни,
e_yani@mail.ru

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

Elena V. Yani — Cand. of Med. Sci., head of the department of infectious and allergic eye diseases, ORCID 0000-0003-1527-9414

Ksenia E. Seliverstova — ophthalmologist, head of the unit of infectious and allergic eye diseases, ORCID 0009-0000-3034-9308

Victoria V. Pozdnyakova — Cand. of Med. Sci., senior researcher

Maria M. Stupakova — PhD Student, department of infectious and allergic eye diseases

Saratov V.I. Razumovsky State Medical University, 112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, 410012, Russia

Tatyana G. Kamenskikh — Dr. of Med. Sci., associate professor, head of chair of eye diseases, ORCID 0000-0001-8709-5599

Ekaterina V. Veselova — Cand. of Med. Sci., associate professor, chair of eye diseases, ORCID 0000-0001-8511-1313

A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, 15/17, St. Petersburg, 197022, Russia

Tatyana G. Zubkova — Cand. of Med. Sci., head of consultative and diagnostic department, ORCID 0000-0001-8241-2567

N.N. Semenov Research Center of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, 1a, Malaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Sergei V. Stovbun — Dr. of Physical and Mathematical Sci., head of the laboratory of chemical physics of biosystems, ORCID 0000-0001-8820-9615

For contacts: Elena V. Yani,
e_yani@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-111-117>



Efficacy and safety of ab-externo radiofrequency sclerostomy in management of open-angle glaucoma

Mohammed Fathallah M. Abd El Latief , Rehab M. Abdel-Hamid, Shaymaa H. Salah, Ayman F. El-Shiaty, Omar M. El-Zawahry

Faculty of Medicine, Cairo University, Al-Saray street, El-Manial, Cairo, 11956, Egypt
mohammed_fathallah1@yahoo.com

Purpose. To evaluate the efficacy and safety profile of an innovative ab-externo technique in the management of uncontrolled open angle glaucoma (OAG) through creating filtering tracts subconjunctivally. **Material and methods.** This is a randomized clinical trial including 40 eyes (40 patients) divided into 2 equal groups, group (A), underwent ab-externo radiofrequency sclerostomy and group (B), underwent ab-externo radiofrequency sclerostomy with subconjunctival injection of mitomycin C. Intraoperative and postoperative complications, visual acuity, intraocular pressure (IOP) and bleb status were evaluated for 6 months. **Results.** The mean preoperative IOP was 28 ± 3.5 mm Hg reduced to 21.9 ± 5.2 mm Hg ($p = 0.001$) in group (A) and was 29.4 ± 3.4 mm Hg reduced to 20.8 ± 6.3 mm Hg ($p = 0.001$) in group (B), 6 months postoperatively. Both groups showed a significant percent reduction of IOP $15.1 \pm 17.3\%$, $27.1 \pm 22.4\%$ in groups (A) and (B) respectively with group (B) showing lower values on days 1, 7, 14, 30, 90 and 180 but was not statistically significant. The number of anti-glaucoma medications was significantly reduced in both groups. Heat radiation to the cornea from radiofrequency waves was obvious in early cases — 5 (25%) in group (A), and 3 (15%) in group (B) that was reversible within the first 3 months postoperatively. Shallow anterior chamber and choroidal detachment were the most encountered early postoperative complication, which all managed conservatively. **Conclusion.** Ab-externo radiofrequency sclerostomy offers a promising minimally invasive, quick and simple procedure in management of early and moderate cases of OAG with effective reduction of IOP and number of glaucoma medication.

Keywords: glaucoma; minimally invasive glaucoma surgery; radiofrequency; open-angle glaucoma; mitomycin-C

Conflict of interest: there is no conflict of interest.

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

For citation: Fathallah M Abd El Latief, Abdel-Hamid RM, Salah SH, El-Shiaty AF, El-Zawahry OM. Efficacy and safety of ab-externo radiofrequency sclerostomy in management of open-angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 111-7 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-111-117>

Эффективность и безопасность радиочастотной склеротомии ab-externo в лечении открытоугольной глаукомы

Мохамед Фатхаллах М. Абд Эль Латиф , Рехав М. Абдель-Хамид, Шаимаа Х. Салах, Аиман Ф. Эль-Шиати, Омар М. Эль-Завахри

Факультет медицины Каирского университета, ул. Аль-Сарай, Эль-Маниал, Каир, 11956, Египет

Цель работы — оценить профиль эффективности и безопасности инновационной ab-externo методики лечения неконтролируемой открытоугольной глаукомы (ОУГ) путем создания субконъюнктивальных фильтрационных путей. **Материал и методы.** Рандомизированное клиническое исследование включало 40 глаз (40 пациентов), разделенных на 2 равные группы: группу А с ab-externo радиочастотной склеротомией и группу В с ab-externo радиочастотной склеротомией в сочетании

с субконъюнктивальной инъекцией митомицина С. Интраоперационные и послеоперационные осложнения, остроту зрения, внутриглазное давление (ВГД) и состояние фильтрационной подушки оценивали в течение 6 мес. **Результаты.** Среднее дооперационное ВГД, составлявшее в группе А $28 \pm 3,5$ мм рт. ст., снизилось через 6 месяцев после операции до $21,9 \pm 5,2$ мм рт. ст. ($p = 0,001$), а в группе В с $29,4 \pm 3,4$ мм рт. ст. до $20,8 \pm 6,3$ мм рт. ст. ($p = 0,001$). Обе группы показали значительное процентное снижение ВГД: на $15,1 \pm 17,3\%$ и $27,1 \pm 22,4\%$ в группах А и В соответственно, при этом в группе В уровень ВГД был ниже в 1, 7, 14, 30, 90 и 180 дни наблюдения, чем в группе А, но различие было статистически не значимым. Количество антиглаукомных препаратов значительно уменьшилось в обеих группах. Признаки теплового воздействия радиочастотных волн на роговицу, отмеченные на ранних сроках в 5 (25%) и 3 (15%) случаях в группах А и В соответственно, полностью исчезли в течение первых 3 мес после операции. Снижение глубины передней камеры и отслойка хориоидеи были наиболее частыми ранними послеоперационными осложнениями, которые лечили консервативно. **Заключение.** Ab-externo радиочастотная склеростомия представляет собой минимально инвазивную, быструю и простую процедуру для лечения ранних и среднетяжелых случаев ОУГ, позволяющую эффективно снизить ВГД и количество антиглаукомных препаратов.

Ключевые слова: глаукома; малоинвазивная хирургия глаукомы; открытоугольная глаукома; радиочастота; митомицин-С
Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Фатхаллах М.А.Л., Абдель-Хамид Р.М., Салах Ш.Х., Эль-Шиати А. Ф., Эль-Завахри О.М. Эффективность и безопасность радиочастотной склеротомии ab-externo в лечении открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 111-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-111-117>

A wide variety of different procedures were developed to decrease intraocular pressure (IOP), however their principle was to establish a fistula between the anterior chamber and the subconjunctival space to permit the aqueous humour to exit the eye with less resistance [1]. Since the introduction of trabeculectomy by J. Cairns in 1968 [2], it has been surgical procedure of choice in the treatment of glaucoma to which other new techniques are compared. More recently, microinvasive glaucoma surgery (MIGS) has emerged as a new treatment for open-angle glaucoma (OAG) allowing for minimal tissue disruption, a more favorable risk profile, and faster recovery as compared to conventional trabeculectomy or glaucoma drainage device implantation [3]. Subconjunctival filtering tracts surgeries aim at creating subconjunctival filtration (bleb formation) without opening the conjunctiva [4–6] and showed a promising results regarding its efficacy on IOP control.

The principle of radiofrequency surgery is to use high frequency radio waves so the cutting effect is performed without manual pressure or crushing tissue cells thus resulting in tissue healing without fibrous contractile scar tissue [7], hence its efficacy combined in variable techniques in glaucoma management [8–11].

In this study, we evaluated the efficacy and the safety profile of creating filtering tracts subconjunctivally that pass through the sclera and limbus into the anterior chamber (ab-externo) using radiofrequency power through a needle electrode and their effect on lowering the IOP in cases with uncontrolled OAG throughout 6 months follow up. The idea is to enhance aqueous drainage to subconjunctival space through this created filtering tract, bypassing the area of resistance. This new approach is supposed to show promising and nearly comparable results to conventional trabeculectomy with a more preservation of conjunctival integrity, less time surgery, tissue manipulation and faster recovery.

MATERIAL AND METHODS

This is a prospective randomized, interventional, comparative, clinical trial conducted at Kasr Al Ainy — Cairo University Hospitals. The study was performed on 40 eyes of 40 patients recruited from the glaucoma subspecialty outpatient clinics of Cairo University Hospitals during the period from February 2018 till July 2019.

The sample size was calculated assuming a study power of at least 0.8 and an alpha error of 0.05 to detect a difference in IOP

between both techniques of 4 mmHg with SD of 4. An estimate of 34 eyes (17 eyes in each group) was considered adequate.

Randomization was used during the study based on a single sequence of random assignments by using a shuffled deck of cards: even — group (A), odd — group (B).

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Faculty of Medicine, Cairo University. Data collection conformed to all local laws and was compliant with the tenets of the Declaration of Helsinki. A written informed consent was obtained from all participants.

Patients having uncontrolled primary OAG (POAG) aged between 35–70 years old, with IOPs not reaching the target pressure despite the administration of maximally tolerated medications or had poor compliance to treatment, were included in this study. Exclusion criteria were: presence of significant cataract and cases with refractory glaucoma as well as cases with narrow angle configuration. Forty eyes of 40 patients were randomly recruited and divided into 2 groups. Group (A) included 20 eyes of 20 patients who had ab-externo radiofrequency sclerostomy only. Group (B) included 20 eyes of 20 patients who had ab-externo radiofrequency sclerostomy with subconjunctival injection of MMC at the site of sclerostomy.

All patients meeting the inclusion criteria were subjected to full history taking and clinical ophthalmological examination with emphasis on IOP measurements using a calibrated Goldmann applanation tonometer (GAT), Gonioscopy using an Ocular Sussman 4-mirror lens and a dilated fundus examination using the +60 and +90 D Volk lens to evaluate the optic nerve head and macula respectively. Ellman Surgitron FFPF Radiofrequency device (Ellman international, USA), was used to create the ab-externo radiofrequency (RF) sclerostomies. It employs low power radio waves transmitted from the tip of an active incising electrode (Empire micro incision needle electrode (TEE303) which is straight and 4 cm in length. It has a regular tip with 230 μ m in diameter to perform more efficient and safer incisional surgery.

Surgical intervention was performed by different surgeons using peribulbar anaesthesia with lidocaine 2%. After insertion of a lid speculum, application of 5% povidone iodine to the conjunctival sac with irrigation was done. Occasionally, corneal traction suture with 8/0 vicryl, or superior rectus bridle suture with 4/0 silk was taken when needed if the patient had deep set eyes. In group (A), no MMC was applied, in group (B), after draping

the eye, 0.2 ml of 0.02% MMC was injected subconjunctival superiorly with an insulin syringe. Paracentesis was done at 9 o'clock through it a viscoelastic cohesive substance (sodium hyaluronate 1%, Healon) was injected to act as insulator to RF thermal effect and also to restore anterior chamber (AC) depth. Conjunctival mobility was tested to ensure mobile conjunctiva without scarring. Healon GV was injected with insulin syringe 28 G subconjunctivaly in the superonasal quadrant about 6–8 mm from the limbus. Regarding the preparation of Ellman Surgitron device (RF wave), the power switch was firstly turned on at the desired energy (90 W – 3.8 MHz) and the power was ranged from 0.5–1.5, allowing 15 sec warm up before activating, then a fully filtered cut waveform was selected for pure micro-smooth cutting. After this, the 230 μ m RF needle electrode was passed through the hole in conjunctiva penetrating subcleral tissues towards the limbus. During the actual cutting, a smooth uninterrupted motion with even light pressure was used then directing the tip downwards towards the AC. After withdrawal of the tip, the aqueous followed along with the viscoelastic, raising an enlarging conjunctival bleb, then another track was fashioned superotemporally, thus two tracks were formed anterior to the corneo-scleral trabeculae.

Testing the filtration through the 2 tracts with injection of balanced salt solution (BSS) through the paracentesis was done. The paracentesis was hydrated leaving the healon in the AC to keep it formed and the conjunctival hole was sutured only in group (B) by one 10/0 nylon suture. Video illustrating the surgical steps of Ab-externo RF sclerostomy is attached (SD1).

Postoperatively, topical moxifloxacin 0.5% eye drops were routinely used for the first 2 weeks and topical prednisolone acetate 1% eye drops were prescribed with gradual tapering over 8 weeks.

The patients were postoperatively examined at days 1, 7, 14, 30, 90, 180 by an experienced ophthalmologist who was masked to the type of surgical intervention performed. All postoperative data were documented; AC depth, AC reaction, bleb grading and IOP were measured using GAT under sterile precautions. CDVA was assessed if possible. Anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT) or ultrasound biomicroscopy (UBM) were done when needed postoperatively to confirm ostium patency and bleb filtration (fig. 1, 2).

Parameters of efficacy were determined from the percentage of lowering of the IOP. And that for safety was determined from the change in the best corrected visual acuity (BCVA) or the occurrence of sight threatening complications.

Complete success was defined as IOP $\leq$ 21 mm Hg without any anti-glaucoma medication; qualified success was defined as IOP $\leq$ 21 mm Hg using $\leq$ 2 anti-glaucoma medications at the end of the follow up period or if needling is required and failure was considered when $\geq$ 2 anti-glaucoma medications or a redo surgery were required to control IOP [12].

Our study enrolled 40 eyes of 40 patients with OAG who were subjected for glaucoma surgery. They were recruited into 2 groups, group (A) included 20 eyes of 20 patients who had ab-externo radiofrequency sclerostomy. Twenty patients completed 3 months of follow up but only 16 patients completed 6 months of follow up. The other 4 patients were subjected to other glaucoma procedure due to uncontrolled IOP. Group (B) included 20 eyes of 20 patients who had ab-externo radiofrequency sclerostomy with subconjunctival injection of 0.2 ml of 0.02% MMC. Twenty



Fig. 1. A — diffuse, posterior filtering bleb, B — showing anterior segment OCT of the same patient at 6 months post-operative — showing bleb (red arrow) and the 2 filtration tracts in the sclera (yellow stars)

Рис. 1. А — диффузная задняя фильтрационная подушка (ФП), В — ОКТ переднего отдела глаза того же пациента через 6 мес после операции, показана ФП (красная стрелка) и два дренажных пути в склере (желтые звездочки)



Fig. 2. Showing low diffuse ischemic blebs in patient of group (B) at 6 months post-operative

Рис. 2. Показаны небольшие диффузные ишемические ФП у пациента группы Б через 6 мес после операции

patients completed 3 months of follow up but only 19 patients completed 6 months of follow up. The other patient was subjected to other glaucoma procedure due to uncontrolled IOP at the 4th month postoperative.

A total of 40 eyes from 40 patients (25 males, 15 females) were included in this study. The mean age was 55.40 ± 11.40 years and 57.2 ± 8.2 years in groups (A) and (B) respectively. In group (A) 9 eyes had POAG (45%) and 11 eyes had 2ry OAG (55%) (5 pseudophakic, 3 pseudo exfoliation, 2 silicone induced and 1 angle recession). However in group (B), 12 eyes had primary OAG (60%) and 8 eyes had 2ry OAG (8%) (3 pseudophakic, 2 pseudo exfoliation and 3 silicone induced).

There was no statistically significant difference in the demographic & preoperative data of both study groups.

Statistics. The data were coded and entered using the statistical package for the Social Sciences (SPSS) version 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Data were summarized

using mean, standard deviation, median, minimum and maximum in quantitative data and using frequency (count) and relative frequency (percentage) for categorical data. Comparisons between quantitative variables were done using the non-parametric Mann — Whitney test. For comparison of serial measurements within each patient the non-parametric Friedman test and Wilcoxon signed rank test were used. For comparing categorical data, Chi square (χ^2) test was performed. Exact test was used instead when the expected frequency is less than 5. Survival curves were plotted by the Kaplan — Meier method and compared using the log-rank test. p-values less than 0.05 were considered as statistically significant.

RESULTS

There was insignificant change in the Log MAR visual acuity in both groups, from 1.16 ± 0.5 to 1.26 ± 0.5 in group (A) and

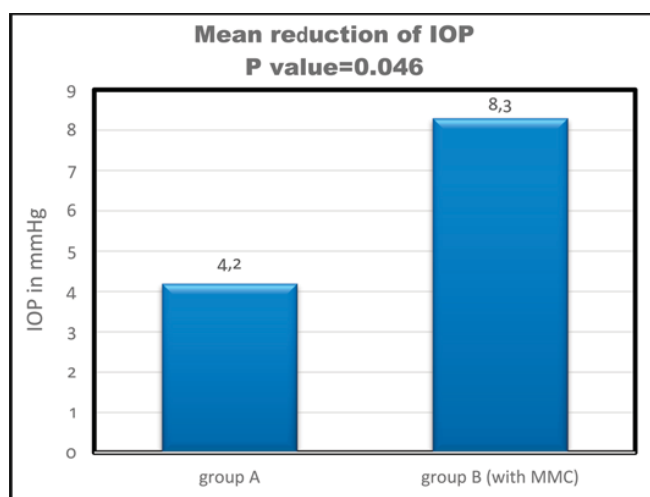


Fig. 4. Comparing IOP lowering effect in mmHg between group (A) and group (B)

Рис. 4. Сравнение эффекта снижения ВГД (мм рт. ст.) между группой А и группой Б

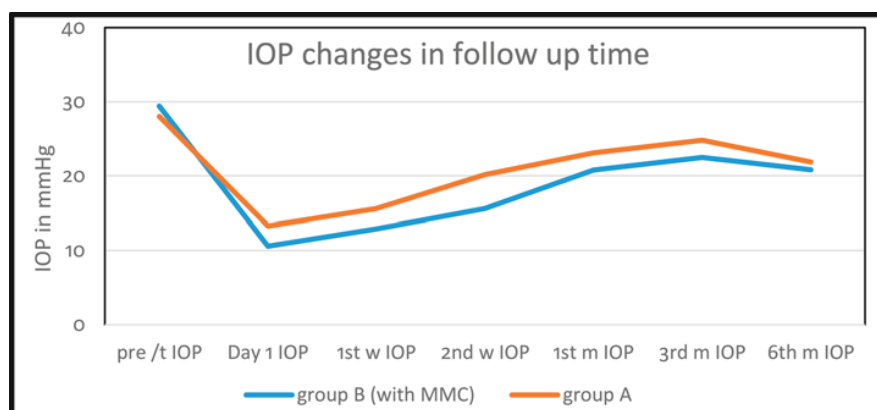


Fig. 5. Mean IOP values in groups A & B during the follow up time

Рис. 5. Среднее снижение ВГД в группах А и Б в период наблюдения: до операции, через 1 день, 1 и 2 нед, 1, 3 и 6 мес после операции

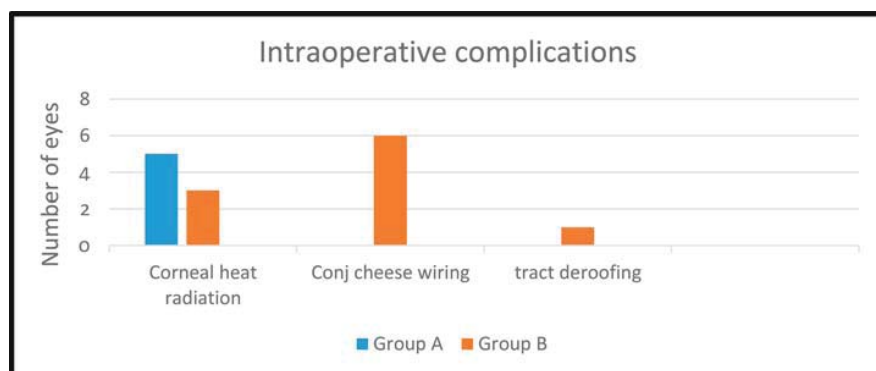


Fig. 3. Intraoperative complications and their indices in each group

Рис. 3. Интраоперационные осложнения и их количество в каждой группе

from 1.4 ± 0.6 to 1.36 ± 0.7 in the group (B), $p = 0.059$ & 0.180 respectively.

Intraoperative complications were illustrated in fig. 3.

Heat radiation to the cornea from the RF probe was reported in 5 patients (25%) in group (A), and 3 patients (15%) in group (B). Fortunately this corneal collagen shrinkage was reversible within the first 3 months postoperative and it did not affect the BCVA at the end of the follow up period. Conjunctival cheese wiring occurred in 6 patients in group (B) only (30%). They were sutured with 10/0 nylon sutures without affecting the postoperative course. Deroofing of the tract occurred accidentally intraoperative in only 1 patient (5%) in group (B) as the patient had deep set eyes with prominent supraorbital ridge and was managed by suturing and contact lens for 2 weeks with uneventful postoperative recovery.

Postoperative changes in IOP. The IOP changes were recorded on days 1, 7, 14, 30, 90, 180. Both groups showed a significant percent reduction in the IOP from baseline with lower IOP values in group (B) on days 1, 7, 14, 30, 90 and 180 but were not statistically significant. No significant differences in the percent reduction of IOP between both groups during follow up time ($p = 0.068$), while the mean reduction in IOP was significantly higher in group (B) ($p = 0.049$) as shown in fig. 4.

The exact values of IOP and percent reduction in IOP are summarized in Table 1 and fig. 5. The need for postoperative anti-glaucoma medications was significantly reduced in group (A) from 2.65 ± 0.50 to 1.75 ± 1.3 ($p = 0.012$) as well as in group (B) from 2.3 ± 0.5 to 1.45 ± 1.1 ($p = 0.005$) at the end of the follow up period with insignificant difference between both groups.

The complete success rate was 30% (6 eyes) in group (A) and 25% (5 eyes) in group (B) and the qualified success rate was 5% (1 eye) and 25% (5 eyes) in group (A) and (B) respectively. 13 eyes (65%) and 10 eyes (50%) were considered as failed cases in group A and B respectively.

Comparing the survival between the groups, with the Kaplan Meier curves, there was no statistically significant difference ($p = 0.202$). The survival analysis for the success rate is illustrated in fig. 6.

Visually significant cataract that required cataract extraction after the end of the follow up period occurred in 2 patients

(10%) in group A and in 1 patient (5%) in group B. This may be due to galloping cataract.

Comparing the intraoperative, early and late post-operative complications between the 2 groups, there is no statistically significant difference between them except for the conjunctival cheese wiring that was statistically significant higher in group (B) than group (A) ($p = 0.020$).

The postoperative complications are summarized in table 2.

DISCUSSION

Since subsclear trabeculectomy (SST) had been described in 1968 [2], it is still considered the reference to which other operations are compared [13, 14]. However, it is usually described with significant complications that are related to scleral flap preparation and suture related problems [15]. Over the last decade, the introduction of MIGS has signaled a significant shift in the approach to glaucoma management. These changes include simplification of glaucoma surgical procedure and its post-operative care as well as decrease in the number of postoperative glaucoma medication [16]. The ongoing attention to innovations in glaucoma surgery reflects the lack of an ideal solution that would promise long-term IOP reduction and eliminate the necessity of supplementary pressure-reducing medication at low complication rates [17].

In this study, we aim to evaluate an innovative technique ab-externo sclerotomy in terms of efficacy and safety. This technique involves performing a subconjunctival filtering tracts in patients with uncontrolled OAG through using radiofrequency waves thus enhancing aqueous drainage through narrow tracts with the formation of a diffuse, posterior bleb.

In current study, intraoperative conjunctival manipulation was nearly eliminated, which in turn decreasing the risk of wound healing process and its sequel of scarring and fibrosis [18]. Formation of scleral filtration tracts was thought to control aqueous outflow in certain amount and direction thus decreasing the high incidence of overfiltration and hypotony that reported in conventional SST, also the simplicity in creating the scleral tracts saved more time and decreased the hazards related to flap fashioning. This innovative technique was found to be nearly sutureless avoiding all intraoperative and postoperative suture related problems.

I. Kumar et al. held a study in 2012 [19] in Russia, included 36 eyes with the follow up period of 6 months to evaluate the clinical efficiency of micro tract filtration (MTF) procedure, they used 100 μ fugo blade to create a subconjunctival filtration tract through the limbus into the AC with injection of 0.02% MMC subconjunctivally at the site of the tract.

Table 1. The exact values of IOP and percent IOP reduction in both groups during follow up period

Таблица 1. Значение ВГД и его процентное снижение в обеих группах в течение периода наблюдения

Parameters Показатели	Group A Группа А			Group B Группа Б			p value between both groups
	mean	SD	p value	mean	SD	p value	
n med [#] pre	2.65	0.49	0.012	2.30	0.47	0.005	0.060
n med post	1.75	1.29		1.45	1.10		0.398
pre /t IOP&	28.00	3.49	<0.001	29.40	3.44	<0.001	0.277
Day 1 IOP ВГД в 1-й день	13.30	15.22		10.60	13.17		0.487
1st w IOP ВГД через неделю	15.60	11.44		12.90	9.96		0.445
2nd w IOP ВГД через 2 нед	20.15	11.62		15.60	9.33		0.242
1st m IOP ВГД через 1 мес	23.10	10.75		20.80	9.19		0.565
3rd m IOP ВГД через 3 мес	24.80	8.04		22.50	7.02		0.398
6th m IOP ВГД через 6 мес	21.88	5.19		20.84	6.27		0.781
IOP lowering, % Снижение ВГД, %	15.12	17.26		27.09	22.40		0.068

Note. [#] — number of medication.

Примечание. [#] — количество препаратов, pre — до операции, post — после операции.

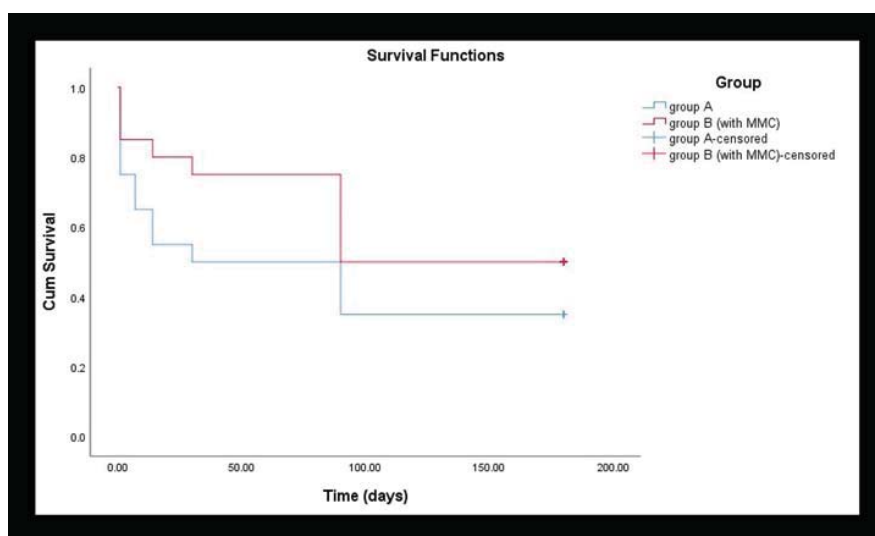


Fig. 6. Showing Kaplan — Meier curves of survival in groups A and B

Рис. 6. Кривые Каплана — Мейера успешности операции в группах А и Б

Comparing I. Kumar's study to ours, we found that the mean preoperative IOP in Kumar's study (32.8 ± 6.4 mm Hg) was higher than our preoperative IOP (29.4 ± 3.4 mm Hg) which might explain why the lowering effect of Kumar's procedure ($42.6 \pm 15.2\%$) was higher than ours ($27.1 \pm 22.4\%$). I. Kumar's study achieved the complete success rate 66.7% compared to 30 and 25% in groups A and B respectively in the current study; this is related to the difference in definition of success criteria, as in I. Kumar's study, they considered the 30% reduction from baseline as success without taking into consideration the target IOP. In our study, success was defined as reduction $> 20\%$ with target IOP < 21 mm Hg. In the current study a statistically significant reduction of the number of the antiglaucoma medications in both

groups A and B had been reported. This issue was not declared in I.Kumar's study.

We reported lower rate of iris incarceration at the filtration site in our study (10% in group A and 15% in group B) compared to I. Kumar's study (36.1%) could be explained by the gradual decompression of the AC through paracentesis and injection of intracameral cohesive viscoelastic (Haelon). I.Kumar's study also reported using YAG laser to free the iris from the internal opening, thus enhancing their success rate.

D. Kumar and A. Agarwal [5] held a pilot study in 2016 that had the same surgical principle of current study, using a drilling device called Minimally Invasive Micro Sclerostomy (MIMS) and preoperative subconjunctival MMC 0.02%. They reported success rate of 95.5%, was higher than that of group B in the current study (50%). That could be explained by smaller number of cases included and difference in their success criteria that depended on the ability of their technique to successfully create a drainage channel without taking in consideration the target IOP.

In the current study we reported that in group B with MMC, there was a statistically significant higher IOP lowering effect (8.3 ± 7.26 mm Hg) and higher success rate (50%) than in group A (4.2 ± 4.67 mm Hg) and (35%) respectively. This might be referred to the anti-fibrotic role of MMC in minimizing the subconjunctival space scarring and fibrosis [20–22]. Also most of the cases had been included in group A were 2nd OAG (55%), in comparison to (40%) in group B, and most of the cases enrolled in group A had been performed at the beginning of the study during our early learning curve, and these probably contributed to the lower rate of success in group A.

The high rate of failure reported in both groups (65%, 50% in groups A and B respectively) was related to failure of filtration as the filtering tract was found to be occluded in some cases by necrotic debris or incarcerated iris at the internal opening of the sclerostomy especially we did not perform a peripheral iridectomy nor used the YAG laser to free the iris.

Our technique can still be considered efficient in both groups as we had statistically significant reduction of both the preoperative IOP and the number of medications used by the patients. The overall success rate (35% in group A and 50% in group B) can still be comparable to the success rate of SST that ranges between 32% and 96% [23], on the other hand we did not report any sight threatening complications like suprachoroidal hemorrhage, blebitis or endophthalmitis.

CONCLUSION

In the current study, RF power was used to create subconjunctival filtering tracts. The procedure was quick, simple and minimally invasive in glaucoma management. It took about 2–3 minutes to finish the surgery. This may be of great concern in patients who are orthopneic and can't lie flat for long time so this

Table 2. Early and late postoperative complication and their percent in both groups

Таблица 2. Ранние и поздние послеоперационные осложнения и их процентная доля в обеих группах

Postoperative complication Послеоперационные осложнения	Group A Группа А		Group B (with MMC) Группа Б (с митомидином С)		p value
	count число	%	count число	%	
Early shallow AC* Раннее снижение глубины ПК*	10	50.0	6	30.0	0.197
Serous choroidal detachment† Серозная отслойка хориоидеи†	7	35.0	3	15.0	0.144
Early high IOP‡ Повышение ВГД на ранних сроках‡	7	35.0	4	20.0	0.288
Peripheral anterior synechia at ostium§ Периферическая передняя синехия у устья§	2	10.0	3	15.0	1
HypHEMA Гифема	0	0.0	1	5.0	1
Scleral melting# Расплавление склеры#	0	0.0	2	10.0	0.487
Cataract Катаракта	2	10.0	1	5.0	1
Chronic hypotony and atrophy& Хроническая гипотония и атрофия&	0	0.0	1	5.0	1
Late disfiguring bleb Позднее изменение формы фильтрционной подушки	1	5.0	1	5.0	1

Note. * — grade 1 and resolved spontaneously through the first week postoperatively. † — management was conservative using frequent topical steroids, atropine sulfate 1% & systemic oral prednisolone 1 mg/Kg/day, resolved within the first 3 postoperative weeks. ‡ — relieved by spontaneous absorption of the retained viscoelastic (Healon GV). § — 2 eyes (10%) group A and 3 eyes (15%) group (B) had iris at ostium site with early failure. || — minimal and resolved spontaneously 3 days later. # — one eye was managed medically, the other eye was managed by conjunctival advancement flap.

Примечание. * — I степени и разрешилось спонтанно в течение 1-й недели после операции. † — ведение было консервативным с использованием частых топических стероидов, 1% сульфата атропина и системного перорального преднизолона 1 мг/кг/день, исчезло в течение первых 3 недель после операции. ‡ — облегчение за счет спонтанного всасывания оставшегося вискоэластика (Healon GV). § — в 2 (10%) глазах группы А и 3 (15%) глазах группы Б отмечено повреждение радужной оболочки в области устья. || — минимальные и разрешились спонтанно через 3 дня. # — один глаз лечили консервативно, на втором глазу использовали лоскут конъюнктивы.

technique can help to save their eyes. This technique was found to have a short learning curve that both the glaucoma specialist and the comprehensive ophthalmologist can master easily. Still the great benefit was the preservation of conjunctiva for further needed traditional filtering surgery.

LIMITATION OF THE STUDY

This study was limited by small sample size, short follow up period and improper selection of cases as this technique would be more convenient for patients with early mild or moderate POAG. There are very few studies that took up the concept of subconjunctival tract filtration and this led to lack of inspiration and guidance during our study. We recommend similar studies on larger number of patients with mild or moderate OAG with extended follow up period for more than one year to study its late effect on IOP.

Литература/References

1. Jinza K, Saika S, Kin K, Ohnishi Y. Relationship between formation of a filtering bleb and intrascleral aqueous drainage route after trabeculectomy: evaluation using ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmic Res.* 2000 Sep–Oct; 32 (5): 240–3. doi: 10.1159/000055620
2. Cairns JE. Trabeculectomy: preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol.* 1968; 66: 673–9. PMID: 4891876

3. Chen D, Sng C. Safety and efficacy of microinvasive glaucoma surgery. *J Ophthalmol*. 2017;2017:3182935. doi: 10.1155/2017/3182935
4. Onda E, Ando H, Jikihara S, Kitazawa Y. Holmium YAG laser sclerostomy ab externo for refractory glaucoma. *Int Ophthalmol*. 1996; 20 (6): 309–14. doi: 10.1007/BF00176883
5. Kumar D, Agarwal A. Minimally invasive micro sclerostomy may be alternative to trabeculectomy. Ocular surgery news website. May 03, 2016. <https://www.healio.com/news/ophthalmology/20160503/minimally-invasive-micro-sclerostomy-may-be-alternative-to-trabeculectomy>
6. Irfan S. Micro tract filtration a minimally invasive glaucoma surgical procedure by Fugo Plasma Blade. In: Proc. of Islamabad Congress of Ophthalmology. 2017; 15 (2): 48.
7. Garito JC, Ellman AG. Method for using an electrosurgical electrode in treating glaucoma, USA Patent # 5,755,716. May 26, 1996.
8. Kessing S, Heegaard S, Nissen O. Intrastromal diathermal keratotomy: a new micropenetrating clear-cornea glaucoma procedure. *J Glaucoma*. 2006 Oct; 15 (5): 437–45. doi: 10.1097/01.rti.0000213568.63538.79
9. Werth J, Gesser C, Klemm M. Diverse effectiveness of the Trabectome for different types of glaucoma. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2015 Jan; 232 (1): 72–8. doi: 10.1055/s-0034-1383010
10. Abushanab M, El-Shiati A, El-Beltagi T, Hassan S. The efficacy and safety of high-frequency deep sclerotomy in treatment of chronic open-angle glaucoma patients. *BioMed Research International*. 2019 Nov 16; 2019: 1850141. doi: 10.1155/2019/1850141
11. Mosaed S, Minckler DS. Aqueous shunts in the treatment of glaucoma. *Expert Review of Medical Devices*. 2010; 7 (5): 661– 6. doi: 10.1586/erd.10.32
12. Rotchford AP, King AJ. Moving the goals posts definitions of success after glaucoma surgery and their effect on reported outcome. *Ophthalmology*. 2010 Jan; 117 (1): 18–23.e3. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.06.014
13. Matlach J, Hipp M, Wagner M, et al. A comparative study of a modified filtering trabeculectomy and conventional trabeculectomy. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*. 2015; 9: 483–92. doi: 10.2147/OPTH.S74853
14. Skaliky SE, Lew HR. Surgical outcomes of combined trabeculectomy-cyclodialysis for glaucoma. *J Glaucoma*. 2015 Jan; 24 (1): 37–44. doi: 10.1097/IJG.0b013e3182883c44
15. Watson PG, Jakeman C, Ozturk M, et al. The complications of trabeculectomy (a 20-year follow-up). *Eye (Lond)*. 1990; 4 (Pt 3): 425–38. doi: 10.1038/eye.1990.54
16. Brandão LM, Grieshaber MC. Update on Minimally Invasive Glaucoma Surgery (MIGS) and New Implants. *J Ophthalmol*. 2013; 2013: 705915. doi: 10.1155/2013/705915
17. Pajic B, Pallas G, Heinrich G, Böhnke M. A novel technique of ab interno glaucoma surgery: follow-up results after 24 months. *Ophthalmology*. 2006 Jan; 244 (1): 22–7. doi: 10.1007/s00417-005-0041-4
18. Papadopoulos M, Khaw PT. Improving glaucoma filtering surgery. *Eye*. 2001; 15: 131–2. <https://www.nature.com/articles/eye200145.pdf>
19. Kumar I, Frolov M, Makovetskaya I, Bozhok E, Dushina G. Clinical efficiency of Singh's microtrack filtration (MTF) procedure in surgical management of refractory glaucoma. September 2012 Conference: XXX ESCRS meeting https://www.researchgate.net/publication/299653887_Clinical_efficiency_of_Singh%27s_microtrack_filtration_MTF_procedure_in_surgical_management_of_refractory_glaucoma
20. Shetty RK, Wartluft L, Moster MR. Slit-lamp needle revision of failed filtering blebs using high-dose mitomycin C. *J Glaucoma*. 2005 Feb; 14 (1): 52–6. doi: 10.1097/01.iig.0000146364.90506.7c
21. Maestrini HA, Cronemberger S, Matoso HD, et al. Late needling of flat filtering blebs with adjunctive mitomycin C: efficacy and safety for the corneal endothelium. *Ophthalmology*. 2011 Apr; 118 (4): 755–62. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.08.020
22. Lim MC, Hom B, Watnik MR, et al. A comparison of trabeculectomy surgery outcomes with Mitomycin-C applied by intra-tenon injection versus sponge. *Am J Ophthalmol*. 2020 Aug; 216: 243–56. doi: 10.1016/j.ajo.2020.03.002
23. Edmunds B, Thompson J, Salmon J, Wormald R. The national survey of trabeculectomy. III. Early and late complications. *Eye (Lond)*. 2002 May; 16 (3): 297–303. doi: 10.1038/sj.eye.6700148

Вклад авторов в работу: авторы внесли равный вклад в работу.
Authors' contribution: the authors contributed equally to the work.

Поступила: 07.06.2022. Переработана: 15.06.2022. Принята к печати: 16.06.2022
 Originally received: 07.06.2022. Final revision: 15.06.2022. Accepted: 16.06.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Факультет медицины Каирского университета, ул. Аль-Сарай, Эль-Маниал, Каир, 11956, Египет

Мохамед Фатхаллах М. Абд Эль Латиф — магистр, ассистент кафедры офтальмологии

Рехав М. Абдель-Хамид — врач, преподаватель офтальмологии

Шаймаа Х. Салах — врач-офтальмолог, доцент кафедры офтальмологии

Айман Ф. Эль-Шиати — врач-офтальмолог

Омар М. Эль-Завахри — врач-офтальмолог

Для контактов: Мохамед Фатхаллах М. Абд Эль Латиф
 mohammed_fathallah1@yahoo.com

Faculty of Medicine, Cairo University, Al-Saray street, El-Manial, Cairo, 11956, Egypt

Mohammed Fathallah M. Abd El Latief — Assistant lecturer of ophthalmology, M.Sc

Rehab M. Abdel-Hamid — M.D.

Shaymaa H Salah — M.D. Associate professor of ophthalmology

Ayman F. El-Shiati — M.D.

Omar M. El-Zawahry — M.D.

For contacts: Mohammed Fathallah M. Abd El Latief,
 mohammed-fathallah1@yahoo.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-118-126>



К вопросу о патогенетической классификации первичной закрытоугольной глаукомы

Н.А. Бакунина^{1, 2} ✉, Л.М. Балашова^{1, 3}

¹ Некоммерческое партнерство «Международный научно-практический центр пролиферации тканей России», ул. Пречистенка, д. 29/14, Москва, 119034, Россия

² ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Ленинский пр-т, д. 8, Москва, 119049, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

Цель работы — уточнение патогенетической классификации первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ) на основании генетических исследований и ретроспективного анализа. **Материал и методы.** Под наблюдением находилось 28 пациентов (44 глаза) в возрасте от 40 до 75 лет с различными формами начальной, развитой, далеко зашедшей и терминальной стадии ПЗУГ, а также смешанной глаукомы, прослеженных в динамике. **Результаты.** Найдены патогенетически значимые генетические полиморфизмы, ответственные за синехиогенез при хронической ПЗУГ. Клинико-генетический анализ ПЗУГ показал, что классификация, основанная на клиническом течении, механизмах закрытия радужно-роговичного угла (РРУ), распределении по стадиям первичного закрытия РРУ, степени выраженности патологического процесса и уровню внутриглазного давления, не учитывает генетические особенности пациентов с ПЗУГ, предрасположенность к которой заложена при рождении. При аппозиционном закрытии РРУ показана профилактическая лазерная иридотомия, тогда как при синехиальном закрытии РРУ профилактическая иридотомия может усугубить синехиогенез. **Заключение.** Предложена патогенетическая классификация ПЗУГ, учитывающая ее наследственно обусловленный характер, которую целесообразно использовать при выборе лечебной тактики.

Ключевые слова: первичная закрытоугольная глаукома; классификация; генетические полиморфизмы; внутриглазное давление

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Бакунина Н.А., Балашова Л.М. К вопросу о патогенетической классификации первичной закрытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 118–26. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-118-126>

On the pathogenetic classification of primary angle-closure glaucoma

Natalia A. Bakunina^{1, 2} ✉, Larisa M. Balashova^{1, 3}

¹ International Scientific and Practical Center for the Proliferation of Tissues of Russia, 29/14, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

² N.I. Pirogov City Clinical Hospital #1, 8, Leninsky Ave, Moscow, 117049, Russia

³ Russian N.I. Pirogov National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia
nata-oko@mail.ru

Purpose: to clarify the pathogenetic classification of primary angle-closure glaucoma (PACG) based on genetic studies and retrospective analysis. **Material and methods.** 28 patients (44 eyes) aged 40 to 75 years with various forms of initial, advanced, advanced and terminal stages of PACG, as well as combined glaucoma, were observed. **Results.** Pathogenetically significant genetic polymorphisms responsible for synechiogenesis in chronic PACG have been found. Clinical and genetic analysis of PACG showed that the classification based on the clinical

course, the mechanisms of closure of the iridocorneal angle (ICA), the distribution by stages of primary closure of the ICA, the severity of the pathological process and the level of intraocular pressure, fail to take into account the genetic characteristics of patients with PACG: these are predetermined at birth. In appositional closure of the ICA, preventive laser iridotomy is indicated, while in synechial closure, preventive iridotomy may aggravate synechiogenesis. **Conclusion.** A pathogenetic classification of PACG has been proposed, which takes account of its hereditary nature. This classification, is advisable to use when choosing a treatment tactics.

Keywords: primary angle-closure glaucoma; classification; genetic polymorphisms; intraocular pressure

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: Bakunina N.A., Balashova L.M. On the pathogenetic classification of primary angle-closure glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 118-26 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-118-126>

До настоящего времени нет единства в классификации первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ). Согласно Европейскому руководству, первичное закрытие угла передней камеры проходит три стадии: подозрение на первичное закрытие угла (ППЗУ) — primary angle closure suspect (PACS), первичное закрытие угла (ПЗУ) — primary angle closure (PAC), ПЗУГ — primary angle closure glaucoma (PACG) [1]. Сложности с классификацией вызваны многообразием ПЗУГ и тем, что глаукомная оптическая нейропатия наблюдается не при всех формах закрытия радужно-роговичного угла (РРУ).

Термины ППЗУ, «аппозиционное первичное закрытие РРУ», «иридотрабекулярный контакт» (iridotrabecular contact, ITC) относятся к глазам с наличием аппозиционного (иридотрабекулярного) контакта между периферией радужки и задней трабекулярной сетью (два или более квадрантов), но без передних синехий, повышенного внутриглазного давления (ВГД) или глаукомной оптической нейропатии [1]. ПЗУ, иридоотрабекулярный контакт с периферическими передними синехиями (iridotrabecular contact with peripheral anterior synechiae (ITC with PAS) — это глаза с иридоотрабекулярным контактом и передними синехиями, может быть, с повышением ВГД, но без признаков глаукомной нейропатии и изменений в полях зрения (ПЗ) [1]. Закрытие угла подразумевает, что при гониоскопии задняя пигментированная часть трабекулярной сети не просматривается, по меньшей мере на 180° при взгляде больного прямо в соответствии с классификацией Р. Foster и соавт. [2]. Согласно Европейскому руководству, термин ПЗУГ (PACG) добавляется при наличии глаукомной оптической нейропатии.

Если наблюдается иридоотрабекулярный контакт на протяжении 360° с резким повышением ВГД, то ставится диагноз «острый приступ глаукомы» (ОПГ) — acute angle closure attack (AACC), который в более спокойном варианте носит название «интермиттирующее закрытие угла» (подострый приступ глаукомы). ОПГ может развиваться по механизму зрачкового блока, при конфигурации плоской радужки, при синдроме неправильного тока внутриглазной жидкости, витреохрусталиковом блоке или по смешанному механизму.

Синдром неправильного тока внутриглазной жидкости выявляется при очень малом размере глаз (осевая длина менее 21 мм) и большой гиперметропической рефракции (более +6 дптр). Перемещение влаги в стекловидное тело происходит из-за соприкосновения цилиарных отростков с экватором хрусталика. Поэтому иридохрусталиковая диафрагма смещается кпереди и закрывает РРУ. В такой ситуации при закапывании холиномиметика (пилокарпина 1%) возникает парадоксальное повышение ВГД, а после циклоплегиков ВГД снижается. Периферическая иридотомия может не снизить ВГД в такой ситуации [1].

На основе ультразвуковой биомикроскопии механизм закрытия РРУ разделяется на зрачковый блок (ЗБ) — pupilla blok (PB), плато радужной оболочки (ПР) — plateau iris (PI) и смешанный механизм. После лазерной иридотомии глаза со зрачковым блоком были переклассифицированы в смешанный механизм. В группе с механизмом плоской радужки после иридотомии угол почти не раскрылся [3].

Отдельно остановимся на понятии «смешанная» форма глаукомы (по А.П. Нестерову). Как известно, к этой форме глаукомы относят следующие состояния [4]:

- РРУ закрыт только в одном сегменте и открыт в остальных отделах;

- РРУ открыт, но он очень узкий, щелевидный;

- на ранее установленную открытоугольную глаукому (ОУГ) в последующем наслои́лась блокада РРУ корнем радужной оболочки.

А.П. Нестеров считал, что смешанную форму глаукомы нужно выделить в отдельную группу, так как лечебные мероприятия должны учитывать присутствие в одном глазу двух механизмов ретенции водянистой влаги [4].

В зарубежной литературе этот термин предлагают использовать для описания закрытия РРУ из-за более чем одного механизма: когда зрачковый блок устраняется иридотомией и угол открывается в большей степени, чем до иридотомии, или аппозиционное закрытие остается из-за плоской радужки, из-за факорморфической или злокачественной глаукомы после иридотомии [1, 5]. Если при конфигурации плоской радужки РРУ после профилактической лазерной иридотомии (ПЛИТ) не открывается, то такое состояние также называется синдромом плоской радужки.

К глаукоме комбинированного механизма в иностранной литературе относят: глаза с открытоугольной глаукомой, в которых может развиваться закрытие угла, либо из-за естественного развития ЗБ, либо из-за усиления миотической терапии. В этом случае ОУГ может независимо спустя годы развиваться до закрытоугольной с прогрессирующей закупоркой трабекулярной сети [5].

Вышеперечисленные классификации носят клинический характер. Их постоянный пересмотр и отсутствие единообразия демонстрируют большой научный интерес к классификации ПЗУГ и показывают необходимость продолжения совершенствования диагностики и тактики лечения при различных видах этой патологии.

Мы предлагаем учитывать в патогенетической классификации ПЗУГ генетическую предрасположенность.

ЦЕЛЬ работы — уточнение патогенетической классификации ПЗУГ на основании морфометрических, гистологических, функциональных и молекулярно-генетических исследований и ее ретроспективного анализа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ретроспективно отобраны 28 пациентов (44 глаза) в возрасте от 40 до 75 лет с различными формами ПЗУГ в начальной, развитой, далеко зашедшей и терминальной стадиях, прослеженных в динамике в течение 5–15 лет, которые были разделены на 3 группы: 1-я группа — с ПЗУГ передней камеры, которым была проведена эффективная ПЛИТ — 8 пациентов (16 глаз), 3 мужчин, 5 женщин, в возрасте 45–75 лет; 2-я группа — с ОПГ, которым была проведена неэффективная ПЛИТ — 12 пациентов (12 глаз), 5 мужчин, 7 женщин, в возрасте 45–75 лет; 3-я группа — с хронической закрытоугольной глаукомой (ХЗУГ) — 8 пациентов (16 глаз), которым была проведена неэффективная ПЛИТ.

Из исследования были исключены пациенты с наличием сопутствующей глазной патологии (диабетическая ретинопатия, витреомакулярный тракционный синдром, вторичная глаукома, отслойка сетчатки, хориоретинальная дистрофия и пр. ретинопатии), с воспалительной офтальмопатологией острого или хронического характера, гипотензивной хирургией или иным офтальмохирургическим вмешательством менее чем за 6 мес до включения пациента в исследование, с наличием в анамнезе кераторефракционной хирургии, препятствующей объективной тонометрии, с сопутствующей терапией любыми препаратами из группы запрещенной терапии, пациенты с выраженными помутнениями сред, препятствующими качественной визуализации, а также с сопутствующими системными заболеваниями (сахарный диабет, аутоиммунный тиреозит).

Клинико-инструментальное обследование включало визометрию, рефрактометрию, гониоскопию (при отсутствии критического отека роговицы), биомикроскопию, пневмотонометрию, офтальмоскопию, оптическую когерентную томографию (ОКТ) переднего отрезка глаза на оптическом когерентном томографе Cirrus HDOCT (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA) и компьютерную периметрию.

Для молекулярно-генетического исследования производился забор 5 мл периферической венозной крови. Пробоподготовку проводили с использованием метода селективного захвата участков ДНК [6]. Полноэкзомное секвенирование (WES) и NGS (next generation sequencing) панели, анализ ДНК пациента (сиквенс), а также секвенирование отдельных генов проводились на секвенаторе Illumina NovaSeq 6000 методом парно-концевого чтения (2×101 п. о.) со средним покрытием не менее 70–100х, использовались реагенты Nextera Rapid Capture ExomeV1.2 (Illumina). Исследование проведено совместно с руководителем проекта генетической диагностики oftalmic.ru, ведущим проектным менеджером направления «Генная терапия» научно-технологического университета «Сириус» М.Е. Винер.

Таблица 1. Острота зрения у пациентов с ПЗУГ до лазерной иридотомии

Table 1. Visual acuity in patients with primary angle closure glaucoma (PACG) before laser peripheral iridotomy (LPI)

Тип глаукомы Type of glaucoma	Кол-во глаз Number of eyes	Острота зрения Visual acuity	
		0,02–0,30 n (%)	0,4–1,0 n (%)
ПЗУГ с эффективной ПЛИТ PACG with effective LPI	16	2 (12,5)	14 (87,5)
ПЗУГ с неэффективной ПЛИТ PACG with not effective LPI	12	6 (50)	6 (50)
ХЗУГ Chronic PACG	16	14 (87,5)	2 (12,5)

Биоинформатический анализ и эксперимент *in silico*, аннотация вариантов выполнялись с использованием стандартных и проприетарных алгоритмов. С помощью биоинформатической обработки «сырых» данных генетики пациента с использованием кастомизированного пайплайна (набора программ) переводили fastq-файлы (unaligned read format — невыровненный формат чтения) в распознаваемый VCF-файл (variant call format). Чтобы убедиться в наличии мутации, применяли прямое и обратное прочтение [7]. Исследовались все найденные полиморфизмы, но в заключение включены только самые частые варианты, имеющие возможное отношение к клиническим проявлениям у пациента. Полиморфизмы, классифицированные по разным критериям как нейтральные, не включены в заключение.

Гистологическое исследование. Сагитальные и серийные поперечные парафиновые срезы окрашивали гематоксилин-эозином и исследовали светооптическим и морфометрическим методом с помощью аппаратно-программного комплекса автоматической морфоденситометрии «ДиаМорф Объектив». Ретроспективный анализ гистологических данных выполнен совместно с заведующим лабораторией фундаментальных исследований в офтальмологии ФГБНУ «НИИ глазных болезней» А.А. Федоровым.

Статистическая обработка. Использованы методы статистического анализа малых выборок: непараметрический метод сравнения наблюдаемых и ожидаемых частот, основанный на построении и сравнении таблиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Острота зрения обследованных пациентов до лазерной иридотомии представлена в таблице 1. Как видно из таблицы, острота зрения при аппозиционном ПЗУГ была изначально выше, чем при ХЗУГ и синехиальном ПЗУГ.

По нашим данным, ОПГ наблюдался, как правило, после 40 лет. Очевидно, это связано с гормональной дисрегуляцией, в частности наследственная предрасположенность к ПЗУГ проявляется в среднем возрасте во время гормональной дисфункции с предклимактерическим периодом у женщин. Возрастное увеличение размеров хрусталика, инволюционная задняя отслойка стекловидного тела также могут способствовать возникновению ОПГ [8, 9].

Из-за отека роговицы проведение гониоскопии было затруднено, поэтому всем пациентам перед исследованием закапывался глицерол. В случаях, когда проведение гониоскопии было возможным, у 8 (50%) пациентов 1-й группы были выявлены гониосинехии, узкий РРУ (I степень открытия по Ван-Бойнингену).

По результатам молекулярно-генетического исследования, гониоскопии, биомикроскопии, тонометрии, офтальмоскопии, ОКТ переднего отрезка глаза у всех пациентов был подтвержден диагноз «закрытие угла передней камеры» (аппозиционного или синехиального), даже без наличия клинических признаков глаукомы. Согласно установленному диагнозу, пациентам проведено молекулярно-генетическое консультирование генетиком и даны рекомендации относительно возможности получить эффективное таргетное лечение в будущем.

У пациентов 3-й группы с клиническим диагнозом ХЗУГ выявлены определенные полиморфизмы (табл. 2).

В исследовании полногеномной ассоциации GWAS (genome-wide association study) в азиатской когорте пациентов обнаружена вариабельность АТФ-связывающего комплекса белка-транспортера, кодирующего ген *ABCC5* и связанного с глубиной передней камеры и риском развития ПЗУГ [20].

К. Zeng и соавт. [21] выявили взаимосвязь между полиморфизмами генов *APEX1 Asp148Glu* и более толстой роговицей, более высоким ВГД и более короткой осевой длиной глаз в китайской популяции Хань. Примечательно, что полиморфизмы в 5-гидрокситриптаминовом рецепторе 3C-HTR3C встречаются только при ХЗУГ.

В качестве клинического примера приводим найденную патогенетически значимую непатогенную мутацию в гене металлопротеиназы *ADAMTS17* (дизинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондином типа 1–17 — a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin Type 1 Motif 17). У пациентки 41 года с приступом глаукомы обнаружен ранее не описанный в литературе вариант (rs375971368) в гетерозиготном состоянии в 17-м экзоне (из 22) в гене *ADAMTS17*, приводящий к замене аминокислоты глицин на серин в положении 808 (p.Gly808Ser, мутация типа миссенс), который затрагивает неконсервативную аминокислоту. Вариант присутствует в базе данных популяционных частот gnomAD с частотой 0,003% (7 гетерозиготных носителей) и может приводить к развитию рецессивного синдрома Вайля — Маркзани 4-го типа [22] — редкому наследственному заболеванию соединительной ткани, характеризующемуся сферофакцией и дестабилизацией связочного аппарата хрусталика. Результаты *in silico* алгоритмов предсказания эффекта вариантов свидетельствуют в основном о безвредном влиянии данной замены на структуру белка. У данной пациентки эта мутация проявилась в развитии ПЗУГ. Никакой другой клинической симптоматики (низкий рост, коротконосость, неподатливость суставов, утолщение кожи на ладонях, пороки сердца) у пациентки не наблюдалось. Полученные нами данные молекулярно-генетических исследований согласуются с результатами исследований других авторов, доказавших значение одного из генов матричной металлопротеиназы — гена *MMP9*

Таблица 3. Полиморфизмы у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией и аппозиционным закрытием РПУ [24, 25]

Table 3. Single nucleotide polymorphisms (SNP) detected in patients with age-related macular degeneration and appositional closure of the iridocorneal angle [22, 25]

Ген Gene	Описание гена Description of the gene	ОНП SNP
<i>MFRP</i>	Белок, связанный с завитками мембраны Membrane Frizzled-Related protein	rs2510143
		rs36015759
		rs3814762
<i>ARMS2</i>	Ген повышенной чувствительности к возрастной макулярной дегенерации Age-Related Maculopathy Susceptibility	rs10490924
<i>CHAT</i>	Фермент, ответственный за синтез нейромедиатора ацетилхолина Choline O-Acetyltransferase	rs1258267
<i>COL11A1</i>	Альфа 1 цепь коллагена 11-го типа Collagen type XI alpha 1 chain	rs1676486
		rs12138977
		rs2126642
		rs2622848
		rs3753841
<i>COL1A1</i>	Альфа 1 цепь коллагена 1-го типа Collagen type I alpha 1 chain	rs2586488
<i>PLEKHA7</i>	Домен гомологии плекстрина, содержащий 7-й член семейства A Pleckstrin homology domain containing family A member 7	rs216489
		rs1027617
		rs366590
		rs11024060
		rs6486330
		rs11024097

Таблица 2. Встречающиеся патогенетически значимые однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) и мутации пациентов с ХЗУГ, впервые выявленные и описанные в литературе [9–19]

Ген Gene	Описание гена Description of the gene	ОНП SNP
<i>APEX1</i>	Апурино-апиридиновая эндонуклеаза 1 Apurinic/apyrimidinic endonuclease 1	rs1130409
<i>COL11A1</i>	Альфа 1 цепь коллагена 11-го типа Collagen type XI alpha 1 chain	rs1676486
		rs12138977
		rs2126642
		rs2622848
<i>COL1A1</i>	Альфа 1 цепь коллагена 1-го типа Collagen type I alpha 1 chain	rs3753841
		rs1107946
		rs2412298
		rs2586488
		rs72645331
<i>HTR3C</i>	5-гидрокситриптаминовый рецептор 3C 5-Hydroxytryptamine Receptor 3C	rs72656352
		rs72645365
		rs72667037
		rs72654802
		rs764856
<i>ABCC5</i>	АТФ-связывающий комплексный белок-транспортер, 5-й член ATP Binding Cassette Subfamily C Member 5	rs6808122
		rs6766410
<i>ADAMTS17</i>	Дизинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондином типа 1–17 Disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin Type 1 Motif 17	rs1401999
		rs375971368

в развитии ПЗУГ в австралийской и тайваньской популяциях [10, 14]. Таким образом, мутации в гене металлопротеиназы являются клинически значимыми при ПЗУГ.

Как описано в ранее приведенных исследованиях, при ХЗУГ встречаются полиморфизмы в гене коллагена *COL11A1*, мутации в гене *ADAMTS17* (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin Type 1 Motif 17), отвечающие за пролиферативные процессы, объясняющие синехиогенезис в РПУ [6].

Нарушение активности матричных металлопротеиназ и их специфических ингибиторов приводит к дисбалансу биосинтеза и деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса, играющему роль в развитии глаукомной дегенерации ганглиозных клеток сетчатки [18, 19, 23].

Тонкая и гибкая радужка при ХЗУГ при пониженной экспрессии гена *COL1A1* и при мутациях в гене металлопротеиназы подвергается изменениям положения, вызванным потоком внутриглазной жидкости, и в сочетании с полиморфизмами в генах, ответственных за пролиферацию, усугубляет зрачковый блок из-за закрытия синехиями [11–12, 18].

В таблице 3 приведены полиморфизмы генов, которые встречаются в российской популяции при наличии влажной формы возрастной макулярной дегенерации (ВМД) с врожденным аппозиционным первичным закрытием РПУ (не синехиальным), так как ни в одном случае первичного закрытия РПУ в комбинации с влажной формой ВМД не

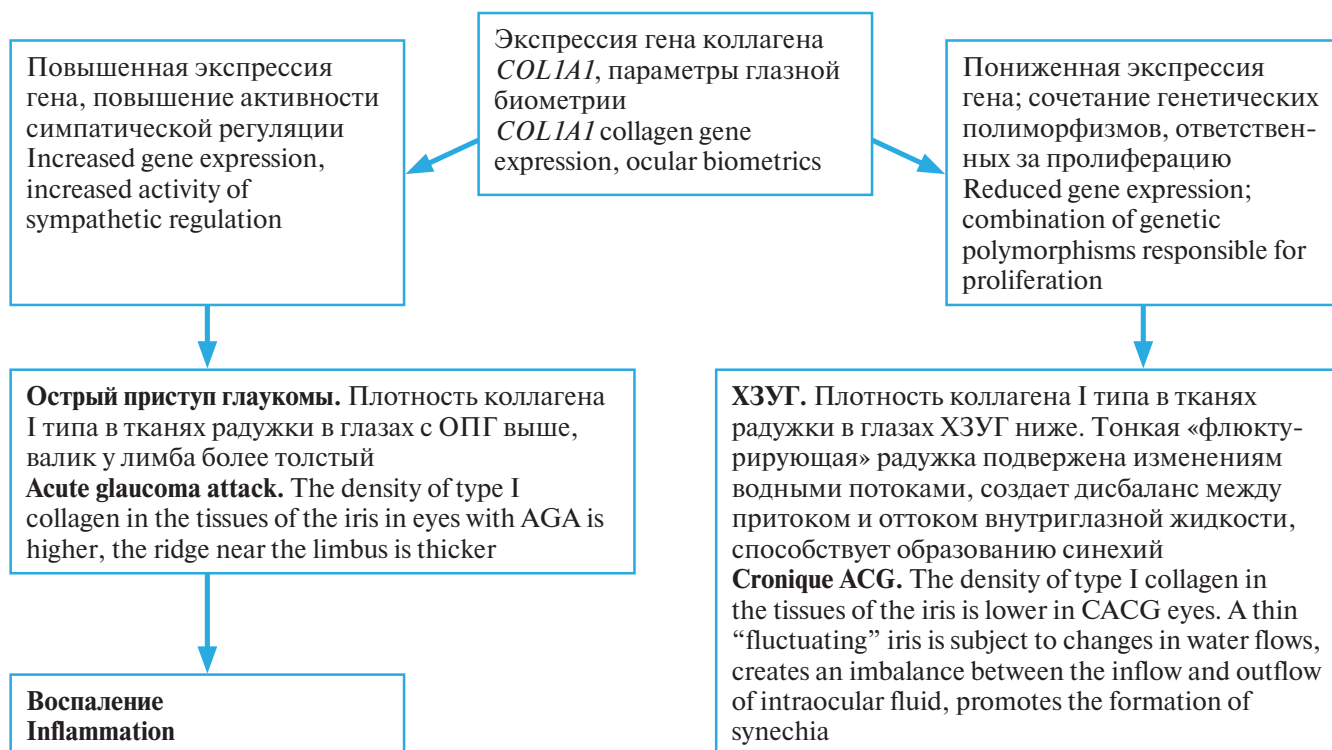


Рис. 1. Роль генетических факторов в патогенезе острой и хронической глаукомы на основании собственных и литературных данных
Fig. 1. The role of genetic factors in the pathogenesis of acute and chronic glaucoma based on our own and literature data

выявлены синехии. И именно в этом случае возможно проведение ПЛИТ для профилактики офтальмогипертензии после введения анти-VEGF, так как не усиливается синехиогенез.

При ПЗУГ обнаруживаются патогенетически значимые полиморфизмы гена *COL1A1*, который кодирует компонент цепи pro- $\alpha 1(I)$ коллагена 1-го типа. Причем экспрессия гена коллагена 1-го типа выше в радужной оболочке глаз с ОПГ, чем с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), с ПЗУ передней камеры и в здоровых глазах [11, 12]. По данным литературы, механическая жесткость радужки напрямую зависит от экспрессии мРНК *COL1A1* [11]. Утолщенная радужка способствует закрытию РПУ при зрачковом блоке на фоне повышения активности симпатической регуляции кровотока (рис. 1), как описано нами ранее [26].

Причем полиморфизмы в гене *ARMS2* встречаются при ВМД, полиморфизмы гена *MFRP* — белка, связанного с завитками мембраны, встречаются при нанофтальме, микрофтальмии, высокой степени гиперметропии, дегенерации сетчатки. А полиморфизмы гена фибриллообразующего коллагена 1-го типа *COL1A1* влияют и на эластичность сосудов при ВМД. Ген *COL1A1* экспрессируется в тех структурах, которые претерпевают растяжение, в том числе в радужке глаз.

Как видно из таблицы 2 и рисунка 1, при ХЗУГ встречаются патогенетически значимые полиморфизмы в гене коллагена *COL1A1*, отвечающие за пролиферативные процессы, объясняющие синехиогенез в РПУ, мутации в гене *ADAMTS17* (дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондином типа 1–17), играющие роль в развитии глаукомной дегенерации ганглиозных клеток сетчатки, и полиморфизмы в гене *COL1A1*, пониженная экспрессия которого приводит к «флютирующей» радужке и в совокупности с другими патогенетически значимыми полиморфизмами усугубляет зрачковый блок из-за закрытия РПУ синехиями. По наше-

му мнению, найденная мутация в гене *ADAMTS17* является патогенетически значимой, так как приводит к деградации компонентов экстрацеллюлярного матрикса и нарушению активности матриксных металлопротеиназ, которые играют роль в развитии глаукомной дегенерации ганглиозных клеток сетчатки.

Ассоциация с ПЗУГ однонуклеотидных полиморфизмов в гене *COL1A1* (collagen XI, alpha-1 polypeptide) подтверждена в исследованиях многих авторов [14, 17]. Ген *COL1A1* кодирует одну из двух альфа-цепей коллагена 11-го типа, который высокоэкспрессируется в склеральной ткани. Изменения в синтезе коллагена влияют на биомеханические и ремоделирующие свойства склеры, коррелируют с неоптимальной биомеханикой головки зрительного нерва, что может привести к повышенной восприимчивости и аксональному повреждению зрительного нерва [27].

С целью изучения эффективности ПЛИТ при ПЗУГ мы провели морфологические исследования трех энуклеированных глаз пациентов с терминальной ПЗУГ 2-й и 3-й групп.

После ПЛИТ во 2-й и 3-й группах пациентов обнаружен повышенный синехиогенез и зарастание колобомы (рис. 2). Как показал ретроспективный анализ, в связи с неэффективностью ПЛИТ в 80% случаев пациентам этих групп в различные сроки после нее потребовалась фактоэмюльсификация [28].

Всем пациентам после проведенной ПЛИТ выполнялось ОКТ переднего отрезка глаза для подтверждения гипотезы зарастания колобомы. Наши данные согласуются с данными зарубежной литературы [29].

В результате ПЛИТ у пациентов 1-й группы через 5–15 лет после нее усиления синехиогенеза не отмечено, зарастания колобомы радужки, признаков глаукомной оптической нейропатии не выявлено (рис. 3). У пациен-

тов 2-й и 3-й групп произошло прогрессирование глаукомной нейропатии и синехиогенеза, зарастание колобомы радужки (рис. 4). В результате они получали гипотензивную терапию и на фактоэмульсификацию были взяты со II–III стадией глаукомы из-за неэффективности иридэктомии через 3–7 лет после нее (табл. 4). Это связано не только с катарактагенным эффектом ПЛИТ, но и прогрессирующей глаукомной нейропатией, о чем свидетельствует ухудшение показателей визометрии, компьютерной периметрии и углубление экскавации ДЗН при офтальмоскопии (табл. 4). Показатели периметрии в данном случае менее информативны из-за развития катаракты у большинства пациентов. Но незрелая катаракта не являлась препятствием для офтальмоскопии диска зрительного нерва (ДЗН).

У всех пациентов 1-й группы (100%) с эффективной ПЛИТ через 5–15 лет после операции отсутствовала глаукомная оптическая нейропатия, состояние зрительного нерва соответствовало норме. У 6 (50%) пациентов 2-й группы через 3–15 лет заболевание стало соответствовать развитой, у 50% — далеко зашедшей стадии, у 16 (100%) пациентов с ХЗУГ — развитой или далеко зашедшей стадии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом факторов предрасположенности к ПЗУГ, в том числе генетических, эту форму глаукомы можно отнести к генетически обусловленной. На основе клинико-генетических данных, описанных в настоящей работе, классификация ПЗУГ выглядит следующим образом: врожденный аппозиционный иридотрабекулярный контакт, так как строение угла передней камеры заложено при рождении; врожденный синехиальный иридотрабекулярный контакт (ХЗУГ). При врожденном аппозиционном иридотрабекулярном контакте можно выполнять ПЛИТ, так как она не приведет к образованию гониосинехий. Если имеется врожденная предрасположенность к синехиям (полиморфизмы генов *COL11A1* — rs1676486, rs12138977, rs2126642, rs2622848, rs3753841; в гене *COL1A1* — rs1107946, rs1800012, rs2412298, rs2586488, rs72645331, rs72656352, rs72645365, rs72667037, rs72654802; в гене *ADAMTS17* — rs375971368 в сочетании с полиморфизмами в генах *HTR3C*, *ABCC5* и *APEX1*), то во взрослом возрасте они обязательно образуются. Более того, у предрасположенных к этому патологическому процессу пациентов ПЛИТ может способствовать развитию репаративных процессов с образованием синехий и зарастанием ко-

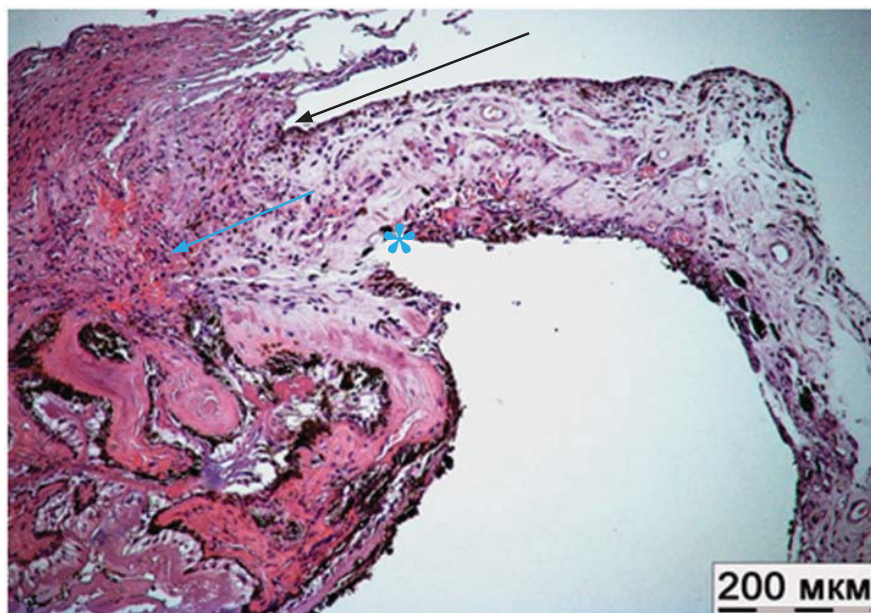


Рис. 2. Закрытие РПУ в результате сращения корня радужной оболочки с роговицей (черная стрелка). В месте сращения воспалительный инфильтрат. Отек и гиперемия ресничного тела (голубая стрелка). Радужка лишена пигментного листка в месте ПЛИТ (звездочка). Окраска гематоксилин-эозином

Fig. 2. Closure of the angle of the anterior chamber as a result of the fusion of the iris root with the cornea (black arrow). There is an inflammatory infiltrate at the site of fusion. Edema and hyperemia of the ciliary body (blue arrow). The iris is devoid of a pigment leaf at the site of the laser iridectomy (asterisk). Staining with hematoxylin-eosin

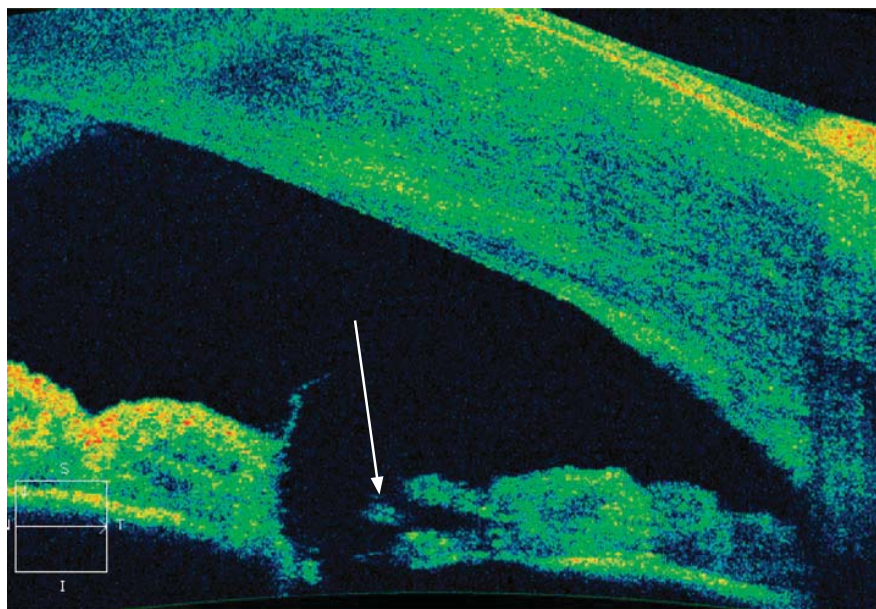


Рис. 3. ОКТ переднего отрезка глаза. Функционирующая колобома радужки после ПЛИТ (стрелка)

Fig. 3. OCT of the anterior segment of the eye. Functioning coloboma of the iris after laser iridectomy (arrow)

лобомы. Мы предлагаем использовать термин «генетически обусловленная ПЗУГ», так как все предрасполагающие к ней механизмы — и строение глаза, и склонность к образованию синехий — заложены при рождении, но проявляет себя эта патология в среднем возрасте, с началом гормональной дис-

регуляции. Нами отмечено, что ОПГ наблюдался, как правило, после 40 лет. Что касается ОПГ при конфигурации плоской радужки, при зрачковом блоке, при синдроме неправильного тока внутриглазной жидкости (витреохрусталиковый блок), то классификация остается прежней. Ранее нами описано влияние вегетативной нервной системы на формирование ОПГ [26].

Мы предлагаем придерживаться понятия «смешанная» форма глаукомы в двух случаях, как в классификации А.П. Нестерова [4]: РРУ закрыт только в одном сегменте и открыт в остальных отделах; РРУ открыт, но он очень узкий, щелевидный.

При этой форме глаукомы превалируют механизмы нарушения регионарного кровообращения в сосудах ДЗН, свойственные ПЗУГ, как было показано нами ранее [26].

Во всех ситуациях, когда изначально РРУ открыт, а в дальнейшем по каким-то причинам произошло его закрытие, предлагаем опираться на классификацию, предложенную О.Б. Ченцовой и соавт. [30], и называть такие формы комбинированной глаукомой. К комбинированной форме относятся глаукомы, сочетающие признаки первичной глаукомы с изменениями глазного яблока вторичного происхождения: поствоспалительными изменениями в области РРУ, иридохрусталиковой диафрагмы глаза — и другими постхирургическими изменениями, а также комбинацию первичной глаукомы с катарактой и послеоперационной афакией.

Таким образом, предлагаем классификацию ПЗУГ на основе патогенетически значимых генетических полиморфизмов:

- врожденный аппозиционный иридотрабекулярный контакт (возможна ПЛИТ);
- генетически обусловленный синехиальный иридо-трабекулярный контакт (ХЗУГ);
- генетически обусловленная ПЗУГ;
- приступ глаукомы: острый и подострый (со зрачковым блоком, витреохрусталиковым блоком или плоской радужкой).

Отдельно выделена смешанная и комбинированная формы глаукомы [4, 29].

Генетические и биоинформатические методы исследования позволяют получить более полную информацию о наследственной предрасположенности к ПЗУГ с клиническими проявлениями после 40 лет. На основании анализа достаточного для биомедицинских исследований объема малых выборок можно утверждать, что при разных формах ПЗУГ с одинаковыми структурно-анатомическими изменениями требуется различная лечебная тактика.

ВЫВОДЫ

1. Найдены патогенетически значимые генетические полиморфизмы, ответственные за синехиогенез при ХЗУГ: в

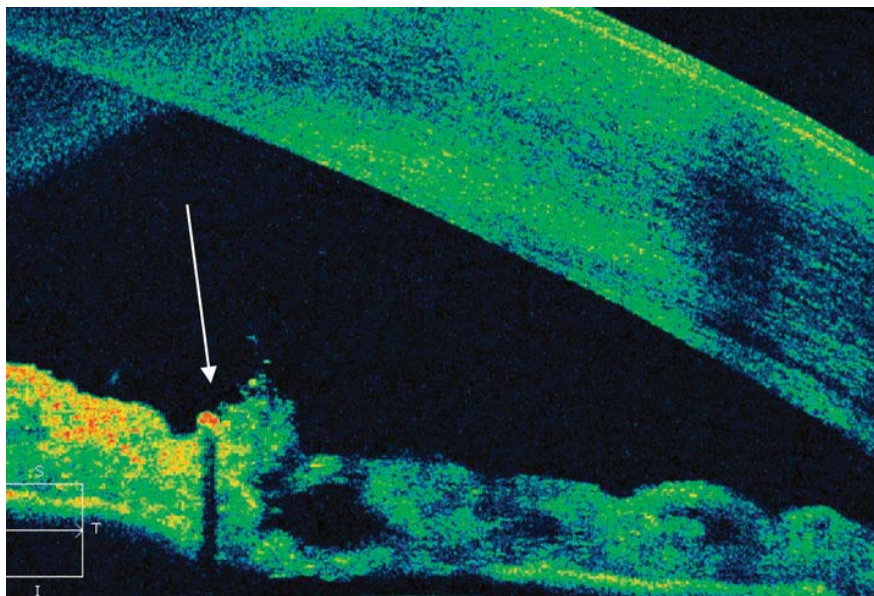


Рис. 4. ОКТ переднего отрезка глаза. Заращение колобомы радужки после ПЛИТ (стрелка)
Fig. 4. OCT of the anterior segment of the eye. Coloboma overgrowth after laser iridectomy (arrow)

Таблица 4. Острота зрения и экскавация ДЗН у пациентов с ПЗУГ после ПЛИТ до факэмульсификации
Table 4. The state of visual acuity and optic nerve disc (OND) in patients with PACG after laser iridectomy before phacoemulsification

Тип глаукомы Glaucoma type	Кол-во глаз Number of eyes	Острота зрения Visual acuity		Э/ДЗН Excavation/OND	
		0,01–0,30 n (%)	0,4–1,0 n (%)	0,6–1,0 n (%)	0,1–0,5 n (%)
ПЗУГ с эффективной ПЛИТ PACG with effective LPI	16	2 (12,5)	14 (87,5)	0	16 (100)
ПЗУГ с неэффективной ПЛИТ PACG with not effective LPI	12	10 (83,3)	2 (16,7)	6 (50)	6 (50)
ХЗУГ Cronique ACG	16	15 (93,75)	1 (6,25)	16 (100)	0

гене *COL11A1* — rs1676486, rs12138977, rs2126642, rs2622848, rs3753841; в гене *COL1A1* — rs1107946, rs1800012, rs2412298, rs2586488, rs72645331, rs72656352, rs72645365, rs72667037, rs72654802; в гене *ADAMTS17* — rs375971368.

2. Предложена патогенетическая классификация ПЗУГ.

3. Для уточнения прогноза течения и тяжести процесса у пациентов с ПЗУГ, подбора оптимальной терапевтической тактики и патогенетически ориентированного таргетного лечения в будущем необходимо проведение специализированного молекулярно-генетического теста с применением усовершенствованного алгоритма анализа полученных данных при наличии биометрической предрасположенности к ПЗУГ.

4. Пациентам с генетической предрасположенностью к заращению колобомы радужки рекомендовано проведение факэмульсификации без предшествующей иридотомии.

Литература/References

1. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 2: Classification and terminology Supported by the EGS Foundation: Part 1: Foreword; Introduction; Glossary; Chapter 2 Classification and Terminology. *Br J Ophthalmol*. 2017 May; 101 (5): 73–127. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-EGSguideline.002

2. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*. 2002 Feb; 86 (2): 238–42. doi: 10.1136/bjo.86.2.238
3. Do T, Nguyen Xuan H, Dao Lam H, et al. Ultrasound biomicroscopic diagnosis of angle-closure mechanisms in vietnamese subjects with unilateral angle-closure glaucoma. *J Glaucoma*. 2018 Feb; 27 (2): 115–120. doi: 10.1097/IJG.0000000000000856
4. Нестеров А.П. Глаукома. Москва: Медицинское информационное агентство; 2008. [Nesterov A.P. Glaucoma. Moscow: Medical information agency; 2008 (In Russ.)].
5. Ritch R. Exfoliation syndrome and occludable angles. *Transactions of the American Ophthalmological Society*. 1994; 92: 845–944.
6. Винер М.Е., Бакунина Н.А., Салмаси Ж.М. и др. Подходы к молекулярно-генетической диагностике глазных проявлений пролиферативного синдрома для патофизиологически направленного лечения. *Клиническая офтальмология*. 2022; 22 (1): 16–22. [Weener M.E., Bakunina N.A., Salmasi J.M., et al. Genetic testing of ocular manifestations of proliferative syndrome to provide pathophysiology-oriented treatment. *Russian journal of clinical ophthalmology*. 2022; 22 (1): 16–22 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2311-7729-2022-22-1-16-22
7. Lee S, Lee S, Ouellette S, et al. NGSCheckMate: software for validating sample identity in next-generation sequencing studies within and across data types. *Nucleic Acids Res*. 2017 Jun 20; 45 (11): e103. doi: 10.1093/nar/gkx193
8. Ермолаев А.П. О связи первичных проявлений закрытоугольной глаукомы с возникновением задней отслойки стекловидного тела. *Вестник офтальмологии*. 2013; 129 (2): 23–7. [Ermolaev A.P. On the connection of the primary manifestations of angle-closure glaucoma with the appearance of posterior vitreous detachment. *Vestnik oftal'mologii*. 2013; 129 (2): 23–7 (In Russ.)].
9. Nongpiur ME, Ku JY, Aung T. Angle closure glaucoma: a mechanistic review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011; 22 (2): 96–101. doi: 10.1097/ICU.0b013e32834372b9
10. Awadalla MS, Thapa SS, Hewitt AW, et al. Association of genetic variants with primary angle closure glaucoma in two different populations. *PLoS ONE*. 2013; 8: 67903. doi: 10.1371/journal.pone.0067903
11. Chung C, Dai M, Lin J, et al. Correlation of iris collagen and in vivo anterior segment structures in patients in different stages of chronic primary angle-closure in both eyes. *Indian J Ophthalmol*. 2019 Oct; 67 (10): 1638–44. doi: 10.4103/ijo.IJO_1406_18
12. Seet LF, Narayanaswamy A, Finger SN, et al. Distinct iris gene expression profiles of primary angle closure glaucoma and primary open angle glaucoma and their interaction with ocular biometric parameters. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2016; 44: 684–92. doi: 10.1111/ceo.12743
13. Haer-Wigman L, van Zelst-Stams WA, Pfundt R, et al. Diagnostic exome sequencing in 266 Dutch patients with visual impairment. *Eur J Hum Genet*. 2017 May; 25 (5): 591–9. doi: 10.1038/ejhg.2017.9
14. Chen Y, Chen X, Wang L, et al. Extended association study of PLEKHA7 and COL11A1 with primary angle closure glaucoma in a han chinese population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55: 3797–802. doi: 10.1167/iovs.14-14370
15. Zhong Y, Guo X, Xiao H, et al. Flat anterior chamber after trabeculectomy in secondary angle-closure glaucoma with BEST1 gene mutation: Case series. *PLoS ONE*. 2017; 12 (1): 0169395. doi:10.1371/journal.pone.0169395
16. Vithana E, Khor CC, Qiao C, et al. Genome-wide association analyses identify three new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. *Nat Genet*. 2012; 44: 1142–6. doi: 10.1038/ng.2390
17. Zhuang W, Wang S, Hao J, et al. Genotype-ocular biometry correlation analysis of eight primary angle closure glaucoma susceptibility loci in a cohort from Northern China. *PLoS ONE*. 2018; 13 (11): e0206935. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206935>
18. Awadalla MS, Burdon KP, Kuot A, et al. Matrix metalloproteinase-9 genetic variation and primary angle closure glaucoma in a Caucasian population. *Mol Vis*. 2011; 17: 1420–4. doi: 10.1371/journal.pone.0023609
19. Micheal S, Yousaf S, Khan MI, et al. Polymorphisms in matrix metalloproteinases MMP1 and MMP9 are associated with primary open angle and angle closure glaucoma in a Pakistani population. *Mol Vis*. 2013; 19: 441–7. PMID: 23441116.
20. Nongpiur ME, Khor CC, Jia H, et al. ABCC5, a gene that influences the anterior chamber depth, is associated with primary angle closure glaucoma. *PLoS Genet*. 2014; 10 (3): e1004089. doi: 10.1371/journal.pgen.1004089
21. Zeng K, Zhong B, Fang M, Shen XL, Huang LN. Common polymorphisms of the hOGG1, APE1 and XRCC1 genes correlate with the susceptibility and clinicopathological features of primary angle-closure glaucoma. *Biosci Rep*. 2017 May 17; 37 (3): BSR20160644. doi: 10.1042/BSR20160644
22. Evans DR, Green JS, Fahiminiya S, et al. A novel pathogenic missense ADAMTS17 variant that impairs secretion causes Weill-Marchesani Syndrome with variably dysmorphic hand features. *Sci Rep*. 2020; 10: 10827. doi: 1038/s41598-020-66978-8
23. Белецкая И.С., Астахов С.Ю. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе глаукомы (обзор литературы). *Офтальмологические ведомости*. 2015; 8 (3): 28–43. [Beletskaya I.S., Astakhov S.Yu. The role of matrix metalloproteinases in glaucoma pathogenesis. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2015; 8 (3): 28–43 (In Russ.)].
24. Sundin OH, Leppert GS, Silva ED, et al. Extreme hyperopia is the result of null mutations in MFRP, which encodes a Frizzled-related protein. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102 (27): 9553–8. doi:10.1073/pnas.0501451102
25. Pauer GJ, Xi Q, Zhang K, Traboulsi EI, Hagstrom SA. Mutation screen of the membrane-type frizzled-related protein (MFRP) gene in patients with inherited retinal degenerations. *Ophthalmic Genet*. 2005 Dec; 26 (4): 157–61. doi: 10.1080/13816810500374425
26. Бакунина Н.А., Колесникова Л.Н., Порядин Г.В., Салмаси Ж.М., Балашова Л.М. Сосудистые и вегетативные факторы при приступе глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (4): 22–30. [Bakunina N.A., Kolesnikova L.N., Poryadin G.V., Salmasi J.M., Balashova L.M. Vascular and vegetative factors of glaucoma attack. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (4): 22–30 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-4-22-30
27. Norman RE, Flanagan JG, Sigal IA, et al. Finite element modeling of the human sclera: influence on optic nerve head biomechanics and connections with glaucoma. *Exp Eye Res*. 2011; 93 (1): 4–12. doi: 10.1016/j.exer.2010.09.014
28. Бакунина Н.А., Колесникова Л.Н. Изменения показателей оптической когерентной томографии после фактоэмульсификации при остром приступе закрытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2017; 10 (2): 10–6. [Bakunina N.A., Kolesnikova L.N. Changes of optical coherent tomography parameters after phacoemulsification in acute angle-closure glaucoma. *Russian ophthalmological journal*. 2017; 10 (2): 10–6 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-2-10-16
29. Napier ML, Azuara-Blanco A. Changing patterns in treatment of angle closure glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018 Mar; 29 (2): 130–4.
30. Ченцова О.Б., Рябцева А.А., Перетягин О.В., Югай М.П. Оптимизация диагностики и лечения первичной и вторичной глаукомы. *Альманах клинической медицины*. 2000; 3: 109–114. [Chentsova O.B., Ryabtseva A.A., Peretyagin O.V., Yugai M.P. Optimization of diagnosis and treatment of primary and secondary glaucoma. *Almanac of clinical medicine*. 2000; 3: 109–14 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: Н.А. Бакунина — концепция и дизайн исследования, анализ литературы, сбор данных и их интерпретация, написание статьи; Л.М. Балашова — концепция исследования, редактирование статьи.

Authors' contribution: N.A. Bakunina — concept and design of the study, data collection and interpretation, writing of the article; L.M. Balashova — concept and design of the study, editing of the article.

Поступила: 12.06.2022. Переработана: 30.08.2022. Принята к печати: 04.09.2022

Originally received: 12.06.2022. Final revision: 30.08.2022. Accepted: 04.09.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ Некоммерческое партнерство «Международный научно-практический центр пролиферации тканей России», ул. Пречистенка, д. 29/14, Москва, 119034, Россия

² ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Ленинский пр-т, д. 8, Москва, 119049, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Остро-вьянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

Наталья Александровна Бакунина — д-р мед. наук, заместитель генерального директора по лечебной работе¹, врач-офтальмолог², ORCID 0000-0002-1148-5184

Лариса Маратовна Балашова — д-р мед. наук, директор¹, заведующая отделом экспериментальной и клинической офтальмологии³, ORCID 0000-0001-9349-7092

Для контактов: Наталья Александровна Бакунина,
nata-oko@mail.ru

¹ International Scientific and Practical Center for the Proliferation of Tissues of Russia, 29/14, Prechistenka St., Moscow, 119034, Russia

² N.I. Pirogov City Clinical Hospital #1, 8, Leninskiy Ave, Moscow, 117049, Russia

³ Russian N.I. Pirogov National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Natalia A. Bakunina — Dr. of Med. Sci., deputy general director for medical work¹, ophthalmologist², ORCID 0000-0002-1148-5184

Larisa M. Balashova — Dr. of Med. Sci., head¹, head of the department of experimental and clinical ophthalmology³, ORCID 0000-0001-9349-7092

For contacts: Natalia A. Bakunina,
nata-oko@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-127-135>



Факторы риска, диагностика и лечение расплавления роговицы после факоэмульсификации катаракты

С.Н. Светозарский^{1, 2} ✉, А.Н. Андреев¹, А.В. Швайкин¹, И.Г. Сметанкин^{1, 2}

¹ ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства, Нижегородская наб., д. 2, Нижний Новгород, 603001, Россия

² ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Нижний Новгород, 603005, Россия

Воспалительные осложнения факоэмульсификации катаракты (ФЭК) относятся к числу неотложных состояний, потенциально угрожающих потерей зрения. Расплавление роговицы является редко встречающимся, но клинически значимым состоянием, предшествующим перфорации роговицы. Основными факторами риска его развития являются применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), тяжелые формы синдрома сухого глаза (ССГ) и ревматические заболевания у пациента. В работе представлен обзор литературы и анализ длительного (5 лет) клинического наблюдения расплавления роговицы после ФЭК у пациентки с тяжелой формой ССГ, не диагностированной до операции. Обсуждаются возможности и ограничения различных методов лечения расплавления роговицы на стадиях персистирующего эпителиального дефекта и язвы роговицы. Рассматривается механизм развития заболевания и его связи с патогенезом ССГ, а также роль местного применения НПВС как триггера инициации и прогрессирования процесса расплавления роговицы.

Ключевые слова: кератомалия; экстракция катаракты; послеоперационные осложнения; воспаление; синдром сухого глаза; язва роговицы

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Светозарский С.Н., Андреев А.Н., Швайкин А.В., Сметанкин И.Г. Факторы риска, диагностика и лечение расплавления роговицы после факоэмульсификации катаракты. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 127–35. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-127-135>

Risk factors, diagnostics and treatment of corneal melting after cataract phacoemulsification

Sergey N. Svetozarskiy^{1, 2} ✉, Andrey N. Andreev¹, Alexander V. Shvaikin¹, Igor G. Smetankin^{1, 2}

¹ Volga District Medical Center, Federal Medical and Biological Agency, 2, Nizhnevolzhskaya Emb., Nizhny Novgorod, 603001, Russia

² Volga District Medical University, 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia
svetozarskij@rambler.ru

Inflammatory complications of cataract phacoemulsification are among the most urgent and potentially vision-threatening conditions. Corneal melting is a rare but clinically significant condition preceding corneal perforation. The main risk factors are the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), severe dry eye disease and rheumatic diseases. The paper presents a literature review and offers an analysis of a clinical case of corneal melting after cataract phacoemulsification in a female patient with severe dry eye disease, which was undiagnosed before surgery. The follow-up period was 5 years. The possibilities and limitations of multiple methods of corneal

melting treatment at the stages of persistent epithelial defect and corneal ulcer are discussed. The mechanism of disease development and its link with the pathogenesis of dry eye disease and the role of topical NSAIDs as a trigger for the initiation and progression of corneal melting are considered.

Keywords: keratomalacia; cataract extraction; postoperative complications; inflammation; dry eye disease; corneal ulceration

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

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

For citation: Svetozarskiy S.N., Andreev A.N., Shvaikin A.V., Smetankin I.G. Risk factors, diagnostics and treatment of corneal melting after cataract phacoemulsification. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 127–35 (In Russ.).

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-127-135>

Катаракта остается ведущей причиной обратимой слепоты в мире, ежегодно в мире выполняется более 30 млн операций экстракции катаракты [1]. При этом прогнозирование и профилактика осложнений факоэмульсификации остаются актуальной задачей современной офтальмологии [2]. Подробно изучено клиническое течение, варианты лечения и прогноз таких воспалительных осложнений и послеоперационных состояний, как синдром токсической реакции переднего отрезка глаза, формирование передних и задних синехий, кистозный макулярный отек, контракция передней капсулы, острый послеоперационный эндофтальмит, инфекционный и неинфекционный кератит, эписклерит и склерит, послеоперационный иридоциклит, увеит и витреит [3, 4]. В то же время развитие редко встречающихся осложнений может привести к неправильной трактовке клинической ситуации, несвоевременному принятию врачебных решений и развитию нежелательных последствий. К числу подобных состояний можно отнести расплавление роговицы, также известное как асептический кератолитизис, или кератомалиция, — угрожающее зрению воспалительное состояние, предшествующее перфорации роговицы, при котором происходит прогрессирующая деструкция тканей роговицы [5].

Расплавление роговицы после экстракции катаракты в первую очередь ассоциировано с применением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [6–9] и сопутствующими заболеваниями — тяжелыми формами синдрома сухого глаза (ССГ) [10–11] и ревматическими болезнями [12–14]. Кроме того, случаи кератомалиции после факоэмульсификации катаракты (ФЭК) описаны в связи с наличием решетчатой дистрофии роговицы [15], после лучевого лечения [16], при инфицировании туберкулезом [17], а также на фоне применения консервантсодержащих глазных капель [18, 19]. Некоторые авторы признают фактором риска сахарный диабет [7, 20].

ЦЕЛЬЮ настоящей работы явилось изучение факторов риска, возможностей диагностики и лечения расплавления роговицы после ФЭК на основе клинического разбора собственного наблюдения и анализа научной литературы.

Клинический случай. Пациентка 70 лет обратилась с жалобами на снижение зрения правого глаза. По данным визометрии острота зрения правого глаза составила 0,8; острота зрения левого глаза — 0,7. По результатам комплексного обследования установлен диагноз: «начальная катаракта обоих глаз». Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II степени, р. 3; ишемическая болезнь сердца: стенокардия напряжения 2 ФК, атеросклеротический кардиосклероз, бронхиальная астма смешанного генеза, контролируемая, дыхательная недостаточность I степени, хронический гепатит В.

Ультразвуковая ФЭК правого глаза была выполнена через разрез 2,2 мм в прозрачной части роговицы по методике

quick chop на комбайне Laureate (Alcon, USA) с имплантацией гидрофобной ИОЛ (SN60AT, Alcon, USA) без каких-либо особенностей. Пациентка находилась в стационаре 2 сут, получая в инстилляциях 0,5 % моксифлоксацина (Вигамокс), 0,1 % индометацина (Индоколлор) и декспантенол 5 % (Корнерегель), аналогичные препараты были рекомендованы для амбулаторного применения. Стероидные противовоспалительные препараты не назначались в связи с обнаружением микроэрозии роговицы на первом послеоперационном осмотре.

При выписке зафиксировано появление эрозии диаметром 2 мм в центральной области роговицы, острота зрения снизилась до 0,2 (рис. 1). У пациентки выявлены признаки ССГ тяжелой степени, нитчатого кератита и дисфункции мейбомиевых желез обоих глаз, проявлявшие себя наличием слизистых нитей на роговице, пенистой слезы и выделением плотного желтого секрета мейбомиевых желез при компрессионной пробе, а также выраженным снижением функциональных показателей слезопродукции (табл. 1). Дополнительно были назначены инстилляции 0,05 % циклоспорина А (Рестасис), которые пациентка использовала нерегулярно, и препаратов гиалуроновой кислоты (Хилозар-комод).

Спустя 2 нед после операции диаметр эрозии увеличился до 5 мм, что было расценено как персистирующая эрозия роговицы, было начато применение мягкой контактной линзы (МКЛ) с еженедельной заменой, ежечасное применение препаратов гиалуроновой кислоты, остальные назначения не менялись. Лечение по данной схеме продолжалось в течение месяца и сопровождалось нарастанием отека роговицы по



Рис. 1. Динамика клинко-функциональных показателей в процессе лечения

Fig. 1. Dynamics of clinical and functional indicators during treatment. Along the abscissa: observation period, weeks; along the ordinate: on the left — visual acuity, on the right — corneal thickness. Designations from above: microerosion of the cornea, persistent erosion of the cornea, corneal ulcer, plastic surgery of the defect with an autoconjunctival flap

Таблица 1. Результаты клинико-функциональных исследований слезопродукции пациентки
Table 1. Results of clinical and functional studies of tear production in patient

Показатель Parameter	Правый глаз OD	Левый глаз OS	Норма Norm
Тест Ширмера I, мм Shirmer's Test I, mm	0–1	0–1	Не менее 10–15 No less then 10–15
Проба Норна, с Norn's test, s	3	4	Не менее 10 No less then 10
Осмолярность слезы, мОсм/л Tear osmolarity, mOsmol/L	333	352	Менее 308 No less then 308

данным оптической когерентной томографии и снижением остроты зрения до 0,05 (см. рис. 1). На 6-й неделе болезни был отменен 0,1 % индометацин, после чего началась умеренная положительная динамика в виде незначительного уменьшения размера эрозии (рис. 2, А).

В контрольных анализах крови патологических изменений не наблюдалось, ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела отсутствовали. В посевах мазков с конъюнктивы на флору и грибы патогенов не обнаружено, в соскобе конъюнктивы признаки воспалительной реакции (лимфоциты в небольшом количестве, тучные клетки до 3 в поле зрения, эозинофилы до 5 в поле зрения).

На 8–9-й неделе болезни пациентка выпала из-под наблюдения, самостоятельно возобновив прием 0,1 % индометацина на фоне слабовыраженного болевого синдрома, после чего была выявлена язва роговицы (рис. 3, А). В посевах мазков со дна язвы на флору и грибы патогенов не обнаружено. Дифференциальная диагностика проводилась с такими заболеваниями, как вирусный, в частности герпетический, кератит, язва Мурена и периферический язвенный кератит, нейропаралитический кератит. Впоследствии в течение 5 нед проводилось интенсивное лечение язвы роговицы с местным применением антибиотиков, кератопротекторов, слезозаместителей, циклоспорина А и аутогемотерапии, НПВС были исключены. От выполнения блефарорафии пациентка отказалась. Несмотря на проводимое лечение, центральная толщина роговицы неуклонно снижалась, достигнув 140 мкм, что было расценено как прогрессирующее расплавление роговицы (рис. 2, Б, 3, Б). В связи с высоким риском перфорации пациентке была выполнена операция — пластика дефекта роговицы лоскутом аутоконъюнктивы (рис. 2, В, 2, Г, 3, В).

Постоянно проводимая терапевтическая гигиена век в виде теплых компрессов с последующим массажем краев век в сочетании с препаратами гиалуроновой кислоты не привела к изменению показателей слезопродукции. Пациентка была направлена на консультацию к ревматологу, где был установлен диагноз: «первичный синдром Шегрена с поражением слезных желез, слюнных желез, сухость половых желез, активность 0–1». На фоне комплексного лечения, включавшего курсовое применение гидроксихлорохина 400 мг в сутки, преднизолонa 5 мг в сутки, терапевтическую гигиену век и препараты гиалуроновой кислоты, значимых изменений клинико-функциональных показателей достигнуть не удалось, слезопродукция по данным теста Ширмера I на протяжении 5 лет наблюдения не превышала 1 мм за 5 мин. В результате у пациентки сформировалось стойкое снижение зрительных функций (острота зрения — 0,02) за счет центрального помутнения роговицы вследствие

непрозрачности конъюнктивального лоскута (рис. 3, В). В связи с сомнительным прогнозом сквозная кератопластика на пораженном глазу не проводилась. Пациентка продолжает наблюдаться, получая препараты гиалуроновой кислоты 3–4 раза в сутки, от ФЭК на парном глазу воздерживается, несмотря на низкие зрительные функции (острота зрения — 0,2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Насколько нам известно из доступной научной литературы, представленный случай впервые демонстрирует роль индометацина в качестве триггера расплавления роговицы после ФЭК. К причинам развития и прогрессирования осложнения и низких зрительных функций в исходе лечения данной пациентки следует отнести позднюю диагностику

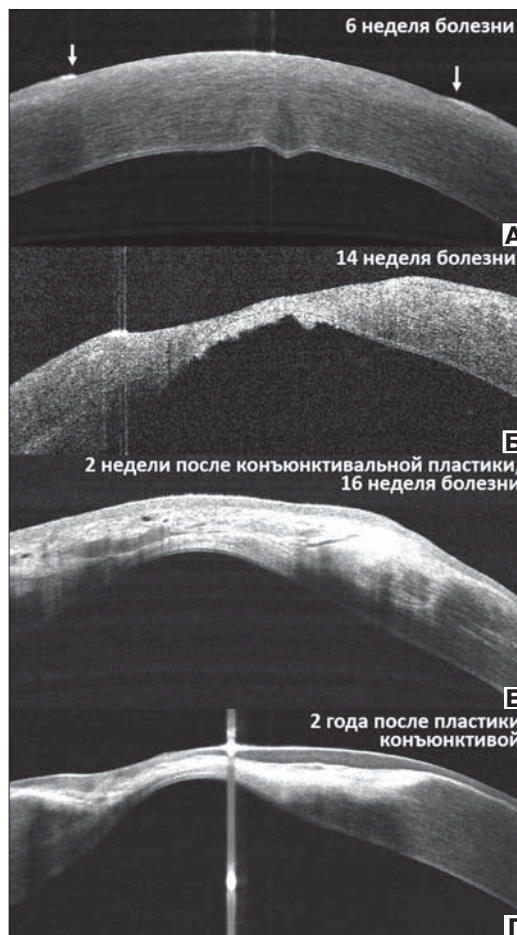


Рис. 2. Динамика состояния роговицы в процессе лечения по данным оптической когерентной томографии. А — эрозия эпителия роговицы диаметром 4 мм, границы эрозии указаны стрелками. Б — язва роговицы с истончением до 140 мкм, признаки воспалительного экссудата на эндотелии. В — замещение дефекта лоскутом аутоконъюнктивы. Г — снижение общей толщины роговицы до 200 мкм при стабильной эпителизации

Fig. 2. Dynamics of the state of the cornea during treatment according to optical coherence tomography. А — 6th week of the disease, erosion of the corneal epithelium with a diameter of 4 mm, the boundaries of erosion are indicated by arrows. Б — 14th week of the disease, corneal ulcer with thinning up to 140 microns, signs of inflammatory exudate on the endothelium. В — 2 weeks after conjunctival plastics, replacement of the defect with an autoconjunctival flap. Г — 2 years after conjunctival plastics, reduction in the total thickness of the cornea to 200 microns with stable epithelialization



Рис. 3. Динамика состояния переднего отрезка глаза по данным цветных фотографий. А — центральная эрозия роговицы, покрытая слизистыми нитями, с формированием язвенного дефекта на 9-й неделе лечения. Б — центральная язва роговицы на 12-й неделе лечения. В — состояние роговицы через 2 года после пластики дефекта роговицы лоскутом аутоконъюнктивы

Fig. 3. Dynamics of the state of the anterior segment of the eye according to color photographs. А — central erosion of the cornea, covered with mucous threads, with the formation of an ulcer at the 9th week of treatment. Б — central corneal ulcer at 12 weeks of treatment. В — state of the cornea 2 years after corneal defect repair with an autoconjunctival flap

ССГ, не выявленного на предоперационном обследовании, хирургическую травму, преждевременную выписку пациента из стационара, отсутствие гормональных противовоспалительных препаратов в схеме послеоперационного ведения пациента, а также выбор перманентного способа хирургического покрытия дефекта роговицы. Предрасполагающими факторами явились бронхиальная астма и не диагностированный до операции ССГ тяжелой степени. Недостаточное внимание к проблеме дефицита слезы и неполное предоперационное обследование несут риск развития послеоперационных осложнений [10, 21], что ярко демонстрирует наше наблюдение. При выявлении ССГ тяжелой степени у представленной пациентки до операции было бы целесообразно отложить вмешательство и предпринять усилия, направленные на улучшение показателей слезопродукции в рамках комплексного лечения (циклоsporин А, лубриканты, гигиена век), а также на установление этиологических факторов (консультация ревматолога).

Известно, что ФЭК может приводить к декомпенсации ССГ у ранее компенсированных пациентов [22], повыше-

нию содержания воспалительных цитокинов в слезе [23]. По данным Р. Donthineni и соавт. [11], значимым фактором риска длительной реабилитации после хирургии катаракты у пациентов с ССГ является наличие кератопатии по данным предоперационного обследования. При выявлении ССГ у пациентов, готовящихся к хирургии переднего отрезка глаза, актуальной задачей является установление ассоциированных системных заболеваний. На представленном примере мы видим, что рутинное предоперационное обследование, включающее консультацию терапевта и общепринятый перечень анализов, не позволяет заподозрить ревматическое заболевание, в том числе синдром Шегрена.

Синдром Шегрена — аутоиммунное заболевание, характеризующееся хронической лимфоцитарной инфильтрацией слезной железы, слюнной железы и других экзокринных желез, что приводит к их дисфункции и проявляется симптомами сухости слизистой глаза, полости рта и экстрагангулярным синдромом [24]. Синдром Шегрена подразделяется на первичный, который не связан с другими аутоиммунными заболеваниями, и вторичный, который связан с такими нозологиями, как ревматоидный артрит, системная склеродермия, системная красная волчанка, аутоиммунный цирроз печени и смешанные заболевания соединительной ткани [24]. У пациентов с синдромом Шегрена развивается комплекс морфофункциональных изменений органов слезопродукции, включающий лимфоцитарную инфильтрацию ацинусов слезной железы и конъюнктивы В-клетками наряду с CD4+ и CD8+ Т-клетками, приводящую к повышенной выработке антител и повреждению тканевой микроокружения [25]. Факторы внешней среды, включая вирусную инфекцию и хирургическую травму, могут активировать продукцию провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-17 и IFN- γ , у пациентов с синдромом Шегрена [26]. При этом известно, что IL-1 β и IFN- γ играют основную роль в развитии сквамозной метаплазии эпителия конъюнктивы и роговицы в ответ на хроническое воспаление [27]. Ранними признаками сквамозной метаплазии являются потеря эпителиального гликокаликса, бокаловидных клеток и кератинизация эпителия конъюнктивы и роговицы [27]. Описанный каскад клеточных реакций, спровоцированный хирургической травмой, мог послужить фактором развития расплавления роговицы в представленном наблюдении.

Расплавление роговицы ранее рассматривалось исключительно как проявление аутоиммунной агрессии у пациентов с ревматическими заболеваниями [12]. В настоящее время известно, что асептический кератолизис может развиваться у практически здоровых пациентов без достоверных признаков системных коллагенозов и ССГ. Помимо хирургической травмы в качестве триггера, инициирующего процесс расплавления роговицы, может выступать местное применение НПВС [9]. Известно, что фармакологическое сопровождение экстракции катаракты связано с риском развития нежелательных явлений [4]. По данным опроса 209 практикующих катарактальных хирургов, проведенного Т. Rossi и соавт. [28], 88 % специалистов назначают после операции инстилляции НПВС. Профилактический эффект НПВС в отношении развития кистозного макулярного отека после ФЭК показан в ряде публикаций [29]. В то же время анализ проведенных рандомизированных клинических исследований не позволяет сделать однозначный вывод о преимуществах выбора стероидных или нестероидных препаратов в профилактике послеоперационного воспаления в хирургии катаракты, а также о наличии у них синергизма [30].

Описано несколько возможных механизмов развития кератолизиса, ассоциированного с действием НПВС [31].

Селективное блокирование циклооксигеназного пути снижает синтез простагландинов, увеличивая образование из арахидоновой кислоты лейкотриенов, которые являются хемоаттрактантами и стимуляторами дегрануляции нейтрофилов. Гранулы нейтрофилов и макрофагов содержат матриксные металлопротеиназы (ММП), в частности ММП-8 и ММП-9, приводящие к дезинтеграции эпителия роговицы и деградации внеклеточного матрикса стромы [32]. В этой связи патогенетически обосновано применение ингибирующих экспрессию ММП препаратов, таких как циклоспорин А, глюкокортикостероиды, антибиотики тетрациклинового ряда, аскорбиновая кислота и ацетилцистеин [33]. Кроме того, все используемые на сегодня офтальмологические препараты из группы НПВС снижают чувствительность роговицы, что запускает механизм нейротрофической эпителиопатии, препятствующей регенерации эпителия [34]. На стадии язвенного дефекта НПВС ингибируют пролиферацию кератоцитов [35].

В клиническом течении расплавления роговицы можно выделить ряд последовательных стадий, включающих эрозию, персистирующий эпителиальный дефект, язву и перфорацию роговицы. Базовым методом лечения персистирующего эпителиального дефекта роговицы является использование бандажных МКЛ, которое не принесло существенных результатов в описанном случае. Обращает на себя внимание торпидное течение персистирующего эпителиального дефекта у пациентки, затянувшееся во времени до 2 мес, что могло быть ассоциировано с неоправданно длительным применением НПВС. К сожалению, поздняя отмена и последующее возобновление инстилляций индометацина, а также отказ пациентки от выполнения блефаропластики не позволили предотвратить развитие язвы роговицы [36]. Отсутствие местной гормональной противовоспалительной поддержки в виде инстилляций кортикостероидов, связанное с опасением замедленной эпителизации дефекта роговицы, по всей видимости, сыграло негативную роль в эскалации деструктивного процесса. Агрессивное течение язвы роговицы потребовало выполнения традиционного хирургического вмешательства — аутоконъюнктивальной пластики, позволившей предупредить перфорацию роговицы.

Расплавление роговицы после ФЭК характеризует высокий риск перфорации роговицы даже при своевременном интенсивном лечении (табл. 2). Из 29 проанализированных нами случаев лишь в 14 удалось избежать перфорации: 11 глаз были реабилитированы с помощью интенсивного консервативного лечения, включавшего длительное (до нескольких месяцев) местное и системное применение глюкокортикостероидов, увлажняющих препаратов и бандажных МКЛ [1, 17–19, 31, 37–39], в 3 случаях потребовалось превентивное лечебное покрытие стромального дефекта амниотической мембраной или аутоконъюнктивой [18, 31, настоящее исследование] (табл. 2). При этом функциональный результат после использования амниотической мембраны превосходит результаты аутоконъюнктивальной пластики, однако мембрана амниона не всегда доступна в условиях рутинной клинической практики. Послойная и сквозная кератопластика, выполняемая по поводу перфорации роговицы, отличалась высоким риском осложнений, в частности описаны 2 случая рецидива расплавления роговицы после выполнения сквозной кератопластики [7, 14].

Дифференциальная диагностика расплавления роговицы проводится с такими заболеваниями, как язва Мурена, которую рассматривают как вид периферического язвенного кератита [41–44], нейротрофический кератит [45, 46], бактериальная язва роговицы [47, 48], вирусный кератит [49], и преимущественно основана на специфике их клинических

проявлений (табл. 3). Наиболее схожими с расплавлением роговицы признаками характеризуется нейротрофический кератит, отличить который помогают отсутствие или выраженное снижение чувствительности роговицы и анамнестические сведения, указывающие на причину нарушений иннервации роговицы [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует актуальность изучения особенностей прогнозирования, диагностики и лечения воспалительных осложнений ФЭК. Расплавление роговицы, потенциально ведущее к ее перфорации, может развиваться после успешно проведенной операции не только у пациентов с тяжелыми формами ССГ и системными коллагенозами, но и у практически здоровых пациентов. Низкая встречаемость и неотложный характер данного заболевания затрудняют своевременное принятие врачом клинических решений. Торпидное течение, резистентность к традиционным способам терапии и высокий риск перфорации роговицы требуют от специалиста скорейшего выбора адекватных методов терапевтического и хирургического лечения. Тщательное предоперационное обследование, включающее раннюю диагностику нарушений слезопродукции и причин их развития, наряду с персонализированным подбором послеоперационной фармакотерапии, является залогом успешной профилактики подобных воспалительных осложнений хирургии переднего отдела глаза. На основании анализа литературы и собственного опыта можно сформулировать следующие практические рекомендации.

1. Успешность профилактики и ранней диагностики воспалительных осложнений ФЭК зависит от тщательности предоперационного обследования и поддержания преемственности лечения на этапах предоперационной подготовки, хирургического лечения и послеоперационного ведения пациента.

2. Пациенты с выраженным дефицитом слезы и ревматическими заболеваниями относятся к группе риска развития роговичных осложнений и требуют тщательного мониторинга состояния в послеоперационном периоде.

3. При раннем выявлении признаков расплавления роговицы показана отмена НПВС, уточнение показателей слезопродукции и диагностический поиск в отношении системных коллагенозов, местная и системная кортикостероидная противовоспалительная терапия, интенсивное увлажнение роговицы и объективное динамическое наблюдение с применением ОКТ роговицы.

4. При неконтролируемом прогрессировании расплавления роговицы целесообразно превентивное выполнение лечебного покрытия дефекта роговицы амниотической мембраной или аутоконъюнктивой ввиду высокого риска перфорации роговицы.

Литература/References

1. Liu YC, Wilkins M, Kim T, Malyugin B, Mehta JS. Cataracts. *Lancet*. 2017; (5): 600–12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30544-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30544-5)
2. Hecht I, Taipale C, Tuuminen R. Clinical outcomes for measuring inflammatory response after cataract surgery. *Acta Ophthalmol*. 2021; 99 (5): e771–e772. doi: 10.1111/aos.14610
3. Kato K, Miyake K, Hirano K, Kondo M. Management of postoperative inflammation and dry eye after cataract surgery. *Cornea*. 2019; 38 Suppl 1: S25–S33. doi: 10.1097/ICO.00000000000002125
4. Kaur M, Bhai N, Titiyal JS. Risk factors for complications during phacoemulsification cataract surgery. *Expert Review of Ophthalmology* 2020; 15 (5): 303–12. doi: 10.1080/17469899.2020.1806715
5. Hossain P. The corneal melting points. *Eye (Lond)*. 2012; 26 (8): 1029–30. doi: 10.1038/eye.2012.136

Таблица 2. Анализ факторов риска и методов лечения расплавления роговицы после факоэмульсификация катаракты, по данным литературы
Table 2. Analysis of risk factors and treatment methods for corneal melting after phacoemulsification of cataracts according to the literature

Источник Reference	Количество глаз Number of eyes	Ассоциированная офтальмологическая и системная патология Associated ophthalmic and systemic pathology	Послеоперационная местная фармакотерапия Postoperative local pharmacotherapy	Клиническая картина Clinical picture	Метод лечения Method of treatment
1	2	3	4	5	6
J. Lin и соавт. [39]	4	—	Диклофенак (4/4), антибиотик, стероидный гормон Diclofenac (4/4), antibiotic, steroid hormone	Расплавление стромы (4/4), перфорация роговицы (3/4) Stroma melting (4/4), corneal perforation (3/4)	Кератопротекторы и антибиотики (4/4), клей и/или тектоническая кератопластика (3/4) Keratoprotectors and antibiotics (4/4), glue and/or tectonic keratoplasty (3/4)
E. Wolf и соавт. [6]	1	Болезнь «трансплантат против хозяина» после пересадки костного мозга Graft-versus-host disease after bone marrow transplant	Непафенак, моксифлоксацин, преднизолон Nepafenac, moxifloxacin, prednisolone	Расплавление стромы и перфорация роговицы Stroma melting, corneal perforation	Тектоническая кератопластика Tectonic keratoplasty
M. Parathanassiou и соавт. [15]	1	Решетчатая дистрофия роговицы 2-го типа Lattice corneal dystrophy type 2	Офлоксацин, дексаметазон, гипромеллоза Ofloxacin, dexamethasone, hypromellose	Расплавление стромы и перфорация роговицы Stroma melting, corneal perforation	Сквозная кератопластика Penetrating keratoplasty
A. Praidou и соавт. [17]	1	Неуточненное ревматическое заболевание Unspecified rheumatic disease	Дексаметазон, офлоксацин Dexamethasone, ofloxacin	Расплавление стромы роговицы Stroma melting	Лубриканты, дексаметазон местно и системно, преднизолон системно Lubricants, dexamethasone locally and systemically, prednisolone systemically
D. Lockington и соавт. [18]	3	Синдром Шегрена (2/3), ревматоидный артрит (1/3), остеоартрит (1/3) Sjögren's syndrome (2/3), rheumatoid arthritis (1/3), osteoarthritis (1/3)	Кеторолак, дексаметазон, неомицин и полимиксин В (макситрол) Ketorolac, dexamethasone, neomycin, and polymyxin B (maxitrol)	Расплавление стромы (3/3) и перфорация роговицы (1/3) Stroma melting (3/3), corneal perforation (1/3)	Преднизолон системно, местно хлорамфеникол, лубриканты (3/3), покрытие амниотической мембраной (1/3), сквозная кератопластика (1/3) Systemic prednisolone, topical chloramphenicol, lubricants (3/3), amniotic membrane coating (1/3), penetrating keratoplasty (1/3)
G. García de Oteyza и соавт. [14]	1	Синдром Шегрена, ревматоидный артрит Sjögren's syndrome, rheumatoid arthritis	Дексаметазон, тобрамицин Dexamethasone, tobramycin	Расплавление стромы и перфорация роговицы Stroma melting, corneal perforation	Тектоническая кератопластика, временная тарзорафия, рещидия расплавления роговицы, рекератопластика Tectonic keratoplasty, temporary tarsorrhaphy, recurrence of corneal fusion, keratoplasty
P. Murtagh и соавт. [40]	1	Синдром Шегрена Sjögren's syndrome	Бромфенак, дексаметазон, неомицин и полимиксин В (макситрол) Bromfenac, dexamethasone, neomycin and polymyxin B (maxitrol)	Персистирующая эрозия и перфорация роговицы Persistent erosion and perforation of the cornea	Тектоническая кератопластика Tectonic keratoplasty
D. Ting, S. Ghosh [21]	1	Синдром сухого глаза, повышенный ревматоидный фактор Dry eye syndrome, elevated rheumatoid factor	Кеторолак, преднизолон, хлорамфеникол Ketorolac, prednisolone, chloramphenicol	Расплавление стромы и перфорация роговицы Stroma melting, corneal perforation	Цианакрилатный клей Cyanoacrylate adhesive

1	2	3	4	5	6
K. Nagata и соавт. [38]	3	Болезнь «трансплантат против хозяина» после пересадки костного мозга (1/3), дерматомиозит (1/3), синдром сухого глаза (2/3) Graft-versus-host disease after bone marrow transplant (1/3), dermatomyositis (1/3), dry eye syndrome (2/3)	Диклофенак (1/3), бромфенак (1/3), непафенак (1/3), антибиотик и стероидный гормон Diclofenac (1/3), bromfenac (1/3), nepafenac (1/3), antibiotic and steroid hormone	Расплавление стромы (3/3), перфорация роговицы (1/3) Stroma melting (3/3), corneal perforation (1/3)	Сквозная кератопластика с последующим отторжением трансплантата (1/3), лубриканты и МКЛ (2/3) Penetrating keratoplasty followed by graft rejection (1/3), lubricants and SCL (2/3)
P. Tu, Y. Hou [31]	2	Синдром Шегрена Sjogren's syndrome	Диклофенак, бетаметазон, тобрамицин Diclofenac, betamethasone, tobramycin	Расплавление стромы роговицы Corneal stroma melting	Лубриканты, фторметолон, левовлоксацин, аутоосыворотка местно, преднизолон и доксицилин системно (2/2), покрытие амниотической мембраной (1/2) Lubricants, fluorometholone, levofloxacin, topical autoserum, systemic prednisolone and doxycycline (2/2), amniotic membrane coating (1/2)
J. Jesus и соавт. [37]	1	—	Кеторолак, дексаметазон, гентамицин Ketorolac, dexamethasone, gentamicin	Расплавление стромы и перфорация роговицы Stroma melting, corneal perforation	Мягкая контактная линза, антибиотики, лубриканты SCL, antibiotics lubricants
E. Sabourne и соавт. [19]	5	Болезнь Рейно, остеоартрит, синдром сухого глаза Raynaud's disease, osteoarthritis, dry eye syndrome	Кеторолак, дексаметазон, неомицин и полимиксин В (макситрол) Ketorolac, dexamethasone, neomycin, and polymyxin B (maxitrol)	Расплавление стромы (5/5), перфорация роговицы и эндофтальмит (1/5) Melting stroma (5/5), corneal perforation and endophthalmitis (1/5)	Бесконсервантный дексаметазон, противомикробные препараты, лубриканты (5/5); тектоническая кератопластика (1/5) Preservative-free dexamethasone, antimicrobials, lubricants (5/5); tectonic keratoplasty (1/5)
Z. Ashena и соавт. [7]	1	Синдром сухого глаза, сахарный диабет Dry eye syndrome, diabetes mellitus	Кеторолак, тобрамицин, дексаметазон Ketorolac, tobramycin, dexamethasone	Расплавление стромы и перфорация роговицы Stroma melting, corneal perforation	Сквозная кератопластика, рецидив расплавления роговицы, постоянная тарзорафия Penetrating keratoplasty, recurrence of corneal melting, permanent tarsorrhaphy
A. Rodriguez-Garcia и соавт. [13]	1	Ревматоидный артрит Rheumatoid arthritis	Неизвестно Unknown	Расплавление стромы и перфорация роговицы Stroma melting, corneal perforation	Тектоническая кератопластика Tectonic keratoplasty
P. Dervenis и соавт. [16]	1	Лучевая терапия базалиомы кожи века Radiation therapy for eyelid skin basaloma	Бромфенак, хлорамфеникол, дексаметазон Bromfenac, chloramphenicol, dexamethasone	Расплавление стромы и перфорация роговицы Stroma melting, corneal perforation	Аутоконъюнктивальная пластика Autosconjunctival plasty
C. Светозарский и соавт. (представленный случай) S. Svetozarskiy, et al. (presented case)	1	Синдром Шегрена, бронхиальная астма Sjogren's syndrome, bronchial asthma	Индометацин, моксифлоксацин Indomethacin, moxifloxacin	Расплавление стромы роговицы Stroma melting	Аутоконъюнктивальная пластика Autosconjunctival plasty

Таблица 3. Дифференциальная диагностика расплавления роговицы
Table 3. Differential diagnosis of corneal melting

Заболевание Disease	Манифестация Manifestation	Стадия прогрессии Progression stage	Риск перфорации Risk of perforation	Этиологические факторы Etiological factors
Периферический язвенный кератит и язва Мурена Peripheral ulcerative keratitis and Moray ulcer	Серо-белый полулунный инфильтрат на периферии роговицы Gray-white crescentic infiltrate on the periphery of the cornea	Расплавление стромы в виде хронической периферической язвы Melting stroma in the form of a chronic peripheral ulcer	Высокий High	Предположительно аутоиммунная Presumably autoimmune
Бактериальная язва роговицы Bacterial corneal ulcer	Серо-желтый роговичный инфильтрат, слизисто-гнойное отделяемое Gray-yellow corneal infiltrate, mucopurulent discharge	Язвенный дефект, признаки переднего увеита Ulcer defect, signs of anterior uveitis	Высокий High	Грамположительная и грамотрицательная флора Gram-positive and Gram-negative flora
Вирусный кератит Viral keratitis	Эпителиальные инфильтраты с дефектом эпителия или без него, может сочетаться с системными проявлениями вирусной инфекции Epithelial infiltrates with or without epithelial defect, may be associated with systemic manifestations of a viral infection	Глубокий стромальный кератит Deep stromal keratitis	Низкий Low	Аденовирусы, герпес-вирусы, вирусы Коксаки и пр. Adenoviruses, herpesviruses, coxsackieviruses, etc.
Нейротрофический кератит Neurotrophic keratitis	Эпителиопатия и эрозия роговицы, снижение или отсутствие чувствительности роговицы, часто — асимметричное нарушение слезопродукции Epitheliopathy and corneal erosion, reduced or absent corneal sensitivity, often asymmetric tear production disorder	Прогрессирующая язва роговицы Progressive corneal ulcer	Высокий High	Острые нарушения мозгового кровообращения, внутричерепные объемные образования, нейрохирургические вмешательства, аутоиммунные заболевания, герпетический кератит, дистрофии роговицы, кераторефракционные операции и др. Acute disorders of cerebral circulation, intracranial mass formations, neurosurgical interventions, autoimmune diseases, herpetic keratitis, corneal dystrophy, keratorefractive surgery, etc.
Расплавление роговицы Corneal stroma melting	Центральная или парацентральная эрозия, отсутствие отделяемого, негативные результаты посева биоматериала Central or paracentral erosion, absence of discharge, negative results of biomaterial seeding	Асептическое расплавление стромы в виде быстро прогрессирующей или хронической центральной язвы в отсутствие роговичных инфильтратов Aseptic melting of the stroma in the form of a rapidly progressive or chronic central ulcer in the absence of corneal infiltrates	Очень высокий Very high	Аутоиммунные заболевания, синдром сухого глаза, применение НПВС, хирургическая травма Autoimmune diseases, dry eye syndrome, use of NSAIDs, surgical trauma

- Wolf EJ, Kleiman LZ, Schrier A. Nepafenac-associated corneal melt. *J Cataract Refract Surg.* 2007; 33 (11): 1974–5. doi: 10.1016/j.jcrs.2007.06.043
- Ashena Z, Nanavaty MA, Bardan AS, Thaker R, Bascaran L. Prophylactic use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs after cataract surgery and corneal melt. *J. Curr. Ophthalmol.* 2022; 33 (4): 485–91. doi: 10.4103/joco.joco_107_21
- Flach AJ. Corneal melts associated with topically applied nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 2001; 99: 205–10; discussion 210–2. PMID: 11797308
- Rigas B, Huang W, Honkanen R. NSAID-induced corneal melt: Clinical importance, pathogenesis, and risk mitigation. *Surv Ophthalmol.* 2020; 65 (1): 1–11. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.07.001
- Harada K, Mohamed YH, Uematsu M, et al. Three cases of acute sterile corneal melt after cataract surgery. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2018; 13: 62–5. doi: 10.1016/j.ajoc.2018.12.004
- Donthineni PR, Das AV, Shanbhag SS, Basu S. Cataract surgery in dry eye disease: Visual outcomes and complications. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7: 575834. doi: 10.3389/fmed.2020.575834
- Perez VL, Azar DT, Foster CS. Sterile corneal melting and necrotizing scleritis after cataract surgery in patients with rheumatoid arthritis and collagen vascular disease. *Semin Ophthalmol.* 2002; 17 (3–4): 124–30. doi: 10.1076/soph.17.3.124.14786
- Rodriguez-Garcia A, Bustamante-Arias A, Hernandez-Camarena JC, et al. Acute postoperative paracentral corneal melting and perforation after uncomplicated cataract surgery in a patient with inadvertent rheumatoid arthritis. *Arq Bras Oftalmol.* 2021; 84 (4): 410–2. doi: 10.5935/0004-2749.202100108
- García de Oteyza G, Gómez A, de la Paz M. Corneal melting after cataract surgery in a patient with autoimmune disease. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2017; 92 (11): 535–8. doi: 10.1016/j.ofal.2017.06.010
- Papathanassiou M, Liarakos VS, Vaikousis E, et al. Corneal melt in lattice corneal dystrophy type II after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2009; 35 (1): 185–9. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.07.039
- Derveniz P, Vasilakis P, Stathi T, et al. Acute corneal melting one week after an uncomplicated cataract surgery in a patient who previously underwent eyelid radiation and with undiagnosed rheumatoid arthritis: a case report. *Arq Bras Oftalmol.* 2021; 84 (1): 87–90. doi: 10.5935/0004-2749.20210025
- Praidou A, Brazitikos P, Dastiridou A, Androudi S. Severe unilateral corneal melting after uneventful phacoemulsification cataract surgery. *Clin Exp Optom.* 2013; 96 (1): 109–11. doi: 10.1111/j.1444-0938.2012.00750.x
- Lockington D, Sharma R, Mantry S, Ramaesh K. Maxitrol-induced corneal melts after routine cataract surgery in rheumatology patients. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015; 43 (2): 188–9. doi: 10.1111/ceo.12382
- Cabourne E, Lau N, Flanagan D, et al. Severe corneal melting after cataract surgery in patients prescribed topical postoperative NSAIDs and dexamethasone/neomycin combination therapy. *J Cataract Refract Surg.* 2020; 46 (1): 138–42. doi: 10.1016/j.jcrs.2019.08.033
- Mohamed-Noriega K, Butrón-Valdez K, Vazquez-Galvan J, et al. Corneal melting after collagen cross-linking for keratoconus in a thin cornea of a diabetic patient treated with topical nepafenac: a case report with a literature review. *Case Rep Ophthalmol.* 2016; 7(1): 119–24. doi: 10.1159/000444437
- Ting DSJ, Ghosh S. Acute corneal perforation 1 week following uncomplicated cataract surgery: the implication of undiagnosed dry eye disease and topical NSAIDs. *Ther Adv Ophthalmol.* 2019; 11: 2515841419869508. doi: 10.1177/2515841419869508
- Siew L, Tong L. The effect of past cataract surgery within the medium to long-term period on patients with dry eye disease. *J Clin Med.* 2022; 11 (4): 972. doi: 10.3390/jcm11040972

23. Li H, Fang H. Effect of microincisional cataract surgery on inflammatory indicators in tears and corneal endothelial cells in cataract patients. *Am J Transl Res*. 2021; 13 (7): 7705–14. PMID: 34377247
24. Sumida T, Azuma N, Moriyama M, et al. Clinical practice guideline for Sjögren's syndrome 2017. *Mod. Rheumatol*. 2018; 28: 383–408. doi: 10.1080/14397595.2018.1438093
25. Ogawa Y, Shimizu E, Tsubota K. Interferons and dry eye in Sjögren's syndrome. *Int J Mol Sci*. 2018; 19 (11): 3548. doi: 10.3390/ijms19113548
26. Yoshimoto K, Tanaka M, Kojima M, et al. Regulatory mechanisms for the production of BAFF and IL-6 are impaired in monocytes of patients of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R170. doi: 10.1186/ar3493
27. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017; 15: 438–510. doi: 10.1016/j.jtos.2017.05.011
28. Rossi T, Romano MR, Iannetta D, et al. Cataract surgery practice patterns worldwide: a survey. *BMJ Open Ophthalmol*. 2021; 6 (1): e000464. doi: 10.1136/bmjophth-2020-000464
29. Lim BX, Lim CH, Lim DK, et al. Prophylactic non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of macular oedema after cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11 (11): CD006683. doi: 10.1002/14651858.CD006683.pub3
30. Juthani VV, Clearfield E, Chuck RS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs versus corticosteroids for controlling inflammation after uncomplicated cataract surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 7 (7): CD010516. doi: 10.1002/14651858.CD010516.pub2
31. Tu PN, Hou YC. Bilateral corneal melting associated with topical diclofenac 0.1 % after cataract surgery in a patient with Sjögren's syndrome. *Taiwan J Ophthalmol*. 2019 Sep 12; 9 (3): 202–5. doi: 10.4103/tjo.tjo_3_19
32. Iwamoto S, Koga T, Ohba M, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug delays corneal wound healing by reducing production of 12-hydroxyheptadecatrienoic acid, a ligand for leukotriene B4 receptor 2. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 13267. doi: 10.1038/s41598-017-13122-8
33. Jamerson EC, Elhusseiny AM, ElSheikh RH, Eleiwa TK, El Sayed YM. Role of matrix metalloproteinase 9 in ocular surface disorders. *Eye Contact Lens*. 2020; 46 Suppl 2: S57–S63. doi: 10.1097/ICL.0000000000000668
34. Singer DD, Kennedy J, Wittmann JR. Topical NSAIDs effect on corneal sensitivity. *Cornea*. 2015; 34 (5): 541–3. doi: 10.1097/ICO.0000000000000309
35. Hashizume N, Saika S, Okada Y, et al. Effects of anti-inflammatory drugs on migration of the rabbit corneal epithelium. *J Cataract Refract Surg*. 2001 Sep; 27 (9): 1499–502. doi: 10.1016/s0886-3350(01)00866-5
36. Mimouni M, Liu ES, Din N, et al. Tape splint tarsorrhaphy for persistent corneal epithelial defects. *Am J Ophthalmol*. 2021; 237: 235–40. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2021.12.006>
37. Jesus J, Almeida IM, Soares R, Galdames R, Chibante-Pedro J. Corneal perforation associated with the use of ketorolac tromethamine after cataract surgery. *Journal of EuCornea*. 2020; (6): 1–3. doi: 10.1016/j.jec.2019.12.002
38. Harada K, Mohamed YH, Uematsu M, et al. Three cases of acute sterile corneal melt after cataract surgery. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2018; 13: 62–5. doi: 10.1016/j.ajoc.2018.12.004
39. Lin JC, Rapuano CJ, Laibson PR, Eagle RC Jr, Cohen EJ. Corneal melting associated with use of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs after ocular surgery. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118 (8): 1129–32.
40. Murtagh P, Comer R, Fahy G. Corneal perforation in undiagnosed Sjögren's syndrome following topical NSAID and steroid drops post routine cataract extraction. *BMJ Case Rep*. 2018; 2018: bcr2018225428. doi: 10.1136/bcr-2018-225428
41. Каспарова Е.А., Краснотулкая Е.И., Круглова Е.М. Язва Мурена. *Вестник офтальмологии*. 2020; 136 (5): 241–7. [Kasparova E.A., Krasnolutskaya E.I., Kruglova E.M. Moore's ulcer. *Vestnik oftal'mologii*. 2020; 136 (5): 241–7 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2020136052241
42. Cao Y, Zhang W, Wu J, Zhang H, Zhou H. peripheral ulcerative keratitis associated with autoimmune disease: Pathogenesis and treatment. *J Ophthalmol*. 2017; 2017: 7298026. doi: 10.1155/2017/7298026
43. Fu L, Jones S. Peripheral ulcerative keratitis. 2021 Oct 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. PMID: 34662070.
44. Gupta Y, Kishore A, Kumari P, et al. Peripheral ulcerative keratitis. *Surv Ophthalmol*. 2021 Nov-Dec; 66 (6): 977–998. doi: 10.1016/j.survophthal.2021.02.013
45. Яни Е.В., Орлова Е.Н., Голикова В.А. Противовоспалительная терапия нейротрофических заболеваний роговицы. *Российский офтальмологический журнал*. 2019; 12 (4): 77–82. [Yani E.V., Orlova E.N., Golikova V.A. Antiinflammatory therapy of neurotrophic corneal diseases. *Russian ophthalmological journal*. 2019; 12 (4): 77–82 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-4-77-82
46. Яни Е.В., Селиверстова К.Е. Консервативное лечение нейротрофических кератитов. *Медицинский совет*. 2017; 5: 162–6. [Yani E.V., Seliverstova K.E. Conservative treatment of neurotrophic keratitis. *Meditsinskiy sovet*. 2017; 5: 162–6 (In Russ.)]. doi: 10.21518/2079-701X-2017-5-162-166
47. Яни Е.В., Голикова В.А. Комплексный подход к терапии бактериальных язв роговицы. *Офтальмология*. 2020; 17 (4): 796–803. [Yani E.V., Golikova V.A. Complex approach to the bacterial corneal ulcers treatment. *Ophthalmology in Russia*. 2020; 17 (4): 796–803 (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2020-4-796-803
48. Яни Е.В., Голикова В.А. Особенности противовоспалительной терапии бактериальных язв роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2020; 136 (6): 207–12. [Yani E.V., Golikova V.A. Features of anti-inflammatory therapy of bacterial corneal ulcers. *Vestnik oftal'mologii*. 2020; 136 (6): 207–12 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2020136062207
49. Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Семенова Т.Б. Клиника, диагностика и терапия герпетического кератита на современном этапе: три грани одной проблемы. *Российский офтальмологический журнал*. 2017; 10 (1): 90–7. [Chernakova G.M., Maychuk D.Yu., Semenova T.B. Clinical manifestations, diagnostics and therapy of herpetic keratitis today: three facets of one problem. *Russian ophthalmological journal*. 2017; 10 (1): 90–7 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-1-90-97

Вклад авторов в работу: С.Н. Светозарский — концепция и дизайн работы, сбор и анализ данных, написание текста, подготовка иллюстраций, утверждение версии для публикации; А.Н. Андреев, А.В. Швайкин, И.Г. Сметанкин — ведение пациента, редактирование статьи. **Authors' contribution:** S.N. Svetozarskiy — conception and design of the work, patient management, data collection and analysis, writing, editing, approval of the article; A.N. Andreev, A.V. Shvaikin, I.G. Smetankin — patient management, editing, approval of the version to be published.

Поступила: 08.06.2022. Переработана: 08.07.2022. Принята к печати: 09.07.2022
Originally received: 08.06.2022. Final revision: 08.07.2022. Accepted: 09.07.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства, Нижневолжская наб., д. 2, Нижний Новгород, 603001, Россия

² ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Нижний Новгород, 603005, Россия

Сергей Николаевич Светозарский — канд. мед. наук, врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры глазных болезней², ORCID 0000-0002-7472-4883

Андрей Николаевич Андреев — заведующий офтальмологическим отделением¹

Александр Владимирович Швайкин — врач-офтальмолог¹

Игорь Глебович Сметанкин — д-р мед. наук, доцент, врач-офтальмолог¹, заведующий кафедрой глазных болезней²

Для контактов: Сергей Николаевич Светозарский,
svetozarskiy@rambler.ru

¹ Volga District Medical Center, Federal Medical and Biological Agency, 2, Nizhnevolzhskaya Emb., Nizhny Novgorod, 603001, Russia

² Volga District Medical University, 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia

Sergey N. Svetozarskiy — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist¹, assistant of chair of eye diseases², ORCID 0000-0002-7472-4883

Andrey N. Andreev — head of ophthalmology department¹

Alexander V. Shvaikin — ophthalmologist¹

Igor G. Smetankin — Dr. of Med. Sci., assistant professor¹, head of chair of eye diseases²

For contacts: Sergey N. Svetozarskiy,
svetozarskiy@rambler.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-136-140>



Случай докоррекции вторичной аметропии с подъемом ламеллярного лоскута в отдаленные сроки после ЛАСИК

Н.В. Ходжабекян, А.Т. Ханджян, А.В. Иванова , А.С. Слярова, И.В. Манукян

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

Цель работы — представить клинический случай докоррекции вторичной аметропии с подъемом лоскута в отдаленные сроки после ранее проведенной операции ЛАСИК. **Материал и методы.** Пациентке с регрессом рефракционного эффекта после операции ЛАСИК, перенесенной 18 лет назад, проведен подъем роговичного лоскута с кератоабляцией. В раннем послеоперационном периоде отмечалось осложнение — врастание эпителия в подлоскутное пространство. Был произведен повторный подъем лоскута и удаление эпителиальных пленок. **Результаты.** Достигнут ожидаемый рефракционный эффект с запланированной бинокулярной гипокоррекцией. **Заключение.** Повторный подъем лоскута через 3 года и более после первой хирургии ЛАСИК и ФемтоЛАСИК увеличивает риск возникновения осложнения — врастания эпителия в подлоскутное пространство. В таких случаях во избежание осложнений предпочтительнее проводить повторную операцию методом фоторефракционной кератэктомии. Скарификация и элиминация врастшего эпителия должны проводиться в ранние сроки после вмешательства.

Ключевые слова: ЛАСИК; лоскут; врастание эпителия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Ходжабекян Н.В., Ханджян А.Т., Иванова А.В., Слярова А.С., Манукян И.В. Случай докоррекции вторичной аметропии с подъемом ламеллярного лоскута в отдаленные сроки после ЛАСИК. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 136-40. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-136-140>

Secondary ametropia retreatment with flap lifting performed long after LASIK surgery: a clinical case

Narine V. Khodzhabeekyan, Anush T. Khandzhyan, Anastasiya V. Ivanova , Anna S. Sklyarova, Inessa V. Manukyan

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

Purpose: to present a clinical case of secondary ametropia retreatment with flap lifting, which was performed long after a LASIK surgery. **Material and methods.** A female patient who experienced a regression of the refraction effect after a LASIK surgery, received a flap lifting with keratoablation 18 years after the primary LASIK surgery. 8 days following this procedure, the patient developed a complication, namely an epithelial ingrowth. Another flap lifting procedure was performed and the epithelial ingrowth was removed. **Results.** The expected refractive effect was achieved with binocular hypocorrection as planned. **Conclusion.** A repeated flap lifting undertaken 3 years or more after the first LASIK or FemtoLASIK surgery increases the risk of a complication — an epithelial ingrowth into the space under the flap. To avoid the complication in such cases, the retreatment by PRK is preferable. Scarification and elimination of the in-grown epithelial should be performed early after the surgery.

Keywords: LASIK; flap; epithelial ingrowth

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Khodzhabekyan N.V., Khandzhyan A.T., Ivanova A.V., Sklyarova A.S., Manukyan I.V. Secondary ametropia retreatment with flap lifting performed long after LASIK surgery: a clinical case. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 136–40 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-136-140>

ЦЕЛЬ данного сообщения — представить клинический случай докоррекции вторичной аметропии с подъемом лоскута в отдаленные сроки (через 18 лет) после ранее проведенной операции ЛАСИК.

Количество операций лазерного кератомилеза *in situ* (ЛАСИК и ФемтоЛАСИК) продолжает увеличиваться. Со времени первого применения метода ЛАСИК для коррекции первичных аметропий прошло более 25 лет, ФемтоЛАСИК — более 15 лет [1]. Значительно расширился спектр показаний: оптическая реабилитация пациентов с индуцированной аметропией после кератопластики, катарактальной хирургии, с иррегулярной поверхностью роговицы, при рубцовых изменениях и пресбиопии [2–5]. Долгосрочная эффективность, предсказуемость и относительная безопасность этих операций подтверждены многими исследованиями [6–8].

Эксимер-лазерная коррекция зрения методами ЛАСИК и ФемтоЛАСИК предполагает формирование лоскута на поверхности роговицы и интерфейса между лоскутом и стромальной поверхностью, что может вызывать осложнения, такие как дислокация лоскута, инфекционные кератиты, диффузный ламеллярный кератит, врастание эпителия.

Врастание эпителия в подлоскутное пространство относительно редкое послеоперационное осложнение, которое может вызывать широкий спектр клинических проявлений: от бессимптомных изменений интерфейса до выраженного снижения зрения и расплавления лоскута, требующего кератопластики. Различают первичное врастание эпителия, которое возникает сразу после первой операции с формированием лоскута (частота варьирует от 0,2 до 3,9%) [9–12], и вторичное врастание эпителия, которое возникает при подъеме сформированного ранее лоскута либо при его дислокации вследствие механической травмы (частота варьирует от 10–20%) [13–15]. Описаны случаи врастания эпителия в подлоскутное пространство после травмы и после хирургических вмешательств при проникающих ранениях, после кератопластики, катарактальной хирургии и иссечения птеригиума [16–18].

Отмечают несколько факторов, увеличивающих риск возникновения эпителиального врастания: применение механического кератома при формировании лоскута, использование пинцета при повторном подъеме лоскута, повреждение края лоскута шпателем при его репозиции, особенности конфигурации края лоскута, повреждение эпителия роговицы, дислокация лоскута, повторный подъем [19–22].

Некоторые авторы отмечают, что при повторных подъемах лоскута, сформированного с помощью фемтосекундного лазера, риск эпителиального врастания меньше (всего 1,4%), чем при лоскутах, сформированных с помощью механического кератома (8,3%) [23–25].

Ретроспективное исследование 1000 операций ЛАСИК, проведенное Т. Mohamed и соавт. [10], показало, что риск врастания эпителия в подлоскутное пространство после ЛАСИК по поводу гиперметропии в 7 раз выше, чем после ЛАСИК по поводу миопии (23 и 3% соответственно), как

после первичного формирования лоскута (17 против 3%), так и после повторного подъема лоскута (43 против 7%). По мнению авторов, этот факт связан с тем, что при гиперметропии лазерная абляция происходит на поверхности средней периферии роговицы, а при миопии — в центральной оптической зоне. Изменение профиля роговицы в области средней периферии (близко от края лоскута) может потенциально снизить адгезию лоскута со стромой, увеличивая риски врастания эпителия [10].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В декабре 2020 г. в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца обратилась пациентка Б., 39 лет, с диагнозом: «анизометропия, OD — миопия высокой степени, OS — миопия средней степени, OU — состояние после эксимер-лазерной коррекции зрения методом ЛАСИК, регресс рефракционного эффекта». Пациентка предъявляла жалобы на низкую остроту зрения OU. Из анамнеза заболевания: OU — диагноз «миопия» с 15 лет, в 2002 г. проведена эксимер-лазерная коррекция зрения по методу ЛАСИК.

Офтальмологическое обследование включало визометрию, авторефрактометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, исследование на шеймпфлюг-анализаторе Galilei G6 (Ziemer, Швейцария), оптическую когерентную томографию (ОКТ) роговицы (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Германия).

При первичном офтальмологическом осмотре данные авторефрактометрии: OD сфр -4,0 цили -0,5 ах 120°, OS сфр -4,0 цили -0,5 ах 70°; данные кератометрии OD: $K_{r1} = 39,75$, $K_{r2} = 40,25$; OS: $K_{r1} = 42,00$, $K_{r2} = 42,50$. Vis OD = 0,1 с/к сфр -4,0 цили -0,5 ах 120° = 1,0, OS = 0,1 с/к сфр 3,75 цили -0,5 ах 70° = 0,9. Status oculorum: OU — лоскут адаптирован, роговица прозрачная, поверхность роговицы Sol. Fluoresceini не окрашивается. Данные шеймпфлюг-анализатора: OD — показатели кератометрии составили Flat Simk 39,51 D — 129°, Steep Simk 40,02 D — 39°, толщина роговицы — 547 мкм. По данным aberromетрии: Coma = 0,08, Trefoil = 0,20, SA = -0,09, Defocus = 2,53; OS: показатели кератометрии составили Flat Simk 42,00 D — 17°, Steep Simk 42,84 D — 107°, толщина роговицы — 583 мкм. По данным aberromетрии: Coma = 0,10, Trefoil = 0,22, SA = -0,10, Defocus = 1,59. По данным ОКТ роговицы: визуализируются четкие границы лоскута толщиной 130 мкм.

18 марта 2021 г. пациентке проведен подъем роговичного лоскута с кератоабляцией по следующему алгоритму: OD сфр -2,85 цили -0,5 ах 120°, OS сфр -2,75 цили -0,5 ах 70°. Гипоэффект рассчитан с учетом возраста пациентки.

В послеоперационном периоде назначали инстилляцию кортикостероидных, антибактериальных, репаративных и слезозаместительных препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интраоперационных осложнений не наблюдалось. На следующий день после операции некорригированная острота зрения (НКОЗ) OD = 0,6, OS = 0,6. Данные авто-

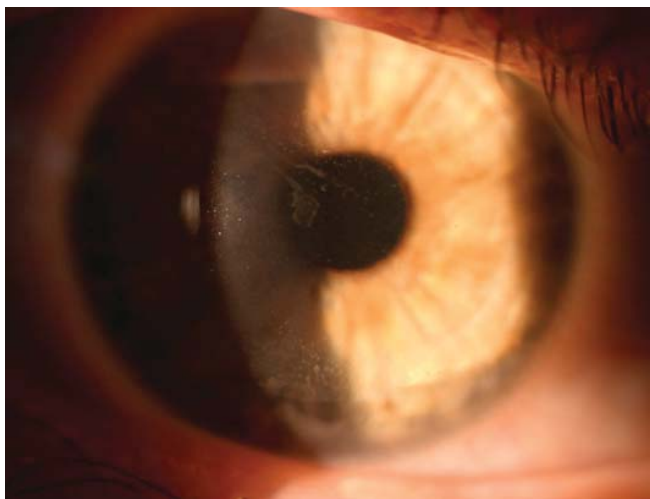


Рис. 1. Биомикроскопическая картина роговицы OD с врастанием эпителия в подлоскутное пространство
Fig. 1. Slit lamp photography: epithelial ingrowth at the flap-stromal interface OD

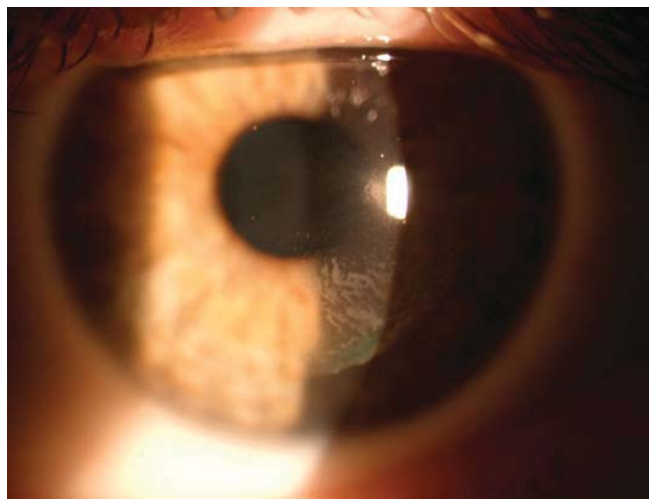


Рис. 2. Биомикроскопическая картина роговицы OS с врастанием эпителия в подлоскутное пространство
Fig. 2. Slit lamp photography epithelial ingrowth at the flap-stromal interface OS

рефрактометрии: OD сфр - 1,0 цилиндр - 1,0 axis 120°, OS сфр - 1,0 цилиндр - 1,25 axis 0°. Status oculorum: OU — лоскуты адаптированы, роговица прозрачная. В течение 7 дней со дня операции пациентка жалоб не предъявляла, ранний послеоперационный период протекал без особенностей. На 8-й день после операции пациентка обратилась с жалобами на снижение остроты зрения, размытость и двоение (OD > OS). Данные авторефрактометрии: OD сфр +2,25 цилиндр - 4,5 axis 126°, OS сфр +0,25 цилиндр - 1,5 axis 99°, Status oculorum: OU — лоскуты адаптированы, врастание эпителия в подлоскутное пространство, OD — выраженный отек роговицы, точечная эпителиопатия в нижних отделах. Выполнена с/к инъекция р-ра дексаметазона в OD. Назначена кортикостероидная, репаративная и слезозаместительная терапия. На 10-й день после операции данные авторефрактометрии: OD сфр -1,25 цилиндр - 1,75 axis 145°, OS сфр -0,25 цилиндр - 0,75 axis 70°. Объективно: OU — лоскуты адаптированы, врастание эпителия в подлоскутное пространство, OD — умеренный отек роговицы, единичная точечная эпителиопатия в нижних отделах. Лечение продолжили по схеме. Через месяц после операции Status oculorum: OU — спокойны, лоскуты адаптированы, единичная эпителиопатия, на правом глазу в подлоскутном пространстве

визуализируются в оптической зоне белесоватые включения (врастание эпителия), на левом глазу визуализируются в параоптической зоне, в нижнем секторе белесоватые включения (врастание эпителия в подлоскутное пространство) (рис. 1, 2). По данным ОКТ роговицы визуализируется граница лоскута, интерфейс, в подлоскутном пространстве — белесоватые гиперрефлективные включения (рис. 3). Ввиду отсутствия положительной динамики принято решение о ревизии роговичного лоскута с последующим удалением вросшего эпителия.

На 25-й день со дня операции в условиях операционной под местной инстилляционной анестезией произведен подъем лоскута OU, скарификация и удаление эпителиальных врастаний с промыванием раствором дексаметазона 0,1%. Лоскут после промывания возвращен в стромальное ложе и адаптирован. На поверхность роговицы наложена бандажирующая мягкая контактная линза. Назначена антибактериальная, кортикостероидная, репаративная и слезозаместительная терапия.

В течение 15 дней со дня повторной ревизии лоскута послеоперационный период протекал без особенностей. Объективно: OU — лоскуты адаптированы, умеренный отек роговицы, единичная эпителиопатия, OS — в нижневнутреннем секторе возле края лоскута локальное врастание эпителия в виде белесоватых включений. НКОЗ: OD = 0,4–0,5, OS = 0,4, OU = 0,6. Данные авторефрактометрии: OD сфр -1,75 цилиндр - 1,25 axis 99°, OS сфр -1,25 цилиндр - 1,5 axis 170°.

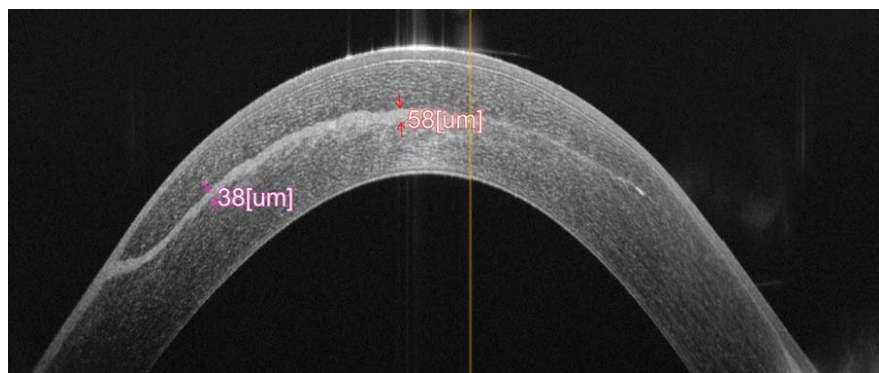


Рис. 3. ОКТ роговицы с врастанием эпителия в подлоскутное пространство
Fig. 3. OCT of the cornea with epithelial ingrowth at the flap-stromal interface

На 16-й день после повторного подъема лоскута пациентка обратилась с жалобами на пелену перед глазами и снижение зрения. НКОЗ: OD = 0,3, OS = 0,4, Status oculorum: OU — умеренно раздражены, лоскуты адаптированы, выраженный отек роговицы, буллезная кератопатия, точечная эпителиопатия. Данные авторефрактометрии: OD сфр -2,0 цилиндр - 1,5 axis 100°, OS сфр -2,75 цилиндр - 0,5 axis 178°. По дан-



Рис. 4. Биомикроскопическая картина роговицы OD после лечения
Fig. 4. Biomicroscopy of the cornea after treatment OD



Рис. 5. Биомикроскопическая картина роговицы OS после лечения
Fig. 5. Biomicroscopy of the cornea after treatment OS

ным анализатора биомеханических свойств роговицы ORA: OD — роговично компенсированное внутриглазное давление (ВГД_{рк}) = 51,1 мм рт. ст., внутриглазное давление по Гольдману (ВГД_г) = 51,0 мм рт. ст.; OS — ВГД_{рк} = 45,5 мм рт. ст., ВГД_г = 46,1 мм рт. ст. Лечение включало комбинированную гипотензивную, нестероидную противовоспалительную, слезозаместительную и репаративную терапию.

После компенсации ВГД послеоперационный период протекал без особенностей. Через 5 мес после повторной ревизии лоскута Vis OD = 0,6 с/к сфр -1,5 = 0,9, OS = 0,5 с/к сфр -1,0 цилиндр -1,0 axis 40° = 0,8. Status oculorum: OU — спокойны, лоскуты адаптированы, OS — врастание эпителия в подлоскутное пространство в нижневнутреннем секторе (без отрицательной динамики) (рис. 4, 5). ORA: OD — ВГД_{рк} = 17,1 мм рт. ст., ВГД_г = 15,4 мм рт. ст.; OS — ВГД_{рк} = 14,9 мм рт. ст., ВГД_г = 14,0 мм рт. ст. Данные авторефрактометрии: OD сфр -1,5 цилиндр -0,25 axis 90°, OS сфр -1,0 цилиндр -1,25 axis 39°. Данные шеймпфлог-анализатора: OD — показатели кератометрии составили Flat Simk 37,77 D — 90°, Steep Simk 38,02 D — 0°, толщина роговицы — 503 мкм. По данным aberromетрии: Coma = 0,13, Trefoil = 0,12, SA = 0,05, Defocus 2,98. OS — показатели кератометрии составили Flat Simk 38,93 D — 34°, Steep Simk 40,76 D — 124°, толщина роговицы — 563 мкм. По данным aberromетрии: Coma = 0,24 Trefoil = 0,59, SA = -0,03, Defocus 1,88. ОКТ роговицы: визуализируются четкие границы лоскута толщиной 130 мкм.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описан клинический случай лечения вторичной аметропии через 18 лет после ранее проведенной эксимер-лазерной коррекции зрения методом ЛАСИК. Проведенный нами подъем лоскута с кератоабляцией индуцировал возникновение осложнения в ранние сроки после операции (8-й день) в виде врастания эпителия, что привело к снижению достигнутой после повторной хирургии высокой остроты зрения и аметропии с жалобами на двоение, туман и нечеткость изображения. Произведен подъем лоскута со скарификацией и элиминацией врастших эпителиальных включений и слоев в ранние сроки после обнаружения врастания эпителия, однако применение раствора дексаметазона 0,1% во время промывания подлоскутного пространства спровоцировало гипертензию. Проведенные

лечебные мероприятия: гипотензивная, слезозаместительная и репаративная терапия позволила компенсировать провокационную гипертензию, устранить отек роговицы и достигнуть запланированного рефракционного эффекта. Клинический случай наглядно демонстрирует риски возникновения осложнения в виде врастания эпителия в подлоскутное пространство после подъема ранее сформированного лоскута в отдаленные сроки после ЛАСИК. Скарификация и тщательная элиминация врастших эпителиальных клеток должны проводиться в ранние сроки после врастания, чтобы избежать повторного врастания эпителия, помутнения, сморщивания и расплавления лоскута.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск врастания эпителия в подлоскутное пространство после повторного подъема лоскута возрастает. Повторный подъем лоскута в сроки 3 года и более после первой хирургии ЛАСИК и ФемтоЛАСИК увеличивает риск возникновения осложнения — врастания эпителия в подлоскутное пространство. В таких случаях предпочтительнее проведение повторного корригирующего вмешательства методом ФРК с целью профилактики возникновения осложнений. Скарификация и элиминация врастшего эпителия должны проводиться в ранние сроки.

Литература/References

1. Pallikaris IG, Papatzanaki ME, Stathi EZ. Laser in situ keratomileusis. *Lasers Surg Med.* 1990; 10 (5): 463–8. doi: 10.1002/lsm.1900100511
2. Kuryan J, Channa P. Refractive surgery after corneal transplant. 2010; 21: 1–64. *Current Opinion in Ophthalmology.* 2010; 21 (4): 259–64. doi: 10.1097/ICU.0b013e32833a9abb
3. Acar BT, Utine CA, Acar S, Ciftci F. Laser in situ keratomileusis to manage refractive errors after deep anterior lamellar keratoplasty. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2012; 38: 1020–7. doi:10.1016/j.jcrs.2011.12.034
4. Kim P, Briganti EM, Sutton GL, et al. Laser in situ keratomileusis for refractive error after cataract surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* 2005; 31: 979–86. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.08.054
5. Chan TC, Kwok PS, Jhanji V, et al. Presbyopic correction using monocular Bi-aspheric ablation profile (PresbyMAX) in hyperopic eyes: 1-year outcomes. *Journal of Refractive Surgery.* 2017; 33: 37–43. doi:10.3928/1081597X-20161006-03
6. Sandoval HP, Donnenfeld ED, Kohnen T, et al. Modern laser in situ keratomileusis outcomes. 2016; 42: 1224–34. *Journal of Cataract & Refractive Surgery.* doi:10.1016/j.jcrs.2016.07.012
7. Dirani M, Couper T, Yau J, et al. Long-term refractive outcomes and stability after excimer laser surgery for myopia. 2010; 36: 1709–17. doi:10.1016/j.jcrs.2010.04.041

8. Alió JL, Ortiz D, Muftuoglu O, et al. Ten years after photorefractive keratectomy (PRK) and laser in situ keratomileusis (LASIK) for moderate to high myopia (control-matched study). *British Journal of Ophthalmology*. 2009; 93: 1313–8. doi:10.1136/bjo.2007.131748
9. Ting DSJ, Srinivasan S, Danjoux JP. Epithelial ingrowth following laser in situ keratomileusis (LASIK): prevalence, risk factors, management and visual outcomes. *BMJ Open Ophthalmol*. 2018; 3:e000133. doi: 10.1136/bmjophth-2017-000133
10. Mohamed TA, Hoffman RS, Fine IH, Packer M. Post-laser assisted in situ keratomileusis epithelial ingrowth and its relation to pretreatment refractive error. *Cornea*. 2011; 30: 550–2. doi:10.1097/ICO.0b013e3182000ac3
11. Caster AI, Friess DW, Schwendeman FJ. Incidence of epithelial ingrowth in primary and retreatment laser in situ keratomileusis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2010; 36: 97–101. doi:10.1016/j.jcrs.2009.07.039
12. Güell JL, Verdager P, Mateu-Figueras G, et al Epithelial ingrowth after LASIK: visual and refractive results after cleaning the interface and suturing the lenticule. *Cornea*. 2014; 33: 1046–50. doi:10.1097/ICO.0000000000000214
13. Ortega-Usobiaga J, Llovet-Osuna F, Katz T, et al. Comparison of 5468 retreatments after laser in situ keratomileusis by lifting the flap or performing photorefractive keratectomy on the flap. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2018 93: 30161–2. doi:10.1016/j.oftal.2017.05.007
14. Schallhorn SC, Venter JA, Hannan SJ, Hettinger K A, Teenan D. Flap lift and photorefractive keratectomy enhancements after primary laser in situ keratomileusis using a wavefront-guided ablation profile: Refractive and visual outcomes. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2015; 41: 2501–12. doi:10.1016/j.jcrs.2015.05.031
15. Dalal RR, Raber I, Dunn SP, et al. Epithelial ingrowth following endothelial keratoplasty. *Cornea*. 2016; 35: 465–70. doi:10.1097/ICO.0000000000000775
16. Ghosh S, Mukhopadhyay S. Epithelial ingrowth following surgery of recurrent pterygium. 2008; 28: 63–5. *International Ophthalmology*. doi:10.1007/s10792-007-9107-0
17. Kuchle M, Green WR. Epithelial ingrowth: a study of 207 histopathologically proven cases. *Ger J Ophthalmol*. 1996 Jul; 5 (4): 211–23. PMID: 8854105.
18. Chan CC, Boxer Wachler BS. Comparison of the effects of LASIK retreatment techniques on epithelial ingrowth rates. *Ophthalmology*. 2007; 114: 640–2. doi:10.1016/j.ophtha.2006.06.062
19. Jhanji V, Chan TC, Li WY, et al Conventional versus inverted side-cut flaps for femtosecond laser-assisted LASIK: Laboratory and clinical evaluation. *Journal of Refractive Surgery*. 2017; 33: 96–103. doi:10.3928/1081597X-20161102-02
20. Asano-Kato N, Toda I, Hori-Komai Y, Takano Y, Tsubota K. Epithelial ingrowth after laser in situ keratomileusis: clinical features and possible mechanisms. *Am J Ophthalmol*. 2002; 134: 801–7. doi:10.1016/S0002-9394(02)01757-9
21. Xiao J, Jiang C, Zhang M, et al. When case report became case series: 45 cases of late traumatic flap complications after laser-assisted in situ keratomileusis and review of Chinese literature. *British Journal of Ophthalmology*. 2014; 98: 1282–6. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304422
22. Holt DG, Sikder S, Mifflin MD. Surgical management of traumatic LASIK flap dislocation with macrostriae and epithelial ingrowth 14 years postoperatively. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2012; 38: 357–61. doi:10.1016/j.jcrs.2011.10.024
23. Vaddavalli PK, Yoo SH, Diakonis VF, et al Femtosecond laser-assisted retreatment for residual refractive errors after laser in situ keratomileusis. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*. 2013; 39: 1241–7. doi:10.1016/j.jcrs.2013.03.018
24. Kamburoğlu G, Ertan A. Epithelial ingrowth after femtosecond laser-assisted in situ keratomileusis. *Cornea*. 2008; 27: 1122–5. doi:10.1097/ICO.0b013e3181731439
25. Letko E, Price M, Price FW. Influence of original flap creation method on incidence of epithelial ingrowth after LASIK retreatment. *Journal of Refractive Surgery*. 2009; 25: 1039–41. doi: 10.3928/1081597X-20090617-13

Вклад авторов в работу: Н.В. Ходжабекян — концепция и дизайн исследования, выполнение хирургических манипуляций, финальная подготовка статьи к публикации; А.Т. Ханджян, А.В. Иванова — концепция и дизайн исследования, написание статьи; А.С. Складорова, И.В. Манукян — сбор, обработка и интерпретация данных.

Authors' contribution: N.V. Khodzhabekyan — concept and design of the study, the surgery performant, final preparation of the article for publication; A.T. Khandzhyan, A.V. Ivanova — concept and design of the study, writing of the article; A.S. Sklyarova, I.V. Manukyan — data collection, processing and interpretation.

Поступила: 15.06.2022. Переработана: 26.06.2022. Принята к печати: 09.07.2022
Originally received: 15.06.2022. Final revision: 26.06.2022. Accepted: 09.07.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Нарине Владимировна Ходжабекян — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргоники

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

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

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

Инесса Варгановна Манукян — канд. мед. наук., врач-офтальмолог отдела дневного стационара

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

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

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

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

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

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

Inessa V. Manukyan — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of day hospital

For contacts: Anastasiya V. Ivanova, nastya911@list.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-141-146>



Протезирование роговицы: от прошлого к будущему

М.В. Грищенко¹ ✉, В.В. Мясникова^{1, 2}, Д.А. Нефедов¹

¹ КФ ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Красных Партизан, д. 6, Краснодар, 350012, Россия

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия

В обзоре представлены применяемые на сегодняшний день в разных странах модели кератопротезов, их эффективность, разработки и концептуальные модели, а также перспективы развития и тенденции кератопротезирования и мире.

Ключевые слова: кератопротезирование; биокератопротез; искусственная роговица

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Грищенко М.В., Мясникова В.В., Нефедов Д.А. Протезирование роговицы: от прошлого к будущему. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 141–6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-141-146>

Keratoprosthesis: from the past to the future

Maksim V. Grishchenko¹ ✉, Viktoriya V. Myasnikova^{1, 2}, Denis A. Nefedov¹

¹ S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Clinic, Krasnodar Branch, 6, Krasnykh Partizan St., Krasnodar, 350012, Russia

² Kuban State Medical University, 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia
maxigomax@gmail.com

The review outlines the models of keratoprosthesis currently used in various countries and their effectiveness, conceptual models under development, prospects and trends in keratoprosthesis observed in the world.

Keywords: keratoprosthesis, biokeratoprosthesis; artificial cornea

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

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

For citation: Grishchenko M.V., Myasnikova V.V., Nefedov D.A. Keratoprosthesis: from the past to the future. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 141–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-141-146>

На сегодняшний день лечение тяжелых заболеваний роговицы, таких как ожоговые и дистрофические бельма IV–V категории по классификации В.П. Филатова, Д.Г. Бушмича [1], болезни трансплантата, терминальные стадии дистрофий роговицы, тяжелые травмы и другие патологии роговицы, при которых традиционная кератопластика малоэффективна, является одной из самых сложных задач в офтальмологии. Единственный возможный способ восстановления зрительных функций у данных пациентов —

протезирование роговицы. Однако главной проблемой кератопротезирования является отсутствие истинного приживления имплантированного кератопротеза в роговице и его отторжение из-за осложнений, несмотря на большое разнообразие моделей кератопротезов и различных способов их имплантации.

ЦЕЛЬ работы — обобщение данных об историческом развитии кератопротезирования, осложнениях, в первую очередь — отторжении кератопротеза; анализ данных литера-

туры об эффективности применяемых на сегодняшний день моделей кератопротезов в разных странах, о разработках и концептуальных моделях, а также о перспективах развития и тенденциях кератопротезирования в мире.

Для подготовки обзора был проведен поиск литературы в научной библиотеке МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова, а также в базах данных PubMed, e-library, Scopus за период до 2022 г. включительно, с использованием ключевых слов «кератопротез», «keratoprosthesis», «KPro».

История и развитие кератопротезирования. Трансплантация, включая трансплантацию роговицы, впервые была упомянута египтянами еще около 2000 г. до н. э. [2] В 1760 г. Эразм Дарвин впервые предложил удаление помутневшей роговицы и ее замену искусственной для восстановления зрения [3].

Французский офтальмолог Пеллье де Кенси в 1789 г. предложил использовать стеклянный диск с серебряной оправой для восстановления роговицы [4, 5], а в 1853 г. Н. Нуссбаум в эксперименте провел имплантацию кератопротеза в форме запонки из горного хрусталя кроликам, после чего А. Weber в 1855 г. и А. von Hippel в 1877 г. имплантировали их в клиниках пациентам [6]. В последующие годы испытывались различные модификации кератопротеза, предложенного Нуссбаумом, но все они отторгались в ранние сроки после операции [6]. Основные осложнения протезов модели «запонка» в послеоперационном периоде: фильтрация влаги передней камеры, асептический некроз, инфицирование, приводящие к образованию фистул, экстррузии кератопротеза и гибели глаза.

В отечественной практике академик В.П. Филатов в 1935 г. впервые имплантировал в ожоговое бельмо кератопротез, изготовленный из стекла и имеющий форму запонки, но результаты не были обнадеживающими, как и у зарубежных коллег.

Из-за неудач интерес к данному методу снизился, особенно в связи с успехом кератопластики в начале XX века, после того как Э. Цирм провел первую в мире успешную пересадку роговицы человека. Трансплантация роговицы в данный период являлась единственным методом хирургического лечения бельма, но по мере накопления клинического опыта выяснилось, что при тяжелых состояниях роговой оболочки, постожоговых васкуляризированных бельмах пересадка роговицы неэффективна [7].

Эксперименты с материалом — кварцом, целлулоидом, платиной, а после применения Н. Ridley полиметилметакрилата (ПММА) в офтальмохирургии — полиуретаном, гидроксиапатитом, политетрафторэтиленом (ПТФЭ) — не привели к надежному приживлению кератопротеза. Стало очевидно, что отторжение кератопротеза возникает из-за его плохой интеграции в роговице и фильтрации влаги передней камеры в местах прилегания роговицы реципиента и искусственного материала.

С 1950-х гг. появились сообщения W. Stone, E. Herbert (1953), H. Binder, R. Binder (1956), J. Barraquer-Cardona (1958) [цит. по 7] о принципиально новой конструкции, используемой по настоящее время. Интраламеллярная пластинка располагается в толще роговицы и выполняет фиксационную роль, а центральная часть из ПММА — оптическую. Благодаря перфорациям в опорной части, питательные вещества проходят в передние слои роговицы [8]. Важность перфораций опорной части обосновывался R. Bock, A. Moumnepe (1953), W. Knowless (1961), F. Pollack (1962) [цит. по 7], которые доказали, что влага из передней камеры через строму проходит к передним слоям роговицы, питая их. Ввиду того,

что разобщение роговицы ведет к ухудшению питания ее слоев, расположенных над интраламеллярным диском, тенденция новых моделей шла в сторону увеличения площади перфораций и уменьшения толщины опорной пластинки. D. Choyce в 1960 г. предложил неразборную модель Choyce-1 из ПММА и в 1968 г. разборную — Choyce-2 из ПММА со съемным оптическим цилиндром и опорной пластиной с 36 перфорационными отверстиями, которые расположены в 3 ряда. Имплантация проводилась интрастромально в 2 этапа: первый — расслоение роговицы и трепанация задних ее слоев; следующий — через несколько месяцев трепанация передних слоев роговицы и вкручивание оптического цилиндра.

Преимущества двух этапов имплантации заключались в уменьшении операционной травмы, а разборной конструкции — в возможности заменить оптический цилиндр, исправить рефракцию в послеоперационном периоде и удалить ретропротезную мембрану [9, 10]. Н. Cardona в 1969 г. создал грибовидную разборную модель «болт-гайка», которая состоит из косметической линзы, оптического цилиндра и опорной пластины. Автор установил, что при выступе задней части оптического цилиндра в переднюю камеру рубцовая ткань разрастается только вокруг цилиндра и не закрывает его ретропротезной мембраной [11].

B. Strampelli в 1963–1966 гг. применил в конструкции альвеолярный отросток зуба пациента — метод получил название «остеоодонтокератопротезирование». Очевидными недостатками являются большой процент осложнений и травматизация не только глаз, но и рта. Опорную часть изготавливали также из хряща коленного сустава, когтя кролика и кости, но распространения данные модели не получили [7].

Кератопротезирование сегодня. В России чаще всего используется имплантация модели кератопротеза Федорова — Зуева производства ЭТП «Микрохирургия глаза» и созданного на его базе роговично-протезного комплекса, а за рубежом — Бостонского кератопротеза (Boston KPro), остеоодонтокератопротеза (ООКП) и AlphaCor [12, 13].

При создании кератопротеза Федорова — Зуева в 1972 г. был учтен многолетний опыт установки различных моделей. Главным образом он был разработан для имплантации в ожоговые бельма, его модификация Мороз — Глазко — для имплантации в дистрофические бельма, а «Сеточка-1, -2» (1992) — для имплантации в бельма различной этиологии. Их имплантация осуществляется в 2 этапа: первым проводится установка опорной пластины в толщу роговицы интраламеллярно, а вторым — сквозная трепанация бельма и вкручивание оптического цилиндра. На сегодняшний день имплантировано более 1250 кератопротезов, сроки наблюдения — от 2 до 30 лет, частота протрузии составляет 10–75 % в зависимости от сроков наблюдения [14].

В настоящее время продолжают эксперименты с кератопротезами, имеющими разное количество перфорационных отверстий, размер или материал изготовления. Так, Б.Э. Малюгин и соавт. [15] в 2020 г. в ходе экспериментов пришли к выводу об оптимальном размере интрастромального опорного элемента из гидрофобного акрила диаметром 8 мм, толщиной 100 мкм и сквозными перфорациями 200 × 200 мкм.

Бостонский кератопротез был впервые представлен Долманом в 1965 г. и одобрен FDA в 1992 г. [16]. Он состоит из передней оптики из ПММА с центральным диаметром от 3,5 до 3,7 мм роговицы донора, задней пластины из ПММА или титана. Образованный таким образом кератопротезный комплекс имплантируется в роговицу реципиента по типу сквозной кератопластики. Впоследствии для предупреждения осложнений пациенту пожизненно назначаются анти-

бактериальные капли широкого спектра действия и ношение мягкой контактной линзы. Обнаружено, что для бостонского KPro Type I можно использовать как замороженные, так и свежие донорские роговицы. Таким образом, KPro Type I не устраняют необходимость в донорской роговице человека. Хотя Boston KPro и является золотым стандартом в кератопротезировании за границей, частота асептического некроза все еще оставляет желать лучшего и составляет 17 % [17, 18].

Упомянутый выше ООКП, модифицированный, применяется вплоть до сегодняшнего дня, при этом используется комплекс корня зуба и альвеолярной кости в качестве материала опорного элемента кератопротеза для наилучшей интеграции тканей и оптический цилиндр из ПММА. Хорошая интеграция тканей гарантирует, что ООКП может сохраняться в течение нескольких десятилетий. С. Liu и соавт. [19] обнаружили, что 72 % пациентов сохранили ООКП после среднего периода наблюдения 3,9 года. M. De la Paz и соавт. [20] сообщили, что 86 % пациентов сохранили ООКП, в то время как при использовании Boston KPro типа I только 65 %. Но кроме травматизации ротовой полости его использование вызывает множество осложнений: ламинарную резорбцию костной пластинки, ведущую к фистуляции и эндофтальмитам, и частые кровоизлияния в стекловидное тело (до 52 %). Кроме того, одной из основных причин снижения остроты зрения у пациентов с ООКП является глаукома (7–47 %) [21].

Мировая тенденция кератопротезирования — биоинтеграция, максимальное взаимопроникновение и химическое связывание клеточных элементов и структур роговицы реципиента с кератопротезом. На данный момент ведутся разработки как материала, так и способа имплантации моделей. Для решения проблем предыдущих поколений KPros был разработан биоинтегративный кератопротез с интрастромальной фиксацией — AlphaCor. Он разработан в Австралии и введен в клиническую практику в 2003 г. — монолитный кератопротез, который состоит из центральной оптической части и пористой гаптической части, изготовленных из гидрогеля — поли-2-гидроксиэтилметакрилата (РНЕМА) [22–24]. Имплантируется интраламеллярно в ходе двух оперативных вмешательств.

В ходе ретроспективного исследования 322 AlphaCor KPro обнаружено, что через 6 мес, 1 и 2 года после установки KPros сохранялись 92, 80 и 62 % устройств соответственно [22]. Асептический некроз отмечен у 60 % пациентов, экплантация — более чем у половины [25]. Местное введение медроксипрогестерона, а также контактные линзы снижали частоту данного осложнения [26].

С. Hicks и соавт. [27] у 11 % всех пациентов, которым имплантировали AlphaCor, обнаружили внутриоптические отложения кальция или пигмента. Отложения кальция были связаны с предшествующим совместным применением топических стероидов и бета-блокаторов. В остальных четырех случаях наблюдались коричневые отложения, связанные с курением сигарет и местным применением левобунолола.

Одной из альтернатив AlphaCor является CorNeat KPro, в настоящее время применяющийся в рамках клинического исследования и имеющий оптику из ПММА и опорный элемент значительных размеров, который фиксируется под конъюнктивой, благодаря чему использует регенеративную среду конъюнктивы с высокой васкуляризацией и биоинтегрируется с тканью [28].

Биоинтегративные кератопротезы Legeais BioKpro I, II, III и BIOKOP I, II состоят из непрозрачной гаптической части из ПТФЭ и оптической части из ПММА (BioKpro I) и эластичного полидиметилсилоксана (ПДМС) (BioKpro II). В первой версии оптика была соединена с периферической ча-

стью путем хомута и крепежного кольца из ПММА, в последующих — путем взаимопроникновения ПДМС и ПТФЭ [29]. Результаты имплантации Legeais неутешительные: протрузии обнаруживаются в 6 случаях из 7 через 2–28 мес после операции [30]. Как и при использовании BIOKOP, отторжения развиваются в 63,7 % случаев в сроке до 25,5 мес [31].

Представленные выше биоинтегративные кератопротезы и подобные разработки хоть и значительно продвигают эволюцию кератопротезирования, но ввиду большой частоты осложнений и отторжений пока не получили широкого клинического применения.

J. Xiang и соавт. [32] в 2015 г. обнаружили, что добавление гиалуроновой кислоты и катионизированного желатина к опорному элементу РНЕМА способствует адгезии клеточных элементов и связывает устройство с нативной тканью, а добавление полиэтиленгликоля (ПЭГ) на дно оптики способствует устойчивости к такому осложнению, как образование ретропротезной мембраны за счет уменьшения прикрепления и пролиферации клеток.

В последнее десятилетие предложено несколько новых методов для увеличения адгезии ПММА к ткани роговицы. S. Sharifi и соавт. [33] использовали напыление титана на ножку из ПММА Boston KPro, чтобы показать, что такое напыление может вызывать усиление клеточной адгезии с усилением роста клеток и отложением коллагена. В исследовании L. Li и соавт. [34] также показано, что напыление титана может усилить сцепление ПММА с тканью роговицы, тем самым улучшая отдаленные результаты. Покрытие титана KPro гидроксикапатитом (Нар), компонентом кости и зубов, также привело к усилению сцепления тканью с роговицей кролика [35].

Ю.Ю. Калинин и соавт. [36] в 2004 г. разработали биоимплантат, состоящий из полимерной центральной оптической части и биологической периферической, соединенных путем образования полимеризацией гидрогеля (РНЕМА) зоны взаимопроникающих сеток с периферической частью из ксеноперикарда. Эти биокератопротезы с оптикой из РММА и РНЕМА характеризуются высокой прочностью, химической стабильностью и отсутствием токсичности. Из наиболее грозных осложнений отмечены асептический некроз в 10 %, ретропротезная мембрана в 4 % и отторжение в 3 % случаев. Эндофтальмитов и фильтрации влаги передней камеры не обнаружено [36]. Анализ осложнений показывает перспективность биокератопротезов на основе физического взаимопроникновения и химического связывания материалов.

Тем не менее ни один из имплантируемых или проходящих испытания кератопротезов не устраняет надежным образом риск таких осложнений, как фильтрация влаги передней камеры, приводящей к стромальному некрозу, отторжению кератопротеза, эндофтальмитам, асептическому некрозу, глаукоме и ретропротезной мембране [12, 37].

Кроме того, достаточно весомой отрицательной стороной основной части кератопротезов является сужение полей зрения, обусловленное диаметром и длиной оптического цилиндра. Например, Boston KPro I типа приводит к сужению полей зрения до 60°, а II типа — до 40° [38]. Согласно расчетам и результатам проведенных Ю.Ю. Калинин и соавт. имплантаций, поле зрения при длине оптики 0,5–0,6 мм и диаметре 5,0 мм не сужается [36], что регламентирует минимально необходимую оптическую часть для максимально качественного зрения.

Де- и рецеллюляризованные роговицы. Альтернативное направление в приживлении донорского материала — децеллюляризация — представляет собой процесс, при котором

клетки органов или тканей млекопитающих удаляются с образованием бесклеточного каркаса. Процесс децеллюляризации начинается с выделения донорской ткани и удаления клеточных элементов. Далее можно добавить новые элементы для увеличения биоинтеграции.

Децеллюляризация может быть достигнута с помощью физических процессов (замораживание-оттаивание, высокое гидростатическое давление, электрофорез), химических (додецилсульфат натрия, муравьиная кислота, этанол) или биологических агентов (трипсин, фосфолипаза A2). Децеллюляризация направлена на устранение из роговицы всех основных комплексов гистосовместимости для предотвращения иммунного ответа и, следовательно, отторжения после трансплантации реципиенту [39].

Рецеллюляризация, т. е. обратный процесс, возможна с использованием эндотелиальных клеток, аутологичных стромальных клеток, лимбальных стволовых клеток путем получения биопсии из неповрежденного глаза [40]. Несмотря на то, что в некоторых сообщениях ставятся под сомнение достоинства рецеллюляризации, поскольку не наблюдается существенной разницы между бесклеточной и рецеллюляризованной роговицей, данные направления могут иметь перспективы в дальнейшем [41].

Основную часть роговицы составляет строма, состоящая в основном из коллагена I, III и V и образующая решетчатую структуру, которая обеспечивает ее прочность. Однако такую структуру трудно воспроизвести в лабораторных условиях. В экспериментах коллагеновые гидрогели обрабатывают, сжимают, сшивают химически (глутаральдегид, генипин), физически (ультрафиолетовая или дегидротермическая обработка) или ферментативно (транслугаминаза), а также добавляют к другим материалам [38–44].

3D-биопечать, как один из методов создания идеальной роговицы, также имеет перспективы развития. Теоретически 3D-биопечать может создать многослойную роговицу с эпителиальными, эндотелиальными клетками и кератоцитами. Каркасы с использованием биочернил на основе коллагена, гидрогелей пока еще находятся в стадии разработки [45]. Для создания искусственной роговицы также используются такие материалы, как шелк и хитозан [46]. Разработка искусственной роговицы возможна на основе 3D-сфероидов, построенных на пленочном матриксе из биосинтетического белка спидроина, содержащих мезенхимный, эпителиальный компоненты и организованный внеклеточный матрикс [47].

Несмотря на то, что разработка кератопротезов и 3D-биопечати роговицы, развитие биоинтеграции, де- и рецеллюляризации находятся в начальной стадии, данные направления могут постепенно совершить революцию в кератопротезировании, не только придя на смену, в частности, имплантируемым на сегодняшний день кератопротезам, но и составить конкуренцию далеко не совершенной кератопластике.

Необходимо отметить также такие очевидные недостатки традиционной кератопластики при эпителиально-эндотелиальной дистрофии, помутнениях, кератоконусе, как высокий послеоперационный иррегулярный астигматизм, длительность ожидания операции, нормативно-правовые и юридические аспекты взятия и заготовки трупных тканей. В перспективе наиболее совершенный кератопротез может решить столь острые проблемы пересадки роговицы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применяемые на сегодняшний день кератопротезы являются единственным методом восстановления зрения полностью слепых пациентов при тяжелых бельмах и неэф-

фективности пересадки роговицы и реграфтинга. В клинической практике главным образом используются кератопротезы, основанные на расслоении роговицы с имплантацией в интраламеллярный карман основания и последующим вкручиванием оптического цилиндра. К сожалению, применение кератопротезов ограничено ввиду большого количества осложнений и несовершенства их конструкций. Создание наиболее совершенной модели кератопротеза является актуальной проблемой на протяжении не одной сотни лет как в отечественной, так и зарубежной офтальмологии. В настоящее время искусственные роговицы используются только у пациентов с терминальной стадией роговичной слепоты, связанной с тяжелым исходным поражением глаза или с результатом многочисленных неудачных трансплантаций, и не могут полностью заменить донорскую роговицу, а также решить проблему дефицита трансплантатов. Однако достижения в разработке технологии кератопротезов могут привести к тому, что в будущем искусственные роговицы предпочтут кератопластике.

Литература/References

1. Филатов В.П., Бушмич Д.Г. Выработка категорий бельм для пересадки роговой оболочки. *Офтальмологический журнал*. 1947; 2: 9–14. [Filatov V.P., Bushmich D.G. Development of categories of thorns for corneal transplantation. *Ophthalmological journal*. 1947; 2: 9–14 (In Russ.).]
2. Moffatt SL, Cartwright VA, Stumpf TH. Centennial review of corneal transplantation. *Clin Exp Ophthalmol*. 2005; 33: 642–57. doi: 10.1111/j.1442-9071.2005.01134.x
3. Darwin EA. History of ophthalmology series. *Am J Ophthalmol*. 2008; 45: 508–13. doi: 10.1016/S0002-9394(08)00351-6
4. Chirila TV, Hicks CR. The origins of the artificial cornea: Pellier de Quengsy and his contributions to the modern concept of keratoprosthesis. *Gesnerus*. 1999; 56: 96–106. PMID: 10432778
5. De Quengsy GP. Des Herrn D. Pellier de Quengsy. Sammlung von Aufsätzen und Wahrnehmungensowohlüber die Fehler der Augen, als der Theile, die sie umgeben Junius. Leipzig: Junius. 1789.
6. Nusbaum N. Cornea artialis, ein Substitut für die Transplantation Cornea. Deutsche Klinik. 1853.
7. Федоров С.Н., Мороз З.И., Зуев В.К. Кератопротезирование. Москва: Медицина, 1982. [Fedorov S.N., Moroz Z.I., Zuev V.K. Keratoprosthesis. Moscow: Meditsina, 1982 (In Russ.).]
8. Chirila TV, Constable J, Crawford GJ, et al. Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) sponges as implant materials: in vivo and in vitro evaluation of cellular invasion. *Biomaterials*. 1993; 14 (1): 26–38. doi: 10.1016/0142-9612(93)90072-a
9. Choyce DP. Perforating and non-perforating acrylic corneal implants, including the Choyce 2-piece perforating kerato-prosthesis. *Ophthalmologica*. 1969; 158 Suppl: 292–300. PMID: 5359727.
10. Choyce DP. Evolution of the Choyce 2-piece multistage perforating keratoprosthesis technique. 1967–1978. *Ann Ophthalmol*. 12: 740–3.
11. Cardona H. Hushroom transcorneal keratoprosthesis (bolt and nut). *Am J Ophthalmol*. 1969 Oct; 68 (4): 604–12. doi: 10.1016/0002-9394(69)91239-2
12. Альдаве Э., Малугин Б.Э., Ковшун Е.В., Власова В.А. Результаты имплантации бостонского кератопротеза I типа пациентам с ожоговыми дистрофическими бельмами IV–V категории. *Офтальмохирургия*. 2013; (3): 6–11. [Aldave A.J., Malyugin B.E., Kovshun E.V., Vlasova V.A. The Boston Type I K-PRO implantation results in patients with burn and dystrophic leucoma of 4–5th stage. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery*. 2013; 3: 6–11 (In Russ.).]
13. Мороз З.И., Власова В.А., Ковшун Е.В. История кератопротезирования в МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова. *Офтальмохирургия*. 2013; 4: 50–5. [Moroz Z.I., Vlasova V.A., Kovshun E.V. The history of keratoprosthesis in the academician S.N. Fyodorov ISTC NRMC “Eye Microsurgery”. *Ophthalmosurgery*. 2013; 4: 50–5 (In Russ.).]
14. Мороз З.И. Достижения школы С.Н. Федорова в области кератопластики и кератопротезирования. *Офтальмохирургия*. 2007; 1: 22–5. [Moroz Z.I. Achievements of S.N. Fedorov in the field of keratoplasty and keratoprosthesis. *Ophthalmosurgery*. 2007; 1: 22–5 (In Russ.).]
15. Малугин Б.Э., Борзенко С.А., Ковшун Е.В. и др. Оценка морфологических изменений роговицы кролика при имплантации

- новой модели кератопротеза. *Вестник офтальмологии*. 2020; 5: 136 (5): 77–86. [Malyugin B.E., Borzenok S.A., Kovshun E.V., et al. Morphological changes in rabbit cornea after implantation of a new keratoprosthesis supporting plate. *Vestnik ofial'mologii*. 2020; 136 (5): 77–86 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma20213605177
16. Dohlman CH, Harissi-Dagher M, Graney J. The Boston keratoprosthesis: a new threadless design. *Digit J Ophthalmol*. 2007; 13 (3): 1–5.
 17. Shihadeh WA, Mohidat HM. Outcomes of the Boston keratoprosthesis in Jordan. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2012 Jan-Mar; 19 (1): 97–100. doi:10.4103/0974-9233.92123
 18. Sivaraman KR, Hou JH, Allemann N, de la Cruz J, Cortina MS. Retroprosthetic membrane and risk of sterile keratolysis in patients with type I Boston Keratoprosthesis. *Am J Ophthalmol*. 2013 May; 155 (5): 814–22. doi: 10.1016/j.ajo.2012.11.019
 19. Liu C, Okera S, Tandon R, et al. Visual rehabilitation in end-stage inflammatory ocular surface disease with the osteo-odonto-keratoprosthesis: results from the UK. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92: 1211–7. doi: 10.1136/bjo.2007.130567
 20. De la Paz MF, Salvador-Culla B, Charoenrook V, et al. Osteo-odonto-, tibial bone and Boston keratoprosthesis in clinically comparable cases of chemical injury and autoimmune disease. *Ocul Surf*. 2019; 17: 476–83. doi: 10.1016/j.jtos.2019.04.006
 21. Tan A, Tan DT, Tan XW, Mehta JS. Osteo-odontokeratoprosthesis: systematic review of surgical outcomes and complication rates. *Ocul Surf*. 2012; 10: 15–25. doi: 10.1016/j.jtos.2012.01.003
 22. Hicks CR, Crawford GJ, Dart JKG. AlphaCor - Clinical outcomes. *Cornea*. 2006; 25 (9): 1034–42. doi: 10.1097/01.ico.0000229982.23334.6b
 23. Hicks CR, Crawford GJ, Lou X, et al. Corneal replacement using a synthetic hydrogel cornea, AlphaCor: device, preliminary outcomes and complications. *Eye (Lond)*. 2003 Apr; 17 (3): 385–92. doi: 10.1038/sj.eye.6700333
 24. Hicks CR, Crawford GJ. Indications and technique: AlphaCor artificial cornea. *Tech Ophthalmol*. 2003; 1: 151–5. doi: 10.1097/00145756-200309000-00004
 25. Jiraskova N, Rozsival P, Burova M, Kalfertova M. AlphaCor artificial cornea: clinical outcome. *Eye (Lond)*. 2011; 25: 1138–46. doi: 10.1038/eye.2011.122
 26. Crawford GJ. The development and results of an artificial cornea: AlphaCor™. In: Chirila TV, Harkin DG, eds. *Biomaterials and Regenerative Medicine in Ophthalmology*. 2nd ed. Woodhead Publishing, 2016.
 27. Hicks CR, Chirila TV, Werner L, et al. Deposits in artificial corneas: risk factors and prevention. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004; 32: 185–91. doi: 10.1111/j.1442-9071.2004.00781.x
 28. Litvin G, Klein I, Litvin Y, Klaiman G, Nyska A. CorNeat KPro: Ocular implantation study in rabbits. *Cornea*. 2021 Sep 1; 40 (9): 1165–74. doi: 10.1097/ICO.0000000000002798
 29. Legeais JM, Renard G, Pouliquen Y. Novel biocolonizable intrastromal keratoprosthesis. First year study in human. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993; 34 (Suppl): 1367–74.
 30. Hollick EJ, Watson SL, Dart JK, Luthert PJ, Allan BD. Legeais BioKpro III keratoprosthesis implantation: long term results in seven patients. *Br J Ophthalmol*. 2006 Sep; 90 (9): 1146–51. doi: 10.1136/bjo.2006.092510
 31. Alió JL, Mulet ME, Haroun H, Merayo J, Ruiz Moreno JM. Five year follow up of biocolonisable microporous fluorocarbon haptic (BIOKOP) keratoprosthesis implantation in patients with high risk of corneal graft failure. *Br J Ophthalmol*. 2004 Dec; 88 (12): 1585–9. doi: 10.1136/bjo.2004.046375
 32. Xiang J, Sun J, Hong J, et al. T-style keratoprosthesis based on surface-modified poly (2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogel for cornea. *MaterSciEngCMaterBiolAppl*. 2015; 50: 274–85. doi: 10.1016/j.msec.2015.01.089
 33. Sharifi S, Islam MM, Sharifi H, et al. Sputter deposition of titanium on poly(methyl methacrylate) enhances corneal biocompatibility. *Transl Vis Sci Technol*. 2020; 9: 41. doi: 10.1167/tvst.9.13.41
 34. Li L, Jiang H, Wang LQ, Huang YF. Experimental study on the biocompatibility of keratoprosthesis with improved titanium implant. *Int J Ophthalmol*. 2018; 11: 1741–5. doi: 10.18240/ijo.2018.11.02
 35. Liqiang W, Kyung JJ, Homer HC, et al. Hydroxyapatite for keratoprosthesis biointegration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Sep 22; 52 (10): 7392–9. doi: 10.1167/iovs.11-7601
 36. Калинин Ю.Ю., Мороз З.И., Леонтьева Г.Д. и др. Биокератопротез — новая модель «искусственной роговицы», изготовленная на основе донорских тканей и полимера. Новые технологии в лечении заболеваний роговицы. Москва; 2004: 23–5. [Kalinnikov Yu.Yu., Moroz Z.I., Leontyeva G.D., et al. Biokeratoprosthesis is a new model of “artificial cornea” made on the basis of donor tissue and polymer. *New technologies in the treatment of corneal diseases*. Moscow; 2004: 23–5 (In Russ.)].
 37. Holland G, Pandit A, Sánchez-Abella L, et al. Artificial cornea: Past, current, and future directions. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Nov 12; 8:770780. doi: 10.3389/fmed.2021.770780
 38. Iyer G, Srinivasan B, Agarwal S. Keratoprosthesis: Current global scenario and a broad Indian perspective. *Indian J Ophthalmol*. 2018; 66 (5): 620–9. doi: 10.4103/ijo.IJO_22_18
 39. Fernandez-Perez J, Ahearne M. Decellularisation and recellularisation of cornea: progress towards a donor alternative. *Methods*. 2020; 171: 86–96. doi: 10.1016/j.jymeth.2019.05.009
 40. Rama P, Matuska S, Paganoni G, et al. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. *N Engl J Med*. 2010; 363: 147–55. doi: 10.1056/NEJMoa0905955
 41. Alió Del Barrio JL, El Zarif M, Azaar A, et al. Corneal stroma enhancement with decellularised stromal lamellae with or without stem cell recellularisation for advanced keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2018; 186: 47–58. doi: 10.1016/j.ajo.2017.10.026
 42. Chen Z, You J, Liu X, et al. Biomaterials for corneal bioengineering. *Biomed Mater*. 2018; 13: 032002. doi: 10.1088/1748-605X/aa92d2
 43. Griffith M., Poudel BK, Malhotra K, et al. Biosynthetic alternatives for corneal transplant surgery. *Expert Rev Ophthalmol*. 2020; 15: 129–43. doi: 10.1080/17469899.2020.1754798
 44. Mi S, Chen B, Wright B, Connon CJ. Plastic compression of a collagen gel forms a much improved scaffold for ocular surface tissue engineering over conventional collagen gels. *J Biomed Mater Res A*. 2010; 95: 447–53. doi: 10.1002/jbm.a.32861
 45. Isaacson A, Swioklo S, Connon CJ. 3D bioprinting of a corneal stroma equivalent. *Exp Eye Res*. 2018; 173: 188–93. doi: 10.1016/j.exer.2018.05.010
 46. Ulag S, Ilhan E, Sahin A, et al. 3D printed artificial cornea for corneal stromal transplantation. *Eur Polymer J*. 2020; 133: 109744. doi: 10.1016/j.eurpolymj.2020.109744
 47. Малугин Б.Э., Борзенко С.А., Комах Ю.А. и др. Современные возможности клеточных технологий в конструировании биологического эквивалента искусственной роговицы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2014; 34 (5): 43–7. [Malyugin B.E., Borzenok S.A., Komakh U.A., et al. Modern possibilities of cellular technologies in designing the biological equivalent of an artificial cornea. *Siberian scientific medical journal*. 2014; 34 (5): 43–7 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: М.В. Грищенко — сбор и анализ литературы, написание статьи; В.В. Мясникова — научная концепция, редактирование статьи; Д.А. Нефедов — редактирование статьи.
Author's contribution: M.V. Grishchenko — literature collection and analysis, writing of the article; V.V. Myasnikova — scientific concept, editing of the article; D.A. Nefedov — editing of the article.

Поступила: 23.06.2022. Переработана: 14.07.2022. Принята к печати: 15.07.2022
 Originally received: 23.06.2022. Final revision: 14.07.2022. Accepted: 15.07.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ КФ ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. академика С.Н. Федорова» Минздрава России, ул. Красных Партизан, д. 6, Краснодар, 350012, Россия

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Митрофана Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия

Максим Валерьевич Грищенко — врач-офтальмолог хирургического отделения № 1¹

Виктория Владимировна Мясникова — д-р мед. наук, заместитель директора по научной работе¹, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии²

Денис Анатольевич Нефедов — канд. мед. наук, заведующий хирургическим отделением № 2¹

Для контактов: Максим Валерьевич Грищенко,
maxigomax@gmail.com

¹ S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Clinic, Krasnodar Branch, 6, Krasnykh Partizan St., Krasnodar, 350012, Russia

² Kuban State Medical University, 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

Maksim V. Grishchenko — ophthalmologist, surgical department # 1¹

Viktoriya V. Myasnikova — Dr. of Med Sci., deputy director for research¹, associate professor of chair of anesthesiology, resuscitation and transfusiology²

Denis A. Nefedov — Cand. of Med Sci., head of surgical department # 2¹

For contacts: Maksim V. Grishchenko,
maxigomax@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-147-151>



Современное состояние протонной лучевой терапии в онкоофтальмологии

В.О. Карпунин, Д.Г. Орлов , В.С. Хорошков

ФГБУ «Национальный исследовательский центр "Курчатовский институт"», пл. Академика Курчатова, д. 1, Москва, 123182, Россия

Рассматриваются современные направления развития протонной лучевой терапии пациентов с внутриглазными злокачественными новообразованиями, отраженные в материалах Первого международного симпозиума PTCOG по протонной терапии глаза, прошедшего 3–4 марта 2022 г.

Ключевые слова: онкоофтальмология; протонная лучевая терапия (ПЛТ); клинический центр ПЛТ; система планирования ПЛТ; результаты ПЛТ; формирование дозовых полей; обеспечение качества процедуры

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: работа выполнена при поддержке НИЦ «Курчатовский институт» (приказ от 28.10.2021 г. № 2751).

Благодарности. Выражаем благодарность сотрудникам ИТЭФ — И.Н. Канчели и М.Ф. Ломанову, а также сотрудникам НМИЦ ГБ им. Гельмгольца — Ю.И. Бородину и С.В. Саакян, без которых данная статья не была бы написана.

Для цитирования: Карпунин В.О., Орлов Д.Г., Хорошков В.С. Современное состояние протонной лучевой терапии в онкоофтальмологии. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 147–51. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-147-151>

Ocular proton therapy: state-of-the-art

Vladimir O. Karpunin, Dmitry G. Orlov , Vladimir S. Khoroshkov

National Kurchatov Institute Research Center, 1, Academician Kurchatov Sq., Moscow, 123182, Russia
orlov_d@mail.ru

We present the current trends in proton therapy of patients with intraocular malignancies as reflected in the materials of the First PTCOG ocular proton therapy symposium, held on March 3–4, 2022.

Keywords: ophthalmic oncology; proton therapy (PT); clinical PT Center; PT results; treatment planning system (TPS); dose delivery system; quality assurance (QA) of the procedure

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the work was supported by Kurchatov Institute National Research Center (Executive order No 2751, Oct 28, 2021).

Acknowledgements. The authors are grateful to the researchers of the Institute of Theoretical and Experimental Physics Irina N. Kancheli and Mikhail F. Lomanov and the researchers of the Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases Jury I. Borodin and Svetlana V. Saakyan: this paper could not be written without their assistance.

For citation: Karpunin V.O., Orlov D.G., Khoroshkov V.S. Ocular proton therapy: state-of-the-art. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 147–51 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-147-151>

Протонная лучевая терапия (ПЛТ) показала многолетнюю эффективность в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями [1]. На текущий момент в мире функционирует свыше 100 протонных центров. Технологический процесс для большинства локализаций достаточно стандартизирован: топометрия с использованием томографических данных, планирование облучения по этим топометрическим данным, укладка и позиционирование пациента на лучевой установке, облучение новообразования с возможным контролем минимального и систематического движения органов.

Но особенности глаза человека не позволили использовать стандартные подходы. Глаз достаточно гомогенный орган небольшого размера, практически рентгенопрозрачный: по рентгеновским томографическим данным сложно четко дифференцировать структуры глаза. Магниторезонансная томография (МРТ) более контрастно визуализирует мягкие ткани, но только этих данных недостаточно для определения зон интереса: мишени и критических структур глаза. Планирование облучения для протонной терапии глаза производится по модели глаза, которая рассчитывается по клиническим и рентгеновским данным — по положению структур относительно рентгеноконтрастных скрепок-маркеров, которые подшиваются на склере глаза пациента по периметру основания мишени. Данные положения скрепок используются для позиционирования мишени. Глаз — подвижный орган, и позиционирования только тела пациента недостаточно для совмещения дозового распределения с мишенью-опухолью. На период облучения глаз должен оставаться неподвижным, что достигается добровольной фиксацией взора пациента на фиксационной точке (точечный источник света, например светодиод) и должно дополнительно контролироваться.

PTCOG (Particle Therapy Co-Operative Group) проводит ежегодные конференции, посвященные дистанционной лучевой терапии с использованием пучков тяжелых заряженных частиц: протонов и ионов. В марте 2022 г. PTCOG организовала первый симпозиум, посвященный исключительно протонной лучевой терапии пациентов с новообразованиями глаза. За два дня (3–4 марта) были освещены методы, клиническая статистика, аппаратные и программные средства, как текущие достижения в этой области, так и перспективные направления развития и ведущиеся разработки.

Конференция включала доклады, посвященные следующим аспектам ПЛТ в офтальмологии:

- клинические аспекты и результаты лечения;
- рассмотрение специализированных лучевых установок для офтальмологии и стандартных установок, адаптированных для протонной лучевой терапии новообразований глаза;
- аспекты проведения топометрии пациента;
- рассмотрение основных систем планирования для протонной лучевой терапии новообразований глаза;
- рассмотрение нюансов позиционирования пациентов;
- обзор дозиметрических средств и процесса обеспечения гарантии качества.

Клинические аспекты и результаты лечения. В первом докладе Университета Кана (University of Caen, Франция) был представлен сравнительный анализ разных технологий лучевой терапии (фотонной, адронной, брахитерапии) и критерии их применения при глазных новообразованиях с учетом вероятности облучения здоровых, окружающих мишень тканей, возможных побочных эффектов и отдаленных осложнений с учетом формируемых дозовых распределений:

конформность совмещения, градиент спада дозы, интегральная нагрузка.

Если для малых внутриглазных опухолей в преэкваatorialной зоне глаза лечение пациентов с увеальной меланомой эффективно методом брахитерапии, то для крупных опухолей или расположенных в постэкваatorialной зоне ПЛТ является практически единственным способом лечения, позволяющим сохранить не только глаз, но и зрение. На большом статистическом материале [2, 3] показано, что резорбция опухоли достигается в 97% случаев (5-летний локальный контроль), причем функция зрения сохраняется у пациентов в большинстве случаев, острота зрения $> 0,1$ (20/200) сохраняется у более 40% пациентов через 5 лет после проведения протонной терапии [4].

В докладе от Университета Калифорнии (UC, США) был приведен обзор современной технологии ПЛТ новообразований глаза, ориентированной на обеспечение качества жизни пациента: особенности проведения топометрии с подшиванием рентгеноконтрастных маркеров-скрепок, планирования облучения с минимизацией дозовой нагрузки на критические структуры и высокими градиентами спада дозы. Отмечено, что две трети от общего числа пролеченных пациентов имели опухоли, основания которых находились менее чем в 4 мм от фовеа или диска. Это может приводить к побочным эффектам и отдаленным последствиям, что требует профилактики осложнений после проведения ПЛТ. Поэтому необходимо дальнейшее совершенствование конформности облучения: повышения требований к формируемым пучкам, точности планирования и совмещения дозового распределения с мишенью (позиционирования). Отдельно обсуждены перспективы менее инвазивной технологии позиционирования — без подшивания маркеров-скрепок и получения топометрических данных на основе комбинирования компьютерной томографии (КТ), МРТ, ультразвуковых (УЗ) и фундус-изображений.

После лучевой терапии глазных новообразований остается вопрос побочных эффектов и отдаленных осложнений, таких как макулопатия, оптическая нейропатия, неоваскулярная глаукома и ретинопатия, что обсуждалось в обзорном докладе представителя Paul Scherrer Institute (PSI, Швейцария). Сделан вывод о необходимости использования для планирования облучения топометрических данных о положении критических структур (таких, как фовеа) по изображениям МРТ и фундус-камеры.

В докладе Liverpool Ocular Oncology Unit (Великобритания) последовательно описывались возможные побочные эффекты от применения ПЛТ и способы их устранения/контроля.

Доклад представителя Nuffield Laboratory of Ophthalmology (Oxford, Великобритания) демонстрирует примеры успешного применения методики ПЛТ для лечения увеальной меланомы с приведением планов облучения (система планирования Eyeplan) и факторов, влияющих на успешность процедуры лечения: учет положения критических структур глаза, направление облучения, низкоэнергетический протонный пучок с формированием дозового распределения с высокими градиентами. Описываются способы устранения побочных эффектов. Рассмотрена возможность замены скрепок-маркеров на фиксаторы сетчатки (retinal tack), что, по мнению докладчика, должно привести к меньшей травматичности и более точному позиционированию, а в отдельных случаях — отказ от использования рентгеноконтрастных маркеров-скрепок.

В докладе Института Кюри (Орсэ, Франция), имеющего более 30 лет опыта ПЛТ пациентов с новообразованиями

глаза, приведен метод комбинированного лечения меланомы хориоидеи глаза. Для предотвращения результирующего опухолево-токсического синдрома (tumor toxic syndrome, TTS) предлагается после проведения ПЛТ удаление рубца с использованием лазерной и/или лекарственной (antiVEGF) терапии. Схожий метод воздействия предлагается для терапии ретинопатии, возникающей под воздействием излучения. Рассмотрена также профилактика нейропатии (RION), возникающей в результате облучения диска, к чему наиболее восприимчивы пациенты пожилого возраста или имеющие заболевания: диабет, атеросклероз.

В другом докладе от этого института рассматривался вопрос возможности и необходимости повторного проведения ПЛТ.

Jules-Gonin Eye Hospital (Лозанна, Швейцария) представил свой опыт проведения ПЛТ, в который вошли: предварительная оценка томографических данных, оптимизация при подшивании рентгеноконтрастных маркеров-скрепок с использованием предварительной панорамной визуализации для уменьшения вероятности послеоперационных осложнений, планирование облучения с целью уменьшения побочных эффектов, методы профилактики при их возникновении.

Retina Health Institute (США) представил доклад о показаниях и противопоказаниях для прохождения ПЛТ, а также о возможных отдаленных последствиях прохождения ПЛТ: это ретино- и нейропатии, ишемия, потеря зрения.

Специализированные лучевые установки для офтальмологии и стандартные установки, адаптированные для ПЛТ новообразований глаза. В докладе А. Каспера (University College London, Великобритания) приведен исторический обзор развития офтальмологической ПЛТ, начиная с исследовательского центра в Massachusetts General Hospital (MGH, Бостон, США), построенного на основе синхроциклотрона (фазотрона) с деградированным пучком, и кончая современными клиническими центрами; приведены известные типы лучевых установок для облучения новообразований глаза. Рассмотрены различные источники пучков протонов, их влияние на характеристики формируемого дозового распределения: обосновывается необходимость использования низкоэнергетических пучков для выделенных лучевых установок, обеспечивающих возможность формирования равномерного дозового распределения с высокими латеральными градиентами дозы. Приведены возможные альтернативы кольцевым ускорителям для получения протонного пучка с необходимыми характеристиками, например линейные и лазерные ускорители.

На секции были представлены доклады с описанием лучевых установок: как специализированных для проведения ПЛТ новообразований глаза, так и установок, которые изначально были созданы для проведения ПЛТ без учета специфики внутриглазных новообразований и впоследствии адаптированы для ПЛТ внутриглазных новообразований.

В докладе клинического центра IMPT-Centre Antoine Lacassagne (Франция) с потоком пациентов около 250 человек в год (6922 пациента по состоянию на 2021 г.) приводятся зарекомендовавшие себя подходы: индивидуальные средства формирования дозового распределения, контроль дозовой нагрузки для критических структур, для исключения лучевого поражения век и отвода их из зоны облучения используются ретракторы. В докладе обсуждается вариативность результатов при использовании разных методов формирования дозового распределения, ставятся вопросы необходимости и достаточности применяемых методов. В центре проводятся эксперименты по флэш-терапии (облучение с большой мощностью дозы за короткое время),

исследуется влияние флэш-эффекта на радиобиологическую эффективность ПЛТ и уменьшение токсичности облучения в широком диапазоне мощности дозы.

Центр протонной терапии Emory (Winship Cancer Institute, США; лучевая установка Ocular Option на базе ProBeam от Varian, облучение в положении лежа) представил исследование по планированию облучения увеальной меланомы с использованием моделей глаза, рассчитанных по двум типам топометрических данных (только КТ и комбинация КТ-MPT) для нескольких способов формирования дозового поля: с использованием стандартного формирования (Eyeline, VARIAN); с одного направления на Ocular Option; а также облучения Ocular Option с трех направлений. Демонстрируется, что качество планов Ocular Option не уступает качеству планов для выделенного формирования Eyeline.

В CNAO (Италия) для формирования дозового поля используется метод сканирующего пучка с энергией 63–90 МэВ и максимальным полем 30×30 мм². Хотелось бы отметить, что в качестве позиционера оборудования для фиксации глаза (фиксационной точки) используется специализированная роботизированная «рука». Такая же используется для позиционирования фиксационной точки и контроля положения глаза при получении КТ-топометрии в положении лежа (само облучение производится в положении сидя).

Центр ПЛТ «Holland PTC» (Нидерланды) — трехкабинный комплекс производства Varian, третья процедурная с горизонтальным фиксированным пучком предназначена для лечения внутриглазных новообразований. В докладе приведены первые результаты после запуска установки в июле 2020 г. и сравнительный анализ формируемого дозового распределения с другими центрами не только по градиентам спада дозы (дистальным и боковым), но и области, предшествующей плато глубинного дозового распределения. Хочется отметить, что для одного пациента курс всего лечения, начиная от подшивания рентгеноконтрастных скрепок-маркеров до конца облучения, длится около 6 нед.

Западногерманский центр протонной терапии (WPE, Эссен, Германия) — четырехкабинный комплекс производства Varian, где также присутствует выделенная процедурная с горизонтальным фиксированным пучком (Eyeline, Varian) для лечения внутриглазных новообразований. Приводится обзор процесса ПЛТ в этом центре с рассмотрением основных его параметров и характеристик, а также сравнение с другими аналогичными центрами.

В центре ПЛТ «Mayo Clinic» (Рочестер, США) адаптировали лучевую установку гантри (Hitachi Probeat-V) для проведения ПЛТ пациентов с новообразованиями глаза в положении лежа, дополненную системой коллимации пучка и системой контроля взора пациента с программой управления.

В Северо-Западном медицинском протонном центре (NMPC, Чикаго, США) проводят облучение в положении сидя, но адаптировав и используя стандартную лучевую установку для лечения внутричерепных новообразований. При этом для исключения влияния смены положения тела пациента с «лежа» на «сидя» при получении топометрических данных расположили (адаптировали) компьютерный томограф так, чтобы он работал с пациентом в положении сидя, что является интересным, но довольно затратным конструкторским и технологическим решением.

Топометрия, 2D- и 3D-визуализация. Как уже было сказано выше, глаз достаточно гомогенный орган небольшого размера, практически рентгенопрозрачный. По рентгеновским томографическим данным сложно четко дифференцировать структуры глаза для последующего за-

дания модели глаза для планирования облучения, а также для оконтуривания мишени и органов риска.

В основном на секции по проведению топометрии рассматривались вопросы получения комбинированных (мультимодальных) топометрических данных: КТ, МРТ, ОКТ, изображения с фундус-камеры. Топометрические данные современных томографов позволяют проводить уточнение параметров модели мишени и глаза пациента. ОКТ позволяет точнее определять положение таких критических структур, как фовеа и оптический диск, что существенно для разработки плана облучения, позволяющего обеспечить не только локальный контроль опухоли, но и качество жизни пациента — сохранить зрение.

Рассматривались также вопросы совмещения изображений разных модальностей для более точного задания модели глаза и оконтуривания опухоли и критических структур. Например, в центре ПЛТ PSI разработали методику расчета виртуального фундус-снимка по данным МРТ с определением по нему положения мишени и органов риска, что представлено в докладе как первые шаги к планированию облучения без использования рентгеноконтрастных маркеров-скрепок.

Системы планирования для ПЛТ новообразований глаза. На секции были приведены примеры использования всех основных специализированных систем планирования ПЛТ новообразований глаза: Eyeplan, Octopus, RayOcular, Eclipse.

Eyeplan — первая система планирования для ПЛТ пациентов с новообразованиями глаза, разработанная в MGH для центра ПЛТ в Гарвардской циклотронной лаборатории (HCL, Бостон) еще в конце 70-х гг. прошлого века. За последующие годы она была многократно переработана и доработана (PSI; Clatterbridge), как с переходом на новое аппаратное обеспечение и операционные системы, так и для расширения функциональных возможностей. Но изначально заложенные основные особенности проведения ПЛТ для онкоофтальмологии остались неизменными: модельный подход к представлению мишени и структур глаза, использование портальных рентгеновских снимков для получения топометрических данных и позиционирования мишени, фиксация произвольного взгляда пациента на фиксационной точке.

Octopus — совместная разработка нулевых годов Германского института исследования рака (Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Гейдельберг, Германия) и Hahn-Meitner Institute (HMI, с 2008 г. Helmholtz-Zentrum Berlin, Берлин, Германия) — использует более точную модель глаза и позволяет использовать томографические данные для уточнения параметров модели глаза и мишени.

RayOcular — новый продукт компании RaySearch, входящий в состав системы планирования RayStation Planning, позволяющий провести планирование облучения глаза. В отличие от представленных выше систем планирования, это коммерческий продукт, применяется в центре ПЛТ WPE (Эссен, Германия).

Другой коммерческий продукт — Eclipse от компании Varian — используется в Mayo Clinic комбинированно с кластером расчета дозового распределения методом Монте-Карло на GPU (SPOCK) и оптимизацией плана облучения в MatLab.

Отдельно можно выделить доклад от National Institute for Quantum and Radiological Science and Technology (QST, до 2016 г. NIRS, Chiba, Япония) по развитию лучевой адронной терапии в онкоофтальмологии в Японии от горизонтальных пучков к ганглии и от протонов к ионам углерода. Системы планирования, представленные в докладе: NIRS EyePlan (внутренняя разработка института),

XiO-C (доработанная CMS от Elekta) и XiO-N (от Mitsubishi Electric; сейчас Hitachi).

Позиционирование пациента и «фиксация» глаза. Были представлены доклады о лучевых установках в центрах ПЛТ: MGH, University of Florida Health Proton Therapy Institute (США), UW Medicine (США) — с акцентом на аппаратные и программные средства для позиционирования пациента и мишени: фиксации и контроля направления взгляда пациента во время облучения.

Отдельно хотелось бы отметить доклад PSI о разработке технологии трехмерного оптического трекинга глаза как направления развития технологии наблюдения за глазом пациента при проведении ПЛТ. Если исследования, проводимые в PSI по получению топометрических данных и планированию облучения без использования скрепок-маркеров, дали положительные результаты, то последняя разработка пока не дает достаточный процент эффективности и требует дальнейшего развития. Скрепки-маркеры необходимы не только для этапа получения топометрических данных, но и для этапа позиционирования пациента, и без получения альтернативного способа позиционирования мишени отказать от них не получится.

Формирование дозовых полей, дозиметрия и гарантия качества. В этой секции хотелось бы отметить доклад Института ядерной физики Польской академии наук (IFJ PAN, Краков, Польша) о методике формирования дозового поля для облучения внутриглазного новообразования с использованием так называемых мини-пучков как альтернативы формирования методом сканирующего пучка. Такой метод подразумевает использование широкого пучка, проходящего через коллиматор, который включает в себя отверстия определенного диаметра (1 мм), расположенные с определенным шагом в виде сетки на этом коллиматоре. В докладе приводятся результаты моделирования Монте-Карло и сравнение их с экспериментальными данными по измерению получаемых дозовых полей, получаемые характеристики итоговых дозовых распределений.

Для центров ПЛТ в Орсэ, MGH, университетах Калифорнии и Флориды представлены доклады с обзором используемых систем формирования дозовых полей, мониторинга пучка. Отдельный акцент на секции был сделан на методиках и нюансах реализации гарантии качества при проведении ПЛТ новообразований глаза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По достижении высокого уровня локального контроля внутриглазных злокачественных образований (лечения пациентов) на первый план выходят вопросы отдаленных последствий и качества жизни пациентов, в том числе степень сохранения зрения. Увеличение степени конформности совмещения формируемого дозового распределения зависит от качества проведения всех этапов ПЛТ: получения топометрических данных, планирования и реализации плана, формирования дозового распределения и совмещения его с мишенью. Если ранее томографические данные не использовались, то теперь, с увеличением разрешающей способности аппаратуры и контрастности получаемых изображений, они применяются для уточнения параметров модели глаза.

Рассматривается также возможность исключения использования рентгеноконтрастных маркеров-скрепок для получения топометрических данных пациента, что уменьшило бы травматическое воздействие, связанное с этапом их хирургического подшивания. Последнее, к сожалению, нельзя исключить до разработки системы позиционирования

ния пациента без использования портальных рентгеновских снимков с точностью, сопоставимой с имеющейся. Для получения топометрических данных о положении критических структур глаза (фовеа, оптический диск) изображения фундус-камеры можно дополнить изображениями ОКТ, которая обладает большей точностью и даже глубиной сканирования. Для минимизации дозы, получаемой здоровыми тканями, особенно при нахождении критических структур вблизи мишени, также важен уровень градиента дозы на боковых и дистальных границах дозового распределения. На достижение этой цели направлено использование специализированных низкоэнергетических протонных и ионных ускорителей, не требующих введения дополнительных тормозителей для уменьшения энергии пучка.

Ежедневный/недельный/месячный контроль качества используемых аппаратных и программных средств необходим для поддержания результата ПЛТ на достигнутом уровне.

На симпозиуме не было докладов, представляющих результаты ПЛТ в России. Хотя на стадии исследований в экспериментальных ПЛТ-центрах у нас были достижения [5] (234 пациента с внутриглазными новообразованиями прошли лечение в центре ПЛТ в ИТЭФ к 2011 г.) и разработки для онкоофтальмологии [6, 7], которые, судя по материалам симпозиума, еще не потеряли своей актуальности. Сейчас у нас не осталось действующих онкоофтальмологических центров ПЛТ. Ведется разработка двух государственных проектов: специализированного онкоофтальмологического комплекса в ПИЯФ (Гатчина) и центра ПЛТ в НИЦ «Курчатовский институт» (Москва) с выделенной лучевой установкой на горизонтальном пучке, позволяющей проводить лечение пациентов с внутриглазными новообразованиями. Эти центры ПЛТ должны позволить завершить переход в

России от отечественных экспериментальных центров ПЛТ к клиническим.

Литература/References

1. Хорошков В.С. История и перспективы протонной лучевой терапии. *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2019; 64 (2): 52–60. [Khoroshkov V.S. History and prospects of proton therapy. *Medical radiology and radiation safety*. 2019; 64 (2): 52–60 (In Russ.)]. doi.org/10.12737/article_5ca5fc2765c9f5.02525917
2. Goitein G. Proton radiation therapy of ocular melanoma proton radiation therapy of ocular melanoma. Talk on the conference PTCOG-49. 2010 Available at: https://www.ptcog.ch/archive/conference_p&t&v/PTCOG49/presentationsEW/18-4-3_Eye.pdf (Accessed 23 May 2022).
3. Dendale R, Lumbroso-Le Rouic L, Noel G, et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: Results of Curie Institut-Orsay Proton Therapy Center (ICPO). *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006; 65 (3): 780–7.
4. Pica A, Weber DC, Vallat L, et al. Good long-term visual outcomes of paraparapillary choroidal melanoma patients treated with proton therapy: a comparative study. *Int Ophthalmol*. 2021; Feb; 41 (2): 441–52.
5. Бородин Ю.И., Вальский В.В., Саакян С.В. и др. Протонная лучевая терапия опухолей сосудистой оболочки глаза и орбиты. *Альманах клинической медицины*. 2008; 17–1: 292–5. [Borodin J.I., Valsky V.V., Saakyan S.V., et al. Proton therapy for intraocular and orbital malignant tumors. *Almanac of clinical medicine*. 2008; 17–1: 292–5 (In Russ.)].
6. Бородин Ю.И., Вальский В.В., Ерохин И.Н. и др. Инновационные разработки технических средств для протонной терапии внутриглазных новообразований. Часть I. *Российский офтальмологический журнал*. 2015; 8 (2): 14–20. [Borodin Yu.I., Valsky V.V., Erokhin I.N., et al. Technical innovations for proton therapy of intraocular neoplasms. Part I. *Russian ophthalmological journal*. 2015; 8 (2): 14–20 (In Russ.)].
7. Бородин Ю.И., Вальский В.В., Ерохин И.Н. и др. Инновационные разработки технических средств для протонной терапии внутриглазных новообразований. Часть II. *Российский офтальмологический журнал*. 2016; 9 (2): 11–7. [Borodin Yu.I., Valsky V.V., Erokhin I.N., et al. Technical innovations for proton therapy of intraocular neoplasms. Part II. *Russian ophthalmological journal*. 2016; 9 (2): 11–7 (In Russ.)]. doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-2-11-17

Вклад авторов в работу: В.О. Карпунин, Д.Г. Орлов — сбор данных и их интерпретация, написание статьи, финальная подготовка статьи к публикации; В.С. Хорошков — редактирование статьи.

Authors' contribution: V.O. Karpunin, D.G. Orlov — data collection and interpretation, article writing, final preparation of the article for publication; V.S. Khoroshkov — article editing.

Поступила: 26.06.2023. Переработана: 20.07.2023. Принята к печати: 24.07.2023
Originally received: 26.06.2023. Final revision: 20.07.2023. Accepted: 24.07.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», пл. Академика Курчатова, д. 1, Москва, 123182, Россия
Владимир Олегович Карпунин — научный сотрудник отдела ядерной медицины

Дмитрий Георгиевич Орлов — канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник отдела ядерной медицины

Владимир Сергеевич Хорошков — д-р техн. наук, начальник отдела ядерной медицины

Для контактов: Дмитрий Георгиевич Орлов,
 orlov_d@mail.ru

National Research Center “Kurchatov Institute”, 1, Akademika Kurchatova Sq., Moscow, 123182, Russia

Vladimir O. Karpunin — researcher, nuclear medicine department

Dmitry G. Orlov — Cand. of Phys.-Math. Sci., senior researcher, nuclear medicine department

Vladimir S. Khoroshkov — Dr. of Tech. Sci., head of nuclear medicine department

For contacts: Dmitry G. Orlov,
 orlov_d@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-152-158>



Современные методы качественной и количественной оценки микроциркуляции глаза

Т.Н. Киселева✉, С.Ю. Петров, Т.Д. Охочимская, О.И. Маркелова

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

Нарушение кровообращения в сосудах глаза играет важную роль в развитии офтальмопатологии, в том числе таких социально значимых заболеваний, как глаукома, возрастная макулярная дегенерация, диабетическая ретинопатия, окклюзия ретинальных сосудов. Особенности гемодинамики глаза являются важным диагностическим критерием не только глазных, но и системных заболеваний. Комплексная оценка кровотока в различных структурах глазного яблока дает возможность получить дополнительные сведения о патогенезе заболеваний и сформулировать новые подходы к мониторингу, контролю эффективности лечения и прогнозу сосудистой патологии. Благодаря совершенствованию технологий, на сегодняшний день существует ряд инвазивных и неинвазивных методов исследования гемоперфузии глаза, в том числе технологии оценки ретробульбарного кровотока и интраокулярной гемоциркуляции. В обзоре рассматриваются такие современные методы, как флюоресцентная ангиография, ультразвуковое исследование с оценкой кровотока в режимах цветового доплеровского картирования и доплерографии, оптическая когерентная томография в режиме ангиографии и лазерная спекл-флоуграфия, описана их роль в диагностике сосудистой патологии, а также преимущества и недостатки при использовании в офтальмологической практике.

Ключевые слова: глазной кровоток; глаукома; диабетическая ретинопатия; возрастная макулярная дегенерация; окклюзии сосудов сетчатки; флюоресцентная ангиография; ультразвуковое исследование; оптическая когерентная томография — ангиография; лазерная спекл-флоуграфия; ультразвуковое исследование

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Киселева Т.Н., Петров С.Ю., Охочимская Т.Д., Маркелова О.И. Современные методы качественной и количественной оценки микроциркуляции глаза. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 152–8 <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-152-158>

State-of-the-art methods of qualitative and quantitative assessment of eye microcirculation

Tatiana N. Kiseleva✉, Sergey Yu. Petrov, Tatiana D. Okhotsimskaya, Oxana I. Markelova

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia tkiseleva05@gmail.com

Circulatory disorders in eye vessels play an important role in the development of ophthalmic pathologies, in particular socially significant diseases such as glaucoma, age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, and retinal vascular occlusion. Eye hemodynamics features are an important diagnostic criterion for both ocular and systemic diseases. A comprehensive assessment of blood flow in various structures of the eyeball offers additional information on the pathogenesis of the diseases and helps develop new approaches to monitoring the effectiveness of treatment and vascular pathology prognostication. Thanks to the improved technologies, we have today a variety of invasive and non-invasive techniques for examining ocular hemoperfusion, including those intended for retrobulbar blood flow and intraocular blood circulation evaluation. The review article is focused on the state-of-the-art techniques: fluorescein angiography, ultrasound examination involving blood flow assessment by colour Doppler mapping and Dopplerography, optical coherence tomography

in the angiographic mode and laser speckle flowgraphy. The role of these techniques in the diagnosis of vascular pathology and their advantages and disadvantages when used in ophthalmological practice is considered.

Keywords: ocular blood flow; glaucoma; diabetic retinopathy; age-related macular degeneration; retinal vascular occlusion; optical coherence tomography; angiography; laser speckle flowgraphy; fluorescein angiography; Doppler ultrasound

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

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

For citation: Kiseleva T.N., Petrov S.Yu., Okhotsimskaya T.D., Markelova O.I. State-of-the-art methods of qualitative and quantitative assessment of eye microcirculation. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3):152–8. (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-152-158>

Нарушения кровообращения в сосудах глаза играют важную роль в развитии широкого спектра офтальмологических заболеваний, в том числе таких социально значимых, как возрастная макулярная дегенерация (ВМД), диабетическая ретинопатия (ДР), окклюзии сосудов сетчатки и глаукома [1–4]. Изучение гемодинамики глаза представляет значительный научный и практический интерес и является важным критерием диагностики не только глазных, но и системных заболеваний [1, 2]. Комплексная оценка кровотока в различных структурах глазного яблока дает возможность получить дополнительные сведения о патогенезе заболеваний и сформулировать новые подходы к мониторингу, контролю эффективности лечения и прогнозу сосудистой патологии.

До сих пор продолжается поиск и разработка наиболее информативного и точного метода исследования глазного кровотока. Одними из первых методов в клинической практике применялись офтальмодинамометрия, офтальмоплетизмография, офтальмосфигмография и реофтальмография, которые известны с конца 60-х гг. прошлого столетия и постоянно совершенствовались на протяжении длительного времени. Использование этих методов ограничивается главным образом оценкой кровенаполнения увеального тракта и не позволяет судить о состоянии кровообращения в зрительном нерве или в определенной зоне сетчатки с регистрацией количественных показателей гемодинамики в микрососудах [3, 5].

Среди современных методов исследования гемодинамики глаза различают технологии для изучения ретробульбарного кровотока и интраокулярной гемоциркуляции [1]. Кроме того, методы можно разделить на инвазивные и неинвазивные. Инвазивные методы включают ангиографию с внутривенным введением красителей: флюоресцеина (флюоресцентная ангиография, ФАГ) и индоцианина зеленого (индоцианиновая ангиография, ИАГ). К неинвазивным методам относят ультразвуковое исследование (УЗИ) в режимах цветового доплеровского картирования (ЦДК) и импульсной доплерографии (ИД), оптическую когерентную томографию (ОКТ) с функцией ангиографии (ОКТ-А) и лазерную спекл-флоуграфию.

ЦЕЛЬ обзора — представить современные методы исследования микроциркуляции глаза, которые в настоящее время находят широкое клиническое применение.

ФАГ используется для оценки состояния ретиальной и хориоидальной циркуляции, а также гематоофтальмических барьеров. Метод начал применяться в офтальмологии в 1961 г. и в настоящий момент является золотым стандартом для оценки изменений микроциркуляторного русла сетчатки при различных состояниях, включая ДР, хориоидальную неоваскуляризацию (ХНВ) и другие заболевания, связанные с нарушением гематоретинального барьера [6–11].

При исследовании используется специальный краситель — флюоресцеин натрия, действие которого основано на

явлении флюоресценции. При освещении заднего сегмента глаза синим светом с длиной волны 490 нм флюоресцеин излучает желто-зеленое свечение с длиной волны 530 нм, которое, проходя через светофильтры, улавливается регистрационными устройствами (фото- или видеокамерами), и полученный сигнал преобразуется в изображение [7]. Этот метод позволяет визуализировать поток крови не только в крупных сосудах, но и в микроциркуляторном русле, определять целостность и функциональное состояние (проницаемость) кровеносных сосудов. По скорости прохождения красителя по сосудам глаза можно сделать заключение относительно общей картины кровоснабжения [9]. Однако здоровый пигментный эпителий является барьером для прохождения флюоресцеина, поэтому метод ФАГ малоинформативен для оценки состояния хориоидального кровотока. Для этой цели используется другой краситель — индоцианин зеленый. Свет, поглощаемый индоцианином зеленым, имеет большую длину волны (790–805 нм) и способен проникать под пигментный эпителий, через меланин, ксантофильный пигмент, а также экссудат и небольшие субретинальные геморагии. Кроме того, около 98 % молекул индоцианина связываются с белками сыворотки крови (главным образом альбумином); этот показатель значительно выше, чем при связывании флюоресцеина. Поскольку стенки хориокапилляров непроницаемы для крупных белковых молекул, большая часть индоцианина не выходит за пределы сосудов хориоидеи и, соответственно, позволяет визуализировать сосуды без ликеджа [11, 12]. Несмотря на доказанную диагностическую информативность, ФАГ и ИАГ являются инвазивными исследованиями, требуют внутривенного введения красителя, а также могут вызывать побочные реакции: тошноту, рвоту, крапивницу и редко — анафилактический шок (при ФАГ побочные реакции встречаются чаще, чем при ИАГ). Это накладывает определенные ограничения на частоту применения методов в клинической практике [9, 10, 13].

В настоящее время ангиография стала реже использоваться для диагностики заболеваний глазного дна вследствие доступности высокоинформативных неинвазивных методов исследования микроциркуляции [6, 10, 14].

УЗИ с оценкой кровотока сосудов глаза и орбиты с использованием эффекта Доплера применяется в офтальмологии с конца 80-х гг. прошлого столетия [1, 15, 16]. В последние 15–20 лет метод приобрел достаточное распространение благодаря высокой информативности и возможности проведения исследований в динамике с регистрацией параметров кровотока в режиме реального времени независимо от прозрачности оптических сред глаза [17]. Это единственный метод неинвазивного исследования кровотока в ретробульбарных сосудах: глазной артерии, центральной артерии сетчатки, задних цилиарных артериях и венозном русле орбиты [16, 18, 19]. УЗИ в режимах ЦДК и ИД широко используется в офтальмологии для диагностики новообра-

зований глаза и орбиты, глазного ишемического синдрома, сосудистой патологии сетчатки и зрительного нерва, а также нарушений глазного кровообращения при глаукоме.

ЦДК — метод качественной оценки кровотока, основанный на кодировании информации о направлении и скорости кровотока различными цветами и их оттенками в сосудах малого калибра. Физической основой метода является регистрация изменений частоты ультразвукового сигнала при отражении его от движущихся частиц крови, основную массу которых составляют эритроциты (эффект Доплера). Разность частот излучаемого ультразвукового сигнала и принимаемого эхосигнала пропорциональна скорости частиц кровотока и зависит от доплеровского угла — угла между осью сосуда и ультразвуковым лучом, направленным на датчик. При стандартном ЦДК цветовой паттерн включает оттенки красного и синего в зависимости от направления и скорости кровотока. Поток по направлению к датчику обозначается красным цветом, а от датчика — синим цветом. При проведении УЗИ с оценкой кровотока акустический сигнал, по существу, идет параллельно орбитальным сосудам, поэтому большинство артериальных потоков кодируются красным цветом, в венозные — синим. Уровни порога цвета при исследовании в режиме ЦДК адаптированы к минимизации артефактов, вызванных движением век или произвольными движениями глаз. Кроме того, артерии отличаются от вен своей пульсацией. В отличие от артериального спектра с максимально пульсирующим кровотоком и наличием четко выраженных фаз систолы и диастолы, в вене регистрируется непрерывный ламинарный или волнообразный поток с минимальными колебаниями.

Количественная оценка кровотока осуществляется благодаря режиму ИД или спектральному доплеровскому анализу с определением следующих основных показателей: максимальной систолической (пиковой) скорости кровотока (PSV, или Vsyst), конечной диастолической скорости (EDV, или Vdiast) и индекса резистентности, или индекса сопротивления Pourselot (RI), который рассчитывается по формуле: $RI = (PSV - EDV) / PSV$ [15–20].

Для проведения УЗИ ретробульбарных сосудов используют multifunctional ультразвуковые диагностические системы с импульсно-волновым доплером и линейные датчики частотой излучения в интервале от 7,5 до 20 МГц. При УЗИ глазного яблока и орбиты на таких приборах необходимо соблюдать рекомендации международных профессиональных организаций FDA (Food and Drug Administration) и Американского института ультразвука в медицине (American Institute of Ultrasound in Medicine), согласно которым параметры акустической мощности должны соответствовать следующим нормативам: термический индекс (TIS) не более 1,0; механический индекс (MI) не более 0,23, интенсивность ультразвукового потока не более 50 мВ/см² [21].

УЗИ с оценкой кровотока обладает высокой информативностью для определения ранних доклинических признаков заболевания с оценкой сосудистых поражений, а также изменений гемодинамики в режиме реального времени с выявлением не только органических, но и функциональных нарушений состояния сосудистой системы [22]. При окклюзионных поражениях сосудов сетчатки этот метод дает дополнительную информацию о кровотоке в центральной артерии сетчатки (ЦАС), в особенности при затруднении визуализации глазного дна (помутнение хрусталика, гемофтальм). Кроме того, в острую фазу окклюзии ЦАС на эхограмме орбиты цветовая картограмма артериального потока в толще зрительного нерва, соответствующая локализации артерии, не выявляется. При окклюзии ретинальных артерий (ветвей

ЦАС) отмечаются выраженные изменения спектра кровотока и снижение показателей PSV и EDV в ретробульбарной части ЦАС [23]. При окклюзии центральной вены сетчатки (ЦВС) и ее ветвей установлены доплеровские критерии изменения кровотока в одноименной артерии, которые зависят от степени тяжести поражения, разработаны диагностические и прогностические критерии ишемического типа [24].

При первичной открытоугольной (ПОУГ) и глаукоме низкого давления (ГНД) было выявлено снижение показателей скорости кровотока и увеличение индекса вазорезистентности в глазной артерии (ГА), ЦАС и задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) по сравнению с нормой (с учетом возраста и пола). По данным ЦДК и ИД снижение ретробульбарной гемодинамики свидетельствует о неблагоприятном прогнозе течения глаукомы [18]. Показано также, что дефицит глазного кровотока и/или изменение индекса сосудистого сопротивления могут быть предикторами прогрессирования глаукомы, а ретробульбарные гемодинамические изменения представляют собой фактор риска прогрессирования патологического процесса [17].

В большинстве исследований, посвященных применению УЗИ для оценки глазного кровотока при сахарном диабете (СД), определено снижение показателей скорости кровотока в ретинальных сосудах. Установлена взаимосвязь между индексом резистентности в ЦАС и уровнем глюкозы в плазме крови. У пациентов с СД I типа и гипергликемией выявлено изменение гемодинамики в ЦАС до появления клинических симптомов ДР. Однако имеются данные о повышении значений PSV в ГА у пациентов с СД без признаков ДР.

K. Divya и соавт. [16], G. Madhupuriya и соавт. [19] на основании анализа количественных показателей ретробульбарной гемодинамики при СД сделали вывод о высокой информативности метода в оценке риска развития и прогрессирования ДР, а также возможности определения дальнейшей тактики ведения пациента с ДР. В результате исследования влияния антиангиогенной терапии на состояние глазного кровотока при диабетическом макулярном отеке получены данные об отсутствии негативного воздействия ранибизумаба на микроциркуляцию [25].

Имеются сведения о взаимосвязи дефицита кровотока в ретробульбарных сосудах с выраженным увеличением аксиальной длины глазного яблока и аномалии рефракции или прогрессирующей дегенерацией сетчатки, особенно в сочетании с хориоретинальной атрофией в перипапиллярной области зрительного нерва [20]. Метод ЦДК играет важную роль в дифференциальной диагностике отслойки сетчатки, демонстрируя цветовой паттерн кровотока в ретинальных сосудах при наличии плотных преретинальных помутнений и снижении прозрачности оптических сред (например, отек роговицы, гифема, катаракта, кровоизлияние в стекловидное тело) [26, 27].

По сравнению с другими методами исследования микроциркуляции глаза УЗИ имеет такие преимущества, как неинвазивность, доступность, воспроизводимость результатов, возможность многократного применения и исследования глазного кровотока при непрозрачных оптических средах, в том числе при зрелой катаракте, метод не требует введения контрастных веществ и исключает лучевую нагрузку. Однако главным недостатком этого метода является ограничение возможности оценки объемной скорости кровотока в сосудах глаза. УЗИ не дает возможности оценить индивидуальные анатомические особенности ретробульбарных сосудов: изменение хода (извитость), наличие анастомозов или сужений. Существуют трудности в измерении параметров кровотока в

отдельных ЗКЦА и интерпретации данных, полученных с помощью разных ультразвуковых сканеров и датчиков. Кроме того, результаты исследования зависят от опыта и квалификации врача, а также достаточного количества времени, требующегося для проведения повторных измерений показателей гемодинамики в ретробульбарных сосудах [16, 19, 20, 27].

ОКТ-А. За последние годы произошел прорыв в развитии ОКТ — появилась возможность визуализации кровотока в микрососудах: ОКТ-А. Это связано с появлением новых технологий: высокоскоростных ОКТ-томографов, фотоприемников и лазерных источников, которые с большой скоростью перестраиваются в пределах определенной спектральной полосы [28–30].

ОКТ-А — бесконтактный метод, позволяющий с высокой степенью разрешения визуализировать сосудистую сеть сетчатки и хориоидеи без использования красителя и получать изображение не только крупных сосудов, но и микроциркуляторного русла, вплоть до капилляров, а также получать информацию о плотности распределения микрососудов. Преимущество этого метода по сравнению с классической ангиографией состоит в том, что можно произвести селекцию кровеносных сосудов от окружающих тканей на всю глубину сканирования и с высокой точностью выделить отдельные сосудистые слои — поверхностное капиллярное сплетение, глубокое капиллярное сплетение и хориокапилляры. Высокая контрастность изображения микроциркуляции на ОКТ-А позволяет получить количественные параметры плотности капиллярной перфузии [1, 30].

ОКТ-А регистрирует с одинаковой чувствительностью поперечный и аксиальный кровоток (движение эритроцитов) на всей глубине сканирования. Получение изображения на различных приборах зависит от принципа и техники исследования. Одним из наиболее современных методов является Swept-Source ОКТ (SS-ОКТ) — метод с частотно-модулированным источником излучения, способным менять длину волны в пределах 100 нм и осуществлять исследование более глубоких тканей. По сравнению с предыдущим поколением приборов (спектральное ОКТ, Spectral Domain OCT) SS-ОКТ улучшает визуализацию стекловидного тела, сетчатки, сосудистой оболочки и склеры. Увеличенная скорость сканирования, уменьшенное затухание сигнала и более глубокое проникновение в ткани делают SS-ОКТ идеальной методикой для захвата широкого поля обзора и изучения структур, находящихся под пигментным эпителием сетчатки [31–35].

ОКТ-А предоставляет диагностически значимую информацию при ВМД, ХНВ, ДР, ретинальных окклюзионных поражениях, новообразованиях хориоидеи и глаукоме [31–33, 36–42]. Этот метод рекомендуют применять в клинических условиях для мониторинга и оценки эффективности лечения окклюзий сосудов сетчатки [37]. Представлены значительные изменения плотности микрососудов, и установлена ее достоверная корреляция со степенью тяжести окклюзии сосудистого русла. ОКТ-А эффективна для выявления ХНВ, связанной с неоваскулярной ВМД [27, 33, 39].

Преимуществом ОКТ-А является получение четкого изображения микрокровоотока в области заднего полюса и фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ) с большим увеличением и высоким разрешением по сравнению с ФАГ [32, 40]. В.В. Нероев и соавт. [43] показали проградцентное увеличение размеров ФАЗ и снижение плотности микрокровоотока при прогрессировании ДР, причем изменения могут выявляться у пациентов с СД без клинических проявлений ДР. G. Oliverio и соавт. [38] выявили более значимые изменения ФАЗ при СД I типа, чем при СД II типа, которые коррелировали с длительностью заболевания.

ОКТ-А дает возможность осуществлять диспансерное наблюдение и диагностировать ранние признаки поражения микроциркуляторного русла у пациентов с СД. Оценку изменений ретинальных микрососудов с помощью ОКТ-А можно рассматривать как один из основных инструментов прогноза ДР [31].

Ряд публикаций посвящен применению ОКТ-А для оценки микроциркуляции сетчатки и зрительного нерва при глаукоме. Большинство авторов установили изменения микрососудистой сети не только в перипапиллярной зоне, но и в поверхностных капиллярных сосудах макулярной области [42, 44, 45]. Кроме того, обнаружено снижение плотности микрососудистой сети в поверхностном и глубоком (в области решетчатой пластинки) капиллярном сплетении диска зрительного нерва (ДЗН) [36]. При проведении ОКТ-А высокой чувствительностью и специфичностью в диагностике глаукомной оптической нейропатии обладает индекс кровотока [46].

ОКТ-А является перспективным и эффективным диагностическим методом, который быстро развивается и постоянно совершенствуется по мере разработки новых технологий и обновления алгоритмов обработки сканов [28].

Несмотря на многие преимущества ОКТ-А, это исследование не лишено ограничений, например таких как артефакты вследствие движений глаз, потеря сигнала при большой глубине сканирования. Кроме того, на качество получаемого изображения влияет состояние оптических сред глаза. Данные артефакты могут значительно повлиять на результат интерпретации получаемых изображений микроциркуляции [29, 30].

Лазерная спекл-флуография (LSFG) — это бесконтактный, неинвазивный метод определения глазного кровотока, основанный на феномене интерференции. Метод дает качественную и количественную оценку гемоперфузии глазного дна в режиме реального времени. При освещении когерентным источником излучения — лазером — поверхности глазного дна (сетчатки, сосудов хориоидеи и ДЗН) происходит обратное рассеяние света, создающее быстроменяющуюся картину спекл-изображений, которая носит динамический характер. Ширина спектра флуктуации прямо пропорциональна скорости кровотока [2, 47–49].

В состав прибора входят фундус-камера с диодным лазером (830 нм), камера с инфракрасным датчиком и цифровая камера высокого разрешения. Используемое излучение полупроводникового лазера позволяет регистрировать кровотоки не только в ретинальных сосудах, но и хориоидее. Полученные сигналы обрабатываются компьютером для вывода на экран изображений глазного дна в виде двумерной карты кровотока, на которой визуализируется распределение скорости движения форменных элементов крови. Этот метод создает двумерные изображения кровотока с высоким пространственным и временным разрешением [50–52]. Сопутствующее программное обеспечение автоматически обнаруживает начало и конец сердечных циклов, записанных в течение 4 с сбора данных. Изображения, соответствующие идентичным фазам сердечного цикла, сводятся к одной последовательности изображений, отражающей полный сердечный цикл. Основной показатель, определяемый с помощью LSFG, носит название «средний показатель нечеткости (размытости) изображения» (Mean Blur Rate — MBR). Помимо интегрального показателя MBR можно отдельно вычислить MBR для крупных сосудов (MBR of Vascular area, MV) и микроциркулярного русла (MBR of Tissue area, MT) исследуемой области [47–53].

В настоящее время проводятся исследования в рамках определения диагностической ценности данного метода при

заболеваниях, ассоциированных с нарушением глазного кровотока. Изучались возможности применения метода при ретинальных венозных окклюзиях, ДР и ВМД [48, 49, 53]. LSFG позволяет проводить измерения параметров кровотока до и после интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза у пациентов с экссудативной ВМД [48, 49, 52, 53].

G. Calzetti и соавт. [50] представили данные о количественной гемоперфузии при ХНВ с помощью LSFG. Однако требуются дальнейшие исследования для определения потенциала MBR в качестве биомаркера эффективности терапевтического лечения ВМД.

Выявлены значимые различия параметров пульсовой волны LSFG у здоровых лиц и лиц с глаукомой. Кровоток в капиллярах ДЗН выше у пациентов с подозрением на глаукому, чем в здоровой контрольной группе, и ниже, чем у пациентов с глаукомой. Механизмы, вызывающие эти изменения, и их связь с сопутствующими изменениями гемодинамики остаются предметом изучения [47, 51, 54]. N. Aizawa и соавт. [55] отмечают, что показатели MBR могут позволить идентифицировать глаукому и определить тяжесть процесса в глазах с миопическими ДЗН. Выявлены нарушения микроциркуляции зрительного нерва: снижение MBR, MV, MT — у пациентов с друзами ДЗН [56].

В ряде исследований подтверждено, что LSFG — ценный инструмент для неинвазивного мониторинга изменений артериол и венул у пациентов с ДР. Необходимы дальнейшие исследования для оценки возможностей LSFG в рамках скрининга ДР и значимости выявленных гемодинамических изменений в прогрессировании системного заболевания [57].

LSFG можно рассматривать в качестве скринингового исследования для выявления нарушений локальной гемодинамики при различной офтальмопатологии, поскольку методика относительно проста в использовании и имеет высокую скорость получения изображений. Однако у метода есть ограничения, например по мере более глубокого проникновения лазерного луча в ткани глаза отраженный свет становится менее интенсивным, поэтому кровотоки в кровеносных сосудах, расположенных на поверхности сетчатки, оказывает большее воздействие на изменение «спеклов». При сравнении кровотока в двух расположенных один над другим кровеносных сосудах с одинаковой скоростью движения крови кровотоки в глубже расположенном кровеносном сосуде будут казаться более медленными. Необходимо дальнейшее изучение возможностей применения данного метода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время в клинической офтальмологической практике применяются различные методы исследования глазного кровотока. Современные неинвазивные методы (УЗИ с оценкой кровотока, ОКТ-А и LSFG) приобретают большую значимость в диагностике не только сосудистой патологии, но и других заболеваний органа зрения. Учитывая преимущества и недостатки этих методов, можно предполагать, что комплексный подход к их применению представляется наиболее перспективным. С развитием и техническим усовершенствованием приборов увеличивается возможность получения точной информации о состоянии глазного кровотока, что расширит наши представления о патогенезе глазных заболеваний и поможет разработать новые эффективные подходы к их лечению.

Литература/References

1. Maram J, Srinivas S, Sadda SR. Evaluating ocular blood flow. *Indian J Ophthalmol.* 2017; 65 (5): 337–46. doi: 10.4103/ijo.IJO_330_17
2. Witkowska KJ, Bata AM, Calzetti G, et al. Optic nerve head and retinal blood flow regulation during isometric exercise as assessed with laser

speckle flowgraphy. *PLoS One* 2017; 12 (9): e0184772. doi: 10.1371/journal.pone.0184772

3. Котляр К.Е., Дроздова Г.А., Шамшинова А.М. Гемодинамика глаза и современные методы ее исследования. Часть III. Неинвазивные методы исследования кровообращения глаза. *Глаукома.* 2007; 2: 64–71. [Kotliar K.E., Drozdova G.A., Shamshinova A.M. Ocular hemodynamics and contemporary methods of its assessment. Part III. Non-invasive methods of assessment of ocular blood flow. *Glaucoma* 2007; 2: 64–71 (In Russ.)].
4. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Охочимская Т.Д. и др. Влияние антиангиогенной терапии на глазной кровоток и микроциркуляцию при диабетическом макулярном отеке. *Вестник офтальмологии.* 2018; 134 (4): 3–10. [Neroyev V.V., Kiseleva T.N., Okhotsimskaia T.D., et al. Effect of anti-angiogenic therapy on ocular blood flow and microcirculation in diabetic macular edema. *Vestnik oftal'mologii.* 2018; 134 (4): 3–10 (In Russ.)].
5. Киселева Т.Н., Котелин В.И., Лосанова О.А. и др. Неинвазивные методы оценки гемодинамики переднего сегмента глаза: перспективы применения в клинической практике. *Офтальмология.* 2017; 14 (4): 283–90. [Kiseleva T.N., Kotelin V.I., Losanova O.A., et al. Noninvasive methods assessment blood flow in anterior segment and clinical application perspective. *Ophthalmology.* 2017; 14 (4): 283–90 (In Russ.)].
6. Bawany MH, Ding L, Ramchandran RS, et al. Automated vessel density detection in fluorescein angiography images correlates with vision in proliferative diabetic retinopathy. *PLoS One.* 2020; 15 (9): e0238958. doi: 10.1371/journal.pone.0238958
7. Cennamo G, Romano MR, Nicoletti G, et al. Optical coherence tomography angiography versus fluorescein angiography in the diagnosis of ischaemic diabetic maculopathy. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95 (1): e36–e42. doi: 10.1111/aos.13159
8. Gualino V, Tadayoni R, Cohen SY, et al. Optical coherence tomography, fluorescein angiography, and diagnosis of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina.* 2019; 39 (9): 1664–71. doi: 10.1097/IAE.0000000000002220
9. Inoue M, Jung JJ, Balaratnasingam C, et al. A comparison between optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography for the imaging of type I neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57 (9): OCT314–23. doi: 10.1167/iov.15-18900
10. Meira J, Marques ML, Falcao-Reis F, et al. Immediate reactions to fluorescein and indocyanine green in retinal angiography: review of literature and proposal for patient's evaluation. *Clin Ophthalmol.* 2020; 14: 171–8. doi: 10.2147/OPHT. S234858
11. Shaikh NF, Vohra R, Balaji A, et al. Role of optical coherence tomography-angiography in diabetes mellitus: Utility in diabetic retinopathy and a comparison with fluorescein angiography in vision threatening diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2021; 69 (11): 3218–24. doi: 10.4103/ijo.IJO_1267_21
12. Invernizzi A, Pellegrini M, Cornish E, et al. Imaging the choroid: from indocyanine green angiography to optical coherence tomography angiography. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2020; 9 (4): 335–48. doi: 10.1097/APO.0000000000000307
13. Tian M, Zeng G, Tappeiner C, et al. Comparison of indocyanine green angiography and swept-source wide-field optical coherence tomography angiography in posterior uveitis. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 853315. doi: 10.3389/fmed.2022.853315
14. Enders C, Baeuerle F, Lang GE, et al. Comparison between findings in optical coherence tomography angiography and in fluorescein angiography in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmologica.* 2020; 243 (1): 21–6. doi: 10.1159/000499114
15. Киселева Т.Н., Зайцев М.С., Рамазанова К.А., и др. Возможности цветового дуплексного сканирования в диагностике сосудистой патологии глаза. *Российский офтальмологический журнал.* 2018; 11 (3): 84–94. [Kiseleva T.N., Zaitsev M.S., Ramazanova K.A., et al. Possibilities of color duplex imaging in the diagnosis of ocular vascular pathology. *Russian ophthalmological journal.* 2018; 11 (3): 84–94 (In Russ.)].
16. Divya K, Kanagaraju V, Devanand B, et al. Evaluation of retinal blood circulation in type 2 diabetic patients using color Doppler imaging. *Indian J Ophthalmol.* 2020; 68 (6): 1108–14. doi: 10.4103/ijo.IJO_1398_19
17. Magureanu M, Stanila A, Bunescu LV, et al. Color Doppler imaging of the retinal blood circulation in progressive glaucoma optic neuropathy. *Rom J Ophthalmol.* 2016; 60 (4): 237–248.
18. Bittner M, Faes L, Boehni SC, et al. Colour Doppler analysis of ophthalmic vessels in the diagnosis of carotid artery and retinal vein occlusion, diabetic retinopathy and glaucoma: systematic review of test accuracy studies. *BMC Ophthalmol.* 2016; 16 (1): 214. doi: 10.1186/s12886-016-0384-0
19. Madhupuri G, Gokhale S, Agrawal A, et al. Evaluation of hemodynamic changes in retinal blood vessels using color doppler imaging in diabetic patients. *Life (Basel).* 2022; 12 (5): 629. doi: 10.3390/life12050629
20. Grudzinska E, Modrzejewska M. Modern diagnostic techniques for the assessment of ocular blood flow in myopia: current state of knowledge. *J Ophthalmol.* 2018; 2018: 4694789. doi: 10.1155/2018/4694789

21. Medical Ultrasound Safety. Second Edition. AIUM. 2009: 7–53. Available at: <https://ru.scribd.com/doc/159672464/AIUM-Medical-Ultrasound-Safety>.
22. Castilla-Guerra L, Gómez Escobar A, Gómez Cerezo JF. Utility of Doppler ultrasound for the study of ocular vascular disease. *Revista Clínica Española (English Edition)*. 2021; 221 (7): 418–25. doi: 10.1016/j.rceng.2020.11.007
23. Нероев В.В., Киселева Т.Н., ред. Ультразвуковые исследования в офтальмологии: Руководство для врачей. Москва: Икар; 2019. [Neroev V.V., Kiseleva T.N., eds. Ultrasound investigations in ophthalmology: A guide for physicians. Moscow: Ikar; 2019 (In Russ.).]
24. Киселева Т.Н., Кошевая О.П., Будзинская М.В. и др. Значение цветового доплеровского картирования в диагностике окклюзионных поражений вен сетчатки. *Вестник офтальмологии*. 2006; 5: 4–7. [Kiseleva T.N., Kosheva O.P., Budzinskaya M.V., et al. The significance of color Doppler mapping in the diagnosis of occlusive lesions of retinal veins. *Vestnik oftal'mologii*. 2006; 5: 4–7 (In Russ.).]
25. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Охотимская Т.Д. и др. Влияние антиангиогенной терапии на глазной кровоток и микроциркуляцию при диабетическом макулярном отеке. *Вестник офтальмологии*. 2018; 134 (4): 3–10. [Neroev V.V., Kiseleva T.N., Okhotsimskaya T.D., et al. Impact of antiangiogenic therapy on ocular blood flow and microcirculation in diabetic macular edema. *Vestnik oftal'mologii*. 2018; 134 (4): 3–10 (In Russ.).]
26. Нероев В.В., Зайцева О.В., Киселева Т.Н. и др. Гемодинамика глаза у пациентов с осложненной формой пролиферативной диабетической ретинопатии. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2016; 3: 96–9. [Neroev V.V., Zaitseva O.V., Kiseleva T.N., et al. Ocular blood flow in patients with complicated proliferative diabetic retinopathy. *Point of view. East — West*. 2016; 3: 96–9 (In Russ.).]
27. Akhlaghi M, Zarei M, Ziaei M, et al. Sensitivity, specificity, and accuracy of color doppler ultrasonography for diagnosis of retinal detachment. *J Ophthalmic Vis Res*. 2020; 15 (2): 166–71. doi: 10.18502/jovr.v15i2.6733
28. Onishi AC, Fawzi AA. An overview of optical coherence tomography angiography and the posterior pole. *Ther Adv Ophthalmol*. 2019; 11: 2515841419840249. doi: 10.1177/2515841419840249
29. Sampson DM, Dubis AM, Chen FK, et al. Towards standardizing retinal optical coherence tomography angiography: a review. *Light Sci Appl*. 2022; 11 (1): 63. doi: 10.1038/s41377-022-00740-9
30. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, et al. Optical coherence tomography angiography. *Prog Retin Eye Res*. 2018; 64: 1–55. doi: 10.1016/j.preteyres.2017.11.003
31. Boned-Murillo A, Albertos-Arranz H, Diaz-Barreda MD, et al. Optical coherence tomography angiography in diabetic patients: a systematic review. *Biomedicine*. 2021; 10 (1): 88. doi: 10.3390/biomedicine10010088
32. Soares M, Neves C, Marques IP, et al. Comparison of diabetic retinopathy classification using fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101 (1): 62–8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-309424
33. Xu D, Davila JP, Rahimi M, et al. Long-term progression of type 1 neovascularization in age-related macular degeneration using optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol*. 2018; 187: 10–20. doi: 10.1016/j.ajo.2017.12.005
34. Rabiolo A, Fantaguzzi F, Montesano G, et al. Comparison of retinal nerve fiber layer and ganglion cell-inner plexiform layer thickness values using spectral-domain and swept-source OCT. *Transl Vis Sci Technol*. 2022; 11 (6): 27. doi: 10.1167/tvst.11.6.27
35. Yoneyama S, Fukui A, Sakurada Y, et al. Distinct characteristics of central serous chorioretinopathy according to gender. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 10565. doi: 10.1038/s41598-022-14777-8
36. Chen CL, Bojikian KD, Wen JC, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer vascular microcirculation in eyes with glaucoma and single-hemifield visual field loss. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135 (5): 461–8. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0261
37. Koulis N, Kim AY, Chu Z, et al. Quantitative microvascular analysis of retinal venous occlusions by spectral domain optical coherence tomography angiography. *PLoS One*. 2017; 12 (4): e0176404. doi: 10.1371/journal.pone.0176404
38. Oliverio GW, Ceravolo I, Bhatti A, et al. Foveal avascular zone analysis by optical coherence tomography angiography in patients with type 1 and 2 diabetes and without clinical signs of diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*. 2021; 41 (2): 649–58. doi: 10.1007/s10792-020-01621-z
39. Perrott-Reynolds R, Cann R, Cronbach N, et al. The diagnostic accuracy of OCT angiography in naive and treated neovascular age-related macular degeneration: a review. *Eye (Lond)*. 2019; 33 (2): 274–82. doi: 10.1038/s41433-018-0229-6
40. Stattin M, Haas AM, Ahmed D, et al. Detection rate of diabetic macular microaneurysms comparing dye-based angiography and optical coherence tomography angiography. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 16274. doi: 10.1038/s41598-020-73516-z
41. Нероев В.В., Саакян С.В., Мякошина Е.Б., и др. Оптическая когерентная томография — ангиография в диагностике начальной меланомы и отграниченной гемангиомы хориоидеи. *Вестник офтальмологии*. 2018; 134 (3): 4–18. [Neroev V.V., Saakyan S.V., Myakoshina E.B., et al. Role of optical coherence tomography angiography in diagnostics of early choroidal melanoma and circumscribed choroidal hemangioma. *Vestnik oftal'mologii*. 2018; 134 (3): 4–18 (In Russ.).]
42. Курышева Н.И. ОКТ-ангиография и ее роль в исследовании ретиальной микроциркуляции при глаукоме (часть 2). *Российский офтальмологический журнал*. 2018; 11 (3): 95–100. [Kuryshva N.I. OCT angiography and its role in the study of retinal microcirculation in glaucoma (part 2). *Russian ophthalmological journal*. 2018; 11 (3): 95–100 (In Russ.).]
43. Нероев В.В., Охотимская Т.Д., Фадеева В.А. Оценка микрососудистых изменений сетчатки при сахарном диабете методом ОКТ-ангиографии. *Российский офтальмологический журнал*. 2017; 10 (2): 40–5. [Neroev V.V., Okhotsimskaya T.D., Fadeeva V.A. An account of retinal microvascular changes in diabetes acquired by OCT angiography. *Russian ophthalmological journal*. 2017; 10 (2): 40–5 (In Russ.).]
44. Richter GM, Madi I, Chu Z, et al. Structural and functional associations of macular microcirculation in the ganglion cell-inner plexiform layer in glaucoma using optical coherence tomography angiography. *J Glaucoma*. 2018; 27 (3): 281–90. doi: 10.1097/IJG.0000000000000888
45. Takasagawa HL, Liu L, Ma KN, et al. Projection-resolved optical coherence tomography angiography of macular retinal circulation in glaucoma. *Ophthalmology*. 2017; 124 (11): 1589–99. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.06.002
46. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, et al. Optical coherence tomography angiography vessel density in healthy, glaucoma suspect, and glaucoma eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57 (9): 451–9. doi: 10.1167/iov.15-18944
47. Mursch-Edlmayr AS, Luft N, Podkowinski D, et al. Laser speckle flowgraphy derived characteristics of optic nerve head perfusion in normal tension glaucoma and healthy individuals: a Pilot study. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 5343. doi: 10.1038/s41598-018-23149-0
48. Okamoto M, Yamashita M, Ogata N. Effects of intravitreal injection of ranibizumab on choroidal structure and blood flow in eyes with diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 256 (5): 885–92. doi: 10.1007/s00417-018-3939-3
49. Sugimoto M, Nunome T, Sakamoto R, et al. Effect of intravitreal ranibizumab on the ocular circulation of the untreated fellow eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017; 255 (8): 1543–50. doi: 10.1007/s00417-017-3692-z
50. Calzetti G, Mora P, Favilla S, et al. Assessment of choroidal neovascularization perfusion: a pilot study with laser speckle flowgraphy. *Transl Vis Sci Technol*. 2020; 9 (5): 9. doi: 10.1167/tvst.9.5.9
51. Gardiner SK, Cull G, Fortune B, et al. Increased optic nerve head capillary blood flow in early primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019; 60 (8): 3110–8. doi: 10.1167/iov.19-27389
52. Mottet B, Aptel F, Geiser M.H, et al. Choroidal blood flow after the first intravitreal ranibizumab injection in neovascular age-related macular degeneration patients. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96 (7): e783–e8. doi: 10.1111/aos.13763
53. Mursch-Edlmayr AS, Luft N, Podkowinski D, et al. Effects of three intravitreal injections of aflibercept on the ocular circulation in eyes with age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol*. 2020; 104 (1): 53–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2019-313919
54. Takeshima S, Higashide T, Kimura M, et al. Effects of trabeculectomy on waveform changes of laser speckle flowgraphy in open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019; 60 (2): 677–84. doi: 10.1167/iov.18-25694
55. Aizawa N, Kunikata H, Shiga Y, et al. Correlation between structure/function and optic disc microcirculation in myopic glaucoma, measured with laser speckle flowgraphy. *BMC Ophthalmol*. 2014; 14: 113. doi: 10.1186/1471-2415-14-113
56. Wagstrom J, Malmqvist L, Hamann S. optic nerve head blood flow analysis in patients with optic disc drusen using laser speckle flowgraphy. *Neuroophthalmology*. 2021; 45 (2): 92–8. doi: 10.1080/01658107.2020.1795689
57. Toto L, Evangelista F, Viggiano P, et al. Changes in ocular blood flow after ranibizumab intravitreal injection for diabetic macular edema measured using laser speckle flowgraphy. *Biomed Res Int*. 2020; 2020: 9496242. doi: 10.1155/2020/9496242

Вклад авторов в работу: Т.Н. Киселева, С.Ю. Петров — концепция и дизайн обзора, анализ литературы, написание и редактирование статьи; Т.Д. Охотимская — сбор и анализ литературы, написание статьи; О.И. Маркелова — сбор и анализ литературы.

Author's contribution: T.N. Kiseleva, S.Yu. Petrov — concept and design of the review, writing and final editing of the article; T.D. Okhotsimskaya — literature data collection and analysis, writing of the article; O.I. Markelova — literature data collection.

Поступила: 05.09.2022. Переработана: 12.09.2022. Принята к печати: 13.09.2022

Originally received: 05.09.2022. Final revision: 12.09.2022. Accepted: 13.09.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Сергей Юрьевич Петров — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы,
ORCID 0000-0001-6922-0464

Татьяна Дмитриевна Охотимская — канд. мед. наук, врач-
офтальмолог отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID
0000-0003-1121-4314

Оксана Игоревна Маркелова — аспирант отдела глаукомы, ORCID
0000-0002-8090-6034

Для контактов: Татьяна Николаевна Киселева,
tkiseleva05@gmail.com

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

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

Sergey Yu. Petrov — Dr. of Med. Sci., head, department of glaucoma,
ORCID 0000-0001-6922-0464

Tatiana D. Okhotsimskaya — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist,
department of retina and optic nerve pathology, ORCID 0000-0003-
1121-4314

Oksana I. Markelova — post-graduate student of department of glaucoma,
ORCID 0000-0002-8090-6034

For contacts: Tatiana N. Kiseleva,
tkiseleva05@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-159-164>



Медико-технические аспекты применения интраокулярных линз с расширенной глубиной резкости

М.Е. Коновалов¹, А.В. Моренко² ✉

¹ Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Волоколамское шоссе, д. 91, Москва, 125371, Россия

² Офтальмологический центр Мурманской области, ул. Карла Либкнехта, д. 13, Мурманск, 183038, Россия

Цель работы — анализ медико-технических аспектов применения интраокулярных линз (ИОЛ) с расширенной глубиной резкости (ЭДОФ). Для анализа данных литературы использовалась международная база данных PubMed, при этом ключевыми словами поиска являлись «ИОЛ с ЭДОФ», «Оптическая стендовая оценка ИОЛ», «Доклиническая оценка ИОЛ», «Аберрации», «Монофокальные ИОЛ» (МОФИОЛ), «Мультифокальные ИОЛ» (МУФИОЛ). Всего проанализировано 226 источников с самым глубоким использованием фильтров систематического обзора и знаний авторов по теме. Глубина ретроспективного анализа составляла 7 лет (2016–2022 гг.), отдельные рассматриваемые работы датировались 2023 г. В отличие от МУФИОЛ, линзы ЭДОФ для увеличения глубины резкости создают единую удлиненную фокальную точку, а не несколько фокусов. Таким образом, ЭДОФ направлены на уменьшение световых явлений, бликов и ореолов, возникновение которых характерно для МУФИОЛ. Потенциальным недостатком ЭДОФ является снижение качества изображения при чрезмерном увеличении аберраций. Показатели медико-технической оценки ИОЛ свидетельствуют о высокой корреляции с прогнозируемой остротой зрения (ОЗ). ЭДОФ, конструктивные особенности которых основаны на асферическом дизайне более высокого порядка, обеспечивают сравнимое оптическое качество для дальнего и расширенного промежуточного диапазона, при этом создавая эффекты «гало», сопоставимые с МОФИОЛ. ЭДОФ, предназначенная для улучшения глубины резкости при полной коррекции сферической аберрации роговицы, обеспечивает независимое от ширины зрачка улучшение ОЗ на промежуточном диапазоне и поддерживает ОЗ, в отличие от обычных МОФИОЛ. Качество зрительного восприятия и прогнозируемая ОЗ различных типов ЭДОФ зависят от оптической технологии и коррекции сферических аберраций роговицы. Можно ожидать, что ЭДОФ обеспечат адекватное зрение на промежуточном расстоянии (при возможно недостаточном зрении вблизи). В то же время расширение глубины резкости варьируется в зависимости от модели, что следует учитывать при предоперационном выборе ЭДОФ для конкретного вида повседневной зрительной деятельности пациента, особенно для лиц зрительно-напряженного труда. Результаты медико-технической оценки достаточно широко используются при клинической апробации конкретных типов ИОЛ ЭДОФ.

Ключевые слова: ИОЛ с расширенной глубиной резкости (ЭДОФ); фактоэмульсификация катаракты; монофокальная ИОЛ; мультифокальные ИОЛ

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Коновалов М.Е., Моренко А.В. Медико-технические аспекты применения интраокулярных линз с расширенной глубиной резкости. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16(3): 159–64. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-159-164>

Medical and technical aspects of using intraocular lenses with extended depth of field

Mikhail E. Konovalov¹, Alexey V. Morenko² ✉

¹ Academy of Postgraduate Education, 91, Volokolamsk Hgwy, Moscow, 125371, Russia

² Ophthalmological center of the Murmansk region, 13, Karl Liebknecht St., Murmansk, 183038, Russia
m-vat@yandex.ru

Purpose: to analyse the medical and technical aspects of intraocular lenses (IOLs) with extended depth of field (EDOF). Literature analysis was performed in the PubMed international database, the search keywords being “IOL with extended depth of field” (EDOF), “Optical Bench Evaluation of IOL”, “Preclinical evaluation of IOL”, “Aberrations”, “Monofocal IOL” (MOFIOL), “Multifocal IOLs” (MUFIOЛ). A total of 226 sources were analyzed, further using systematic review filters and the authors' knowledge of the topic. The duration of the retrospective analysis was 7 years (2016–2022), some of the considered work dates back to 2023. Unlike MUFIOЛ, EDOF lenses create a single elongated focal point to increase the depth of field, rather than several foci. Thus, EDOFs are aimed at reducing light phenomena, glare and halos, the occurrence of which is characteristic of MUFIOЛ. A potential disadvantage of EDOF is the reduction in retinal image quality with an excessive increase in the number of aberrations. The factors of the medical and technical assessment of the IOL indicate a high correlation with the predicted visual acuity (VA). EDOFs, whose design features are based on a higher order aspherical design, provide comparable optical quality for the far and extended intermediate ranges, while producing halo effects comparable to those of MOFIOL. Designed to improve depth of field with a full correction of corneal spherical aberration, EDOF provides intermediate-level pupil-independent improvement in VA and maintains visual acuity unlike conventional MOFIOLs. The quality of visual perception and the predicted VA of various types of EDOFs depend on the optical technology and the correction of corneal spherical aberrations. EDOFs can be expected to provide adequate vision at an intermediate distance (with a possibility of insufficient near vision). At the same time, the expansion of the depth of field varies between models, which should be taken into account when preoperatively choosing EDOF for a specific type of daily visual activity of the patient, especially for people with visually strenuous work. The results of the medical and technical assessment are widely used in the clinical testing of specific types of EDOF IOLs.

Keywords: IOL with extended depth of field (EDOF); cataract phacoemulsification; monofocal IOL; multifocal IOL

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: M.E. Konovalov, A.V. Morenko. Medical and technical aspects of using intraocular lenses with extended depth of field. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 159–64 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-159-164>

Общие положения. Интраокулярные линзы (ИОЛ) используются для коррекции афакии в хирургии катаракты или при рефракционной замене хрусталика. Безусловно, наиболее часто имплантируются монофокальные ИОЛ (МОФИОЛ), которые обеспечивают одну фокусную точку и эффективны для восстановления удовлетворительного зрения вдаль; однако большинству пациентов после операции требуется очковая коррекция зрения на промежуточное и близкое расстояние [1, 2]. В связи с этим в последние годы был разработан широкий спектр мультифокальных ИОЛ (МУФИОЛ), функциональные возможности которых превышают традиционные МОФИОЛ. С увеличением продолжительности и изменением образа жизни все большее число пациентов для своей повседневной деятельности, помимо отличного зрения вдаль, нуждаются в независимом от очков зрении на ближнем и промежуточном расстоянии. Более того, ИОЛ, корректирующие пресбиопию, представляют собой вариант лечения для пациентов с пресбиопией, которые не являются кандидатами на лазерную рефракционную хирургию и не хотят полагаться на очки для чтения. Таким образом, МУФИОЛ были разработаны для удовлетворения растущего спроса пациентов на независимость от очков. Для одновременного обеспечения дальнего, промежуточного и ближнего зрения МУФИОЛ имеют две или более незави-

симые фокальные точки. В то же время необходимо отметить, что практическое применение МУФИОЛ может сопровождаться характерными функциональными сложностями (оптические феномены, нечеткость зрения на конкретных расстояниях и световые явления, связанные с остаточной аметропией, помутнение задней капсулы, большой размер зрачка, аномалии волнового фронта, сухость глаз и децентрация хрусталика), основными причинами которых являются проблемы с нейроадаптацией, дислокация хрусталика, его помутнение, а также остаточная аномалия рефракции [3–6].

Одной из новых концепций МОФИОЛ признается технология расширенной глубины резкости (extended depth of focus, EDOF, далее по тексту — ЭДОФ), основным принципом которой является создание единой удлинённой фокальной точки для увеличения глубины резкости или диапазона зрения. В ЭДОФ используется запатентованная конструкция дифракционной решетки, которая образует ступенчатую структуру, при этом высота, расстояние и профиль решетки оптимизированы для достижения конструктивной интерференции света из разных зон линзы, тем самым создается новая картина дифракции света. Кроме того, улучшение качества изображения происходит за счет запатентованной ахроматической технологии и коррекции отрицательной сферической аберрации [7, 8]. Следует еще

раз подчеркнуть, что, в отличие от МОФИОЛ, в которых свет фокусируется в одной точке, или МУФИОЛ, имеющих 2 или 3 отдельные точки, основной оптический принцип ЭДОФ заключается в создании одной удлинённой фокальной точки для увеличения глубины резкости. Этот удлинённый фокус введен для устранения наложения ближнего и дальнего изображений, вызванного традиционными МУФИОЛ, что устраняет эффект ореола. В идеале ЭДОФ должны улучшать зрение на промежуточном и близком расстоянии, минимально влияя на зрение вдаль. Наряду с этим, ЭДОФ обеспечивают непрерывный диапазон фокусировки без явно асимметричного распределения оптической силы ИОЛ, что позволяет избежать появления вторичных расфокусированных изображений. Данное положение отличает ЭДОФ от МУФИОЛ, показывающих в каждом из своих фокусов вторичные изображения, которые формируют ореолы и характеристики которых зависят от конструкции линзы и размера зрачка. Таким образом, традиционные МУФИОЛ действуют как би-/трифокальные линзы, поскольку они образуют две (три) основные фокусные точки для дальнего и ближнего зрения с возможно недостаточным зрением на промежуточном расстоянии. ЭДОФ обеспечивает непрерывность фокуса на среднем расстоянии [9–11].

Необходимо отметить, что внедрение в широкую клиническую практику новых типов ИОЛ осуществляется по двум основным направлениям: медико-техническая оценка и собственно клиническая апробация. Медико-техническое исследование включает в себя измерение объективных показателей, полученных в результате оценки ИОЛ *in vitro* [12]. Одной из таких метрик является оптическая передаточная функция (ОПФ), которая представляет собой способность оптической системы формировать изображения. Это комплексная функция, состоящая из передаточной функции модуляции (ПФМ) и фазовой передаточной функции (ФПФ). Последние исследования показывают, что метрики оптического стенда обеспечивают высокую корреляцию с клиническими измерениями остроты зрения (ОЗ) и контрастной чувствительности (КЧ). Оптическое качество ИОЛ обычно оценивают во время их изготовления с помощью ПФМ сквозного фокуса, который является международным признанным стандартом для тестирования ИОЛ. Однако включение компонента ФПФ может обеспечить более точную оценку эффективности ИОЛ и ее влияния на послеоперационное зрение. ПФМ и ФПФ измеряются на оптическом стенде при комнатной температуре, белом свете и для широкого диапазона диаметров зрачка (2, 3, 4 и 5 мм) [13–15].

Таким образом, в настоящее время доклинические оптические характеристики ИОЛ (в соответствии со стандартом ISO 11979-2:2014) оцениваются с использованием значений ОПФ на различных пространственных частотах (25, 50, 100 циклов/мм), что позволяет сравнивать различные конструкции ИОЛ, динамику параметров при изменении условий (размер зрачка, вращение, наклон), а также прогнозировать ОЗ (на основании разработанных коэффициентов для преобразования ПФМ в «моделированную» ОЗ) [13].

ЦЕЛЬЮ работы является анализ медико-технических аспектов применения ИОЛ ЭДОФ.

Поиск данных литературы выполнялся в международной базе данных PubMed, ключевыми словами поиска являлись: «ИОЛ с расширенной глубиной резкости (EDOF)», «Оптическая стендовая оценка ИОЛ», «Доклиническая оценка ИОЛ», «Аберрации», «Монофокальные ИОЛ», «Мультифокальные ИОЛ». Выбор источников для обзора осуществлялся в соответствии с критериями проспективных

или ретроспективных исследований. Исследования исключались для анализа по следующим критериям: отсутствие достаточных данных об основных исходах для анализа; публикация не на английском языке; обзоры, экспериментальные исследования, серии случаев, редакционные статьи, письма в редакцию, дубликаты исследований или тезисы конференций. Всего проанализировано 226 источников с дальнейшим использованием фильтров систематического обзора и знаний авторов по теме. Продолжительность ретроспективного анализа составляла 7 лет (2016–2022 гг.), отдельные рассматриваемые работы датировались 2023 г.

Краткая характеристика основных механизмов и типов ЭДОФ. Коррекция пресбиопии — это баланс трех взаимосвязанных факторов: качества зрения, глубины резкости и дисфотопсии. Под последним термином понимаются нежелательные оптические явления, которые могут влиять на результат хирургии катаракты. Позитивные дисфотопсии представляют собой яркие пятна различной формы. Негативные дисфотопсии обычно описываются пациентами как темная тень в поле зрения с височной стороны [16]. Следует кратко рассмотреть три фактора (сферическая аберрация, СА; хроматическая аберрация, ХА; эффект точечного отверстия, ЭТО), оказывающих влияние на качество зрения и глубину резкости. СА — аберрация, связанная с разницей фокусных расстояний между центральным и краевым лучами, в которых свет попадает в линзу. Преимущество ИОЛ, исправляющих СА, заключается в обеспечении более резкого фокуса света и, следовательно, лучшего зрения на определенном расстоянии. Хотя в целом аберрации более высокого порядка ухудшают качество зрения в большинстве случаев, есть свидетельства того, что наличие некоторых аберраций (особенно комы и вторичного астигматизма) улучшает глубину резкости. ХА является следствием разницы фокусных расстояний между видимым спектром разных цветовых составляющих света. Роговица человека индуцирует ХА, так как синий свет преломляется сильнее, чем красный, при этом несколько факторов влияют на СА, вызванные ИОЛ. Во-первых, дисперсия оптического материала, которая характеризуется числом Аббе, показывающим, насколько показатель преломления изменяется в зависимости от длины волны света (иными словами, чем выше дисперсия, тем меньше число Аббе). Влияет и оптическая конструкция: преломляющая оптика поддерживает СА, индуцированную роговицей; с этой линзой конечная окулярная СА будет увеличиваться с увеличением дисперсии длин волн. Наоборот, дифракционные ИОЛ могут снизить ХА: красный смешивается больше, чем синий. Таким образом, дифракционная ИОЛ может минимизировать ХА в каждом глазу. Ахроматизация не увеличивает глубину резкости, а улучшает функцию КЧ. Следовательно, дифракционная ИОЛ может минимизировать ХА в каждом глазу и впоследствии привести к улучшению КЧ и качества зрения [17]. ЭТО — явление, позволяющее получить большую глубину резкости, поскольку, как известно, с увеличением размера зрачка глубина резкости уменьшается. Согласно этому принципу, использование непрозрачной точечной маски в МОФИОЛ может увеличить глубину резкости [18]. Таким образом, ЭДОФ отличается непрерывным оптическим профилем без изменения перехода в равной степени преломляющего или дифракционного. Изложенные положения важны для правильного понимания классификационных признаков ЭДОФ, так как ряд ИОЛ, которые используют СА или имеют дифракционно-гибридный профиль или дополнительную силу для улучшения зрения вблизи, не соответствуют в полном объеме медико-техническим характеристикам ЭДОФ [19].

В рамках настоящего обзора следует остановиться на следующих основных ЭДОФ, присутствующих на мировом рынке офтальмологической продукции [20].

Линзы Tecnis Eyhance ICB00 и Tecnis ZCB00 (оба производства Johnson & Johnson Surgical Vision, Inc., Санта-Ана, США) изготовлены из одного и того же гидрофобного акрилового материала с показателем преломления 1,47 при 35 °C и числом Аббе, равным 55. Обе модели были разработаны для коррекции СА 0,27 мкм на расстоянии 6 мм. Несмотря на схожий внешний вид, передняя поверхность Eyhance отличается (примерно на 15%) в своей центральной оптической области от таковой у ZCB00 — увеличение оптической силы линзы за счет использования асферических компонентов более высокого порядка. Таким образом, Eyhance ICB00 направлена на улучшение промежуточного зрения по сравнению с ZCB00 с сохранением при этом идентичной коррекции первичной СА [21, 22].

ИОЛ AE2UV (Eyebright Medical Technology Inc, Пекин, Китай), распространяемая в Европе под торговой маркой ZOE Primus-HD (Ophthamo Pro GmbH, Санкт-Ингберт, Германия), представляет собой гидрофобно-акриловую линзу с показателем преломления 1,47 и числом Аббе, равным 57. Имеет асферическую конструкцию, позволяющую снизить первичную СА роговицы на -0,20 мкм на расстоянии 6 мм. Асферическая поверхность высокого порядка улучшает зрение на промежуточной дистанции с повышенной аберрацией СА в центре ИОЛ, которая постепенно уменьшается к периферии. Гладкая и непрерывная асферическая поверхность высокого порядка направлена на минимизацию световых явлений, которые могут возникнуть в результате резких изменений профиля, наблюдаемых в дифракционных ИОЛ [15].

IsoPure 1.2.3 (PhysIOL, Льеж, Бельгия) представляет собой гидрофобно-акриловую ИОЛ с показателем преломления 1,52 и числом Аббе, равным 42. IsoPure имеет переднюю и заднюю асферические поверхности с асферическими элементами высокого порядка для расширения диапазона зрения по сравнению с монофокальной ИОЛ при сохранении хорошей дальноточечной производительности. Задняя поверхность линзы имеет конический профиль для коррекции -0,11 мкм СА [23].

RayOne EMV (Rayner Intraocular Lenses Limited, Уорринг, Великобритания) изготовлена из гидрофильно-акрилового материала (26%) с показателем преломления 1,46 при 35 °C и числом Аббе, равным 56. RayOne EMV предлагается в виде усовершенствованной ИОЛ моновидения, в которой плоская мишень сохраняется в ведущем глазу и смещение мощности применяется к недоминирующему глазу. По словам производителя, смещение 1,0 дптр обеспечивает увеличение глубины резкости на 2,25 дптр при бинокулярном зрении. Внутренняя часть ИОЛ включает положительные СА для улучшения зрения пациентов вдаль в недоминирующем глазу [20, 24–26].

Полученные в работах [19, 20, 25, 27, 28] конкретные количественные данные проведенной медико-технической оценки ЭДОФ представляют значительные сложности для восприятия врачами-офтальмологами, в этой связи следует выделить следующие общие положения. Определено, что ПФМ дальней точки моделей ЭДОФ минимально ниже, чем у стандартной МОФИОЛ, однако ожидаемое влияние на прогнозируемый показатель незначительно. Все модели ЭДОФ могут расширить диапазон зрения пациента за пределы диапазона стандартной монофокальной линзы, обеспечивая лучшую глубину резкости. Влияние размера зрачка на характеристики сквозного фокуса и качество изображения вдали зависит от конструкции ИОЛ и уровня коррекции

СА роговицы. Значения ПФМ было в основном снижено для больших размеров зрачка в МОФИОЛ, которые не полностью компенсируют СА роговицы (ISOPure и RayOne EMV). Традиционная МОФИОЛ обеспечивает самое высокое качество изображения в дальнем фокусе. Характеристики Tecnis Eyhance ICB00, AE2UV/ZOE и IsoPure при -1,0 дптр выше, чем у монофокальных линз. Допустимая монокулярная дефокусировка RayOne EMV сравнима с Tecnis ZCB00. Промежуточный диапазон RayOne EMV улучшен в конфигурации моновидения (-1,0 дптр смещение). Этот подход, однако, сопровождается наибольшей площадью ореола (53% при Tecnis ZCB00 по сравнению с 34% для IsoPure, 14% для AE2UV/ZOE и 8% для Tecnis ICB00). В общем виде качество зрительного восприятия и прогнозируемая ОЗ различных типов ЭДОФ зависит от оптической технологии и коррекции СА роговицы.

В целом следует подчеркнуть, что базовые положения медико-технической оценки ЭДОФ достаточно широко используются при клинической апробации конкретных типов ИОЛ. В этой связи необходимо отметить, что к настоящему моменту в литературе накоплен определенный опыт сравнительной оценки МОФИОЛ, МУФИОЛ и ЭДОФ, указывающий на высокую взаимосвязь прогнозируемых и полученных в рамках послеоперационного обследования клинических и функциональных результатов. При этом указывается, что общая оценка клинической эффективности ЭДОФ требует дальнейшего изучения, особенно с позиции практического применения у конкретного контингента пациентов (например, у лиц зрительно-напряженного труда — профессиональных пользователей персональных компьютеров) [10, 29–33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современный этап катарактальной хирургии характеризуется разработкой и внедрением новой технологии ИОЛ ЭДОФ, конструкция которых, по мнению производителей, обеспечивает улучшение промежуточного зрения у пациентов с артефакцией, сопровождающееся уровнем световых явлений, сопоставимым с традиционными МОФИОЛ. В отличие от МУФИОЛ, линзы ЭДОФ создают для увеличения глубины резкости единую удлиненную фокальную точку, а не несколько фокусов. Таким образом, ЭДОФ направлены на уменьшение световых явлений, бликов и ореолов, возникновение которых характерны для МУФИОЛ. Потенциальным недостатком ЭДОФ является снижение качества изображения на сетчатке при чрезмерном увеличении аберраций. Показатели медико-технической оценки ИОЛ, полученные на основе ПФМ, свидетельствуют о высокой корреляции с прогнозируемой ОЗ. ЭДОФ, конструктивные особенности которых основаны на асферическом дизайне более высокого порядка, обеспечивают сравнимое оптическое качество для дальнего и расширенного промежуточного диапазона, при этом создают эффекты «гало», сопоставимые с МОФИОЛ. ЭДОФ, предназначенная для улучшения глубины резкости при полной коррекции СА роговицы, по сравнению с обычными МОФИОЛ обеспечивает независимое от зрачка улучшение ОЗ на промежуточном уровне и поддерживает ОЗ вдаль. Качество зрительного восприятия и прогнозируемая ОЗ различных типов ЭДОФ зависит от оптической технологии и коррекции СА роговицы. Можно ожидать, что ЭДОФ обеспечат адекватное зрение на промежуточном расстоянии (при возможно недостаточном зрении вблизи). В то же время, расширение глубины резкости варьируется в зависимости от модели, что следует учитывать при предоперационном выборе ЭДОФ для конкретного вида повседневной зрительной деятельности пациента, особенно для лиц зрительно-напря-

женного труда. Результаты медико-технической оценки достаточно широко используются при клинической апробации конкретных типов ИОЛ ЭДОФ.

Литература/References

- de Silva SR, Evans JR, Kirthi V, Ziaei M, Leyland M. Multifocal versus monofocal intraocular lenses after cataract extraction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 12 (12): CD003169. doi: 10.1002/14651858.CD003169.pub4
- Safran SG, Darian-Smith E, Coroneo MT. Intraocular lens explantation following cataract surgery: Indications, techniques, and video demonstrations. *Eur J Ophthalmol*. 2022; 32 (3): 1333–9. doi: 10.1177/11206721211039686
- Alio JL, Plaza-Puche AB, Fernández-Buenaga R, Pikkel J, Maldonado M. Multifocal intraocular lenses: An overview. *Surv Ophthalmol*. 2017; 62 (5): 611–34. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.03.005
- Bai G, Li X, Zhang S, Wang Q, Liu G. Analysis of visual quality after multifocal intraocular lens implantation in post-LASIK cataract patients. *Heliyon*. 2023; 9 (5): e15720. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15720
- Cillino S, Casuccio A, Di Pace F, et al. One-year outcomes with new-generation multifocal intraocular lenses. *Ophthalmology*. 2008; 115 (9): 1508–16. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.04.017
- Salerno LC, Tiveron MC Jr, Alió JL. Multifocal intraocular lenses: Types, outcomes, complications and how to solve them. *Taiwan J Ophthalmol*. 2017; 7 (4): 179–84. doi: 10.4103/tjo.tjo_19_17
- Akella SS, Juthani VV. Extended depth of focus intraocular lenses for presbyopia. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018; 29 (4): 318–22. doi: 10.1097/ICU.0000000000000490
- Gatinel D, Loicq J. Clinically relevant optical properties of bifocal, trifocal, and extended depth of focus intraocular lenses. *J Refract Surg*. 2016; 32 (4): 273–80. doi: 10.3928/1081597X-20160121-07
- Alio JL, Plaza-Puche AB, Fernández-Buenaga R, Pikkel J, Maldonado M. Multifocal intraocular lenses: An overview. *Surv Ophthalmol*. 2017; 62 (5): 611–34. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.03.005
- Savini G, Schiano-Lomoriello D, Balducci N, Barboni P. Visual performance of a new extended depth-of-focus intraocular lens compared to a distance-dominant diffractive multifocal intraocular lens. *J Refract Surg*. 2018; 34 (4): 228–35. doi: 10.3928/1081597X-20180125-01
- Savini G, Balducci N, Carbonara C, et al. Functional assessment of a new extended depth-of-focus intraocular lens. *Eye (Lond)*. 2019; 33 (3): 404–10. doi: 10.1038/s41433-018-0221-1
- Domínguez-Vicent A, Esteve-Taboada JJ, Del Águila-Carrasco AJ, Ferrer-Blasco T, Montés-Micó R. In vitro optical quality comparison between the Mini WELL Ready progressive multifocal and the TECNIS Symphony. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 254 (7): 1387–97. doi: 10.1007/s00417-015-3240-7
- Alarcon A, Canovas C, Rosen R, et al. Preclinical metrics to predict through-focus visual acuity for pseudophakic patients. *Biomed Opt Express*. 2016; 7 (5): 1877–88. doi: 10.1364/BOE.7.001877
- Vega F, Millán MS, Garzón N, et al. Visual acuity of pseudophakic patients predicted from in-vitro measurements of intraocular lenses with different design. *Biomed Opt Express*. 2018; 9 (10): 4893–906. doi: 10.1364/BOE.9.004893
- Łabuz G, Auffarth GU, Özen A, et al. The effect of a spectral filter on visual quality in patients with an extended-depth-of-focus intraocular lens. *Am J Ophthalmol*. 2019; 208: 56–63. doi: 10.1016/j.ajo.2019.07.001
- Masket S, Fram NR. Pseudophakic dysphotopsia: Review of incidence, cause, and treatment of positive and negative dysphotopsia. *Ophthalmology*. 2021; 128 (11): e195–e205. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.08.009
- Breyer DRH, Kaymak H, Ax T, et al. Multifocal intraocular lenses and extended depth of focus intraocular lenses. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017; 6 (4): 339–49. doi: 10.22608/APO.2017186
- Narang P, Agarwal A, Ashok Kumar D. Pinhole pupilloplasty: Small-aperture optics for higher-order corneal aberrations. *J Cataract Refract Surg*. 2019; 45 (5): 539–43. doi: 10.1016/j.jcrs.2018.12.007
- Kanclerz P, Toto F, Grzybowski A, Alio JL. Extended depth-of-field intraocular lenses: An update. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2020; 9 (3): 194–202. doi: 10.1097/APO.0000000000000296
- Łabuz G, Son HS, Naujokaitis T, et al. Laboratory investigation of preclinical visual-quality metrics and halo-size in enhanced monofocal intraocular lenses. *Ophthalmol Ther*. 2021; 10 (4): 1093–104. doi: 10.1007/s40123-021-00411-9
- Auffarth GU, Gerl M, Tsai L. Quantum Study Group. Clinical evaluation of a new monofocal IOL with enhanced intermediate function in patients with cataract. *J Cataract Refract Surg*. 2021; 47 (2): 184–91. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000399
- Kang KH, Song MY, Kim KY, et al. Visual performance and optical quality after implantation of a new generation monofocal intraocular lens. *Korean J Ophthalmol*. 2021; 35 (2): 112–9. doi: 10.3341/kjo.2020.1115
- Bova A, Vita S. Clinical and aberrometric evaluation of a new monofocal IOL with intermediate vision improvement. *J Ophthalmol*. 2022; 7: 2022:4119698. doi: 10.1155/2022/4119698
- Schmid R, Luedtke H, Borkenstein AF. Effect of decentration and tilt on four novel extended range of vision intraocular lenses regarding far distance. *Eur J Ophthalmol*. 2022; 26 (9): 11206721221128864. doi: 10.1177/11206721221128864
- Alarcon A, Canovas C, Koopman B, et al. Optical bench evaluation of the effect of pupil size in new generation monofocal intraocular lenses. *BMC Ophthalmol*. 2023; 23 (1): 112. doi: 10.1186/s12886-023-02839-y
- Schmid R, Fuchs C, Luedtke H, Borkenstein AF. Depth of focus of four novel extended range of vision intraocular lenses. *Eur J Ophthalmol*. 2023; 33 (1): 257–61. doi: 10.1177/11206721221125081
- Alarcon A, Cánovas C, Koopman B, et al. Enhancing the Intermediate Vision of Monofocal Intraocular Lenses Using a Higher Order Aspheric Optic. *J Refract Surg*. 2020; 36 (8): 520–7. doi: 10.3928/1081597X-20200612-01
- Vega F, Millán MS, Gil MA, Garzón N. Optical Performance of a Monofocal Intraocular Lens Designed to Extend Depth of Focus. *J Refract Surg*. 2020; 36 (9): 625–32. doi: 10.3928/1081597X-20200710-01
- Leube A, Schilling T, Ohlendorf A, et al. Individual neural transfer function affects the prediction of subjective depth of focus. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 1919. doi: 10.1038/s41598-018-20344-x
- Mencucci R, Favuzza E, Caporossi O, Savastano A, Rizzo S. Comparative analysis of visual outcomes, reading skills, contrast sensitivity, and patient satisfaction with two models of trifocal diffractive intraocular lenses and an extended range of vision intraocular lens. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 256 (10): 1913–22. doi: 10.1007/s00417-018-4052-3
- Bucci FA Jr. Patient Satisfaction, Visual Outcomes, and Regression Analysis in Post-LASIK Patients Implanted With Multifocal, EDOF, or Monofocal IOLs. *Eye Contact Lens*. 2023; 49 (4): 160–7. doi: 10.1097/ICL.0000000000000979
- Rodov L, Reitblat O, Levy A, Assia EI, Kleinmann G. Visual Outcomes and Patient Satisfaction for Trifocal, Extended Depth of Focus and Monofocal Intraocular Lenses. *J Refract Surg*. 2019; 35 (7): 434–40. doi: 10.3928/1081597X-20190618-01
- Schallhorn JM. Multifocal and extended depth of focus intraocular lenses: A comparison of data from the United States Food and Drug Administration premarket approval trials. *J Refract Surg*. 2021; 37 (2): 98–104. doi: 10.3928/1081597X-20201111-02

Вклад авторов в работу: М.Е. Коновалов — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, финальная подготовка проекта статьи к публикации; А.В. Моренко — анализ литературных данных, написание статьи.

Authors' contribution: M.E. Kononov — concept and design of the review, final preparation of the article for publication; A.V. Morenko — literature analysis, writing of the article.

Поступила: 26.06.2023. Переработана: 20.07.2023. Принята к печати: 24.07.2023

Originally received: 26.06.2023. Final revision: 20.07.2023. Accepted: 24.07.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Михаил Егорович Коновалов — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры офтальмологии

Офтальмологический центр Мурманской области, ул. Карла Либкнехта, д. 13, Мурманск, 183038, Россия

Алексей Валерьевич Моренко — главный врач офтальмологического центра

Для контактов: Алексей Валерьевич Моренко,
m-vat@yandex.ru

Academy of Postgraduate Education of the Federal State Budgetary Institution Federal Scientific and Practical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, 91, Volokolamskoe shosse, Moscow, 125371, Russia

Mikhail E. Kononov — Dr. of Med. Sci., associate professor, professor of chair of ophthalmology

Ophthalmological center of the Murmansk region, 13, Karl Liebknecht St., Murmansk, 183038, Russia

Alexey V. Morenko — chief physician of the ophthalmological center

For contacts: Alexey V. Morenko,
m-vat@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-165-172>



Модифицирующее лечение дегенеративных заболеваний сетчатки.

Часть 2. Методы кондиционирующей терапии и проблемы максимизации пластичности сетчатки

Н.В. Нероева, М.В. Зуева , Л.А. Катаргина, В.И. Котелин, А.Н. Журавлева, И.В. Цапенко, Д.В. Фадеев

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

В первой части обзора [РОЖ, 2023; 16 (2): 160–2] обсуждались общие признаки и специфические особенности адаптивной и неадаптивной ретинальной пластичности, характеризующие такие заболевания, как глаукома, возрастная макулярная дегенерация, пигментный ретинит, диабетическая ретинопатия и ретинопатия недоношенных. В этой части обзора обсуждаются проблемы регенерации аксонов ганглиозных клеток сетчатки и анализируются терапевтические подходы, направленные на максимизацию пластичности и стимулирование репаративных способностей сетчатки. Обсуждаются защитные эффекты «кондиционирующих» стимулов в модифицирующем лечении заболеваний сетчатки. Представлены некоторые современные стратегии зрительной реабилитации, основанные на тренировках зрительной перцепции и зрительной фиксации с использованием систем с биологической обратной связью.

Ключевые слова: регенерация аксонов; ганглиозные клетки сетчатки; максимизация пластичности сетчатки; нейродегенеративные заболевания; модифицирующее лечение; кондиционирующие стимулы; методы зрительной реабилитации

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероева Н.В., Зуева М.В., Катаргина Л.А., Котелин В.И., Журавлева А.Н., Цапенко И.В., Фадеев Д.В. Модифицирующее лечение дегенеративных заболеваний сетчатки. Часть 2. Методы кондиционирующей терапии и проблемы максимизации пластичности сетчатки. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 165–72. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-165-172>

Modifying treatment of degenerative retinal diseases.

Part 2. Conditioning therapy techniques and the problem of maximizing retinal plasticity

Natalia V. Neroeva, Marina V. Zueva , Ludmila A. Katargina, Vladislav I. Kotelin, Anastasia N. Zhuravleva, Irina V. Tsapenko, Denis V. Fadeev

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

In the first part of the review [ROJ, 2023; 16 (2): 160–2], we discussed the common and specific features of adaptive and non-adaptive retinal plasticity characteristic of glaucoma, age-related macular degeneration, retinitis pigmentosa, diabetic retinopathy, and retinopathy of prematurity. The presented part of the review discusses the issues of axon regeneration of retinal ganglion cells and analyzes therapeutic approaches aimed at maximizing the plasticity and stimulating the reparative potential of the retina. The protective effects of "conditioning" stimuli in the modifying treatment of retinal diseases are considered. Some of the present-day visual rehabilitation strategies based on visual perception training and visual fixation training using biofeedback systems are reported.

Keywords: regeneration of axons; retinal ganglion cells; maximizing retinal plasticity; neurodegenerative diseases; modifying treatment; conditioning stimuli; visual rehabilitation techniques

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Neroeva N.V., Zueva M.V., Katargina L.A., Kotelin V.I., Zhuravleva A.N., Tsapenko I.V., Fadeev D.V. Modifying treatment of degenerative retinal diseases. Part 2. Conditioning therapy techniques and the problem of maximizing retinal plasticity. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 165–72 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-165-172>

Проблемы регенерации аксонов ганглиозных клеток сетчатки. При нейродегенеративных заболеваниях, таких как глаукома и оптические нейропатии другой этиологии, и после травматического повреждения зрительного нерва ганглиозные клетки сетчатки (ГКС) не способны регенерировать свои аксоны, что во многих случаях приводит к необратимой слепоте [1].

В недавнем обзоре Y. Sauve и F. Gaillard [2] обсуждены различные аспекты и проблемы зрительной реабилитации при травмах и заболеваниях зрительной системы. Важно, что в ранний период развития, перед миелинизацией аксонов, большинство нейронов ЦНС теряют способность к их регенерации [3]. В многочисленных экспериментальных исследованиях, посвященных восстановлению функциональной схемы нейронных соединений, определен ряд объективных ограничений зрительной регенерации, связанных, в частности, с установлением релевантного взаимодействия между регенерирующими аксонами или интеграцией трансплантата в сетчатку хозяина [4]. Другими проблемами являются обеспечение оптимальных условий (клеточного и молекулярного микроокружения) для направленного вставания аксонов [4, 5] и достижение достаточным количеством аксонов своих мишеней в мозге для восстановления функциональности зрительной системы и зрительных функций [6, 7]. Важной проблемой являются ранние неадаптивные пластические изменения, носящие деструктивный характер, которые включают потерю синапсов и дендритов, нарушение нейронных сетей и гибель клеток, управление которыми могло бы смягчить проявления нейродегенерации или повысить эффективность восстановления [2].

На конференции «Reconnecting neurons in the visual system» в Чикаго в 2015 г., обсуждавшей проблему регенерации зрительной системы, отмечены основные пробелы в наших знаниях и препятствия на пути восстановления функции зрительной системы при нейродегенеративных заболеваниях и травмах органа зрения [1]. Максимизация пластичности в зрительной системе взрослого человека как подход к зрительной реабилитации при патологии ГКС будет иметь клиническое значение даже при отсутствии регенерации аксонов ГКС и их функциональной реинтеграции в сети мозга, так как позволит максимально использовать оставшиеся соединения ГКС для зрительной реабилитации [1]. С другой стороны, даже когда регенерация ГКС и их функциональная реинтеграция в мозг достигнуты, зависящая от опыта пластичность и активность зрительных цепей, как ответ на реиннервацию, будут крайне важны для

достижения максимального восстановления всех аспектов зрительных функций.

Сегодня хорошо изучены внутренние присущие ЦНС механизмы, регулирующие пластичность зрительной коры [8]. Активно изучаются различные способы манипулирования у взрослых окном пластичности головного мозга, характерным только для периода развития, с целью восстановления зрения [8]. Например, показано, что трансплантация эмбриональных тормозных интернейронов в зрелую зрительную кору мышей восстанавливает пластичность глазного доминирования [9].

Зрительный перекрест (*chiasma*) представляется преградой, блокирующей успешное вставание аксонов к своим мишеням, хотя некоторые авторы считают этот вывод спорным [10, 11]. С другой стороны, подкорковые зрительные области, такие как латеральное коллатеральное тело (ЛКТ) и переднее двуххолмие, также могут быть мишенями для регенеративной пластичности [12]. Фокусирование внимания на состоянии целевых для ГКС областей в мозге и способах их поддержания в функциональном состоянии во время дегенеративных и регенеративных процессов, как полагают, имеет решающее значение для максимизации пластичности и функционального восстановления [1].

В настоящее время хорошо документирована значительная дегенерация ЛКТ и зрительной коры у пациентов с глаукомой и другими дегенеративными состояниями сетчатки [13–15]. Возникающая на ранних стадиях некоторых заболеваний дегенерация нейронов в высших подкорковых и корковых зрительных центрах может способствовать общему прогрессированию заболевания на всех уровнях, включая сетчатку [13]. Это подчеркивает важность реакции пластичности ЛКТ и зрительной коры для повышения успешности стратегий, направленных на сохранение и восстановление зрения, и предотвращения развития изменений в сетчатке как в периферическом отделе зрительной системы.

Кроме того, при прогрессировании нейродегенеративной патологии сетчатки, например при глаукоме, ослабевает управляемая сетчаткой циркулярная функция, связанная также с расстройствами настроения и депрессией у пациентов [16]. Существенную пользу для пациента может принести даже небольшая регенерация нарушенных связей ГКС с супрахиазматическим ядром — областью мозга, не участвующей в формировании изображения [1].

Сегодня развиваются разноплановые стратегии нейро-реабилитации и зрительной реабилитации, включающие зрительные и когнитивные тренировки, различные подходы к

стимуляционной терапии, зрительное протезирование, оптогенетические и фармакологические методы для стимуляции нейронов, активации роста аксонов и образования синапсов, восстановления или ремоделирования поврежденных нейронных сетей. Опубликован успешный опыт применения оптогенетики для активации рецепторов, направляющих вращение аксонов [17]. С помощью оптогенетики планируется активировать или инактивировать определенные компоненты в патологически ремоделированной схеме нейронных контактов и вернуть сетчатке нормальную активность [18]. Несмотря на то, что кардинальное решение проблемы зрительной реабилитации с помощью существующих методов вряд ли является вопросом самого ближайшего будущего, все эти направления, несомненно, следует рассматривать перспективными, особенно принимая во внимание, что при нейродегенеративной патологии и травматических поражениях даже небольшая помощь мозгу и зрительной системе в виде частичной регенерации может способствовать улучшению функциональности и существенному повышению качества жизни пациента [19].

В предыдущей публикации (в первой части обзора), посвященной модифицирующему лечению в зрительной реабилитации, обсуждались проявления адаптивной и неадаптивной нейропластичности при дегенеративных заболеваниях сетчатки [15]. В данном обзоре мы уделяем внимание стратегиям максимизации нейропластичности, активно развиваемым в настоящее время и имеющим потенциал применения в зрительной реабилитации.

Кондиционирующие стимулы в модифицирующей терапии. Модифицирующее лечение заболеваний сетчатки, останавливающее или замедляющее прогрессирование дегенеративного процесса в сетчатке, включает ряд методов терапии, способствующих поддержке механизмов адаптивной пластичности в зрительной системе для усиления компенсаторных и регенеративных механизмов в ЦНС.

К модифицирующим болезнь методам лечения относятся так называемые кондиционирующие воздействия. В экспериментах на животных и клеточных культурах продемонстрирован защитный эффект кондиционирующих стимулов при острых повреждениях сетчатки и хронических заболеваниях [20]. В работах последних лет на моделях патологий сетчатки у животных описано влияние множества кондиционирующих стимулов, идентифицированы сигнальные медиаторы и пути в механизмах кондиционирования. Наиболее часто в качестве кондиционирующего стимула используют краткосрочный период неопасной ретинальной ишемии, который индуцирует устойчивость сетчатки к последующему повреждающему воздействию. Воздействие повреждающего циклического света и красного света также широко исследуется как preconditionирующий сетчатку стимул, защищающий ее от более тяжелого фототоксического повреждения и повреждения, вызванного окислительным стрессом.

Стимул ишемического preconditionирования (кратковременная неповреждающая ишемия) предотвращал гипоперфузию и приводил к полному сохранению структуры и функции сетчатки крыс после последующей тяжелой 60-минутной ишемии [21]. По данным гистологических и электрофизиологических исследований, у крыс происходило полное восстановление структуры и функции сетчатки в течение 72 ч в глазах с предварительным ишемическим кондиционированием. Эти авторы предполагают, что кратковременный период индуцированной ишемии активирует A1- и A2-аденозиновые рецепторы, после чего следует повышение экспрессии, или активация протеинкиназы C (PKC), или

открытие АТФ-чувствительных калиевых каналов. РКС фосфорилирует некоторый (еще не описанный) белок, и в конечном итоге происходит изменение экспрессии генов, увеличение продукции защитных белков или уменьшение белков-киллеров [22].

С учетом механизмов воздействия кондиционирующие стимулы разделяют на «физиологические» для зрительной системы и «фармакологические», системные и локальные. Примеры системных физиологических стимулов, обуславливающих защиту при повреждении и заболеваниях сетчатки, включают однократное или прерывистое воздействие гипоксии и гипероксии, вдыхание различных газов (аргон, окись углерода, водород и сероводород), гипертермию и гипотермию, гамма-излучение, кратковременную одностороннюю окклюзию сонной артерии, физические упражнения, воздействие обогащенной среды и дистанционное кондиционирование (цит. по [20]). К локальным физиологическим стимулам с документированными эффектами относят транскорнеальную электростимуляцию, локальное гамма-излучение, гипотермию, фотобиомодуляцию и липополисахариды (ЛПС). С другой стороны, известно, что интравитреальное введение ЛПС у кошек оказывает повреждающее действие, индуцируя клинические, биохимические, функциональные и гистохимические изменения, характерные для естественно развивающегося увеита [23]. Таким образом, крайне важными вопросами являются способы и дозы кондиционирующего воздействия, а также адекватность трансляции результатов экспериментальных исследований в клинику.

К системным фармакологическим факторам, проявляющим кондиционирующий эффект для сетчатки, относят диазоксид — агонист АТФ-зависимых К-каналов, ингаляционный анестетик севофлуран, цинк, фактор, индуцируемый гипоксией-1 α (HIF-1 α), эритропоэтин и сульфорафан. Локальные фармакологические агенты, кондиционирующие сетчатку от повреждения, также включают диазоксид, фактор, ингибирующий лейкемию (LIF), низкую дозу N-метил-D-аспартата (NMDA) и другие [20].

Важно отметить, что к локальным кондиционирующим факторам относят также среду из мезенхимальных стволовых клеток [24], особенно если культуральная среда получена из предварительно подвергнутых гипоксии мезенхимальных стволовых клеток.

Применение системных кондиционирующих стимулов связано с проявлением перекрестной толерантности гуморальных факторов, «кумулятивными» тканевыми эффектами. Перекрестной толерантностью называют защиту от одного типа травмы, вызванную воздействием другого типа раздражителя. Например, однократное или повторяющееся воздействие гипоксии, индуцируемой различными (перечисленными выше) факторами, может предотвратить ишемическую травму сетчатки. Более длительные виды кондиционирования, такие как обогащение окружающей среды, кетогенные диеты, прерывистое голодание, диеты с флавоноидами и физические упражнения, также защищают сетчатку от ишемии. Фототоксическое повреждение в экспериментах у животных ослаблялось кратковременной ишемией, гипоксией, гипероксией, тепловым стрессом, электростимуляцией, сверхэкспрессией HIF-1 α , эритропоэтином, сульфорафаном, пируватом, физическими упражнениями.

Примером перекрестной толерантности с другими типами повреждения сетчатки, достигаемым при воздействии в эксперименте стимула стресса, совершенно отличного от самой травмы, является защита от глаукомных повреждений с помощью прерывистой гипоксии или ишемии, облучения, цинка, теплового стресса и диеты. К перекрестной толерант-

ности относится защита от диабетической ретинопатии (ДР) с помощью прерывистой кратковременной ишемии, физических упражнений и обогащения среды. Гибель ГКС после раздавливания или отрыва зрительного нерва ослабляется воздействием угарного газа и гипербарического кислорода (цит. по [20]).

Имеются существенные различия в условиях кондиционирования сетчатки и мозга с целью защиты их от острых травм или от хронических нейродегенеративных заболеваний. Большинство исследований по кондиционированию сетчатки выполняются на моделях быстроразвиваемого повреждения вследствие ишемического или фототоксического стресса, при котором многие клетки сетчатки претерпевают относительно быстрый апоптотический процесс гибели. В таких моделях используют краткосрочное предварительное кондиционирование к неопасной ишемии сетчатки или периоды неповреждающего действия видимого света, которые защищают от более тяжелого фототоксического повреждения и последствий окислительного стресса. Как правило, одиночного предкондиционирующего или посткондиционирующего стимула достаточно, чтобы запустить временный нейропротекторный ответ, который отменяет эти повреждения, если эти процедуры происходят незадолго до или вскоре после острой травмы.

Однако применение однократного предкондиционирования неэффективно для терапии хронических заболеваний, при которых гибель клеток развивается медленно и в течение длительного периода. Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют в пользу того, что поддерживать адаптивный фенотип помогает многократно повторяющееся кратковременное кондиционирование [25], которое обеспечивает стратегию повышения устойчивости к более умеренной, но прогрессирующей гибели клеточных популяций сетчатки при таких заболеваниях, как глаукома, ДР и пигментный ретинит (ПР). Показано, например, что прерывистая гипоксия, применяемая до [26] или после [27] повышения внутриглазного давления на мышинной модели глаукомы, может обеспечивать защиту сомы и аксонов ГКС, так же как и прерывистая ишемия на крысиной модели глаукомы [28]. Кратковременная прерывистая ишемия оказалась также эффективной для предотвращения функциональной гибели сетчатки при диабете [29]. Интересно, что похожий эффект получен с помощью прерывистых физических упражнений при диабете [30], а также у мышей *rd10* с моделью наследственной дегенерации сетчатки [31].

В подавляющем большинстве исследований по кондиционированию сетчатки использовался предкондиционирующий подход к индукции врожденных механизмов нейропротекции. Однако посткондиционирование, как показано в экспериментальных работах, также может стимулировать врожденные адаптивные реакции [32]. При хронических заболеваниях сетчатки посткондиционирование часто принимает форму длительной серии повторяющихся кондиционирующих стимулов, проводимых во время прогрессирования заболевания. В такой ситуации при защите от прогрессирования кондиционирующий стимул выступает уже как предкондиционирующий [25]. Эти исследования подтверждают актуальность дальнейшего изучения возможностей повышения врожденной устойчивости к хроническим заболеваниям и замедления дегенерации сетчатки.

Следует обратить специальное внимание на такой системный физиологический стимул, как дистанционное кондиционирование. В случае кратковременных обратимых эпизодов ишемии с реперфузией в одном сосудистом русле, ткани или органе при дистанционном ишемическом конди-

ционировании создается глобальный защитный фенотип, и отдаленные ткани и органы становятся устойчивыми к повреждению ишемией-реперфузией [33]. У крыс-альбиносов Sprague-Dawley, выращенных в циклическом свете при низкой освещенности, индуцировали кратковременную (2–5 мин) ишемию в задней конечности. Сразу после индукции ишемии крыс подвергали воздействию яркого непрерывного света (1000 люкс) в течение 24 ч для моделирования светового повреждения сетчатки и регистрировали ЭРГ на диффузные вспышки света, оценивали структуру сетчатки, выживаемость фоторецепторов и определяли экспрессию нейротрофического фактора мозга (BDNF) [34]. Экспозиция к яркому свету уменьшала амплитуду а- и b-волн ЭРГ, усиливала экспрессию глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) клетками Мюллера, увеличивала количество гибнущих фоторецепторов и уменьшала количество выживших фоторецепторов. Дистанционное ишемическое предкондиционирование смягчало все эти вызванные ярким светом последствия. Защитный эффект связывают с повышенной экспрессией в сетчатке BDNF.

Таким образом, различные кондиционирующие стимулы запускают адаптивные реакции в сетчатке, которые могут обеспечивать значительную устойчивость к острым ишемическим и фототоксическим повреждениям, а также к хроническим повреждениям сетчатки, связанным с такими заболеваниями, как глаукома, диабет и другие.

Стратегии зрительной реабилитации. Как известно, основными причинами слабости зрения являются глаукома, возрастная макулярная дегенерация (ВМД), помутнение роговицы и ДР. Нарушения зрения затрагивают в основном пожилых людей, они наблюдаются более чем у 80% лиц в возрасте 60 лет и старше [35]. Зрительная реабилитация не ограничивается релевантным уходом, но включает широкий комплекс лечебных мероприятий, направленных на повышение социализации и качества жизни пациентов со слабостью зрения. Основные стратегии зрительной реабилитации разделяют на компенсационную, заместительную и восстановительную (реституционную) терапию. В восстановительной терапии используют различные подходы медикаментозной и немедикаментозной зрительной реабилитации. Сегодня активно развивается несколько инновационных направлений: зрительное протезирование, 3D-печать, клеточная терапия, применение стволовых клеток, генная терапия и оптогенетика (см. обзоры [36, 37]). При ВМД с географической атрофией некоторые клеточные методы лечения направлены на восстановление ретинального пигментного эпителия (РПЭ), поддерживающего метаболизм и функции фоторецепторов для предотвращения их полной потери. Для лечения глаукомы описан потенциал трансплантации ГКС, полученных из эмбриональных стволовых клеток человека (hESCs) [38] и мужских зародышевых стволовых клеток [39]. Показана положительная роль индуцированных плюрипотентных стволовых клеток для выживания пересаженных ГКС [40].

Стратегия генного редактирования имеет целью исправление лежащих в основе заболевания генетических дефектов. Исследования показывают, что генная заместительная терапия может замедлить прогрессирование дегенерации сетчатки и на ранних стадиях заболевания восстановить зрительные функции [37, 41, 42].

Оптогенетика — генетический метод активации или ингибирования светом отдельных нейронов [43–46]. Оптогенетика позволяет регулировать активность нейронов сетчатки с помощью экзогенной экспрессии светочувствительных ретинальных белков, чьи гены направленно доставляются в конкретные клетки. В качестве вируса-носителя для

доставки гена в клетки сетчатки и мозга используют адено-ассоциированный вирус; необходимы также специфичные промоторы, узнающие именно ту клетку, в которую следует доставить ген [44].

В недалеком будущем может стать возможной 3D-печать ретиальной ткани для ее трансплантации в пораженную сетчатку, хотя сегодня серьезным препятствием для методов 3D-печати является обеспечение жизнеспособности клеток и функциональности ретиальной ткани. В. Lorber и соавт. [47], R.D. Larochelle и соавт. [48] показали, что ГКС и глиальные клетки взрослых крыс могут быть напечатаны с использованием пьезоструйной технологии. Однако отпечатанные ГКС осаждались в виде монослоя в культуре или поверх отпечатанных ретиальных глиальных клеток, в то время как для обеспечения функциональности отпечатанной сетчатки ее необходимо трансформировать в сложную трехмерную клеточную структуру.

Зрительные протезы могут частично восстановить зрительные функции у пациентов с необратимой потерей зрения, которую невозможно восстановить иным способом. В недавней публикации [49] дан обзор современных оптоэлектронных устройств зрительного протезирования, имеющих опыт клинических испытаний. Эти приборы могут преобразовывать визуальные сигналы в электрические и электрические стимулы — в зрительные сигналы и предназначены для зрительной реабилитации пациентов с тяжелыми заболеваниями сетчатки с массивным поражением фоторецепторов, такими как ПР и прогрессирующая ВМД с географической атрофией. Сегодня получены некоторые обнадеживающие результаты применения эпиретинальных имплантов (таких, как Argus II Implant, Intelligent Retinal Implant System (IRIS II), OptoEpiRet), субретинальных имплантов (Alpha IMS / AMS и PRIMA — Photovoltaic Retinal Prosthesis) и супрахориоидальных имплантов (Bionic Vision Australia). Изучается их эффективность и безопасность при долгосрочном применении, технические решения совершенствуются для повышения остроты зрения пациента. Большинство оптоэлектронных устройств полагается на то, что имеется определенная степень сохранности функции нейронов внутренней сетчатки и прежде всего ГКС, чтобы обеспечить передачу сигналов по зрительному нерву в мозг. Поэтому потеря зрения вследствие оптических нейропатий, включая глаукомную нейропатию, а также поражение внутренней сетчатки при окклюзии артерии сетчатки не являются показанием для использования этих устройств. Предполагается, что в этих случаях перспективными смогут быть кортикальные импланты [50]. В настоящее время эти методы находятся на различных стадиях разработки, но, несмотря на достигнутые успехи, имеется ряд серьезных проблем, требующих разрешения. К ним относятся проблема оптимизации различных параметров стимуляции, проблемы биосовместимости, пространственно-временного разрешения получаемого зрительного образа, а также минимизации затрат для возможности широкого применения этих методов.

Развивающиеся методы зрительной реабилитации, основанные на нейропластичности. Многочисленные компьютерные обучающие программы включают повторяющиеся сеансы тренировок зрительной перцепции с предъявлением наблюдателю стимулов в области слепой зоны и на границе слепой и интактной зон при выполнении им задачи идентификации нужного сигнала или различий между сигналами и слежения за перемещающимися стимулами. Компенсационная терапия включает многократное и длительное (в течение нескольких недель) обучение пациентов эффективному анализируванию зрительной информации, например оп-

тимизации скоординированных саккадических движений глаз [51, 52]. Сообщалось, что у пациентов, проходивших реабилитацию по программе NeuroEyeCoach, в среднем на 87% сократилось время зрительного поиска и на 80% — количество ошибок [20].

В компьютерных обучающих программах для зрительной реабилитации используют методы дополненной реальности и виртуальной реальности (AR/VR). L. Dehn и соавт. [53] в исследовании 20 пациентов с гемианопсией, перенесших инсульт, и группы контроля соответствующего возраста показали, что когнитивная тренировка в условиях VR (выполнение задач в виртуальном супермаркете) улучшает пространственную зрительную память, уменьшает дефекты поля зрения и симптомы депрессии. Эти результаты подтверждают перспективность использования методов зрительной реабилитации в условиях AR/VR, хотя требуется дальнейшее изучение механизмов полученных эффектов и оптимальных условий когнитивной тренировки, а также дальнейшие рандомизированные клинические испытания.

При гомонимных дефектах поля зрения для зрительной реабилитации наиболее часто применяют методы компенсации и заместительной терапии, которые позволяют пациентам лучше использовать оставшееся сохранным зрение. В то же время результаты клинических исследований говорят, что можно частично восстановить светоощущение после интенсивных тренировок зрительной перцепции на границе слепого участка и интактного поля зрения, т. е. в области относительной слепоты — зоне остаточного зрения. J. Zihl и D. von Cramon [54] впервые обратили внимание на то, что поражение ЦНС не всегда приводит к необратимой потере функции и можно повысить чувствительность нейронных сетей повторяющейся зрительной стимуляцией в зоне остаточной функции. Эти авторы впервые представили доказательства того, что у пациентов с постинсультными постхиазмальными дефектами зрения тренировки на границе слепой зоны могут расширить область остаточного зрения. Тренировка зрительной перцепции у пациентов с гомонимными дефектами поля зрения приводила к улучшению контрастной чувствительности и увеличению размера поля зрения. Примечательно, что хотя тренировалась только контрастная чувствительность, у этих пациентов еще обнаружено улучшение остроты зрения, критической частоты слияния мельканий и цветовосприятия, указывающее на взаимосвязь этих функций. В данном пионерском исследовании терапевтический эффект наблюдался только в период тренировок, т. е. не происходило спонтанного восстановления зрительных функций между тренировками или в отдаленный период после окончания курса восстановительной терапии. Еще один важный вывод, сделанный в этой работе, состоит в том, что существует межглазной перенос эффекта, указывающий на центральный характер улучшения зрительных функций.

В дальнейшем В. Sabel и Е. Kasten развили идеи J. Zihl и D. von Cramon [54], выдвинув теорию активации остаточного зрения [55, 56]. Данная научная группа предложила ряд компьютеризированных методов (NovaVision) для терапии пациентов с церебральной слепотой, с помощью которых документировалось улучшение зрительных функций и уменьшение дефектов поля зрения пациентов с последствиями тяжелых травм и инсультов головного мозга [55–57]. Программы включают зрительную стимуляцию на границе слепоты и интактного поля зрения для активизации нейронов «переходной зоны» с частично функционально сохранными нейронами. Повторяющаяся зрительная стимуляция (метод, названный Visual Restitution Therapy — VRT) приводила к расширению поля зрения на 5% у 95% пациентов. Приме-

нение VRT у больных глаукомой приводило к повышению светочувствительности, но положительный эффект выявлялся только с помощью периметрии с высоким разрешением и отсутствовал при использовании стандартных методов периметрии [58]. VRT-тренировки вызывали сокращение времени реакции и улучшение качества жизни, связанного со здоровьем (HRQL), но не качества жизни, связанного со зрением (VRQL).

Системы тренировок зрения с биологической обратной связью. Для зрительной реабилитации больных с дегенеративными заболеваниями макулярной области, для которых сегодня не существует эффективных методов терапии, таких как прогрессирующая ВМД с географической атрофией, показан положительный эффект перцептуального обучения и других методов, основанных на нейропластичности и направленных на реорганизацию нейронных связей в первичной зрительной коре [59–61]. Использование зрительных тренировок показало тенденцию к улучшению остроты зрения и стабильности фиксации, улучшению эксцентрического зрения у пациентов с потерей центрального зрения, что сопровождалось также умеренным изменением BOLD-ответа в первичной зрительной коре при проведении функциональной магнитной резонансной томографии (fMRI) [60].

К методам зрительной реабилитации, основанным на нейропластичности зрительной системы при патологии макулярной области сетчатки, относятся также стратегии реабилитации на основе биологической обратной связи (biofeedback), использующие микропериметр и анализ зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) в реальном времени. Пациенты с макулярной патологией, имеющие низкую остроту зрения и нестабильную фиксацию, для компенсации потери центрального зрения используют экстрафовеальные области сетчатки — предпочтительные локусы сетчатки (PRL). Применение микропериметра с системой обратной связи у больных ВМД с эксцентричной фиксацией (10 сеансов по 10 мин) привело к улучшению стабильности фиксации и способности к чтению [62]. В последующих исследованиях у пациентов с макулярной патологией было подтверждено повышение чувствительности в зоне макулы и стабильности фиксации со сдвигом PRL от фовеа и улучшением остроты зрения [63–66].

Другая программа зрительных тренировок, использующая микропериметр (с акустической обратной связью), основана на регистрации ЗВП. Показано, что этот метод способствует перемещению PRL от патологически измененной макулярной области к соседней интактной парацентральной области сетчатки с сопутствующим ремоделированием первичной зрительной коры [67]. Документирована эффективность основанной на ЗВП тренировочной системы акустической обратной связи для улучшения зрительных функций у пациентов с амблиопией, тяжелым травматическим повреждением мозга и ВМД [67]. Показано, что обе стратегии реабилитации перспективны в качестве методов зрительной восстановительной терапии у больных с макулярной патологией, но необходимы их дальнейшие детальные клинические испытания на больших когортах больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При нейродегенеративных заболеваниях сетчатки разной этиологии ГКС не способны регенерировать свои аксоны, что во многих случаях приводит к необратимой слепоте. Нейропластичность — свойство, внутренне присущее всей ЦНС, включая зрительную систему и сетчатку. Однако при дегенеративных заболеваниях ослабляется потенциал адаптивной пластичности сетчатки и способность

к восстановлению нарушенной структуры и функции. Для улучшения зрения пациентов и качества их жизни в стратегиях зрительной реабилитации применяют терапевтические подходы, направленные на максимизацию пластичности и стимулирование репаративных возможностей сетчатки. Специальное внимание в данном обзоре уделяется возможностям «кондиционирующей» медицины в офтальмологии, методов стимуляции зрительных функций на границе слепой зоны поля зрения и тренировок зрительной фиксации с использованием систем с биологической обратной связью. В следующем аналитическом обзоре будут рассмотрены стратегии, направленные на максимизацию пластичности и основанные на различных подходах стимуляционной терапии, а также их потенциал в зрительной реабилитации.

Литература/References

1. Crair MC, Mason CA. Reconnecting eye to brain. *J Neurosci.* 2016; 36 (42): 10707–22. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1711-16.2016
2. Sauv  Y, Gaillard F. Regeneration in the visual system of adult mammals. Webvision: The Organization of the Retina and Visual System [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995 [updated 2007 Jun 21]. PMID: 21413374
3. Chen DF, Jhaveri S, Schneider GE. Intrinsic changes in developing retinal neurons result in regenerative failure of their axons. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92 (16): 7287–91. doi: 10.1073/pnas.92.16.7287
4. Vidal-Sanz M, Bray GM, Villegas-Perez MP, Thanos S, Aguayo AJ. Axonal regeneration and synapse formation in the superior colliculus by retinal ganglion cells in the adult rat. *J Neurosci.* 1987; 7: 2894–909. doi: 10.1523/JNEUROSCI.07-09-02894.1987
5. Aguayo AJ, Rasminsky M, Bray GM, et al. Degenerative and regenerative responses of injured neurons in the central nervous system of adult mammals. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1991; 331: 337–43. doi: 10.1098/rstb.1991.0025
6. Keirstead SA, Rasminsky M, Fukuda Y, et al. Electrophysiologic responses in hamster superior colliculus evoked by regenerating retinal axons. *Science.* 1989; 246: 255–7. doi:10.1126/science.2799387
7. Sauv  Y, Sawai H, Rasminsky M. Functional synaptic connections made by regenerated retinal ganglion cell axons in the superior colliculus of adult hamsters. *J Neurosci.* 1995; 15: 665–75. doi: 10.1523/JNEUROSCI.15-01-00665.1995
8. Espinosa JS, Stryker MP. Development and plasticity of the primary visual cortex. *Neuron.* 2012; 75: 230–249. doi: 10.1016/j.neuron.2012.06.009
9. Davis MF, Figueroa Velez DX, Guevarra RP, et al. Inhibitory neuron transplantation into adult visual cortex creates a new critical period that rescues impaired vision. *Neuron.* 2015; 86: 1055–66. doi: 10.1016/j.neuron.2015.03.062
10. Diekmann H, Leibinger M, Fischer D. Do growth-stimulated retinal ganglion cell axons find their central targets after optic nerve injury? New insights by three-dimensional imaging of the visual pathway. *Exp. Neurol.* 2013; 248: 254–7. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.06.021
11. Venugopalan P, Wang Y, Nguyen T, et al. Transplanted neurons integrate into adult retinas and respond to light. *Nat Commun.* 2016; 7: 1047. doi: 10.1038/ncomms10472
12. Hooks B, Chen C. Critical periods in the visual system: changing views for a model of experience-dependent plasticity. *Neuron.* 2007; 56: 312–26. doi: 10.1016/j.neuron.2007.10.003
13. Y cel YH, Zhang Q, Weinreb RN, Kaufman PL, Gupta N. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2003; 22: 465–81. doi: 10.1016/s1350-9462(03)00026-0
14. Prins D, Hanekamp S, Cornelissen FW. Structural brain MRI studies in eye diseases: are they clinically relevant? A review of current findings. *Acta Ophthalmol.* 2016; 94: 113–21. doi: 10.1111/aos.12825
15. Зуева М.В., Нероева Н.В., Катаргина Л.А. и др. Модифицирующее лечение дегенеративных заболеваний сетчатки. Часть 1. Адаптивная и неадаптивная пластичность сетчатки. *Российский офтальмологический журнал.* 2023; 16 (2): 160–2 [Zueva M.V., Neroeva N.V., Katargina L.A., et al. Modifying treatment of degenerative retinal diseases. Part 1: Adaptive and non-adaptive retinal plasticity. *Russian ophthalmological journal.* 2023; 16 (2): 160–2 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2023-16-2-160-165
16. LeGates TA, Fernandez DC, Hattar S. Light as a central modulator of circadian rhythms, sleep and affect. *Nat Rev Neurosci.* 2014; 15: 443–54. doi: 10.1038/nrn3743
17. Endo M, Hattori M, Toriyabe H, et al. Optogenetic activation of axon guidance receptors controls direction. *Sci Rep.* 2016; 36 (42): 10707–22. doi: 10.1038/srep23976

18. Nirenberg S, Pandarinath C. Retinal prosthetic strategy with the capacity to restore normal vision. *Proc Natl Acad Sci. USA.* 2012; 109: 15012–7. doi: 10.1073/pnas.1207035109
19. Yan B, Vakulenko M, Min SH, Hauswirth WW, Nirenberg S. Maintaining ocular safety with light exposure, focusing on devices for optogenetic stimulation. *Vision Res.* 2016; 121: 57–71. doi: 10.1016/j.visres.2016.01.006
20. Gidday JM. Adaptive plasticity in the retina: Protection against acute injury and neurodegenerative disease by conditioning stimuli. *Conditioning Medicine.* 2018; 1: 85–97. PMID: 31423482.
21. Roth S, Li B, Rosenbaum PS, et al. Preconditioning provides complete protection against retinal ischemic injury in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998; 39: 775–85. PMID: 9538885.
22. Roth S. Endogenous neuroprotection in the retina. *Brain Res Bull.* 2004; 62: 461–6. doi: 10.1016/j.brainresbull.2003.07.006
23. Del Sole MJ, Sande PH, Felipe AE, et al. Characterization of uveitis induced by use of a single intravitreal injection of bacterial lipopolysaccharide in cats. *Am J Vet Res.* 2008; 69 (11): 1487–95. doi: 10.2460/ajvr.69.11.1487
24. Dreixler JC, Poston JN, Balyasnikova I, et al. Delayed administration of bone marrow mesenchymal stem cell conditioned medium significantly improves outcome after retinal ischemia in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55: 3785–96. doi: 10.1167/jovs.13-11683
25. Gidday JM. Extending injury- and disease-resistant CNS phenotypes by repetitive epigenetics conditioning. *Front Neurol.* 2015; 6. doi: 10.3389/fneur.2015.00042
26. Zhu Y, Zhang L, Schmidt J, Gidday J. Glaucoma-induced degeneration of retinal ganglion cell soma and axons prevented by hypoxic preconditioning: A model of 'glaucoma tolerance'. *Mol. Med.* 2012; 18: 697–706. doi: 10.2119/2Fmolmed.2012.00050
27. Gidday J, Zhang L, Chiang CW, Zhu Y. Enhanced retinal ganglion cell survival in glaucoma by hypoxic postconditioning after disease onset. *Neurotherapeutics.* 2015; 12: 502–514. doi: 10.1007/s13311-014-0330-x
28. Belforte N, Sande PH, de Zavalía N, et al. Ischemic tolerance protects the rat retina from glaucomatous damage. *PLoS One.* 2011; 6. doi: 10.1371/journal.pone.0023763
29. Salido EM, Dorfman D, Bordone M, et al. Ischemic conditioning protects the rat retina in an experimental model of early type 2 diabetes. *Exp Neurol.* 2013; 240: 1–8. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.11.006
30. Kim DY, Jung SY, Kim CJ, Sung YH, Kim JD. Treadmill exercise ameliorates apoptotic cell death in the retinas of diabetic rats. *Mol Med Rep.* 2013; 7: 1745–1750. doi: 10.3892/mmr.2013.1439
31. Hanif AM, Lawson EC, Prunty M, et al. Neuroprotective effects of voluntary exercise in an inherited retinal degeneration mouse model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56: 6839–6846. doi: 10.1167/jovs.15-16792
32. Dreixler JC, Shaikh AR, Alexander M, Savoie B, Roth S. Post-ischemic conditioning in the rat retina is dependent upon ischemia duration and is not additive with ischemic pre-conditioning. *Exp. Eye Res.* 2010; 91: 844–52. doi: 10.1016/j.exer.2010.06.015
33. Heusch G, Bøtker HE, Przyklenk K, Redington A, Yellon D. Remote ischemic conditioning. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 65 (2): 177–95. doi: 10.1016/j.jacc.2014.10.031
34. Brandli A, Johnston DM, Stone J. Remote ischemic preconditioning protects retinal photoreceptors: Evidence from a rat model of light-induced photoreceptor degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016; 57: 5302–13. doi: 10.1167/jovs.16-19361
35. Bourne RR, Stevens GA, White RA, et al. Vision Loss Expert Group. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health.* 2013; 1 (6): e339–49. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70113-X
36. Menon A, Vijayavenkataraman S. Novel vision restoration techniques: 3D bioprinting, gene and stem cell therapy, optogenetics, and the bionic eye. *Artif Organs.* 2022; 46 (8): 1463–74. doi: 10.1111/aor.14241
37. Cehajic-Kapetanovic J, Xue K, Martinez-Fernandez de la Camara C, et al. Initial results from a first-in-human gene therapy trial on X-linked retinitis pigmentosa caused by mutations in RPGR. *Nat Med.* 2020; 26 (3): 354–9. doi: 10.1038/s41591-020-0763-1
38. Zhang X, Tenerelli K, Wu S, et al. Cell transplantation of retinal ganglion cells derived from hESCs. *Restor Neurol Neurosci.* 2020; 38: 131–40. doi: 10.3233/RNN-190941
39. Suen HC, Qian Y, Liao J, et al. Transplantation of retinal ganglion cells derived from male germline stem cell as a potential treatment to glaucoma. *Stem Cells Dev.* 2019; 28 (20): 1365–75. doi: 10.1089/scd.2019.0060
40. Wu S, Chang KC, Nahmou M, Goldberg JL. Induced pluripotent stem cells promote retinal ganglion cell survival after transplant. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59 (3): 1571–76. doi: 10.1167/jovs.17-23648
41. Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 390 (10097): 849–60. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31868-8
42. Kantor A, McClements ME, Peddle CF, et al. CRISPR genome engineering for retinal diseases. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2021; 182: 29–79. doi: 10.1016/b.s.pmbts.2021.01.024
43. Gaub BM, Berry MH, Holt AE, Isacoff EY, Flannery JG. Optogenetic vision restoration using rhodopsin for enhanced sensitivity. *Mol Ther.* 2015; 23 (10): 1562–71. doi: 10.1038/mt.2015.121
44. Кирпичников М.П., Островский М.А. Оптогенетика и зрение. *Вестник Российской академии наук.* 2019; 89 (2): 125–30 [Kirpichnikov M.P., Ostrovskiy M.A. Optogenetics and vision. *Vestnik Rossijskoj akademii nauk.* 2019; 89 (2): 125–30 (In Russ.)].
45. Gauvain G, Akolkar H, Chaffiol A, et al. Optogenetic therapy: high spatiotemporal resolution and pattern discrimination compatible with vision restoration in non-human primates. *Commun Biol.* 2021; 4: 125. doi: 10.1038/s42003-020-01594-w
46. Sahel JA, Boulanger-Scemama E, Pagot C, et al. Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy. *Nat Med.* 2021; 27: 1223–9. doi: 10.1038/s41591-021-01351-4
47. Lorber B, Hsiao WK, Martin KR. Three-dimensional printing of the retina. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016; 27 (3): 262–7. doi: 10.1097/ICU.0000000000000252
48. Larochelle RD, Mann SE, Ifantides C. 3D printing in eye care. *Ophthalmol Ther.* 2021; 10: 733–52. doi: 10.1007/s40123-021-00379-6
49. Wang V, Kuriyan AE. Optoelectronic devices for vision restoration. *Curr Ophthalmol Rep.* 2020; 8: 69–77. doi: 10.1007/s40135-020-00232-2
50. Niketeghad S, Pouratian N. Brain machine interfaces for vision restoration: The current state of cortical visual prosthetics. *Neurotherapeutics.* 2019; 16: 134–43. doi: 10.1007/s13311-018-0660-1
51. Trauzettel-Klosinski S. Rehabilitative techniques. *Handb Clin Neurol.* 2011b; 102: 263–78. doi: 10.1016/B978-0-444-52903-9.00016-9
52. Sahraie A, Trevethan CT, MacLeod MJ, et al. Increased sensitivity after repeated stimulation of residual spatial channels in blind-sight. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; 103 (40): 14971–6. doi: 10.1073/pnas.0607073103
53. Dehn LB, Piefke M, Toepper M, et al. Cognitive training in an everyday-like virtual reality enhances visual-spatial memory capacities in stroke survivors with visual field defects. *Top Stroke Rehabil.* 2020; 27 (6): 442–52. doi: 10.1080/10749357.2020.1716531
54. Zihl J, von Cramon D. Restitution of visual function in patients with cerebral blindness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1979; 42 (4): 312–22. doi: 10.1136/jnnp.42.4.312
55. Kasten E, Sabel BA. Visual field enlargement after computer training in brain-damaged patients with homonymous deficits: an open pilot trial. *Restor Neurol Neurosci.* 1995; 8 (3): 113–27. doi: 10.3233/RNN-1995-8302
56. Sabel BA, Henrich-Noack P, Fedorov A, Gall C. Vision restoration after brain and retina damage: the “residual vision activation theory”. *Prog Brain Res.* 2011; 192: 199–262. doi: 10.1016/B978-0-444-53355-5.00013-0
57. Kasten E, Poggel DA, Sabel BA. Computer-based training of stimulus detection improves color and simple pattern recognition in the defective field of hemianopic subjects. *J Cogn Neurosci.* 2000; 12 (6): 1001–12. doi: 10.1162/08999290051137530
58. Sabel BA, Gudlin J. Vision restoration training for glaucoma: a randomized clinical trial. *Jama Ophthalmology.* 2014; 132: 381–9. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7963
59. Tarita-Nistor L, González EG, Markowitz SN, Steinbach MJ. Plasticity of fixation in patients with central vision loss. *Vis Neurosci.* 2009; 26: 487–94. doi: 10.1017/S0952523809990265
60. Plank T, Rosengarth K, Schmalhofer C, et al. Perceptual learning in patients with macular degeneration. *Front Psychol.* 2014; 5: 1189.
61. Maniglia M, Soler V, Cottureau B, Trotter Y. Spontaneous and training-induced cortical plasticity in MD patients: Hints from lateral masking. *Sci Report.* 2018; 8: 90. doi: 10.1038/s41598-017-18261-6
62. Vingolo EM, Cavarretta S, Domanico D, Parisi F, Malagola R. Microperimetric biofeedback in AMD patients. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2007; 32 (3–4), 185–89. doi: 10.1007/s10484-007-9038-6
63. Vingolo EM, Salvatore S, Limoli PG. MP-1 biofeedback: luminous pattern stimulus versus acoustic biofeedback in age related macular degeneration (AMD). *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2013; 38 (1): 11–6. doi: 10.1007/s10484-012-9203-4
64. Morales MU, Saker S, Amoaku WM. Bilateral eccentric vision training on pseudo vitelliform dystrophy with microperimetry biofeedback. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015: bcr2014207969. doi: 10.1136/bcr-2014-207969
65. Shorgia G, Niro A, Tritto T, et al. Microperimetric biofeedback training after successful inverted flap technique for large macular hole. *J Clin Med.* 2020; 9: 556. doi: 10.3390/jcm9020556
66. Qian T, Xu X, Liu X, et al. Efficacy of MP-3 microperimeter biofeedback fixation training for low vision rehabilitation in patients with maculopathy. *BMC Ophthalmol.* 2022; 22: 197. doi: 10.1186/s12886-022-02419-6
67. Verdina T, Piaggi S, Ferraro V, et al. Efficacy of biofeedback rehabilitation based on visual evoked potentials analysis in patients with advanced age-related macular degeneration. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 20886. doi: 10.1038/s41598-020-78076-w

Вклад авторов в работу: Н.В. Нероева — дизайн обзора, анализ литературы, редактирование статьи; М.В. Зуева — концепция обзора, анализ литературы, написание статьи; Л.А. Катаргина — концепция обзора, редактирование статьи; В.И. Котелин — сбор и анализ литературы, написание статьи; А.Н. Журавлева — анализ литературы, написание статьи; И.В. Цапенко — научное редактирование; Д.В. Фадеев — сбор и анализ литературы.

Authors' contribution: N.V. Neroeva — design, literature analysis, editing of the article; M.V. Zueva — concept, literature analysis, text writing; L.A. Katargina — concept, editing of the article; V.I. Kotelin — literature collection and analysis, writing of the article; A.N. Zhuravleva — literature analysis, writing of the article; I.V. Tsapenko — editing of the article; D.V. Fadeev — literature analysis.

Поступила: 08.11.2022. Переработана: 10.11.2022. Принята к печати: 14.11.2022

Originally received: 08.11.2022. Final revision: 10.11.2022. Accepted: 14.11.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Наталья Владимировна Нероева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии сетчатки и зрительного нерва, ORCID 0000-0002-8480-0894

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

Людмила Анатольевна Катаргина — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологии глаз у детей, заместитель директора, ORCID 0000-0002-4857-0374

Владислав Игоревич Котелин — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID 0000-0003-4675-9648

Анастасия Николаевна Журавлева — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы, ORCID 0000-0001-8381-2124

Ирина Владимировна Цапенко — канд. биол. наук, главный специалист отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ORCID 0000-0002-0148-8517

Денис Владимирович Фадеев — научный сотрудник научного экспериментального центра, ORCID 0000-0003-1858-2005

Для контактов: Марина Владимировна Зуева, visionlab@yandex.ru

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

Natalia V. Neroeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of pathology of the retina and optic nerve, ORCID 0000-0002-8480-0894

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

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

Vladislav I. Kotelin — Cand. of Med. Sci., researcher, department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID 0000-0003-4675-9648

Anastasia N. Zhuravleva — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department, ORCID 0000-0001-8381-2124

Irina V. Tsapenko — Cand. of Biol. Sci., chief specialist of the department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID 0000-0002-0148-8517

Denis V. Fadeev — researcher, scientific experimental center, ORCID 0000-0003-1858-2005

For contacts: Marina V. Zueva, visionlab@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-173-179>



Телемедицина для глаукомы: современное состояние и тенденции развития

С.Ю. Петров¹ ✉, Т.Н. Малишевская¹, Э.Э. Фарикова², О.И. Маркелова¹

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

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия

Глаукома занимает первое место среди причин инвалидности вследствие офтальмопатологии практически во всех регионах России. Это хроническое пожизненное заболевание, при котором мониторинг (раз в год или чаще) осуществляется в условиях медицинского учреждения. По мере старения населения распространенность глаукомы неуклонно растет, в связи с чем доступ к медицинской помощи становится более ограниченным. Прогресс в сфере телекоммуникаций и диагностических технологий позволил разработать программы телеглаукомы, в рамках которых основные метрические данные, касающиеся глаукомы, передаются дистанционному специалисту для интерпретации. Федеральный закон № 242-ФЗ о телемедицине вступил в силу с 1 января 2018 г., но пандемия COVID-19 значительно ускорила развитие информационных технологий в медицине в целом и телемедицинской коммуникации в частности. В данном обзоре представлены сведения, касающиеся программ телеглаукомы, которые свидетельствуют об их эффективности, и практические рекомендации. Потенциально телемедицинские коммуникации способны улучшить доступ к медицинской помощи. Результаты анализа экономической составляющей показали, что дистанционный прием более эффективен с экономической точки зрения, чем очное обследование пациента. При использовании программ телеглаукомы достаточно часто выявляются глаукоматозные изменения диска зрительного нерва и значительное число пациентов с подозрением на глаукому направляются на скрининг. Публикации, посвященные опыту использования активных программ, способствуют их дальнейшему развитию и внедрению в общественное здравоохранение, что позволит расширить доступ к качественной медицинской помощи больным с глаукомой.

Ключевые слова: глаукома; медицинская помощь; информационные технологии; диагностические технологии; телекоммуникации; телемедицина; телеглаукома

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Петров С.Ю., Малишевская Т.Н., Фарикова Э.Э., Маркелова О.И. Телемедицина для глаукомы: современное состояние и тенденции развития. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 173–9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-173-179>

Telemedicine for glaucoma: the state-of-the-art and trends of development

Sergey Yu. Petrov¹ ✉, Tatiana N. Malishevskaya¹, Elmaz E. Farikova², Oxana I. Markelova¹

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

² I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6-8, Leo Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russia
glaucomatosis@gmail.com

Glaucoma is the top leading cause of ophthalmic-related disability in almost all Russian regions. It is a chronic lifelong disease which requires regular monitoring (once a year or more often) in a medical facility. Since the population is aging, the prevalence of glaucoma is steadily increasing, which hampers access to medical care. Advances in telecommunications and diagnostic technologies have given rise to programs of TV glaucoma, which are used to pass the basic glaucoma parameters on to a specialist working remotely for interpretation. The Federal Law No 242-FZ on telemedicine came into force on January 1, 2018, but the COVID-19 pandemic sped up the development of information technologies in medicine in general and telemedicine communication in particular. The review presents the data on TV glaucoma programs which point to their effectiveness and provides practical advice. Potentially, telemedicine can facilitate access to medical care. The analysis of the economic factors shows that remote consulting is more cost-effective than traditional face-to-face examination of the patient. TV glaucoma programs often help detect glaucomatous changes in the ONH, so more patients with suspicion of glaucoma are referred for screening. Publications focused on the experience in using active programs contribute to their further development and introduction to the public health system, which will eventually facilitate the access to quality medical care for patients with glaucoma.

Keywords: glaucoma; medical care; information technologies; diagnostic technologies; telecommunications; telemedicine; TV glaucoma

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Petrov S.Yu., Malishevskaya T.N., Farikova E.E., Markelova O.I. Telemedicine for glaucoma: the state-of-the-art and trends of development. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 173-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-173-179>

Глаукома является ведущей причиной необратимой слепоты в мире. Согласно различным оценкам, глаукомой страдают более 60 млн человек [1]. Данное заболевание клинически определяется как группа прогрессирующих оптиконейропатий с характерными изменениями полей зрения. В Российской Федерации в 2020 г. зарегистрировано 1 246 546 пациентов с глаукомой, из них с диагнозом, установленным впервые в жизни, около 102 тыс. пациентов. Анализируя абсолютные показатели болезненности или общей заболеваемости по глаукоме населения РФ, можно отметить рост показателей за 11 лет на 17,3% [2]. Такой рост может быть связан со всеобщим старением населения, увеличением продолжительности жизни, улучшением учета пациентов с глаукомой. Снижение показателя в 2020 г. свидетельствует об изменениях в работе всех уровней оказания офтальмологической помощи населению на фоне новой коронавирусной инфекции. Несмотря на высокий охват диспансерным наблюдением: практически 87% (1 078 676) пациентов с глаукомой в 2020 г. находились под диспансерным наблюдением врача-офтальмолога, за последнее десятилетие наблюдается рост первичного выхода на инвалидность данной категории пациентов. Практически во всех регионах России глаукома занимает 1-е место среди причин инвалидности вследствие офтальмопатологии [3].

В основе современных рекомендаций по диагностике и лечению глаукомы лежат результаты нескольких крупных многоцентровых клинических исследований [4, 5]. Впрочем, во многих отраслях медицины, включая первичную медицинскую помощь, клинические рекомендации достаточно гибкие, что не является препятствием на пути внедрения телемедицины.

Телеглаукома — использование технологий телемедицины для ведения пациентов с глаукомой — активно развивающаяся ниша с большими перспективами расширения доступа к высокотехнологичной и при этом экономически выгодной медицинской помощи благодаря привлечению телекоммуникационных и диагностических возможностей. Многие принципы телемедицины положены в основу программ телеглаукомы, а также телемедицинских программ для диабетической ретинопатии. В данном обзоре представлены дополнительные материалы и практические рекомендации, касающиеся программ телеглаукомы.

Пандемия COVID-19 значительно повлияла на развитие информационных технологий в медицине в целом и телемедицинской коммуникации в частности. С 1 января 2018 г. в силу вступил Федеральный закон № 242-ФЗ о телемедицине, в рамках которого регулировались удаленные консультации и оказание медицинской помощи, а также выписка пациенту электронных рецептов, включая рецепты на наркотические средства. Параллельно начала развиваться система телемедицинских консультаций между специализированными учреждениями по принципу «врач — врач», благодаря которым специалисты региональных клиник могли получить совет от докторов федеральных центров. Но во время пандемии данные опции получили максимальное распространение. Целый ряд крупных компаний, связанных со здравоохранением, как частных, так и государственных, запустили платформы, благодаря которым пациенты смогли получить консультацию врача, несмотря на карантинные ограничения. Для большинства людей остается крайне важным очный визит к врачу. Но в условиях карантина именно телемедицина позволила оказывать помощь огромному числу пациентов в круглосуточном режиме.

В июне 2020 г. и апреле 2021 г. компания IPSOS опубликовала исследования относительно рынка телемедицины [6]. Результаты этих работ позволили выяснить, что с лета 2020 г. количество телемедицинских консультаций уменьшилось у большинства специалистов. Но некоторые врачи, в частности психиатры, наоборот, увеличили поток удаленных консультаций. В вопросах удовлетворенности качеством консультаций стоит отметить существенную разницу в восприятии врачей и пациентов: пациенты остались довольны телемедицинскими консультациями в 60% случаев, в то время как специалисты здравоохранения — только в 30%. По-другому обстоят дела у среднего медицинского персонала. В частности, в США плановая помощь пациентам со многими хроническими заболеваниями и мониторинг их состояния осуществляется сестринским персоналом. И в этом случае телемедицина оказалась очень удобным средством. Так, в Western Journal of Nursing Research была опубликована статья, посвященная сестринским консультациям пациентов с сахарным диабетом II типа и артериальной гипертензией [7]. Выяснилось, что на фоне пандемии количество удаленных консультаций пациентов на дому увеличи-

лось почти в 2 раза по сравнению с классическими очными визитами к врачу. В настоящее время телемедицина прочно входит в жизнь современного человека в качестве способа получения второго мнения или консультации высококвалифицированного врача, а также для рутинных консультаций специалистов первичного звена. Однако первичные консультации, по всей видимости, в большинстве случаев пока останутся очными.

Глаукома — это хроническое пожизненное заболевание, при котором мониторинг (раз в год или чаще) осуществляется в условиях медицинского учреждения. По мере старения населения распространенность глаукомы неуклонно растет, в связи с чем доступ к медицинской помощи становится более ограниченным [1, 8]. Прогресс в сфере телекоммуникаций и диагностических технологий позволил разработать программы телеглаукомы, в рамках которых основные метрические данные, касающиеся глаукомы, передаются дистанционно специалисту для интерпретации. Потенциально телеглаукома способна улучшить доступ к медицинской помощи благодаря отсутствию у пациентов необходимости приезжать на прием к врачу, совершая поездки на дальние расстояния [9]. Появляется все больше данных, свидетельствующих об эффективности программ телеглаукомы [10–23]. Помимо публикуемых отчетов, существует и множество активных клинических программ телеглаукомы. По данным А. Kotecha и соавт., использование телеглаукомы сокращает время, затрачиваемое пациентом на каждый визит к специалисту [24]. Согласно результатам другого исследования, примерно в $\frac{3}{4}$ случаев подозрения на глаукому заключение можно вынести дистанционно, без необходимости личной явки больного [22]. Результаты анализа экономической эффективности свидетельствуют о том, что телеглаукома более эффективна с экономической точки зрения, чем очное обследование пациента [25]. При использовании программ телеглаукомы достаточно часто выявляются глаукоматозные изменения диска зрительного нерва (ДЗН), а также пациенты с подозрением на глаукому, что позволяет своевременно направить их на скрининг с использованием телемедицинских программ [26, 27].

Разновидности программ телеглаукомы. Насколько та или иная программа телеглаукомы применима в разных ситуациях, в большой степени зависит от доступности ресурсов и квалификации специалистов. Программа телеглаукомы Full Score — пример программы, обладающей достаточными ресурсами не только для скрининга, но и для постановки диагноза и даже мониторинга лечения [28]. В зависимости от вариантов использования программы телеглаукомы можно сгруппировать следующим образом.

Скрининг. Под скринингом глаукомы понимают систематическую оценку на предмет выявления признаков глаукоматозного повреждения в отсутствие симптоматики [29]. В 2013 г. эксперты «Рабочей группы по профилактике заболеваний в США» заявили, что «на настоящий момент нет достаточных данных для оценки соотношения пользы и риска скрининга первичной открытоугольной глаукомы у взрослых» [30]. Однако результаты дальнейших исследований продемонстрировали эффективность скрининга глаукомы в группах высокого риска [31, 32]. Систематический обзор скрининговых программ телеглаукомы оценивает ее чувствительность в 83,2% и специфичность в 79,0% [29].

Диагностическое консультирование. Телеглаукома позволяет получить консультацию специалиста без длительной поездки пациента [22, 33]. По данным S. Verma и соавт. [22], в 69% случаев подозрения на глаукому данные пациента мо-

гут быть направлены на дистанционное консультирование без его приглашения на очный осмотр.

Длительный мониторинг эффективности лечения. Телеглаукома может быть использована для динамического наблюдения после начала лечения. Так, система виртуальных клиник глаукомы в Великобритании применяет данные технологии с целью продолжительного мониторинга результатов лечения [11, 22, 24]. В этих рамках «стабильных» пациентов наблюдают посредством виртуального анализа результатов обследований, приглашая на прием лишь в случае необходимости [24]. К. Kashiwagi и соавт. [34] представили систему визуализации с креплением на щелевую лампу, благодаря которой функции наблюдения после антиглаукомной операции можно делегировать любому офтальмологу.

Развитие и рост количества интерактивной продукции в мобильном секторе дает возможность разрабатывать и внедрять в практику специализированные приложения [35, 36]. Во многих странах есть различные приложения для смартфонов, планшетных компьютеров в помощь пациентам с глаукомой. Основная их цель — выявить пациентов, у которых имеются факторы риска развития глаукомы (Glaucoma SPIA, Бразилия), улучшить комплаентность пациентов (The Glaucoma Community, США), а также осуществлять самостоятельный мониторинг пациентов с установленным диагнозом, используя приложения-трекеры (Glaucare, Германия; Glaucoma, Германия; GlaucoCheck, Бразилия; «Глаукома», Казахстан) [37–43]. Они позволяют установить напоминание о своевременном закапывании гипотензивных препаратов, а также планировать визиты к врачу. Некоторые из них, помимо контроля инстилляций, имеют доступную для понимания пациентами информацию о глаукомном процессе, факторах риска и вариантах лечения. Возможность загружать данные диагностических исследований, вносить и видеть динамику цифр внутриглазного давления (ВГД), полученных на приеме или с помощью домашнего тонометра iCare HOME (Финляндия), также позволяет пациенту систематизировать получаемые данные по течению своего заболевания, распечатывать сводные данные, что в свою очередь может улучшить приверженность пациента к терапии, а при обнаружении отрицательной динамики процесса повысить готовность к смене терапии или переходу к лазерному или хирургическому лечению. Для пациентов, обладающих тонометром iCare HOME или iCare HOME 2 (Финляндия), существует приложение для мобильных устройств iCare PATIENT, в котором каждый пользователь имеет возможность видеть свои данные, график колебания ВГД, писать заметки рядом с измерениями. Эти данные выгружаются в облачный сервер, их можно отправить для анализа своему офтальмологу, и, что особенно актуально во время пандемии и для пациентов отдаленных населенных пунктов, это сокращает количество очных консультаций специалиста [37]. Однако на данный момент ни одно из разработанных для глаукомных пациентов приложений полностью не исключает первичный и дальнейшие приемы у врача-офтальмолога, использование диагностических приборов, а также проверку остроты зрения. Не все приложения имеют понятный интерфейс, выбор языков минимальный, что существенно сужает круг пациентов, которые могут ими воспользоваться. В помощь офтальмологам разработано российское приложение GlauHint для корректного назначения различных видов и групп гипотензивных препаратов и автоматический перевод в цифровые значения отпечатков при измерении ВГД по Маклакову в приложении «Тонометрия по Маклакову» [44–45]. Представленные приложения находятся в бесплатном доступе за исключением приложения Glaucare

(Германия), тем не менее именно это приложение лидирует по количеству скачиваний, а соответственно, использований [38]. Каждое приложение имеет свои преимущества, однако не лишено существенных недостатков, которые требуют доработки и совершенствования для реализации дистанционного доступа к квалифицированной помощи, обратной связи с лечащим врачом и снижения нагрузки на врачей поликлинического звена [46].

Ключевые компоненты программ телеглаукомы. Анамнез. При сборе анамнеза необходимо уточнять любые симптомы со стороны глаз и зрения, офтальмологический анамнез (использование глазных капель, дата последнего осмотра окулиста, рекомендованная кратность осмотров), общий медицинский анамнез, семейный анамнез (наличие глаукомы и ее стадия у родственников первой линии).

Оборудование. Конкретный перечень оборудования определяется целями, которые преследует программа телеглаукомы, предпочтениями специалиста, особенностями популяции больных и доступностью ресурсов в обществе.

Ниже представлен перечень необходимых обследований.

1. Проверка остроты зрения.
2. Периметрия. Достоверная оценка полей зрения требуется для выявления исходных показателей с целью дальнейшей оценки в динамике и отслеживания прогрессирования процесса [5]. Золотым стандартом диагностики и мониторинга глаукомы считается автоматическая статическая пороговая периметрия [5]. Чаще всего используется так называемый шведский интерактивный пороговый алгоритм (SITA). Выявить глаукому на ранней стадии помогают периметрия с удвоенной пространственной частотой и коротковолновая периметрия. Эти методики могут быть включены в программы телеглаукомы [47]. Чаще всего автоматическую периметрию выполняют на анализаторе поля зрения Humphrey (Германия) и периметре Octopus (Швейцария) [48]. В будущем станет возможным внедрение удаленного тестирования с помощью веб-программ и программ для планшетов [49, 50].

3. ВГД. Существует множество приборов для измерения ВГД. Ряд из них, например тонометр iCare (Финляндия), не требуют местной анестезии и даже могут использоваться пациентами дома. В будущем в программы телеглаукомы могут быть внедрены системы для непрерывного мониторинга ВГД (контактная линза SENSIMED Triggerfish, Швейцария) [51, 52]. Тем не менее золотым стандартом по-прежнему остается аппланационная тонометрия, которая требует местной анестезии [5].

4. Пахиметрия. Центральная толщина роговицы (ЦТР) играет важную роль в оценке риска глаукомы и определении индивидуального целевого значения ВГД [5, 53].

5. Визуализация переднего отрезка / гониоскопия. ОКТ переднего отрезка и шаймпфлюг-топография помогают выявить пациентов с риском закрытоугольной глаукомы, однако в отношении порога, при достижении которого целесообразна периферическая иридотомия, нет единого мнения [54]. Стандартом диагностики при определении профиля угла передней камеры и вида глаукомы является гониоскопия, требующая личного присутствия пациента. В будущем щелевые лампы с дистанционным управлением могут быть использованы для диагностики вторичных глауком [34].

6. Фотографирование глазного дна. Данное обследование позволяет количественно оценить состояние зрительного нерва. Убедительно доказана корреляция между стереоскопической (3D) и визуальной оценкой ДЗН [55]. Результаты

исследований свидетельствуют о том, что с позиций диагностики глаукомы предпочтение следует отдавать 3D (а не 2D) фотографиям [56]. Впрочем, требуются дальнейшие исследования, чтобы выявить относительную пользу того или иного варианта для программ телеглаукомы. При фотографировании на немидриатических приборах вспышка, которая необходима для получения стереоизображения, может дать сужение зрачка, что снизит качество изображения.

7. Определение толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС). Толщина СНВС рядом со зрительным нервом часто используется как объективный показатель при мониторинге прогрессирования глаукомы [57]. Измерение толщины СНВС целесообразно и при скрининге глаукомы [58, 59]. Эти данные особенно полезны, если сравнивать их с аналогичными показателями у здоровых лиц того же возраста (группа контроля). Однако артефакты и аномалии могут дать ложноположительные результаты, особенно при миопии высокой степени [60]. Измерять толщину СНВС можно посредством ОКТ и гейдельбергской ретинальной томографии.

Программное обеспечение. Принятие клинического решения при глаукоме — это сложный анализ на основании результатов различных измерений в динамике. Поэтому очень важно, чтобы программное обеспечение позволяло осуществлять эффективный производственный процесс в клинике. Несколько компаний выпускают программное обеспечение с прицелом на глаукому, которое позволяет быстро проанализировать множество компонентов данных, причем в ряде случаев просматривая их на экране одновременно (Zeiss Forum; Carl Zeiss Meditec и Care1 Telemedicine Network, Канада). Программное обеспечение на основе технологий искусственного интеллекта для анализа изображений в будущем может быть применено и для телеглаукомы [61].

Персонал. Для сбора и анализа данных, требуемых для программ телеглаукомы, необходимы опытные медицинские работники, технические специалисты и администраторы. Персонал и специалисты на местах играют важную роль в сборе качественных данных обследований, тщательном сборе анамнеза, а некоторых случаях — в обучении и консультировании пациентов. Консультирование может осуществляться по самым разным темам, начиная от общей информации по диагнозу «глаукома» и заканчивая детальным разъяснением вопросов, касающихся соблюдения режима медикаментозной терапии, оценки побочных эффектов лекарств, риска и пользы различных вариантов лечения. Междисциплинарное сотрудничество специалистов на местах и дистанционных специалистов позволяет обеспечить более высокий уровень оказания медицинской помощи [22, 33].

Дистанционные специалисты могут проводить консультации в реальном режиме времени или режиме «промежуточного хранения». Применимы оба эти варианта при условии предоставления детальной информации и инструкций с обеспечением связи с пациентом и персоналом на местах. Персонал, осуществляющий административную и информационную поддержку, зачастую находится в тесной взаимосвязи с дистанционным центром. Компетентный координатор программы играет ключевую роль в бесперебойном функционировании программ телеглаукомы.

Финансирование. Как правило, стартовые и текущие расходы на обслуживание программ телеглаукомы гораздо выше, чем телепрограмм для заболеваний сетчатки, из-за использования дорогостоящего оборудования и программного обеспечения и необходимости содержания персонала. Согласно результатам систематического обзора, средняя стоимость установки скрининговой программы телеглауко-

мы колеблется в пределах от \$ 89 703 до \$ 123 164 [29]. Хотя скрининговая программа телеглаукомы требует больших вложений, показано, что применение телемедицинских технологий для скрининга глаукомы более выгодно с экономической точки зрения, чем очная консультация, и позволяет сэкономить \$ 27 460 на каждый год жизни с поправкой на ее качество [62]. Программы телеглаукомы в США и Австралии предусматривают возмещение расходов [14, 63]. Компенсация расходов на техническую часть и зарплату персонала важна с позиций стимулирования внедрения этих технологий [63]. Их дальнейшее совершенствование сделает программы телеглаукомы более доступными в будущем.

Внедрение. Учитывая высокую стоимость оборудования и зарплату персонала, а также изначальные финансовые вложения, имеет смысл внедрять так называемую коллаборативную модель оказания помощи [64]. Вот некоторые из вариантов.

1. Традиционная телемедицина. В рамках программы телеглаукомы для дистанционного центра закупается все оборудование и предоставляется обученный персонал. Это наиболее дорогостоящая модель, которая чаще всего используется в телемедицинских программах для диабетической ретинопатии (эти программы требуют меньше оборудования и меньшего уровня профессиональной подготовки).

2. Коллаборативная телемедицина. Между специалистами заключаются партнерства с обеспечением доступа к различному оборудованию, уровням экспертных мнений и пациентам. Эта модель предполагает сотрудничество между разными специалистами. Она способна повысить рентабельность программ телеглаукомы.

3. Телемедицина на местах. Специалисты на местах используют оборудование и сотрудников собственных клиник для оказания медицинской помощи с применением программ телеглаукомы.

Телеглаукома имеет большой потенциал в улучшении доступа пациентов к высококачественной и рентабельной медицинской помощи. В данном обзоре затронут ряд специфических аспектов, касающихся сложности в обеспечении офтальмологической помощи при глаукоме в соответствии с рекомендациями. В настоящее время во всем мире внедрены различные программы телеглаукомы. Публикации и опыт использования активных программ позволяют осуществлять их дальнейшее развитие. Телеглаукома должна внести все больший вклад в общественное здравоохранение за счет расширения доступа к качественной медицинской помощи больным с глаукомой.

Литература/References

1. Tham YC, Li X, Wong TY, 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
2. Заболеваемость всего населения России в 2020 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Министерство здравоохранения Российской Федерации, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения». Москва; 2021. [The incidence of the entire population of Russia in 2020 with a diagnosis established for the first time in life. Ministry of Health of the Russian Federation, Central research institute of health organization and informatization. Moscow; 2021 (In Russ.).]
3. Статистические данные ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы Минтруда России»; 2020–2021 гг. [Statistics data of Federal bureau of medical and social expertise of the Ministry of Labor of Russia; 2020–2021 (In Russ.).]
4. Canadian Ophthalmological Society Glaucoma Clinical Practice Guideline Expert Committee; Canadian Ophthalmological Society. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of glaucoma in the adult eye. *Can J Ophthalmol*. 2009; 44 Suppl 1: S7–93. doi: 10.3129/cjo44s1

5. Prum BE, Jr, Rosenberg LF, Gedde SJ, et al. Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern (R) Guidelines. *Ophthalmology*. 2016; 123 (1): 41–111. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.10.053
6. Heffler M. The future of telehealth. Evolving COVID perspectives offer clues. *Pharmaceutical executive*. 2021; 41 (4): 34–36.
7. Howland C, Despins L, Sindt J, Wakefield B, Mehr DR. Primary care clinic nurse activities with a telehealth monitoring system. *West J Nurs Res*. 2020; 43 (1): 5–12. doi: 10.1177/0193945920923082
8. Resnikoff S, Felch W, Gauthier TM, Spivey B. The number of ophthalmologists in practice and training worldwide: a growing gap despite more than 200,000 practitioners. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96 (6): 783–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301378
9. Kassam F, Yogesan K, Sogbesan E, Pasquale LR, Damji KF. Teleglaucoma: improving access and efficiency for glaucoma care. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2013; 20 (2): 142–9. doi: 10.4103/0974-9233.110619
10. Blazquez F, Sebastian MA, Anton A. Detection of glaucoma using SisGlaTel: acceptability and satisfaction among participants, and problems detected. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2008; 83 (9): 533–8. doi: 10.4321/s0365-66912008000900005
11. Clarke J, Puertas R, Kotecha A, Foster PJ, Barton K. Virtual clinics in glaucoma care: face-to-face versus remote decision-making. *Br J Ophthalmol*. 2017; 101 (7): 892–5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308993
12. de Bont A, Bal R. Telemedicine in interdisciplinary work practices: on an IT system that met the criteria for success set out by its sponsors, yet failed to become part of every-day clinical routines. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2008; 8: 47. doi: 10.1186/1472-6947-8-47
13. Hautala N, Hyytinen P, Saarela V, et al. A mobile eye unit for screening of diabetic retinopathy and follow-up of glaucoma in remote locations in northern Finland. *Acta Ophthalmol*. 2009; 87 (8): 912–3. doi: 10.1111/j.1755-3768.2009.01570.x
14. Kassam F, Amin S, Sogbesan E, Damji KF. The use of teleglaucoma at the University of Alberta. *J Telemed Telecare*. 2012; 18 (7): 367–73. doi: 10.1258/jtt.2012.120313
15. Keenan J, Shahid H, Bourne RR, White AJ, Martin KR. Cambridge community Optometry Glaucoma Scheme. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 43 (3): 221–7. doi: 10.1111/ceo.12398
16. Kennedy C, Kirwan J, Cook C, et al. Telemedicine techniques can be used to facilitate the conduct of multicentre trials. *J Telemed Telecare*. 2000; 6 (6): 343–7; discussion 347–9. doi: 10.1258/1357633001936030
17. Kiage D, Kherani IN, Gichuhi S, Damji KF, Nyenze M. The Muranga Teleophthalmology Study: comparison of virtual (teleglaucoma) with in-person clinical assessment to diagnose glaucoma. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2013; 20 (2): 150–7. doi: 10.4103/0974-9233.110604
18. Li HK, Tang RA, Oschner K, et al. Telemedicine screening of glaucoma. *Telemed J*. 1999; 5 (3): 283–290. doi: 10.1089/107830299312032
19. Owsley C, Rhodes LA, McGwin G, Jr, et al. Eye Care Quality and Accessibility Improvement in the Community (EQUALITY) for adults at risk for glaucoma: study rationale and design. *Int J Equity Health*. 2015; 14: 135. doi: 10.1186/s12939-015-0213-8
20. Staffieri SE, Ruddell JB, Kearns LS, et al. Telemedicine model to prevent blindness from familial glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 39 (8): 760–5. doi: 10.1111/j.1442-9071.2011.02556.x
21. Tuulonen A, Ohinmaa T, Alanko H, et al. The application of teleophthalmology in examining patients with glaucoma: a pilot study. *J Glaucoma*. 1999; 8 (6): 367–73. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10604295/
22. Verma S, Arora S, Kassam F, Edwards MC, Damji KF. Northern Alberta remote teleglaucoma program: clinical outcomes and patient disposition. *Can J Ophthalmol*. 2014; 49 (2): 135–40. doi: 10.1016/j.cjco.2013.11.005
23. Wright HR, Diamond JP. Service innovation in glaucoma management: using a Web-based electronic patient record to facilitate virtual specialist supervision of a shared care glaucoma programme. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99 (3): 313–7. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305588
24. Kotecha A, Baldwin A, Brookes J, Foster PJ. Experiences with developing and implementing a virtual clinic for glaucoma care in an NHS setting. *Clin Ophthalmol*. 2015; 9: 1915–23. doi: 10.2147/OPTH.S92409
25. Court JH, Austin MW. Virtual glaucoma clinics: patient acceptance and quality of patient education compared to standard clinics. *Clin Ophthalmol*. 2015; 9: 745–9. doi: 10.2147/OPTH.S75000
26. Cavallerano AA, Cavallerano JD, Katalinic P, et al. A telemedicine program for diabetic retinopathy in a Veterans Affairs Medical Center — the Joslin Vision Network Eye Health Care Model. *Am J Ophthalmol*. 2005; 139 (4): 597–604. doi: 10.1016/j.ajo.2004.10.064
27. Park DW, Mansberger SL. Eye disease in patients with diabetes screened with telemedicine. *Telemed J E Health*. 2017; 23 (2): 113–8. doi: 10.1089/tmj.2016.0034
28. Elson MJ, Giangiacomo A, Maa AY, et al. Early Experience with full-scope shared-care teleglaucoma in Canada. *J Glaucoma*. 2022; 31 (2): 79–83. doi: 10.1097/IJG.0000000000001905

29. Thomas SM, Jeyaraman MM, Hodge WG, et al. The effectiveness of teleglaucoma versus in-patient examination for glaucoma screening: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9 (12): e113779. doi: 10.1371/journal.pone.0113779
30. Moyer V. Force U.S.P.S.T. Screening for glaucoma: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2013; 159 (7): 484–9. doi: 10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00686
31. Bokman CL, Pasquale LR, Parrish RK, 2nd, Lee RK. Glaucoma screening in the Haitian Afro-Caribbean population of South Florida. *PLoS One*. 2014; 9 (12): e115942. doi: 10.1371/journal.pone.0115942
32. Waisbourd M, Pruzan NL, Johnson D, et al. The Philadelphia glaucoma detection and treatment project: Detection rates and initial management. *Ophthalmology*. 2016; 123 (8): 1667–74. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.04.031
33. Kassam F, Sogbesan E, Boucher S, et al. Collaborative care and teleglaucoma: a novel approach to delivering glaucoma services in Northern Alberta, Canada. *Clin Exp Optom*. 2013; 96 (6): 577–580. doi: 10.1111/cxo.12065
34. Kashiwagi K, Tanabe N, Go K, et al. Comparison of a remote operating slit-lamp microscope system with a conventional slit-lamp microscope system for examination of trabeculectomy eyes. *J Glaucoma*. 2013; 22 (4): 278–83. doi: 10.1097/IJG.0b013e318239c343
35. Астахов Ю.С., Тургель В.А. Телемедицина в офтальмологии. Часть 1. Общая телеофтальмология. Офтальмологические ведомости. 2020; 13 (1): 43–52. [Astakhov Y.S., Turgel V.A. Telemedicine in ophthalmology. Part 1. Common teleophthalmology. *Ophthalmology Journal*. 2020; 13 (1): 43–52 (In Russ.)]. doi: 10.17816/OV19112
36. Астахов Ю.С., Тургель В.А. Телемедицина в офтальмологии. Часть 2. Частная телеофтальмология. Офтальмологические ведомости. 2020; 13 (3): 67–80. [Astakhov Y.S., Turgel V.A. Telemedicine in ophthalmology. Part 2. Particular teleophthalmology. *Ophthalmology Journal*. 2020; 13 (3): 67–80 (In Russ.)]. doi: 10.17816/OV46314
37. Icare Finland. Application “Icare PATIENT”. Available at: <https://patients.icare-world.com/>
38. GlauCare GmbH. Application “GlauCare”. Available at: <https://glau.care/en/>
39. Responsum Health. Application “The Glaucoma Community”. Available at: <https://responsumhealth.com/glaucoma/2022>
40. IPADE — Instituto para o Desenv. da Educação LTDA. Application “GlaucoCheck”. Available at: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.lit.glaucocheck>
41. Lanue Startup. Application “Glaucoma SPIA”. Available at: https://apkpure.com/br/glaucoma-spia-triagem/appinventor.ai_diego_santiagomarinho.GlaucomaSpIA_Triagem
42. Johannes Vegt. Application “Glaucoma”. Available at: https://play.google.com/store/apps/details?id=de.signsberlin.glaucoma&hl=en_US
43. АО «КазНИИ глазных болезней». Application «Глаукома». Available at: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.glucomaalmaty.glaucoma&hl=ru&gl=US>
44. Hmtl bureau. Application «Тонметрия по Маклакову». Available at: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.ngse.tonometry>
45. Казанов Юрий. Available at: Application «GlauHint». Available at: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.Kazanov.GlauHint>
46. Казанова С.Ю., Казанов Ю.А. Цифровые технологии в лечении глаукомы. *Национальный журнал Глаукома*. 2020; 19 (4): 12–9. [Kazanova S. u., Kazanov Yu.A. Digital technologies for the treatment of glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2020; 19 (4): 12–19 (In Russ.)]. doi: 10.25700/NJG.2020.04.02
47. Liu S, Lam S, Weinreb RN, et al. Comparison of standard automated perimetry, frequency-doubling technology perimetry, and short-wavelength automated perimetry for detection of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52 (10): 7325–31. doi: 10.1167/iovs.11-7795
48. Monsalve B, Ferreras A, Calvo P, et al. Diagnostic ability of Humphrey perimetry, Octopus perimetry, and optical coherence tomography for glaucomatous optic neuropathy. *Eye (Lond)*. 2017; 31 (3): 443–51. doi: 10.1038/eye.2016.251
49. Lowry EA, Hou J, Hennein L, et al. Comparison of Peristat online perimetry with the Humphrey perimetry in a clinic-based setting. *Transl Vis Sci Technol*. 2016; 5 (4): 4. doi: 10.1167/tvst.5.4.4
50. Vingrys AJ, Healey JK, Liew S, et al. Validation of a tablet as a tangent perimeter. *Transl Vis Sci Technol*. 2016; 5 (4): 3. doi: 10.1167/tvst.5.4.3
51. Tojo N, Abe S, Ishida M, Yagou T, Hayashi A. The fluctuation of intraocular pressure measured by a contact lens sensor in normal tension glaucoma patients and nonglaucoma subjects. *J Glaucoma*. 2017; 26 (3): 195–200. doi: 10.1097/IJG.0000000000000517
52. Tojo N, Hayashi A, Otsuka M, Miyakoshi A. Fluctuations of the intraocular pressure in pseudoexfoliation syndrome and normal eyes measured by a contact lens sensor. *J Glaucoma*. 2016; 25 (5): e463–468. doi: 10.1097/IJG.0000000000000292
53. Brandt JD, Beiser JA, Gordon MO, Kass MA. Ocular Hypertension Treatment Study G. Central corneal thickness and measured IOP response to topical ocular hypotensive medication in the Ocular Hypertension Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2004; 138 (5): 717–22. doi: 10.1016/j.ajo.2004.07.036
54. Tan S, Yu M, Baig N, Hansapinyo L, Tham CC. Agreement of patient-measured intraocular pressure using rebound tonometry with Goldmann applanation tonometry (GAT) in glaucoma patients. *Sci Rep*. 2017; 7: 42067. doi: 10.1038/srep42067
55. Han JW, Cho SY, Kang KD. Correlation between optic nerve parameters obtained using 3D nonmydriatic retinal camera and optical coherence tomography: Interobserver agreement on the disc damage likelihood scale. *J Ophthalmol*. 2014; 2014: 931738. doi: 10.1155/2014/931738
56. Spaeth GL, Henderer J, Liu C, et al. The disc damage likelihood scale: reproducibility of a new method of estimating the amount of optic nerve damage caused by glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2002; 100: 181–5; discussion 185–186. PMID: 12545692
57. Schrems WA, Schrems-Hoesl LM, Mardin CY, et al. Can glaucomatous visual field progression be predicted by structural and functional measures? *J Glaucoma*. 2017; 26 (4): 373–82. doi: 10.1097/IJG.0000000000000628
58. Li G, Farsi AK, Boivin JF, Joseph L, Harasymowycz P. Screening for glaucoma in high-risk populations using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2010; 117 (3): 453–61. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.07.033
59. Springelkamp H, Lee K, Wolfs RC, et al. Population-based evaluation of retinal nerve fiber layer, retinal ganglion cell layer, and inner plexiform layer as a diagnostic tool for glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55 (12): 8428–38. doi: 10.1167/iovs.14-15506
60. Chong GT, Lee RK. Glaucoma versus red disease: imaging and glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012; 23 (2): 79–88. doi: 10.1097/ICU.0b013e32834ff431
61. Haleem MS, Han L, Hemert J, et al. Regional image features model for automatic classification between normal and glaucoma in fundus and Scanning Laser Ophthalmoscopy (SLO) images. *J Med Syst*. 2016; 40 (6): 132. doi: 10.1007/s10916-016-0482-9
62. Thomas S, Hodge W, Malvankar-Mehta M. The cost-effectiveness analysis of teleglaucoma screening device. *PLoS One*. 2015; 10 (9): e0137913. doi: 10.1371/journal.pone.0137913
63. O'Day R, Smith C, Muir J, Turner A. Optometric use of a teleophthalmology service in rural Western Australia: comparison of two prospective audits. *Clin Exp Optom*. 2016; 99 (2): 163–7. doi: 10.1111/cxo.12334
64. Gan K, Liu Y, Stagg B, et al. Telemedicine for glaucoma: Guidelines and recommendations. *Telemed J E Health*. 2020; 26 (4): 551–5. doi: 10.1089/tmj.2020.0009

Вклад авторов в работу: С.Ю. Петров, Т.Н. Малишевская — концепция и дизайн обзора, анализ литературы, написание и редактирование статьи; Э.Э. Фарикова — сбор и анализ литературы, написание статьи; О.И. Маркелова — сбор и анализ литературы.
Authors' contribution: S.Yu. Petrov, T.N. Malishevskaya — concept and design of the review, writing and final editing of the article; E.E. Farikova — literature data collection and writing of the article; O.I. Markelova — literature data collection and writing of the article.

Поступила: 04.04.2022. Переработана: 27.04.2022. Принята к печати: 28.04.2022
Originally received: 04.04.2022. Final revision: 27.04.2022. Accepted: 28.04.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Сергей Юрьевич Петров — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы, ORCID 0000-0001-6922-0464

Татьяна Николаевна Малишевская — д-р мед. наук, заведующая отделением аналитической работы, ORCID 0000-0003-3679-8619

Оксана Игоревна Маркелова — аспирант отдела глаукомы, ORCID 0000-0002-8090-6034

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

Эльмаз Эльдаровна Фарикова — врач-офтальмолог

Для контактов: Сергей Юрьевич Петров,
glaucomatosis@gmail.com

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

Sergey Yu. Petrov — Dr. of Med. Sci., head, department of glaucoma, ORCID 0000-0001-6922-0464

Tatiana N. Malishevskaya — Dr. of Med. Sci., head, department of analytics, ORCID 0000-0003-3679-8619

Oksana I. Markelova — post-graduate student, ORCID 0000-0002-8090-6034

I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6–8, Leo Tolstoy St., St. Petersburg, 197022, Russia

Elmaz E. Farikova — ophthalmologist

For contacts: Sergey Yu. Petrov,
glaucomatosis@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-180-186>



Методологические аспекты статистического анализа в офтальмологии

А.С. Сорокин¹ ✉, С.Ю. Петров², Н.В. Звездина³, М.А. Голованова⁴

¹ ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова», Стремянный пер., д. 36, Москва, 117997, Россия

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

³ Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Покровский б-р, д. 11, Москва, 109028, Россия

⁴ ГБУЗ НО «Городская больница № 35», ул. Республиканская, д. 47, Нижний Новгород, 603089, Россия

С помощью статистики можно оценивать распространенность заболеваний, различия между группами пациентов, взаимосвязи результатов исследований, сравнивать эффективность применения различных типов лечения, тестировать гипотезы и моделировать зависимости между переменными. В медицинских университетах отдается предпочтение профильным дисциплинам. В то же время квалифицированный специалист в области медицины должен иметь ясное представление о статистическом анализе данных. **Цель работы** — систематизация и демонстрация методов статистического анализа, полезных врачу-офтальмологу. **Результаты.** Рассмотрены основные методологические аспекты применения статистических методов в офтальмологии. Представлены обзор методов статистического анализа данных и алгоритм их выбора, показатели описательной статистики и методы углубленного статистического анализа, используемые в офтальмологических исследованиях. Приведены примеры научных работ с применением перечисленных методов. **Заключение.** Основы статистического анализа расширяют возможности врача-офтальмолога; дальнейшее детальное изучение рассматриваемых инструментов возможно с помощью приведенных ссылок на источники открытого доступа, где подробно описываются статистические методы и результаты их применения.

Ключевые слова: офтальмология; статистика; анализ данных; параметрические методы; непараметрические методы; моделирование

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Сорокин А.С., Петров С.Ю., Звездина Н.В., Голованова М.А. Методологические аспекты статистического анализа в офтальмологии. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (3): 180–6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-180-186>

Methodological aspects of statistical analysis in ophthalmology

Alexander S. Sorokin¹ ✉, Sergey Yu. Petrov², Natalya V. Zvezdina³, Marina A. Golovanova⁴

¹ Plekhanov Russian University of Economics, 36, Stremyanny Lane, Moscow, 117997, Russia

² Helmholtz National Medical Research Center for Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryzskaya St., Moscow, 105062, Russia

³ HSE University, 11, Pokrovsky Blvd, Moscow, 109028, Russia

⁴ City Hospital No. 35, Sovetsky district, 47, Respublikanskaya St., Nizhny Novgorod, 603089, Russia
alsorokin@statmethods.ru

Statistics can be used to evaluate the prevalence of diseases, differences between patient groups, links between test results, compare the effectiveness of different types of treatment, test the hypothesis and model the interdependencies between variables. In medical universities,

preference is given to special medical disciplines. Yet, a skilled medical specialist should have an adequate understanding of statistical data analysis. **Purpose:** to systematize and demonstrate statistical analysis techniques that could be useful for an ophthalmologist. **Results.** The major methodological aspects of statistical analysis in ophthalmology are considered. An overview of statistical techniques and an algorithm of choosing such techniques is given. Descriptive statistics and features of in-depth statistical analysis used in ophthalmological research are presented. Examples of scientific work using these methods are listed. **Conclusion.** The basics of statistical analysis expand the scope of instruments that ophthalmologists have at their disposal. The paper provides links to open sources in which statistical techniques and results achieved therewith are presented. These links increase the ophthalmologist's awareness of the instruments considered.

Keywords: ophthalmology, statistics, data analysis, parametric methods, nonparametric methods, modeling

Conflict of interests: there is no conflict of interest.

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

For citation: Sorokin A.S., Petrov S.Yu., Zvezdina N.V., Golovanova M.A. Methodological aspects of statistical analysis in ophthalmology. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (3): 180–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-3-180-186>

Статистический анализ играет значимую роль в офтальмологии. Однако в вузах медицинская статистика преподается на базовом уровне: основные понятия статистики, описательная статистика. Врач-офтальмолог после окончания ординатуры владеет только самыми простыми инструментами обработки данных. Статистический анализ является неотъемлемой частью практики российских исследователей-офтальмологов. Для повышения его качества требуется систематизация знаний по применению методов обработки медицинской информации [1]. При проведении качественных медицинских исследований возникает необходимость совместной работы врачей и специалистов по анализу данных для применения нужных статистических методов, которые находятся вне компетенций врача-офтальмолога. Данная статья ориентирована на врачей, не знакомых со статистическими методами, чтобы помочь им разобраться в сути наиболее часто используемых статистических методов и понимать работу аналитиков данных для более эффективного сотрудничества с ними. Целью данной работы является также помощь врачам в понимании медицинских исследований, где используются сложные методы статистического анализа. Для ознакомления даны ссылки на отечественную и зарубежную научную литературу с примерами офтальмологических исследований, где применяются данные методы.

Есть различные подходы к повышению грамотности врачей в области статистики. Помимо учебников по медицинской статистике и руководств в интернет-ресурсах, в специализированных журналах можно увидеть циклы статей на тему статистических методов, где каждая статья посвящена разбору того или иного вопроса анализа медицинских данных. Например, в статье [2] рассматриваются различия между стандартным отклонением и стандартной ошибкой.

ЦЕЛЬЮ нашей статьи является общее ознакомление с методами статистического анализа, а не подробное и углубленное изучение каждого метода.

Анализ публикаций в офтальмологических журналах [3] показал, что в 20,8 % изученных работ не применялись статистические методы или применялась только описательная статистика. Самыми распространенными статистическими методами оказались t-тест (31,5 %), таблицы сопряженности (34,1 %) и непараметрические тесты (21,8 %). Меньше распространены дисперсионный анализ (12,7 %) и логистическая регрессия с несколькими переменными (11,4 %). Тем не менее в большом количестве научных работ в области офтальмологии применяется множество статистических методов, в которых врачу сложно самостоятельно разобраться.

Следует отметить, что для проведения статистического исследования сначала необходимо правильно сформировать выборку. Необходимо также определить наличие аномаль-

ных значений (выбросов) в выборке (например, графически) с целью достижения ее репрезентативности. Мы предполагаем, что выборка уже корректно сформирована, и не рассматриваем этот вопрос.

Статистический анализ данных можно схематически изобразить в виде трех этапов.

1. Анализ описательной статистики. Проводится первичное исследование собранных данных: анализируются общие статистические показатели, проводится визуализация переменных и их возможных взаимосвязей, выдвигаются гипотезы для дальнейшего исследования относительно влияния одних показателей на другие.

2. Проверка статистических гипотез. Поиск доказательства различий между имеющимися выборками и взаимосвязей, обозначенных на первом этапе.

3. Анализ и моделирование взаимосвязей. Проводится корреляционно-регрессионный анализ, строятся предсказательные модели.

Рассмотрим эти этапы более подробно. На первом этапе сначала необходимо определить типы переменных (признаков), которые могут быть:

а) категориальными: номинальными (пол, вид заболевания) и порядковыми (степень боли: слабая, сильная, очень сильная);

б) количественными: дискретными (возраст, полных лет) и непрерывными (уровень внутриглазного давления).

Изучение данных начинается с графического анализа, который позволяет определить вид распределения данных и выбрать статистические показатели для их описания. Обычно при работе с категориальными данными для визуализации используют столбиковые (bar chart) и структурные диаграммы (structure chart). Для изучения количественных данных применяют гистограммы (histogram) и ящичные диаграммы (box plot). По гистограмме и ящичковой диаграмме можно определить характер распределения количественной переменной: нормальное (или близкое к нормальному) или отличное от нормального распределение с явным смещением.

Например, нормальное распределение переменной внутриглазного давления (ВГД) представлено на рисунках 1, 2.

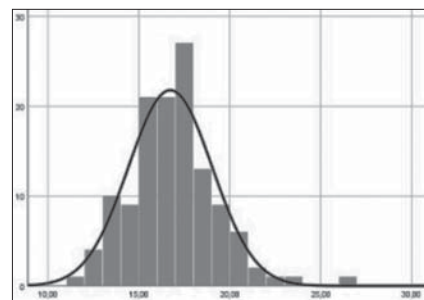


Рис. 1. Гистограмма нормального распределения ВГД

Fig. 1. Histogram of normal IOP distribution

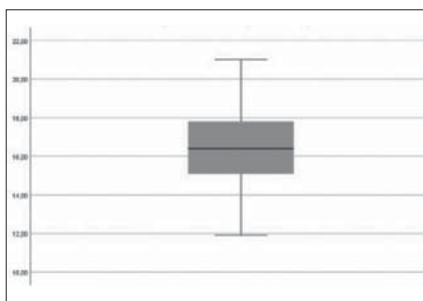


Рис. 2. Ящичная диаграмма нормального распределения ВГД

Fig. 2. Box plot of normal IOP distribution

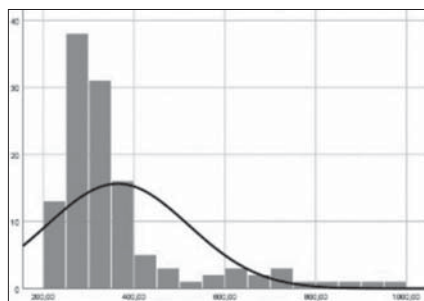


Рис. 3. Гистограмма смещенного распределения толщины сетчатки

Fig. 3. Histogram of the offset distribution of retinal thickness

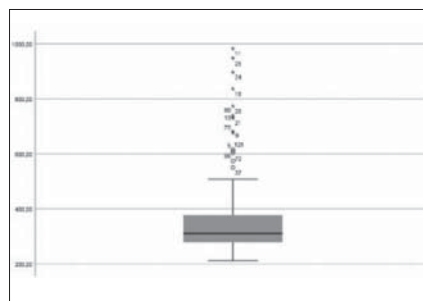


Рис. 4. Ящичная диаграмма смещенного распределения толщины сетчатки

Fig. 4. Box plot of the offset distribution of retinal thickness

Значительное смещение распределения толщины сетчатки показано на рисунках 3, 4. На ящичной диаграмме толщины сетчатки присутствуют выбросы (рис. 4).

Для проверки нормальности распределения можно использовать специальные тесты (Колмогорова — Смирнова, Шапиро — Уилка), а также рассчитывать коэффициенты асимметрии (skewness) и эксцесса (kurtosis), показывающие степень отклонения распределения от нормального. Однако, на наш взгляд, проще определить близость к нормальному распределению данных с помощью графического анализа, поскольку такой анализ дает быстрый ответ на вопрос, какую описательную статистику в дальнейшем использовать и какие выбрать тесты для проверки статистических гипотез на втором этапе статистического исследования.

Основные показатели результирующей описательной статистики подразделяются на параметрические и непараметрические. При близости к нормальному распределению (см. рис. 1, 2) и объеме выборки от 30 наблюдений следует описывать данные параметрическими показателями. Основные из них — среднее значение (M), стандартное отклонение (SD), минимальное ($\min$) и максимальное ($\max$) значения в выборке.

При значительных отклонениях от нормального распределения (см. рис. 3, 4) прибегают к непараметрическим показателям: медиана (Me), 1-й и 3-й квартили (Q_1 и Q_3) или межквартильный размах (IQR). Примеры использования описательной статистики хорошо проиллюстрированы в работе [4].

После вывода и исследования описательной статистики, обнаружения визуальных различий между группами по исследуемым врачом показателям необходимо оценить уровень достоверности этих различий. Для этого необходимо проверить статистическую гипотезу. Существует большое множество методов (критериев) проверки статистических гипотез. Для выбора нужного метода исследователю необходимо ответить на следующие вопросы.

1. Сравнение происходит по одной или двум группам?
2. Сравнимые показатели измеряются в количественной или категориальной шкале?
3. Объем выборок в сравниваемых группах меньше 30 наблюдений или больше? Можно ли для описания данных использовать параметрические методы описательной статистики?
4. Сравняются зависимые или независимые выборки?

После ответа на эти вопросы можно выбрать метод статистического анализа (табл. 1).

При работе с одной выборкой, взятой из нормального распределения, применяют одновыборочный t -критерий (one-sample t -test), который проверяет гипотезу о равенстве среднего определенному значению, задаваемому исследователем. Для сравнения двух групп по средним значениям непрерывных показателей с распределением, близким к нормальному, описываемых параметрической статистикой, и при достаточном объеме выборки (от 30 наблюдений) подойдет t -критерий Стьюдента, который может иметь две модификации: для независимых (Independent t -test) и зави-

Таблица 1. Виды тестов на групповые различия

Table 1. Types of tests for group differences

Тип выборки Sample type	Параметрические методы Parametric methods		Непараметрические методы Nonparametric methods		
	Непрерывное нормальное распределение Continuous normal distribution		Непрерывное смещенное распределение Continuous biased distribution		Дискретное распределение Discrete distribution
Одна выборка One sample	Одновыборочный t -критерий One-sample t -test		Одновыборочный критерий знаков Вилкоксона (one-sample Wilcoxon test)		—
Несколько выборок Multiple samples	2 группы 2 groups	3 группы и более 3 or more groups	2 группы 2 groups	3 группы и более 3 or more groups	2 группы 2 groups
Зависимые выборки Dependent samples	t -критерий Стьюдента для зависимых выборок Paired t -test	Дисперсионный анализ с повторными измерениями Repeated measures ANOVA	Критерий знаков Вилкоксона Wilcoxon test	Критерий Фридмана Friedman test	Тест МакНемара McNemar's test
Независимые выборки Independent selections	t -критерий Стьюдента для независимых выборок Independent t -test	Дисперсионный анализ ANOVA	Критерий Манна — Уитни Mann — Whitney U-test	Критерий Краскела — Уоллиса Kruskal — Wallis test	Тест χ^2 Chi-squared test Тест Фишера Fisher's exact test

симых (paired t-test) выборок. В исследовании [5] на примере 247 пациентов исследовалась зависимость длительности наблюдения пациентов от различных факторов: пола, возраста и диагноза. С помощью t-критерия Стьюдента выявлено достоверное различие между длительностями наблюдений у мужчин и женщин. Кроме того, применяются такие методы, как корреляционный анализ, критерии Манна — Уитни, Вилкоксона и Краскела — Уоллиса, речь о которых пойдет ниже.

В случае использования для описания данных непараметрических показателей более корректным для сравнения двух групп будет непараметрический аналог: критерий Манна — Уитни (Mann — Whitney U-test). Тест Манна — Уитни оценивает различия между двумя независимыми выборками. Используется медиана разностей между элементами выборок. Так, в статье [6] этот тест показал значимое снижение времени пребывания пациентов в офтальмологической клинике после внедрения новой методологии обслуживания. Если непрерывные данные не имеют нормального распределения, а также являются зависимыми (парными), для сравнения различий между двумя выборками используется тест ранговых сумм Вилкоксона (Wilcoxon rank sum test). Данный метод является непараметрическим аналогом t-критерия Стьюдента для зависимых выборок и применяется для оценки различий между двумя связанными выборками (например, оценка различий в уровнях ВГД для группы пациентов до и после лечения). С помощью этого теста в работе [7] определена точность инструмента оценки компетентности офтальмохирурга для моделирования хирургии глаукомы.

Для проверки гипотезы о независимости двух категориальных переменных (например, бинарных) используются таблицы сопряженности (contingency tables), представляющие собой совместное распределение категориальных переменных по наблюдениям. Для таблиц сопряженности с двумя строками и двумя столбцами анализ взаимосвязей лучше производить при помощи точного теста Фишера (Fisher's exact test), поскольку на практике он дает лучшие результаты (тест Фишера можно обобщить для таблиц любых размерностей). Для таблиц сопряженности других размерностей (при ожидаемых расчетных частотах в ячейках более 5) применяют

тест хи-квадрат Пирсона (Pearson χ^2). Например, в работе [8] с помощью данных тестов выявлены факторы, влияющие на риск эндофтальмита после операции по удалению катаракты.

В случае зависимых категориальных данных используется тест МакНемара (McNemar's test), являющийся модификацией теста хи-квадрат для парных и соотнесенных данных. С его помощью можно сравнивать доли пациентов, которым помогло лечение. Для проведения теста МакНемара необходимо построить таблицу сопряженности, где в каждой ячейке занесены количества пар (до и после лечения). Например, в работе [9] с помощью этого теста проведено сравнение остроты зрения пациентов до и после операции катаракты, обнаружено статистически значимое его повышение.

Если исследуется уровень различий количественного показателя по трем и более группам, для доказательства различий в целом и попарно между группами можно применить однофакторный параметрический дисперсионный анализ (analysis of variance — ANOVA) или его непараметрический аналог: критерий Краскела — Уоллиса (Kruskal — Wallis test). В случае нескольких замеров применяют дисперсионный анализ с повторными измерениями (repeated measures ANOVA). Многофакторный дисперсионный анализ позволяет также обнаружить влияние взаимодействия факторов на изучаемый параметр (MANOVA). Дисперсионный анализ можно применить для оценки значимости факторов. Например, в работе [10] с помощью данного метода удалось определить значимые анатомо-топографические параметры диска зрительного нерва для ранней диагностики глаукомы.

На третьем этапе статистического анализа проводится более глубокий анализ взаимосвязей и построение предсказательных моделей. Основными инструментами для этого являются корреляционный анализ или оценка согласованности, а также регрессионный анализ (табл. 2).

Для оценки степени взаимосвязи между двумя показателями применяется корреляционный анализ. В случае количественных данных при оценке силы и направления линейной связи рассчитывается коэффициент корреляции Пирсона (Pearson correlation coefficient). При работе с порядковыми дан-

Таблица 2. Основные методы моделирования взаимосвязи
Table 2. The main methods of modeling the relationship

Метод Method	Шкала измерения Measurement scale		Приложения Applications
	Зависимая переменная Dependent variable	Независимая переменная Independent variable	
Коэффициент корреляции Пирсона Pearson correlation coefficient	Количественная Quantitative	Количественная Quantitative	Наличие линейной связи Linear Connection
Коэффициент корреляции Спирмана Spearman correlation coefficient	Количественная Quantitative Порядковая Ordinal	Количественная Quantitative Порядковая Ordinal	Наличие нелинейной связи Nonlinear connection
Логранговый тест Logrank test	Бинарная + количественная (время) Binary + quantitative (time)	Категориальная Categorical	Наличие цензурированных данных Censored data
Линейная регрессия или множественная линейная регрессия Linear regression or Multiple linear regression	Количественная Quantitative	Любая Any	Наличие линейной связи Linear connection
Логистическая регрессия Logistic regression	Бинарная Binary	Любая Any	Наличие бинарной классификации Binary classification
Регрессия Кокса Cox proportional hazards model	Бинарная + количественная (время) Binary + quantitative (time)	Любая Any	Наличие цензурированных данных Censored data

ными или отличии распределения от нормального используют коэффициент ранговой корреляции Спирмана (Spearman's rank correlation coefficient). Определить наличие линейной связи помогает диаграмма рассеяния (Scattering diagram). На рисунке 5 изображена диаграмма рассеяния между переменными объема и толщины сетчатки. Наблюдается наличие сильной линейной связи. Напротив, на рисунке 6 показана зависимость ВГД от толщины сетчатки. В данном примере корреляция отсутствует.

Часто в исследовательской практике нужно изучить согласованность нескольких методов. К примеру, существует множество способов оценки ВГД и поля зрения. Разные методы при тестировании одного и того же пациента не будут давать согласованные результаты. Для оценки согласованности между категориальными переменными применяют коэффициент kappa Козна (Cohen's kappa). Более подробное описание коэффициента kappa Козна приведено в работе [11]. Для работы с непрерывными данными М. Бланд и Д. Альтман предложили технику пределов согласованности (ПС) (limits of agreement), оценивающих, насколько методы согласуются в среднем и индивидуально у пациентов. В статье [12] данная техника подробно рассматривается, приводится пример оценки согласованности для разных способов измерения ВГД. Оценивается график Бланда — Альтмана (Bland — Altman plot), показывающий наличие или отсутствие связи между различиями и уровнем измерения. Сравниваются методы оценок, проводимых на одинаковых объемах данных.

Для описания зависимости между непрерывной величиной результата измерения и одним или несколькими объясняющими (независимыми) переменными применяют линейную регрессию. Например, в статье [13] демонстрируется оценка зависимости остроты зрения (logMAR) от возраста (в годах), при этом контролируются факторы длительности заболевания (в годах) и тип применяемой терапии (классической или новой). Строится регрессия индивидуальных значений остроты зрения на индикатор группы объектов ($X = 1$ для нового типа терапии, $X = 0$ для традиционного). Целевая переменная Y может быть оценкой риска, принимающей значение между 0 и 1, либо измеряться в относительных шкалах (например, количество заболевших на 1000 чел.). Для учета других факторов необходимо использовать уравнение множественной линейной регрессии.

Метод построения линейной регрессии реже используется в медицинских исследованиях, чем логистической регрессии. Логистическая регрессия подходит для моделирования бинарных исходов (например, поможет лечение или нет) и может учитывать влияющие на конечный исход факторы в любой шкале. При ее построении, если известно, например, значение X (лечение, получаемое пациентом), оценивается вероятность возврата болезни.

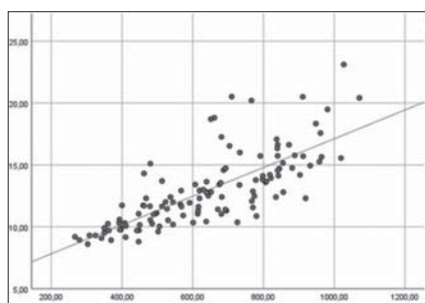


Рис. 5. Диаграмма рассеяния переменных объема и толщины сетчатки

Fig. 5. Scattering diagram of retinal volume and thickness variables

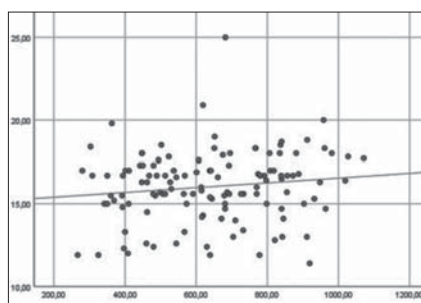


Рис. 6. Диаграмма рассеяния переменных ВГД и толщины сетчатки

Fig. 6. Scattering diagram of variables of intraocular pressure and retinal thickness

В статье [14] описываются две модели логистической регрессии, где в первом случае оценивается влияние одного фактора — типа лечения, а во втором случае добавляется фактор возраста. По значениям данных факторов прогнозируется вероятность возврата болезни.

Еще одним важным инструментом и продолжением применения модели логистической регрессии является ROC-анализ. ROC-анализ — это инструмент анализа качества модели логистической регрессии и отдельный инструмент анализа предсказательной способности переменных. Он показывает зависимость верно классифицированных моделью положительных исходов от неверно классифицированных положительных исходов. С помощью ROC-анализа можно оценить, насколько хорошо модель предсказывает бинарный исход (например, помогло лечение или нет) на данной выборке пациентов. В отечественной работе [15] проводится ROC-анализ метода периметрии для разных типов больных. Это позволило сделать выводы относительно эффективности применения традиционных офтальмологических методов, в частности для диагностики рассеянного склероза.

Другим распространенным методом медицинской статистики является анализ выживаемости, рассматривающий длительность наблюдения за пациентом до наступления анализируемого события (рецидива заболевания, ухудшения состояния и т. п.). Он применяется в случае, если необходимо сравнить несколько групп по вероятности возникновения события в течение определенного промежутка времени. Классическим методом проведения анализа выживаемости является построение таблицы дожития (life tables), где для каждого временного интервала рассчитываются доли пациентов, у которых наступило интересующее событие (например, рецидив) и у которых оно еще не произошло. Специфика анализа выживаемости: наличие цензурированных данных — наблюдений, факт наступления события для которых неизвестен (например, ввиду переезда пациента в другой город или просто анализируемое событие еще не наступило). Суть анализа выживаемости — построение графика кривой выживаемости, оценивающей риск возникновения анализируемого события во времени. Чаще всего оценку функции выживаемости строят методом Каплана — Мейера (Kaplan — Meier estimator). Например, с помощью анализа выживаемости можно провести оценку эффективности типа лечения (препарата) в исследуемой группе по сравнению с контрольной. Для сравнения выживаемости в двух группах используется логранк-тест (log-rank test). К примеру, в работе [16] изучается выживаемость детей с ретинобластомой в различных формах и с учетом лечения. Так, была установлена методика лечения, значительно повышающая выживаемость больных и улучшающая качество их жизни. На рисунке 7 приведена иллюстрация анализа

выживаемости на примере факта повышения ВГД в зависимости от срока введения инъекции. По оси абсцисс отложено время, а по оси ординат — вероятность отсутствия изменений ВГД. Прослеживается незначительная разница между вероятностями дожития в разных группах.

Оценка влияния на выживаемость сразу нескольких факторов и построение предсказательной модели риска могут быть проведены с помощью регрессионной модели Кокса (Cox proportional hazards model). Так, в исследовании [17] модель Кокса для риска первичной открытоугольной глаукомы

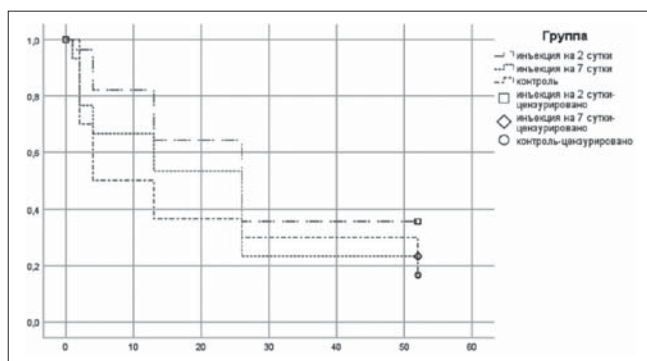


Рис. 7. Пример анализа выживаемости для трех групп пациентов
Fig. 7. Example of survival analysis for three groups of patients

выявила сильный возрастной эффект, значительно более высокую заболеваемость у женщин и вероятность травмы глаза и орбиты, дегенерацию радужки и цилиарного тела, окклюзию сосудов сетчатки, артериальную гипертензию и сахарный диабет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В профессиональной литературе, помимо учебников по медицинской статистике, где рассматриваются приведенные методы, можно найти схемы [18], обобщающие статистический материал и предлагающие наглядный алгоритм выбора типа анализа для конкретных целей и имеющихся данных. В данной статье кратко описана суть каждого метода и более детально обозначена специфика их применения. Следует также отметить, что эта работа является введением в понимание целостной картины статистического анализа, а не инструкцией для врачей-офтальмологов для проведения самостоятельных исследований. Рассмотренных методов в большинстве случаев достаточно для исследования взаимосвязей в практике врача-офтальмолога. Детальное изучение методов статистического анализа поможет врачам проводить собственные исследования на фактических данных клинической практики.

Литература/References

- Шпак А.А. Вопросы статистического анализа в российских офтальмологических журналах. *Офтальмохирургия*. 2016; (1): 73–7. [Shpak A.A. Issues of the statistical analysis in the Russian ophthalmic journals. *Oftal'mokhirurgiya*. 2016; (1): 73–7 (In Russ.)]. doi: 10.25276/0235-4160-2016-1-73-77
- Altman DG, Bland JM. Standard deviations and standard errors. *BMJ*. 2005; 331: 903 doi: 10.1136/bmj.331.7521.903
- Lisboa R, Meira-Freitas D, Tatham AJ, et al. Use of statistical analyses in the ophthalmic literature. *Ophthalmology*. 2014; 121 (7): 1317–21. doi: 10.1016/j.optha.2014.01.015
- Катаргина Л.А., Круглова Т.Б., Мамыкина А.С., Егиян Н.С., Арестова Н.Н. Клинико-функциональная характеристика глаз с артифактической миопией у детей после экстракции врожденных катаракт в грудном возрасте. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (2): 24–9. [Katargina L.A., Kruglova T.B., Mamykina A.S., Egiyan N.S., Arestova N.N.

- Clinical and functional characteristics of pseudophakic myopia in children after congenital cataract extraction in infancy. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (2): 24–9 (In Russ.). doi: 10.21516/2072-0076-2022-15-2-24-29
- Бобыкин Е.В., Крохалев В.Я., Буслаев Р.В., Морозова О.В. Факторы, определяющие приверженность пациентов с заболеваниями макулы, получающих антиангиогенную терапию, к долгосрочному наблюдению в условиях реальной клинической практики. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (1): 21–9. [Bobykin E.V., Krokhaliev V.Y., Buslaev R.V., Morozova O.V. Factors determining the compliance of patients receiving anti-VEGF therapy for macular diseases with long-term follow-up in real-life practice. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (1): 21–9 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-1-21-29
- Kam AW, Collins S, Park T, et al. Using Lean Six Sigma techniques to improve efficiency in outpatient ophthalmology clinics. *BMC Health Serv*. 2021; 38. doi: 10.1186/s12913-020-06034-3.
- Dean WH, Buchan J, Admassu F, et al. Ophthalmic simulated surgical competency assessment rubric (Sim-OSSCAR) for trabeculectomy. *BMJ Open Ophthalmology*. 2019; 4: e000313. doi: 10.1136/bmjophth-2019-000313.
- Silpa-Archa S, Papirachnart A, Singhanetr P, Preble JM. Risk factors for endophthalmitis after cataract surgery in diabetic patients: a case control study. *Int J Ophthalmol*. 2019; 12 (3): 417–23. doi: 10.18240/ijo.2019.03.11
- Gurung RL, Adhikari S, Shrestha UD, Ruit S. Outcome of paediatric cataract surgery at Tilganga institute of ophthalmology, Nepal. *Birat Journal of Health Sciences*. 2018; 3 (1): 331–7. doi: 10.3126/bjhs.v3i1.19730
- Мачехин В.А., Фабрикантов О.Л. Гейдельбергская ретиноматография диска зрительного нерва в ранней диагностике глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2017; 133 (4): 17–24. [Machekhin V.A., Fabrikantov O.L. Heidelberg retinal tomography of the optic disc in the early diagnosis of glaucoma. *Vestnik oftalmologii*. 2017; 133 (4): 17–24 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2017133417-24
- Patton N, Aslam T, Murray G. Statistical strategies to assess reliability in ophthalmology. *Eye (Lond)*. 2006; 20 (7): 749–54. doi: 10.1038/sj.eye.6702097
- Bunce C. Correlation, agreement, and Bland-Altman analysis: statistical analysis of method comparison studies. *Am J Ophthalmol*. 2009; 148 (1): 4–6. doi: 10.1016/j.ajo.2008.09.032
- Boscardin WJ. The use and interpretation of linear regression analysis in ophthalmology research. *Am J Ophthalmol*. 2010; 150 (1): 1–2. doi: 10.1016/j.ajo.2010.02.022
- Lemeshow S, Hosmer DW Jr. Logistic regression analysis: applications to ophthalmic research. *Am J Ophthalmol*. 2009; 147 (5): 766–7. doi: 10.1016/j.ajo.2008.07.042
- Синеок Е.В., Малов И.В., Власов Я.В. Традиционные офтальмологические методы исследования и ROC-анализ периметрии в диагностике нейродегенерации у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями. *Практическая медицина*. 2017; 9 (110): 187–92. [Sineok E.V., Malov I.V., Vlasov Ya.V. Traditional ophthalmological research methods and ROC analysis of perimetry in the diagnosis of neurodegeneration in patients with demyelinating diseases. *Prakticheskaja medicina*. 2017; 9 (110): 187–92 (In Russ.)].
- Саакян С.В., Иванова О.А., Тадевосян С.С. и др. Выживаемость больных ретинобластомой по данным когортного исследования двух центров РФ. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (1): 47–55. [Saakyan S.V., Ivanova O.A., Tadevosyan S.S., et al. Survival of retinoblastoma patients: a cohort study by two Russian medical centers. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (1): 47–55 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-1-47-55
- Kreft D, Doblhammer G, Guthoff RF, Frech S. Prevalence, incidence, and risk factors of primary open-angle glaucoma — a cohort study based on longitudinal data from a German public health insurance. *BMC Public Health*. 2019; 19 (1): 851. doi: 10.1186/s12889-019-6935-6
- Румянцев П.О., Саенко У.В., Румянцева У.В. Статистические методы анализа в клинической практике. Часть I. Одномерный статистический анализ. *Проблемы эндокринологии*. 2009; 55 (5): 48–55. [Rumyantsev P.O., Saenko U.V., Rumyantseva U.V. Statistical methods for the analyses in clinical practice. Part I. Univariate statistical analysis. *Problemy endokrinologii*. 2009; 55 (5): 48–55 (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl200955548-55

Вклад авторов в работу: А.С. Сорокин, С.Ю. Петров — концепция и дизайн обзора, анализ литературы, написание и редактирование статьи; Н.В. Звездина — сбор и анализ литературы, редактирование статьи; М.А. Голованова — написание и редактирование статьи.
Authors' contribution: A.S. Sorokin, S.Yu. Petrov — concept and design of the review, literature analysis, writing and editing of the article; N.V. Zvezdina — collection and analysis of the literature, editing of the article; M.A. Golovanova — writing and editing of the article.

Поступила: 03.08.2022. Переработана: 16.09.2022. Принята к печати: 18.09.2022
Originally received: 03.08.2022. Final revision: 16.09.2022. Accepted: 18.09.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова», Стремянный пер., д. 36, Москва, 117997, Россия

Александр Сергеевич Сорокин — канд. экон. наук, доцент, доцент кафедры математических методов в экономике

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

Сергей Юрьевич Петров — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы

Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Покровский б-р, д. 11, Москва, 109028, Россия

Наталья Валерьевна Звездина — канд. экон. наук, доцент, доцент департамента статистики и анализа данных

ГБУЗ НО «Городская больница № 35», ул. Республиканская, д. 47, Нижний Новгород, 603089, Россия

Марина Александровна Голованова — врач-офтальмохирург 2-го офтальмологического отделения

Для контактов: Александр Сергеевич Сорокин,
alsorokin@statmethods.ru

Plekhanov Russian University of Economics, 36, Stremyanny Lane, Moscow, 117997, Russia

Alexander S. Sorokin — Cand. of Econ. Sci., associate professor of chair of mathematical methods in economics

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

Sergey Yu. Petrov — Dr. of Med. Sci., head of the glaucoma department

HSE University, 11, Pokrovsky b-r, Moscow, 109028, Russia

Natalya V. Zvezdina — Cand. of Econ. Sci., associate professor of the department of statistics and data analysis

City Hospital No. 35 of the Sovetsky district of Nizhny Novgorod, 47, Respublikanskaya str., Nizhny Novgorod, 603089, Russia

Marina A. Golovanova — ophthalmic surgeon of the 2nd ophthalmological department

For contacts: Alexander S. Sorokin,
alsorokin@statmethods.ru

Поздравляем с юбилеем!

Congratulations of Nonna Jartseva



Нонне Сергеевне Ярцевой, человеку-легенде, активной участнице Великой Отечественной войны, заслуженному врачу РФ, организатору здравоохранения и педагогу, исполнилось 100 лет!

В суровые годы войны, будучи студенткой первого курса медицинского института, она не искала причины, чтобы остаться в тылу, а окончив курсы медицинских сестер, спасала жизни раненых в прифронтовом госпитале, где приходилось выполнять любую, даже тяжелую физическую работу.

По ее биографии можно проследить судьбу нашей страны. Где бы она ни работала: медицинской сестрой на фронте, комсоргом госпиталя, старшиной медицинской службы, врачом МНИИ ГБ им. Гельмгольца и МНТК «Микрохирургия глаза», членом методической комиссии Минздрава СССР, заведующей учебной частью кафедры глазных болезней МГМСУ им. А.И. Евдокимова, это была полная самоотдача делу, которому она служила. Но при этом она оставалась любящей и любимой мамой и женой!

Более 12 счастливых лет Н.С. Ярцева проработала в МНИИ ГБ им. Гельмгольца, где одно время возглавляла глазное отделение поликлиники, организованное Институтом. Многие сотрудники были признательны ей за кардинальное

улучшение жилищных условий. В 50-е годы прошлого века благодаря невероятной активности Нонны Сергеевны семьи медицинских работников были переселены из коммунальных комнат на территории Института в отдельные московские квартиры.

Прекрасный офтальмолог и педагог, кандидат медицинских наук Нонна Сергеевна является автором и соавтором 195 научных статей, 22 учебно-методических пособий, нескольких книг и учебников для медицинских вузов.

Трудовая деятельность Н.С. Ярцевой отмечена государственными наградами: орденами Красной Звезды, Отечественной войны II степени, орденом Дружбы и орденом Почета, медалью «За победу над Германией» и другими знаками отличия.

Свой девиз: «Помогая больным, мы делаем мир лучше и светлее!» — она достойно воплотила в яркую многоплановую жизнь.

Коллектив сотрудников НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца искренне поздравляет Нонну Сергеевну с замечательным юбилеем и от всей души желает бодрости духа, хорошего здоровья, благополучия в окружении друзей, родных и благодарных учеников!