

РОССИЙСКИЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Ophthalmological Journal

РОЖ 2023
Том 16 № 4

ROJ 2023
Vol. 16 No. 4



Клинические исследования



Clinical studies

Экспериментально-лабораторные
исследования



Experimental and laboratory
studies

В помощь практическому врачу



For ophthalmology practitioners

Обзоры литературы



Reviews

Информация о конференциях,
выставках, курсах, конкурсах,
книжных новинках...



On conferences, exhibitions,
educational courses,
new books...

История офтальмологии



History of Ophthalmology



Российский офтальмологический журнал

Rossijskij oftal'mologičeskij žurnal

Научно-практический журнал

Центральное рецензируемое издание

РОЖ 2023 Том 16 № 4

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года

ROJ 2023 Vol. 16 No. 4

Главный редактор

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



Заместители главного редактора

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



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



Ответственный секретарь

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

Джеймс Волффсон — руководитель Высшей школы оптометрии факультета
наук о жизни и здоровье Астонского университета, Бирмингем, Великобритания

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

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

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

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

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

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

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

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

Тарутта Елена Петровна — профессор, д-р мед. наук, руководитель отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и 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 Моншуази и Лозаннский университет, Президент Европейского общества офтальмоиммуноинфектологии, Лозанна, Швейцария

Дамиан Чепита — д-р медицины, почетный профессор Поморского медицинского университета, Щецин, Польша

Чеснокова Наталья Борисовна — профессор, д-р биол. наук, руководитель отделения патофизиологии и биохимии ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

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

Леопольд Шметтерер — профессор, д-р медицины, зав. подразделением офтальмологической фармакологии отделения клинической фармакологии и зав. отделением сосудистой визуализации Центра медицинской физики и биомедицинской техники Венского медицинского университета, Вена, Австрия

Карл Эрб — профессор, д-р медицины, медицинский директор глазной клиники Виттенбергплатц, директор Института прикладной офтальмологии, Берлин, Германия

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

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

Под эгидой Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов»

© Российский офтальмологический журнал, 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=I598ayvab8231701108>

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

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

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

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

Издательство: ООО «Реал Тайм»; 115432, Москва, ул. Трофимова, д. 29, тел.: 8 (901) 546-50-70, www.print-print.ru

Информационная поддержка: www.organum-visus.ru

Типография ООО «Реальное Время»

Russian Ophthalmological Journal

Scientific Practical Journal

Central Reviewed Journal

POЖ 2023 Tom 16 № 4

A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

ROJ 2023 Vol. 16 No. 4

Editor-in-Chief

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

Deputy Editors-in-Chief

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

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

Executive Secretary

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

Editorial Board

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

Abdul-Gamid. D. Aliev — Dr. of Med. Sci., Professor, Chair in Ophthalmology, Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia

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

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

Ernest V. Boiko — Dr. of Med. Sci., Professor, Director of St. Petersburg Branch of the S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, St. Petersburg, Russia

Alevtina F. Brovkina — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., Professor, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia

James Wolffsohn — Professor, Head of the School of Optometry, College of Health and Life Sciences, Aston University, Birmingham, United Kingdom

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

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

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

Oleg I. Lebedev — Dr. of Med. Sci., Professor, Head of Chair of Ophthalmology, Omsk, Russia

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

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

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

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

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

Paul T. Finger — Professor of Ophthalmology at the New York University School of Medicine and Director of Ocular Oncology, The New York Eye Cancer Center, New York, USA

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

Damian Czepita — M.D., Ph.D., Professor Emeritus, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

Natalia B. Chesnokova — Dr. of Biol. Sci., Professor, Head of Department of Pathophysiology and Biochemistry, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Mikhail M. Shishkin — Dr. of Med. Sci., Professor, Head of Department of Ophthalmology, N.I. Pirogov National Medical Surgical Centre, Moscow, Russia
Leopold Schmetterer — M.D., Ph.D., Head of Division of Ophthalmic Pharmacology at Department of Clinical Pharmacology and Head of Division of Vascular Imaging at the Centre of Medical Physics and Biomedical Engineering, Medical University of Vienna, Austria
Carl Erb — M.D., Professor, Medical Director of Eye Clinic Wittenbergplatz, Head of the Private Institute of Applied Ophthalmology, Berlin, Germany

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

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

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

© Russian ophthalmological journal, 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

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Д.Г. Арсюттов.

Новый подход к лечению центральной отслойки сетчатки с макулярным разрывом у пациентов с экстремальной миопией и стафиломой склеры 7

А.Б. Галимова, В.У. Галимова.

Отдаленные результаты анти-VEGF терапии при макулярном отеке, вызванном окклюзией центральной вены сетчатки 11

И.Э. Иошин, А.И. Толчинская, И.В. Максимов.

Критерии выбора энергии микроимпульсной транссклеральной циклофотокоагуляции 18

В.Н. Казайкин, А.Ю. Клейменов, А.В. Лизунов,

Е.М. Мурашова, М.А. Липина, Г.В. Чащин.

Программный калькулятор для индивидуального расчета длины круговой (циркулярной) ленты 24

Л.А. Катаргина, Е.В. Денисова, Н.А. Осипова,

Я.А. Киселева.

Результаты лечения макулярной отслойки сетчатки, развившейся у детей с ямкой диска зрительного нерва 30

Т.Н. Киселева, С.В. Саакян, В.В. Макухина,

К.В. Луговкина, С.В. Милаш, Н.Ф. Мусова,

Н.С. Измайлова, А.А. Жаров.

Опыт применения оптической когерентной томографии — ангиографии для исследования переднего отдела увеального тракта в норме и при патологии 35

П.В. Лыскин, П.Л. Володин, И.Р. Макаренко.

Функциональные результаты хирургического лечения макулярных отверстий с полным сохранением внутренней пограничной мембраны в сравнении с традиционной методикой 44

В.В. Нероев, Л.А. Катаргина, М.П. Харлампиди,

Л.В. Коголева, И.В. Зольникова, П.А. Илюхин, Е.В. Денисова,

С.В. Милаш, Н.А. Осипова, С.И. Куцев, А.В. Поляков,

Р.А. Зинченко, В.В. Кадышев, Ю.А. Бобровская.

Первые результаты длительного наблюдения детей в России после генной терапии наследственных дистрофий сетчатки, связанных с биаллельными мутациями в гене *RPE65* 50

В.В. Нероев, Т.Н. Киселева, М.С. Зайцев, А.В. Баева,

Е.К. Елисеева, А.И. Ушаков.

Сравнительный анализ биометрических параметров зрительных нервов, полученных с помощью ультразвуковых датчиков различной частоты 63

С.Ю. Петров, Е.В. Яни, А.Н. Журавлева, О.М. Филиппова,

О.М. Калинина, Л.В. Якубова, С.М. Косакян,

Л.В. Василенкова, И.В. Манукян.

Эффективность и безопасность стартовой гипотензивной терапии латанопростом с оптимизированным составом 69

О.В. Проскурина, Е.П. Тарутта, Т.З. Хведелидзе,

С.Г. Арутюнян, Н.А. Аклаева, А.В. Апаев.

Этиология и дифференциальная диагностика бинокулярной диплопии при содружественном и несодружественном косоглазии 81

И.А. Филатова, Ю.П. Кондратьева, С.А. Шеметов,

М.С. Трефилова.

Новый метод хирургического лечения птоза верхнего века 87

С.В. Флора, Е.В. Ченцова, Т.В. Целяя.

Кросслинкинг силиковысушенного трансплантата роговицы как средство повышения эффективности urgentной кератопластики 92

А.Ж. Фурсова, М.Ю. Зубкова, М.А. Васильева, Ю.А. Гамза,

Н.А. Малкова, А.И. Прокаева, Ф.К. Работа.

Современные диагностические возможности изучения структурных и функциональных изменений сетчатки и зрительного нерва у пациентов с рассеянным склерозом 97

А.Ю. Цыганков, С.В. Саакян, Е.Б. Мякошина,

А.М. Бурденный, В.И. Логинов.

Минимально инвазивная дифференциальная диагностика меланоцитарных внутриглазных новообразований 105

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.Е. Забанова, К.И. Ершов, Н.П. Леонов, А.Ж. Фурсова,

П.Г. Мадонов.

Регенераторные эффекты иммобилизованных ферментов гиалуронидазы и субтилизина на экспериментальных моделях химической и механической травмы роговицы 113

А.Ю. Конькова, Э.С. Горовиц, Т.В. Гаврилова,

М.В. Черешнева, Е.В. Афанасьевская.

Использование твердофазного варианта иммуоферментного анализа для этиологической диагностики эндогенных увеитов 122

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

А.Н. Куликов, Е.В. Даниленко, Н.В. Невин, Е.Ю. Кожевников.

Двухэтапный расчет силы интраокулярной линзы при помутнениях хрусталика, исключающих измерение аксиальной длины глазного яблока с помощью оптической биометрии. Клинический случай 127

О.К. Лосева, Р.Г. Туаева, О.В. Жукова, Т.П. Бессараб,

Е.А. Клещева, Г.Ш. Сафина.

Поражение органа зрения у пациента с коинфекцией сифилис/ВИЧ 133

Е.В. Яни.

Применение нового противоаллергического препарата Эпинепта® в терапии сезонного аллергического конъюнктивита. Клинические случаи 141

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

А.Е. Апрелев, Е.О. Сукманюк.

Перспективы нейроретинопротекторной терапии глаукомы 147

Н.В. Нероева, Н.В. Балацкая, Л.А. Катаргина,

А.Г. Бриллиантова.

Иммунная привилегия в субретинальном пространстве и перспективы трансплантации ретинального пигментного эпителия при дегенеративных заболеваниях сетчатки 152

Р.Р. Файзрахманов, М.М. Шишкин, Е.А. Ларина,

Е.Е. Ваганова, О.Л. Сехина.

Оперативное лечение отслойки сетчатки, осложненной макулярным разрывом 159

Л.С. Хамраева, Д.У. Нарзуллаева.

О структуре глазных заболеваний, приводящих к слепоте и слабозрению детей в различных странах мира 165

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

D.G. Arsyutov.

A new approach to the treatment of central retinal detachment with a macular hole in patients with extreme myopia and scleral staphyloma.....7

A.B. Galimova, V.U. Galimova.

Long-term results of anti-VEGF therapy in macular edema caused by central retinal vein occlusion..... 11

I.E. Ioshin, A.I. Tolchinskaya, I.V. Maksimov.

Criteria for choosing the energy of micropulse transscleral Cyclophotocoagulation 18

V.N. Kazaikin, A.Yu. Kleymenov, A.V. Lizunov,

E.M. Murashova, M.A. Lipina, G.V. Chashchin.

A software for individual calculation of encircling buckle (circular band) length.....24

L.A. Katargina, E.V. Denisova, N.A. Osipova, Y.A. Kiseleva.

Results of treatment of optic disc pit maculopathy in children30

T.N. Kiseleva, S.V. Saakyan, V.V. Makukhina,

K.V. Lugovkina, S.V. Milash, N.F. Musova, N.S. Izmailova,

A.A. Zharov.

Optical coherence tomography-angiography for anterior uveal tract evaluation in normal subjects and in pathology.....35

P.V. Lyskin, P.L. Volodin, I.R. Makarenko.

Functional results of surgical treatment of macular holes fully preserving the internal limiting membrane as compared with the traditional method44

V.V. Neroev, L.A. Katargina, M.P. Kharlampidi,

L.V. Kogoleva, I.V. Zolnikova, P.A. Ilyukhin, E.V. Denisova,

S.V. Milash, N.A. Osipova, S.I. Kutsev, A.V. Polyakov,

R.A. Zinchenko, V.V. Kadyshchev, Yu.A. Bobrovskaya.

First results of long-term follow-up of children in Russia after gene therapy for hereditary retinal dystrophies associated with biallelic mutations in the RPE65 gene50

V.V. Neroev, T.N. Kiseleva, M.S. Zaytsev, A.V. Baeva,

E.K. Eliseeva, A.I. Ushakov.

A comparative analysis of biometric parameters of optic nerves obtained by ultrasonic sensors of varied frequencies63

S.Yu. Petrov, E.V. Yani, A.N. Zhuravleva, O.M. Filippova,

O.M. Kalinina, L.V. Yakubova, S.M. Kosakyan,

L.V. Vasilenkova, I.V. Manukyan.

Efficacy and safety of the initial hypotensive treatment with an optimized latanoprost composition69

O.V. Proskurina, E.P. Tarutta, T.Z. Khvedelidze,

S.G. Harutyunyan, N.A. Aklaeva, A.V. Apaev.

Etiology and differential diagnosis of binocular diplopia in comitant and incomitant strabismus81

I.A. Filatova, Yu.P. Kondratieva, S.A. Shemetov,

M.S. Trefilova.

A new method of surgical upper eyelid ptosis treatment87

S.V. Flora, E.V. Chentsova, T.V. Tselaya.

Silicon-dried corneal graft crosslinking as a means to increase the effectiveness of urgent keratoplasty.....92

A.Zh. Fursova, M.Yu. Zubkova, M.A. Vasilyeva, Yu.A. Gamza,

N.A. Malkova, A.I. Prokaeva, F.K. Rabota.

Modern diagnostic potentials of studying structural and functional changes of the retina and the optic nerve in multiple sclerosis patients97

A.Yu. Tsygankov, S.V. Saakyan, E.B. Myakoshina,

A.M. Burdenny, V.I. Loginov.

Minimally invasive differential diagnosis of melanocytic intraocular neoplasms 105

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

V.E. Zabanova, K.I. Ershov, N.P. Leonov, A.Zh. Fursova,

P.G. Madonov.

Regenerative effects of immobilized hyaluronidase and subtilisin enzymes on experimental models of chemical and mechanical corneal trauma 113

A.Yu. Kon'kova, E.S. Horowitz, T.V. Gavrilova,

M.V. Cheresheva, E.V. Afanasievskaya.

Using a solid-phase variant of enzyme immunoassay for the etiologic diagnosis of endogenous uveitis..... 122

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

A.N. Kulikov, E.V. Danilenko, N.V. Nevin, E.Yu. Kozhevnikov.

Double-step calculation of the intraocular lens power in lens opacities excluding the measurement of axial eye length by optical biometry. A clinical case..... 127

O.K. Loseva, R.G. Tuaeve, O.V. Zhukova, T.P. Bessarab,

A.A. Klesheva, G.Sh. Safina.

Eye damage in a patient with syphilis/HIV coinfection. A clinical case 133

E.V. Yani.

Using a new antiallergic drug Epinepta® in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. Clinical cases..... 141

REVIEWS

A.E. Aprelev, E.O. Sukmanyuk.

Prospects for neuroretinoprotective therapy of glaucoma ... 147

N.V. Neroeva, N.V. Balatskaya, L.A. Katargina,

A.G. Brilliantova.

Immune privilege in the subretinal space and prospects of retinal pigment epithelium transplantation in degenerative diseases of the retina..... 152

R.R. Fayzrakhmanov, M.M. Shishkin, E.A. Larina,

E.E. Vaganova, O.L. Sekhina.

Surgical treatment of retinal detachment complicated by a macular hole..... 159

L.S. Khamraeva, D.U. Narzullaeva.

On the structure of eye diseases in children leading to blindness or low vision in various countries of the world..... 165

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-7-10>



Новый подход к лечению центральной отслойки сетчатки с макулярным разрывом у пациентов с экстремальной миопией и стафиломой склеры

Д.Г. Арсютков^{1, 2}

¹ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Бескудниковский б-р, 59а, Москва, 127486, Россия

²ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Московский пр-т, д. 15, Чебоксары, 428015, Чувашская Республика, Россия

Цель работы — разработать методику и проанализировать результаты хирургического лечения центральной отслойки сетчатки на фоне макулярных разрывов (МР) различного диаметра у пациентов с высокой миопией и стафиломой склеры с использованием аутологичной кондиционированной плазмы (АСР) в качестве блокирующего разрыв композита и пневморетинопексии в качестве финальной тампонады. **Материал и методы.** Хирургическая тактика заключалась в проведении субтотальной витрэктомии 25+, 27G, пилинге внутренней пограничной мембраны, пневморетинопексии, введении АСР в зону стафилемы склеры через МР и после формирования уплотнения плазмы в основании — аппликации АСР в 2–3 слоя на поверхность сетчатки в зоне разрыва до формирования стойкой АСР-пленки. Операцию завершали бесшовно, блокируя склероконъюнктивальные доступы аппликацией 2–3 слоев АСР на поверхность склеры и конъюнктивы. По данной методике прооперировано 25 пациентов 29–69 лет с центральной отслойкой сетчатки и МР диаметром 700–2200 мкм на фоне высокой миопии с выраженной стафиломой склеры. **Результаты.** Как в раннем — на 2–4-е сутки, так и в отдаленном послеоперационном периоде сетчатка полностью прилежала, МР был блокирован у всех пациентов. **Заключение.** Данная методика является максимально щадящей и высокоэффективной; позволяет добиться полного анатомического прилегания сетчатки и закрытия МР, исключает необходимость силиконовой тампонады, минимизирует риск послеоперационных осложнений у пациентов с центральной отслойкой сетчатки и МР различного диаметра у пациентов с высокой миопией и стафиломой склеры.

Ключевые слова: центральная отслойка сетчатки с макулярным разрывом; миопия высокой степени; стафилома склеры; аутологичная кондиционированная плазма.

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

Конфликт интересов: отсутствует.

Для цитирования: Арсютков Д.Г. Новый подход к лечению центральной отслойки сетчатки с макулярным разрывом у пациентов с экстремальной миопией и стафиломой склеры. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 7–10. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-7-10>

A new approach to the treatment of central retinal detachment with a macular hole in patients with extreme myopia and scleral staphyloma

Dmitrij G. Arsyutov^{1, 2}

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery National Medical Research Center, 59a, Beskudnikovsky Blvd, Moscow, 127486, Russia

² I.N. Ulyanov Chuvash State University, 15, Moscow Avenue, Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia

dmitrij1977@rambler.ru

Purpose. To develop a methodology of surgical treatment of central retinal detachment with macular holes of various diameters in patients with high myopia and scleral staphyloma using autologous conditioned plasma (ACP) as a rupture blocking composite and pneumoretinopexy as the final tamponade, and analyze the results of this treatment. **Material and methods.** The surgery included subtotal vitrectomy 25+, 27G, peeling of the inner limiting membrane, pneumoretinopexy, introduction of ACP into the area of scleral staphyloma through the macular hole, and, upon the formation of a plasma seal at the base, applying ACP to the retinal surface in the area of the hole in 2–3 layers until a stable ACP film could be formed. The operation was completed seamlessly, blocking the sclero-conjunctival access by applying 2–3 layers of ACP to the scleral surface and the conjunctiva. Using this technique, we operated 25 patients aged 29–69 with central retinal detachment and macular hole with a width of 700–2200 µm who had high myopia and severe scleral staphyloma. **Results.** In the early (on days 2 and 4) and the late postoperative period, the retina was completely attached, and the macular hole was blocked in all patients. **Conclusion.** This technique is maximally sparing and highly effective. It allows achieving full anatomical retinal reattachment and closure of the macular hole, eliminates the need for silicone tamponade, minimizes the risk of postoperative complications in patients with central retinal detachment, macular holes of various diameters, high myopia and scleral staphyloma.

Keywords: central retinal detachment with macular hole; high myopia; scleral staphyloma; autologous conditioned plasma

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Arsyutov D.G. A new approach to the treatment of central retinal detachment with a macular hole in patients with extreme myopia and scleral staphyloma. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 7–10 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-7-10>

Миопия сопряжена с большим количеством рисков для зрительных функций пациента, чаще всего связанных с изменениями центральных отделов сетчатки [1]. Патология макулярной области сетчатки при миопии устойчиво занимает ведущие позиции в структуре слабости зрения [2]. Одним из таких нарушений, приводящих к необратимому ухудшению зрения, является формирование центрального разрыва сетчатки различного диаметра с последующей отслойкой сетчатки. Хирургическое лечение идиопатических макулярных разрывов (МР) диаметром до 500–700 мкм, по данным большинства исследователей, прогнозируемо и высокоэффективно [3, 4]. Наибольшую проблему в настоящее время вызывают хирургические подходы и результативность хирургического лечения МР различного диаметра, сопряженные с центральной отслойкой сетчатки у пациентов с высокой миопией и стафиломой склеры в центральной зоне. Основная сложность заключается в создании эффективной тампонады полости стекловидного тела, необходимой для закрытия МР, не менее важным является эффективное блокирование самого МР при наличии глубокой стафиломы склеры. В качестве тампонирующего вещества в большинстве случаев в настоящее время используют силиконовые масла, чьи вязкостные свойства не всегда позволяют полностью адаптировать сетчатку и заблокировать МР; указывают также на необходимость механического сближения краев МР.

В доступной литературе есть ссылки на использование различных вариантов обогащенной тромбоцитами плазмы,

в том числе аутологичной кондиционированной плазмы (АСП), при витреоретинальной патологии [5, 6]. Основными преимуществами технологии являются полное исключение необходимости использования лазера для формирования адгезии и хориоретинальной спайки, минимальное использование перфторорганических соединений и силиконового масла. В связи с этим разработана технология хирургического лечения МР у пациентов с высокой миопией на фоне стафиломы склеры при наличии центральной отслойки сетчатки представляет большой научно-практический интерес.

ЦЕЛЬ работы — разработать методику и проанализировать результаты хирургического лечения центральной отслойки сетчатки с МР и стафиломой склеры у пациентов с высокой близорукостью с использованием АСП в качестве блокирующего разрыв композита и пневморетинопексией в качестве финальной тампонады.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с 2018 г. по сентябрь 2022 г. на базе БУ «Республиканская клиническая офтальмологическая больница» Минздрава Чувашии (Чебоксары) прооперировано 27 пациентов 29–69 лет с центральной отслойкой сетчатки и МР диаметром 700–2200 мкм на фоне высокой осложненной миопии и при наличии стафиломы склеры (рис. 1). Острота зрения составляла от 0,01 эксцентрично до 0,05.

Нами была разработана хирургическая тактика лечения, которая заключалась в проведении трехпортовой 25+, 27G

субтотальной витрэктомии с удалением задней гиалоидной мембраны, выполнением пилинга внутренней пограничной мембраны (ВПМ) сетчатки. В единичных случаях пилинг ВПМ выполняли в среде перфторорганических соединений (ПФОС) в связи с высокой подвижностью отслоенной сетчатки и выраженной адгезией ВПМ. Использование ПФОС минимизировали, учитывая высокий риск попадания его фрагментов под сетчатку в зоне стафиломы с развитием послеоперационных осложнений. Следующим этапом проводили пневморетинопексию, максимально удаляя остаточную жидкость над диском зрительного нерва при помощи канюли. Далее проводили поэтапные аппликации АСР сначала в зону стафиломы через МР, тем самым формируя внутреннее основание после структуризации плазмы. Далее в 2–3 слоя наносили композит АСР на поверхность сетчатки над разрывом, позволяя каждому из них сформироваться, удаляя излишки жидкой плазмы по краю зоны формирования плотной АСР-пленки. Дренаживание жидкости через разрыв не проводили ни в одном случае во избежание повреждения пигментного эпителия сетчатки и краев разрыва. Операцию завершали доведением воздуха до нормотонии.

Применяемую в ходе операции АСР изготавливали с использованием двойного шприца (Arthrex АСР). Плазма крови, полученная с помощью системы Arthrex АСР с двойным шприцем, содержит тромбоциты в концентрации, в 2–3 раза превышающей обычную концентрацию. Известно, что при активации тромбоцитов высвобождаются различные белки, включая факторы роста. Эти факторы роста участвуют в регенерации и репарации различных типов тканей, обеспечивая эффект синергии.

Отличием данной технологии закрытия МР при наличии стафиломы склеры и центральной отслойки сетчатки от стандартного использования АСР в ходе хирургии идиопатического или ламеллярного МР явилось первоначальное заведение АСР под сетчатку в зону стафиломы через МР с последующей аппликацией АСР на ее поверхности.

Склероконъюнктивальные каналы закрывали аппликациями АСР без шовной фиксации. Методика бесшовной адаптации склероконъюнктивальных дефектов заключалась в послойном нанесении АСР на поверхность конъюнктивы в зоне ее прокола. Часть плазмы, попадая на поверхность склеры, создавала при организации пленку на ее поверхности и выполняла пространство между конъюнктивой и склерой. Следующим этапом локальными двух-, трехслойными аппликациями на поверхность конъюнктивы с интервалом в 20–30 с в зоне ее дефекта блокировали прокол. Важно не допускать излишнего объема АСР в конъюнктивальной полости для исключения тракционного снятия организованной пленки; это достигалось периодическим подсушиванием избытков плазмы тупфером. Силиконовое масло в качестве тампонирующего вещества не использовали ни в одном случае. Пациента на ближайшие сутки позиционировали вниз лицом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В раннем послеоперационном периоде прилегание сетчатки и полное блокирование МР на 2–4-е сутки было достигнуто у всех пациентов (100 %). По данным оптической когерентной томографии в период до 7 сут после операции наблюдалось утолщение центральной зоны сетчатки до 500–900 мкм с визуализируемыми зонами АСР в зоне стафиломы, под сетчаткой и на ней в зоне МР. АСР была плотно адгезирована к сетчатке, препятствуя подтеканию жидкости через МР. В сроки от 7 сут до месяца происходит постепенное возвращение сетчатки к нормальному анатомическому

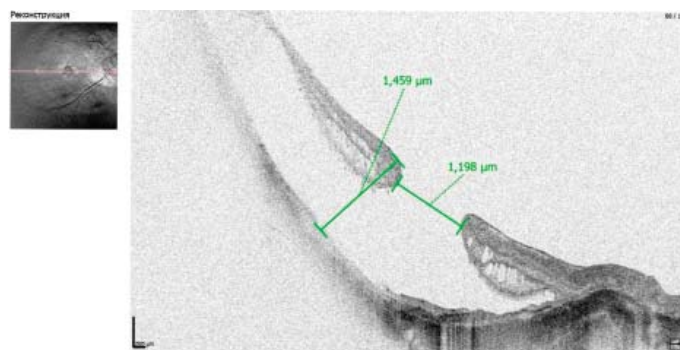


Рис. 1. Центральная отслойка сетчатки с макулярным разрывом — 1198 мкм. Миопическая стафилома склеры

Fig. 1. Central retinal detachment with macular hole 1198 μm. Myopic scleral staphyloma

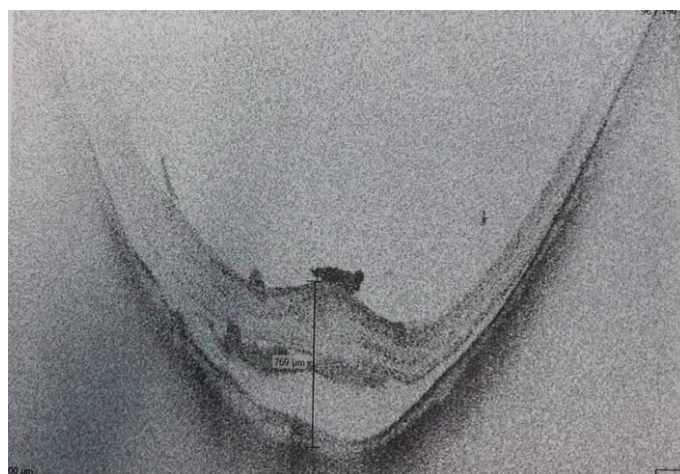


Рис. 2. Оптическая когерентная томография раннего послеоперационного периода (до 7 сут) после хирургии с аутологичной кондиционированной плазмой (АСР)

Fig. 2. Optical coherence tomography of the early postoperative period (up to 7 days) after surgery with autologous conditioned plasma (ACP)

профилю. В 3 (12 %) случаях в первые 2 нед сохранялся остаточный диастаз жидкости в зоне стафиломы (рис. 2), рассасывание которой происходило в срок до 2–4 нед с полной адаптацией сетчатки в зоне стафиломы и формированием правильной анатомии макулярной области (рис. 3).

В отдаленном периоде после операции (1–36 мес) рецидивов отслойки сетчатки и МР не выявлено ни в одном случае (рис. 4). Корригированная острота зрения составила 0,02–0,10.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методика хирургического лечения центральной отслойки сетчатки с МР различного диаметра у пациентов с высокой миопией и стафиломой склеры с использованием АСР в качестве блокирующего разрыв композита и пневморетинопексией в качестве финальной тампонады является максимально щадящей и высокоэффективной, позволяет добиться полного анатомического прилегания сетчатки и закрытия МР, исключает необходимость силиконовой тампонады, минимизирует риск послеоперационных осложнений.

Литература/References

1. Нероев В.В., Зайцева О.В., Тарутта Е.П. и др. О классификационных подходах, терминологии и современных принципах лечения патологических



Рис. 3. Оптическая когерентная томография этапа восстановления анатомии сетчатки после хирургии с аутологичной кондиционированной плазмой (ACP) в сроки до 2 нед

Fig. 3. Optical coherence tomography of the stage of retinal anatomy recovery after surgery with autologous conditioned plasma (ACP) up to 2 weeks



Рис. 4. Оптическая когерентная томография этапа восстановления анатомии сетчатки после хирургии с аутологичной кондиционированной плазмой (ACP) в сроки до 6 мес

Fig. 4. Optical coherence tomography of the retinal anatomy restoration stage after surgery with autologous conditioned plasma (ACP) for up to 6 months

- изменений глаз, ассоциированных с близорукостью высокой степени. Часть 1. Критерии миопии высокой степени и патологической близорукости. *Российский офтальмологический журнал*. 2023; 16 (1 Приложение): 7–14. [Neroev V.V., Zaytseva O.V., Tarutta E.P., et al. On classification approaches, terminology and modern principles of treatment of pathologies associated with high myopia. Part 1. Criteria for high myopia and pathological myopia. *Russian ophthalmological journal*. 2023; 16 (1 Supplement): 7–14 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-1-supplement-7-14>
- Wong TY, Ferreira A, Hughes R, et al. Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. *Am J Ophthalmol*. 2014; 157 (1): 9–25. e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.08.010>.

- Самойлов А.Н., Хайбрахманова Г.А., Хайбрахманов Т.Р. Хирургическое лечение полного макулярного отверстия, ставшего причиной отслойки сетчатки. *Современные технологии в офтальмологии*. 2020; 4 (35): 282–3. [Samoylov A.N., Khaibrakhmanova G.A., Khaibrakhmanov T.R. Surgical treatment of a full-thickness macular hole — induced retinal detachment. *Modern technologies in ophthalmology*. 2020; 4 (35): 282–3 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2020-4-282-283>
- Шкворченко Д.О., Захаров В.Д., Шпак А.А. и др. Наш опыт применения богатой тромбоцитами плазмы крови в хирургии макулярных разрывов. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016; 1 (9): 245–6. [Shkvorchenko D.O., Zaharov V.D., Shpak A.A., et al. Our experience with the use of platelet-rich plasma in macular hole surgery. *Modern technologies in ophthalmology*. 2016; 1 (9): 245–6 (In Russ.)].
- Арсютов Д.Г. Использование аутологичной кондиционированной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в хирургии регматогенной отслойки сетчатки с центральным и периферическими разрывами. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019; 4 (4): 61–5. [Arsiutov D.G. Use of autologous conditioned platelet-rich plasma in surgery for rhegmatogenous retinal detachment with central and peripheral tears. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019; 4 (4): 61–5 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.4.8>
- Арсютов Д.Г. Трехлетний опыт использования аутологичной кондиционированной плазмы в хирургии сложной витреоретинальной патологии. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021; 17 (2): 275–8. [Arsiutov D.G. Three years of experience using autologous conditioned plasma in surgery of complex vitreoretinal pathology. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2021; 17 (2): 275–8 (In Russ.)].

Поступила: 21.12.2022. Переработана: 04.07.2023. Принята к печати: 07.07.2023
Originally received: 21.12.2022. Final revision: 04.07.2023. Accepted: 07.07.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ/INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

¹ ФГАУНМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 127486, Москва, Бескудниковский б-р, 59а, Россия

² ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Московский пр-т, д. 15, Чебоксары, 428015, Чувашская Республика, Россия

Арсютов Дмитрий Геннадьевич — канд. мед. наук, генеральный директор¹, доцент кафедры офтальмологии и отоларингологии²

Для контактов: Дмитрий Геннадьевич Арсютов,
dmitrij1977@rambler.ru

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery National Medical Research Center, 59a, Beskudnikovsky Blvd, Moscow, 127486, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “I.N. Ulyanov Chuvash State University”, 15, Moscow avenue, Cheboksary, Chuvash Republic, 428015, Russia

Dmitrij G. Arsiutov — Cand. of Med. Sci., general director¹, associate professor of chair of ophthalmology and otolaryngology²

Contact information: Dmitrij G. Arsiutov,
dmitrij1977@rambler.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-11-17>

Отдаленные результаты анти-VEGF терапии при макулярном отеке, вызванном окклюзией центральной вены сетчатки

А.Б. Галимова ✉, В.У. Галимова

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Всероссийский центр глазной и пластической хирургии), ул. Рихарда Зорге, д. 67, корп. 1, Уфа, Республика Башкортостан, 450075, Россия

Цель работы — оценить отдаленные результаты анти-VEGF терапии в модифицированном режиме «лечить и увеличивать интервал» при макулярном отеке (МО), вызванном окклюзией центральной вены сетчатки. **Материал и методы.** В проспективном исследовании приняли участие 29 пациентов (16 мужчин, 13 женщин) в возрасте от 24 лет до 81 года, из которых 20 пациентов получали монотерапию ранибизумабом, 3 — монотерапию афлиберцептом, 6 — комбинацию обоих препаратов в указанном модифицированном режиме, который предусматривал возможность завершения анти-VEGF терапии по достижении ремиссии МО. Медиана длительности наблюдения составила 36 мес [24; 60]. **Результаты.** Полная резорбция МО достигнута у 27 (93,1%) из 29 пациентов к концу 2-го года, у двух оставшихся пациентов — на 3-м году лечения; 18 (62,1%) пациентов завершили анти-VEGF терапию в первые полгода, получив 3–5 ежемесячных инъекций без рецидива МО на протяжении последующих 21–22 мес наблюдения; 11 пациентов, продолживших лечение, получили в среднем $7,09 \pm 1,14$, $5,09 \pm 2,34$ и $2,18 \pm 2,36$ инъекции с индивидуальным интервалом на 1, 2 и 3-м году соответственно. В целом 22 (75,9%) пациента завершили анти-VEGF терапию и были переведены под наблюдение к концу 2-го года и еще 5 (17,2%) пациентов — на 3-м году исследования. На фоне лечения максимальная скорректированная острота зрения возросла от исходной 0,15 [0,07; 0,3] до 0,7 [0,4; 0,9] к концу 1-го года ($Z = 4,69$; $p = 0,000027$) и сохранялась стабильной до конца срока наблюдения. **Заключение.** Анти-VEGF терапия в модифицированном режиме «лечить и увеличивать интервал» является эффективным методом лечения МО, вызванного окклюзией центральной вены сетчатки. Данный подход приводит к раннему, существенному и стойкому улучшению зрительных функций и позволяет достичь полной резорбции МО у большинства пациентов при минимальном количестве инъекций.

Ключевые слова: окклюзия центральной вены сетчатки; окклюзия ретинальных вен; макулярный отек; анти-VEGF терапия; ранибизумаб; афлиберцепт

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Галимова А.Б., Галимова В.У. Отдаленные результаты анти-VEGF терапии при макулярном отеке, вызванном окклюзией центральной вены сетчатки. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 11–7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-11-17>

Long-term results of anti-VEGF therapy in macular edema caused by central retinal vein occlusion

Aysylu B. Galimova ✉, Venera U. Galimova

Bashkir State Medical University (Russian Centre for Eye and Plastic Surgery), 67, Bldg 1, Richard Sorge St., Ufa, Bashkortostan, 450075, Russia
aible@mail.ru

Purpose. To evaluate long-term results of anti-VEGF therapy performed in a modified “treat-and-extend” regimen in macular edema secondary to central retinal vein occlusion. **Material and methods.** The prospective study included 29 patients (16 men and 13 women) aged 24–81. The median follow-up period was 36 months [24; 60]. 20 patients underwent ranibizumab monotherapy, 3 patients – aflibercept monotherapy, while 6 patients received a combination of the two drugs following the modified regimen, which allowed terminating anti-VEGF treatment when macular edema remission was achieved. **Results.** Macular edema completely resolved in 27 out of 29 patients (93.1%) by the end of the second year, while the remaining 2 patients showed the complete resolution during the third year. 18 patients (62.1%) could terminate anti-VEGF therapy during the first 6 months, whereupon they received 3 to 5 monthly injections with no macular edema relapse over the subsequent 21–22 months of the follow-up. 11 patients continued anti-VEGF therapy and averagely received 7.09 ± 1.14 , 5.09 ± 2.34 and 2.18 ± 2.36 injections with individually determined intervals at years 1, 2 and 3, respectively. On the whole, 22 patients (75.9%) terminated anti-VEGF therapy and transferred to drugless observation at the end of year 2, while 5 other patients (17.2%) terminated anti-VEGF therapy during year 3. As a result of the treatment, the maximum BCVA improved from 0.15 [0.07; 0.3] to 0.7 [0.4; 0.9] by the end of year 1 ($Z = -4.69$; $p = 0.000027$) and remained stable during the rest of the follow-up. **Conclusion.** Anti-VEGF therapy in modified treat-and-extend regimen is effective in macular edema secondary to central retinal vein occlusion. and results in a significant and sustainable visual acuity gain and complete resolution of macular edema with a minimum quantity of injections in most patients.

Keywords: central retinal vein occlusion; retinal vein occlusion; macular edema; anti-VEGF therapy; treat-and-extend; ranibizumab; aflibercept

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: Galimova A.B., Galimova V.U. Long-term results of anti-VEGF therapy in macular edema caused by central retinal vein occlusion. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 11–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-11-17>

Ретинальная венозная окклюзия (РВО) является вторым по распространенности (после диабетической ретинопатии) сосудистым заболеванием сетчатки [1, 2]. Ежегодно регистрируется 520 новых случаев РВО на 100 тыс. населения, из них 440 случаев окклюзии ветви центральной вены сетчатки и 80 случаев окклюзии магистрального сосуда [2]. В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) наметилась тенденция к росту заболеваемости РВО. По данным литературы [3, 4], окклюзия центральной вены сетчатки (ОЦВС) или ее ветвей является одним из осложнений COVID-19, которое часто развивается у лиц молодого возраста, не имеющих системных факторов риска сосудистой патологии. Заметная тенденция к росту заболеваемости РВО, в особенности среди лиц трудоспособного возраста, определяет медико-социальную значимость патологии.

Нарушение кровотока в центральной вене сетчатки (ЦВС) сопровождается повышением давления в венах, венулах и капиллярах сетчатки с развитием стаза крови и тканевой гипоксии [5]. Гипоксическое повреждение эндотелия запускает продукцию ангиогенных (фактор роста эндотелия сосудов, VEGF) и провоспалительных цитокинов (интерлейкины 1, 6, 8, моноцитарный хемоаттрактантный протеин), что приводит к патологическому повышению проницаемости сосудов и выходу жидкой части крови и ее форменных элементов за пределы сосудистого русла [6]. Накопление жидкости в межклеточном пространстве сетчатки

становится причиной развития макулярного отека (МО) и снижения остроты зрения [7].

Анти-VEGF терапия является патогенетически обоснованным методом лечения МО на фоне ОЦВС [8]. Действие антиангиогенных препаратов направлено на снижение патологической проницаемости сосудов и риска развития неоваскулярных осложнений. Методика позволяет добиться существенного повышения остроты зрения у пациентов с ОЦВС за счет резорбции МО [8]. Недостатком является малая продолжительность действия антиангиогенных препаратов, это может стать причиной рецидива МО и повторного снижения остроты зрения при прекращении лечения и обуславливает необходимость регулярных инъекций.

На сегодняшний день в Российской Федерации зарегистрировано два препарата для лечения МО, вызванного ОЦВС: ранибизумаб (Луцентис®) и афлиберцепт (Эйлеа®). В инструкции по применению обоих лекарственных препаратов регламентировано проведение ежемесячных инъекций до достижения максимальной скорректированной остроты зрения (МКОЗ) и/или исчезновения признаков активности заболевания, но не менее трех последовательных ежемесячных инъекций [9, 10]. В дальнейшем, согласно инструкции, возможно поэтапное увеличение интервалов между повторными введениями ранибизумаба, однако данных для определения величины интервалов недостаточно [9]. Терапия афлиберцептом может быть продолжена в режиме «лечить и увеличивать интервал» для поддержания достиг-

нутых результатов, однако данных, позволяющих установить длительность интервалов, недостаточно [10].

Проактивный режим «лечить и увеличивать интервал» подразумевает поэтапное увеличение интервала между инъекциями при отсутствии признаков рецидива экссудативной активности заболевания. При этом инъекции выполняют при каждом визите вне зависимости от активности заболевания. В случае выявления признаков рецидива сокращение интервала между инъекциями проводят с тем же шагом, что и увеличение [11]. К несомненным преимуществам режима «лечить и увеличивать интервал» относится проактивный подход, направленный на предупреждение рецидива заболевания, и отсутствие необходимости в контрольных осмотрах. К недостаткам можно отнести переменный график и возможную избыточность лечения [11].

Внедрение в клиническую практику режима «лечить и увеличивать интервал» позволило существенно уменьшить частоту рецидивов заболевания и достичь стойкого повышения зрительных функций у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией (ВМД) [12]. Сведения о результатах антиангиогенной терапии в режиме «лечить и увеличивать интервал» при МО, вызванном РВО, немногочисленны и ограничены небольшими по объему и длительности исследованиями [13–16]. Необходимо отметить, что ряд авторов [13, 15] использовали модифицированный вариант режима «лечить и увеличивать интервал», предусматривающий возможность прекращения анти-VEGF терапии при достижении 12-недельного интервала или в период проведения стартовых ежемесячных инъекций, что позволило предотвратить избыточность лечения более чем у половины пациентов.

ЦЕЛЬ работы — оценить отдаленные результаты анти-VEGF терапии в модифицированном режиме «лечить и увеличивать интервал» при МО, вызванном ОЦВС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективном исследовании серии случаев приняли участие 29 пациентов (16 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 24 лет до 81 года, проходивших лечение по поводу ОЦВС в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (ВЦГПХ) с августа 2015 г. по август 2022 г. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения в исследование являлись:

- 1) возраст от 18 лет;
- 2) наличие окклюзии основного ствола ЦВС длительностью не более 12 мес;
- 3) увеличение толщины сетчатки в центральной зоне (ТСЦЗ) за счет МО;
- 4) МКОЗ от 0,01 до 0,5.

Критерии исключения:

- 1) неполная прозрачность оптических сред исследуемого глаза, препятствующая проведению оптической когерентной томографии (ОКТ);
- 2) наличие диабетической ретинопатии, влажной формы ВМД или хориоидальной неоваскуляризации другой этиологии в исследуемом глазу;
- 3) наличие далеко зашедшей или терминальной стадии первичной открытоугольной или закрытоугольной глаукомы в исследуемом глазу;
- 4) интравитреальное введение имплантата дексаметазона в исследуемый глаз в течение 180 дней до начала лечения;
- 5) эндовитреальное хирургическое вмешательство в исследуемом глазу в анамнезе.

Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, авторефрактометрию (RC-5000, Tomey Co, Япония), периметрию по Гольдману, автотонометрию (iCare TA01i, Tiolat, Финляндия), тонометрию по Маклакову, биомикроскопию, биомикроофтальмоскопию и ОКТ (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec Inc., США), при первичном осмотре, перед каждой интравитреальной инъекцией (ИВИ) и далее при каждом контрольном осмотре.

Флюоресцентную ангиографию (ФАГ) проводили при первичном осмотре всем пациентам. Диагноз «ишемическая форма ОЦВС» устанавливали при наличии следующих признаков: дефект афферентной зрачковой реакции, острота зрения не выше 0,1, наличие множества глубоких, темных интравитреальных геморрагий и ватообразных очагов, суммарная площадь участков неперфузии по данным ФАГ более 10 площадей диска зрительного нерва [17]. Диагноз «ишемическая форма ОЦВС» был установлен 7 (24,13%) пациентам при первичном обследовании. Помимо того, конверсия из неишемической в ишемическую форму произошла у одной пациентки на 2-м году терапии.

План лечения как при ишемической, так и при неишемической форме ОЦВС предусматривал проведение ежемесячных ИВИ ранибизумаба 0,5 мг (Луцентис®, Novartis) или афлиберцепта 2,0 мг (Эйлеа®, Bayer) до достижения максимально возможной остроты зрения и/или исчезновения признаков МО по данным ОКТ, но не менее трех последовательных ежемесячных инъекций. После стабилизации остроты зрения и/или морфологических параметров сетчатки ИВИ прекращали, а пациента переводили под динамическое наблюдение. Контрольные осмотры проводили через 1, 2, 3, 6, 9, 15 и 21–22 мес от момента последней ИВИ. При выявлении признаков рецидива МО (появлении интравитреальной и/или субретинальной жидкости в макулярной области по данным ОКТ) анти-VEGF терапию возобновляли. ИВИ проводили с индивидуально фиксированным интервалом: на 2 нед короче срока рецидива — до исчезновения интравитреальной и субретинальной жидкости в макулярной области по данным ОКТ. В дальнейшем ИВИ проводили с постепенным увеличением интервала на 2 нед до достижения 12-недельного интервала при отсутствии признаков рецидива МО. ИВИ с интервалом в 12 нед выполняли дважды, после чего анти-VEGF терапию прекращали. Контрольные осмотры проводили через 3, 6, 12 и 18 мес от момента последней инъекции. При появлении признаков рецидива МО на фоне увеличения интервала между инъекциями интервал сокращали на 2 нед.

При сохранении интравитреальной и/или субретинальной жидкости в макулярной области на фоне регулярных ИВИ осуществляли замену анти-VEGF препарата. При переходе с одного анти-VEGF препарата на другой величину интервала между инъекциями сохраняли.

При развитии неоваскулярных осложнений проводили панретинальную лазерную коагуляцию (ПРЛК) по стандартной методике [18, 19] с наложением 1500–2000 коагулятов диаметром 500 мкм.

Оценку результатов лечения проводили по следующим критериям.

1. Критерии оценки эффективности:

- количество пациентов, завершивших анти-VEGF-терапию;
- количество пациентов с полной резорбцией МО, в том числе на фоне регулярных ИВИ;
- среднее изменение ТСЦЗ от исходного уровня;
- среднее изменение МКОЗ от исходного уровня.

2. Критерии оценки интенсивности анти-VEGF терапии:
 - количество ИВИ на 1, 2 и 3-м году лечения.
3. Частота развития осложнений:
 - частота развития неоваскуляризации переднего сегмента глаза;
 - частота развития неоваскулярной глаукомы;
 - частота развития неоваскуляризации сетчатки и/или зрительного нерва.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica v. 10.0. Количественные показатели проверяли на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка. Вариационные ряды с нормальным распределением описывали с помощью $M \pm Sd$, где M — средняя арифметическая величина, Sd — стандартное отклонение. Данные, распределение которых отличалось от нормального, представили в виде $Me [MKI]$, где Me — медиана, MKI — межквартильный интервал. При анализе результатов в качестве предварительного статистического метода применяли критерий Фридмана с последующим попарным сравнением с помощью критерия Уилкоксона [20]. Различие в показателях считали статистически значимым при $p \leq 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В итоговый протокол включены данные 29 пациентов (16 мужчин и 13 женщин) в возрасте от 24 лет до 81 года. Медиана возраста участников исследования составила 59 лет [40; 65].

Средняя продолжительность заболевания (от момента появления жалоб до начала лечения) составила $1,97 \pm 1,61$ мес. При этом лишь 14 (48,7%) из 29 пациентов обратились за медицинской помощью в первый месяц от начала заболевания.

Срок наблюдения варьировал от 24 до 84 мес. Медиана длительности наблюдения составила 36 мес [24; 60].

В целом за время исследования 20 (69,0%) пациентов получали монотерапию ранибизумабом, 3 (10,34%) пациента — монотерапию афлиберцептом. Пять (17,24%) пациентов были переведены с ранибизумаба на афлиберцепт по причине недостаточной эффективности предыдущего препарата. Один (3,42%) пациент по завершении загрузочной фазы лечения афлиберцептом получил единственную инъекцию ранибизумаба из-за отсутствия первого препарата.

Полная резорбция МО была достигнута у 27 (93,1%) из 29 пациентов к концу 2-го года терапии. У двух оставшихся пациентов удалось достичь ремиссии МО на 3-м году лечения; 22 (75,9%) пациента завершили анти-VEGF терапию

и были переведены под динамическое наблюдение к концу 2-го года и еще 5 (17,2%) пациентов — на 3-м году лечения. Два пациента продолжили получать ИВИ афлиберцепта на 4-м году терапии. В таблице представлено распределение пациентов по группам лечения в разные сроки наблюдения.

Обращает на себя внимание достаточно многочисленная подгруппа из 18 (62,06%) пациентов, завершивших анти-VEGF терапию в первые полгода от начала лечения (см. таблицу). Пациенты этой подгруппы получали ежемесячные ИВИ до достижения максимально возможной остроты зрения и/или исчезновения признаков МО, после чего анти-VEGF терапия была прекращена, а пациенты переведены под динамическое наблюдение на протяжении последующих 21–22 мес. При этом 9 пациентов получили только 3 последовательные ежемесячные ИВИ, 6 пациентов — 4 ИВИ и 3 пациента — 5 ИВИ. За время наблюдения в этой подгруппе не было выявлено ни одного случая рецидива МО.

Вторую подгруппу составили 11 (37,94%) пациентов, у которых после прекращения ежемесячных инъекций был выявлен рецидив МО. Эти пациенты продолжили анти-VEGF терапию с индивидуальным интервалом на 2 нед короче срока рецидива. За время лечения 3 пациента этой подгруппы получили от 7 до 13 ИВИ, 6 пациентов — от 14 до 20 инъекций и 2 пациента — более 20 ИВИ. При анализе ежегодного количества ИВИ в этой подгруппе прослеживается тенденция к постепенному снижению интенсивности лечения, близкая к порогу статистической значимости ($Z = 2,29$; $p = 0,02$). Так, на 1-м году терапии пациенты получили от 6 до 9 ИВИ, что составило в среднем $7,09 \pm 1,14$ инъекции, на 2-м году — от 1 до 7 (в среднем $5,09 \pm 2,34$) и на 3-м году — от 0 до 5 (в среднем $2,18 \pm 2,36$) ИВИ.

График изменения ТСЦЗ отражает процесс резорбции МО на фоне лечения ($\chi^2 = 71,76$; $p < 0,00001$) (рис. 1). В первые 3 мес от начала терапии мы наблюдали значительное сокращение количества интратретиальной и субретинальной жидкости у всех пациентов, что проявилось резким снижением медианы ТСЦЗ на фоне уменьшения межквартильного интервала: с 654 мкм [552; 735] до 279 мкм [248; 314] ($Z = 5,89$; $p = 0,0000000372$) (рис. 1). Относительная стабилизация показателя в последующие 3 мес, вероятно, обусловлена персистенцией МО у части пациентов на фоне увеличения интервала между инъекциями. Однако уже к 9–12 мес терапии ремиссия была достигнута у большинства пациентов, что проявилось дальнейшим статистически значимым снижением ТСЦЗ относительно уровня, соответствующего 3 мес от начала лечения ($Z = 2,76$; $p = 0,0057$). К концу 1-го года терапии ТСЦЗ снизилась в среднем на $-388,2 \pm 242,9$ мкм от исходного уровня ($Z = 4,77$; $p = 0,0000018$), достигнув

Таблица. Распределение пациентов по группам лечения в разные сроки наблюдения
Table. Patients distribution according to the treatment received in each follow-up period

Группы пациентов Groups of patients	Через 1 мес In 1 month	Через 3 мес In 3 months	Через 6 мес In 6 months	Через 12 мес In 12 months	Через 18 мес In 18 months	Через 24 мес In 24 months	Через 30 мес In 30 months	Через 36 мес In 36 months
Завершили анти-VEGF терапию Finished anti-VEGF therapy	0	9	18	19	19	22	25	27
Продолжают ИВИ ранибизумаба Continue ranibizumab injections	25	17	11	10	9	5	0	0
Продолжают ИВИ афлиберцепта Continue aflibercept injections	4	2	0	0	0	0	2	2
Переход на другой анти-VEGF препарат Switched to another anti-VEGF agent	0	1	0	0	1	2	2	0

270 [234; 298] мкм. На втором году лечения наблюдалась тенденция к дальнейшему плавному снижению показателя ($Z = 2,38$; $p = 0,017$) до 248 [226; 285] мкм. Изменение ТСЦЗ от исходного уровня составило $-416,0 \pm 253,2$ мкм ($Z = 4,69$; $p = 0,0000027$).

График изменения МКОЗ демонстрирует значимое улучшение зрительных функций пациентов на фоне лечения ($\chi^2 = 63,069$; $p < 0,00001$) (рис. 2). Наиболее интенсивный прирост МКОЗ отмечен в период проведения 3 стартовых ежемесячных инъекций. Уже через 3 мес от начала лечения МКОЗ возросла с 0,15 [0,07; 0,3] до 0,6 [0,35; 0,7]. Изменение показателя от исходного уровня было статистически значимым ($Z = -4,69$; $p = 0,0000027$).

Незначительное снижение медианы МКОЗ на фоне увеличения амплитуды вариации на 6 мес терапии обусловлены персистенцией МО на фоне увеличения интервала между ИВИ. С 9 мес и до конца 2-го года лечения прослеживается тенденция к дальнейшему плавному, но статистически значимому повышению МКОЗ ($Z = -2,73$; $p = 0,0063$) до 0,7 [0,4; 0,9]. Изменение МКОЗ от исходного уровня составило $+0,43 \pm 0,24$ ($Z = -4,69$; $p = 0,0000027$) к концу 1-го года и достигло $+0,48 \pm 0,21$ ($Z = -4,69$; $p = 0,0000027$) к концу 2-го года терапии.

За время наблюдения не отмечено ни одного случая неоваскуляризации переднего сегмента глаза или развития неоваскулярной глаукомы. У 4 (13,79%) пациентов развилась неоваскуляризация диска зрительного нерва/сетчатки, которая полностью регрессировала после проведения ПРЛК.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность анти-VEGF терапии в лечении МО на фоне ОЦВС продемонстрирована в рандомизированных контролируемых исследованиях, включая CRUISE, COPERNICUS и GALILEO [8, 21, 22]. Выверенный дизайн, строгие критерии отбора и протокол лечения обеспечивают высокую достоверность, но одновременно отдалают результаты этих исследований от реальной клинической практики [23]. Кроме того, рандомизированные контролируемые исследования, как правило, имеют ограниченную продолжительность. Сведения о результатах лечения МО на фоне ОЦВС в реальной клинической практике, в особенности в отдаленные сроки, немногочисленны.

К. Spooner и соавт. [23] представили 5-летний опыт анти-VEGF терапии у 37 пациентов с МО на фоне ОЦВС. Из них 24 пациента получали монотерапию бевацизумабом или ранибизумабом, остальные — бевацизумаб/ранибизумаб/афлиберцепт в различных комбинациях. Средняя продолжительность заболевания составила $8,1 \pm 4,2$ нед, при этом у 81% пациентов от момента установления диагноза до начала лечения прошло не более 3 мес. Средняя МКОЗ составила $54,1 \pm 14,5$ буквы ETDRS в начале исследования (что соответствует 0,25–0,30 по таблице Сивцева) и возросла

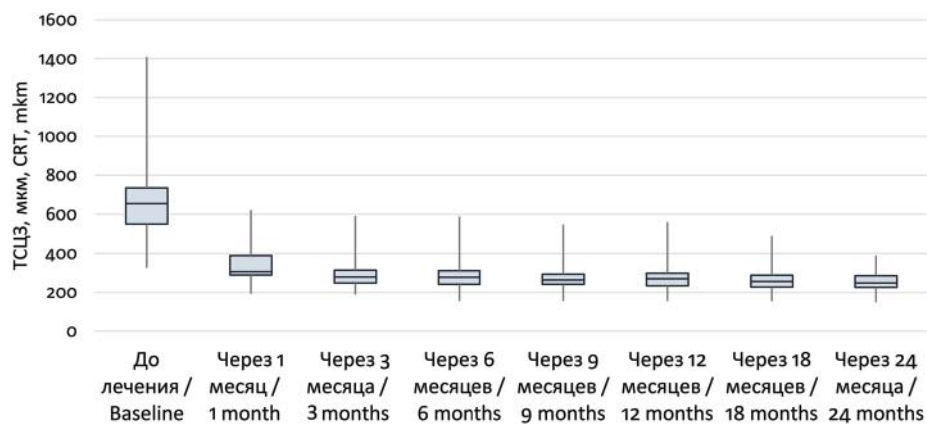


Рис. 1. Динамика ТСЦЗ на фоне лечения

Fig. 1. Central retinal thickness (CRT) change in the course of treatment

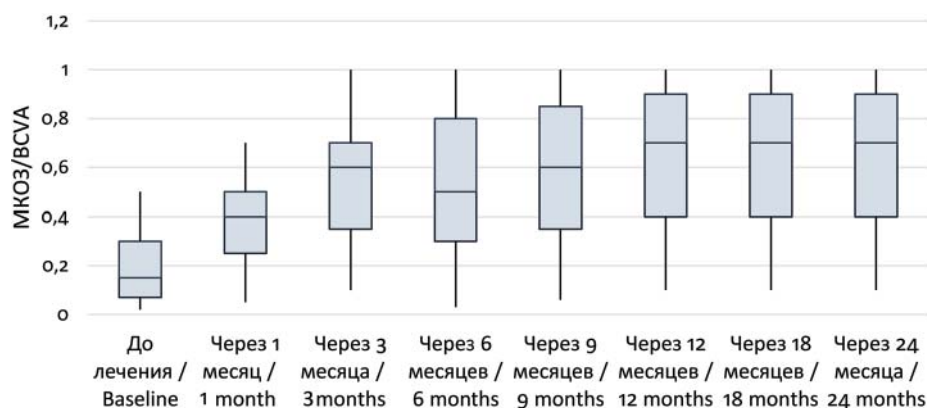


Рис. 2. Динамика МКОЗ на фоне лечения

Fig. 2. Best corrected visual acuity (BCVA) change in the course of treatment

в среднем на $11,1 \pm 20,3$ буквы к концу срока наблюдения (примерно соответствует 0,2). На фоне лечения полная резорбция МО была достигнута у 24 (65%) пациентов. При этом 2 (5%) пациента получили только 3 стартовых ежемесячных инъекции, 5 (14%) пациентов завершили анти-VEGF терапию на 2-м году и один (2%) пациент — на 3-м году исследования, без рецидива МО до конца срока наблюдения. Среднее количество инъекций составило $7,3 \pm 3,3$ на 1-м году и $5,5 \pm 3,8$ инъекции в последующие годы.

Е.В. Бобыкин и соавт. [16] представили 5-летние результаты анти-VEGF терапии у 10 пациентов с МО вследствие РВО. Авторы отметили существенный прирост средней МКОЗ: с 0,3 до 0,58 — к концу 1-го года лечения с последующей стабилизацией показателя на уровне 0,62–0,63 на 2–5-м году терапии ($p = 0,00055$). Изменения средней ТСЦЗ выражались в значимом снижении показателя: с 478,1 до 246,3 мкм — на 1-м году, незначительном повышении: до 284 мкм — на 2-м году и повторном снижении до 242,5 мкм на 3–5-м году терапии. Авторами выявлена значимая тенденция к снижению интенсивности лечения ($p < 0,00001$). Так, на 1–5-м году терапии пациенты получили в среднем 5,1, 2,1, 1,8, 1,3 и 0,7 инъекции соответственно. Начиная со 2-го года постепенно возрастало количество пациентов, завершивших анти-VEGF терапию. На 5-м году лечения доля таких пациентов достигла 70%.

Целью настоящего исследования явилась оценка отдаленных результатов анти-VEGF терапии в модифицированном режиме «лечить и увеличивать интервал» при МО,

вызванном ОЦВС. В целом исследуемая популяция сопоставима с данными литературы по демографическим, исходным морфофункциональным характеристикам, локализации окклюзии и выраженности ишемии. На фоне лечения значимое улучшение зрительных функций и уменьшение ТСЦЗ наблюдались уже в период проведения 3 стартовых еженедельных инъекций и сохранялись до конца срока наблюдения, что согласуется с ранее опубликованными данными реальной клинической практики [16, 23], показывающими, что при своевременном и регулярном лечении у пациентов с ОЦВС возможно достижение стойких благоприятных результатов. Важной особенностью нашей работы является индивидуальный подход к выбору режима анти-VEGF терапии, позволивший сократить количество инъекций у большинства пациентов (62,1%). Выявлена тенденция к постепенному снижению интенсивности лечения, близкая к порогу статистической значимости ($Z = 2,29$; $p = 0,02$), что согласуется с данными литературы [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анти-VEGF терапия в модифицированном режиме «лечить и увеличивать интервал» является эффективным методом лечения МО, вызванного ОЦВС. Методика приводит к раннему, существенному и стойкому улучшению зрительных функций и позволяет достичь полной резорбции МО в условиях применения индивидуализированного режима лечения с минимальным количеством инъекций у большинства пациентов.

Литература/References

- Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2008 Apr; 126 (4): 513–8. doi: 10.1001/archophth.126.4.513
- Rogers S, McIntosh RL, Cheung N, Lim L, Wang JJ, Mitchell P, Kowalski JW, Nguyen H, Wong TY; International Eye Disease Consortium. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010 Feb; 117 (2): 313–9. e1. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.07.017
- Gaba WH, Ahmed D, Al Nuaimi RK, Dhanhani AA, Eatamadi H. Bilateral central retinal vein occlusion in a 40-year-old man with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Am J Case Rep*. 2020 Oct 29; 21: e927691. doi: 10.12659/AJCR.927691
- Kapataeyes N, Joondeph B. Retinal vein occlusion associated with Covid-19. *Retina Today*. 2020; 9: 32–3. <https://retinatoday.com/articles/2020-sept/retinal-vein-occlusion-associated-with-covid-19>
- Кански Д. Клиническая офтальмология: систематизированный подход. 2-е изд.; В.П. Еричев, ред. Wrocław: Elsevier Urban & Partner, 2009. [Kanski J. Clinical ophthalmology: systemic approach. 2nd ed. Wrocław: Elsevier Urban & Partner. 2009 (In Russ.)].
- Joussen AM, Murata T, Tsujikawa A, et al. Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol*. 2001 Jan; 158 (1): 147–52. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63952-1
- Тульцева С.Н., Астахов Ю.С. Роль воспаления в патогенезе посттромботического макулярного отека. Современные направления медикаментозного лечения. *Офтальмологические ведомости*. 2012; 1 (4): 35–44. [Tul'tseva S.N., Astakhov Yu.S. The role of inflammation in the pathogenesis of macular edema, post-thrombotic. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2012; 1 (4): 35–44 (In Russ.)].
- Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, Murahashi WY, Rubio RG. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011 Oct; 118 (10): 2041–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.02.038

- Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Луцентис ЛСР-004567/08 от 2021 г. [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Instrukcija po medicinskomu primeneniju lekarstvennogo preparata Lucentis LSR-004567/08 from 2021 (In Russ.)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3fd02ed3-e9fc-4835-97a4-56d19b69227c&t=
- Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эйлеа ЛП-003544 от 2020 г. [Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. Instrukcija po medicinskomu primeneniju lekarstvennogo preparata Eyelea LP-003544 from 2020 (In Russ.)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9e73411f-469d-4c90-a305-0bb1ec0aefdc&t=
- Файзрахманов Р.Р. Режимы назначения анти-VEGF препаратов при терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2018; 134 (6): 107–15. [Fayzrahmanov R.R. Anti-VEGF dosing regimen for neovascular age-related macular degeneration treatment. *Vestnik oftal'mologii*. 2018; 134 (6): 107–15 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2018134061107
- Abadi F, Wickremasinghe S, Islam AF, Inglis KM, Guymer RH. Anti-VEGF treatment in neovascular age-related macular degeneration: a treat-and-extend protocol over 2 years. *Retina*. 2014 Aug; 34 (8): 1531–8. doi: 10.1097/IAE.0000000000000134
- Rahimi E, Rayess N, Brady CJ, Regillo CD. Treat-and-extend regimen for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: 12-month results. *Ophthalmology Retina*. 2017; 1 (2): 118–23. doi: 10.1016/j.oret.2016.10.014
- Rodriguez-Fernandez CA, Campo-Gesto A, Lopez-Lopez A, Gayoso-Rey M. Real-world evidence for Treat-and-Extend regimen of ranibizumab therapy for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Pharmaceuticals*. 2022; 15: 59–67. doi: 10.3390/ph15010059
- Yusuke A, Takahashi H, Inoda S, et al. Efficacy of modified treat-and-extend aflibercept regimen for macular edema due to branch retinal vein occlusion: 1-year prospective study. *J Clin Med*. 2020; 9: 2360–72. doi: 10.3390/jcm9082360
- Бобыкин Е.В., Буслаев Р.В., Крохалев В.Я. и др. Отдаленные (60 месяцев) результаты применения антиангиогенной терапии заболеваний макулы в условиях реальной клинической практики. Часть 2. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (4): 7–17. [Bobykin E.V., Buslaev R.V., Krokhaliev V.Y., et al. Long-term results (60 months) of anti-VEGF therapy of macular diseases in real clinical practice. Part 2. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (4): 7–17 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2022-15-4-7-17
- Hayreh SS, Podhajsky PA, Zimmerman MB. Natural history of visual outcome in central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2011 Jan; 118 (1): 119–33. e1–2. doi: 10.1016/j.ophtha.2010.04.019
- Erfurth-Schmidt U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, et al. Guidelines for the management of retinal vein occlusion by the European Society of retina specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2019. doi: 10.1159/000502041
- Сдобникова С.В., Мирзабекова К.А., Сургуч К.В. Современные подходы и место лазерной коагуляции в лечении окклюзии вен сетчатки. *Вестник офтальмологии*. 2017; 3: 67–74. [Sdobnikova S.V., Mirzabekova K.A., Surguch K.V. Current approach and the role of laser photocoagulation in the treatment of retinal vein occlusion. *Vestnik oftal'mologii*. 2017; 3: 67–74 (In Russ.)].
- Ряброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. Москва: МедиаСфера, 2002. [Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the package Statistica. Moscow: Mediasfera. 2002 (In Russ.)].
- Heier JS, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study. *Ophthalmology*. 2014; 121 (7): 1414–20. e1411. doi:10.1016/j.ophtha.2014.01.027
- Korobelnik JF, Holz FG, Roider J, et al; GALILEO Study Group. Intravitreal aflibercept injection for macular edema resulting from central retinal vein occlusion: one-year results of the phase 3 GALILEO study. *Ophthalmology*. 2014; 121 (1): 202–8. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.012
- Spooner K, Fraser-Bell S, Hong T, Chang AA. Five-year outcomes of retinal vein occlusion treated with vascular endothelial growth factor inhibitors. *BMJ Open Ophthalmol*. 2019 Mar 29; 4 (1): e000249. doi: 10.1136/bmjophth-2018-000249

Вклад авторов в работу: А.Б. Галимова — сбор и анализ данных, написание статьи; В.У. Галимова — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи.

Authors' contribution: A.B. Galimova — data collection and analysis, writing of the article; V.U. Galimova — concept and design of the study, editing of the article.

Поступила: 29.10.2022. Переработана: 18.03.2023. Принята к печати: 22.03.2023

Originally received: 29.10.2022. Final revision: 18.03.2023. Accepted: 22.03.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Всероссийский центр глазной и пластической хирургии), ул. Рихарда Зорге, д. 67, корп. 1, Уфа, Республика Башкортостан, 450075, Россия

Айсылу Булатовна Галимова — канд. мед. наук, заведующая отделением офтальмологии № 2, ORCID 0000-0001-7311-0954

Венера Узбековна Галимова — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии с курсом ИДПО, ORCID0000-0002-1610-108X

Для контактов: Айсылу Булатовна Галимова,
aible@mail.ru

Bashkir State Medical University (Russian Centre for Eye and Plastic Surgery), 67, k1, Richard Sorge St., Ufa, Bashkortostan, 450075, Russia

Aysylu B. Galimova — Cand. of Med. Sci., head of ophthalmological department # 2, ORCID 0000-0001-7311-0954

Venera U. Galimova — Dr. of Med. Sci., professor, professor at chair of ophthalmology with PGE course, ORCID 0000-0002-1610-108X

For contacts: Aysylu B. Galimova,
aible@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-18-23>

Критерии выбора энергии микроимпульсной трансклеральной циклофотокоагуляции

И.Э. Иошин, А.И. Толчинская✉, И.В. Максимов

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

Длительное время определяющим параметром при планировании операции микроимпульсной циклофотокоагуляции (мЦФК) был расчет общей энергии. Однако учет только этого показателя не позволяет установить более точные корреляции между параметрами воздействия и результатами лечения. **Цель работы** — определить критерии выбора энергетических параметров для проведения мЦФК у пациентов с рефрактерной глаукомой. **Материал и методы.** Предложен более надежный индикатор клинических результатов при проведении мЦФК — поток энергии, рассчитывающийся на основе скорости движения зонда. Разработана собственная стратегия проведения мЦФК: разделение полусфер глазной поверхности на 4 квадранта для повышения контроля движения световода с сохранением выбранной скорости. Модифицирован стандартный протокол ведения процедуры, при котором расчетный поток энергии составляет 121,8 Дж/см². **Результаты.** Анализ оценки результатов лечения 140 больных по критериям Каплана — Мейера показал его успешность. Внутриглазное давление (ВГД) снизилось по сравнению с исходным при развитой и далеко зашедшей стадии на 30 %, при терминальной — на 20 % при отсутствии осложнений. Компенсация ВГД к 12 мес наблюдения отмечена в 81,3 % случаев. **Заключение.** Представленная модификация мЦФК с использованием параметров потока энергии позволяет унифицировать технологию лазерного воздействия, а полученные результаты демонстрируют хороший гипотензивный эффект при отсутствии осложнений. Наличие стандартизированных показателей энергии дает возможность применять избирательную тактику лечения с учетом различных особенностей пациентов с глаукомой.

Ключевые слова: глаукома рефрактерная развитая, далеко зашедшая, терминальная; микроимпульсная циклофотокоагуляция; лазерная энергия

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., Максимов И.В. Критерии выбора энергии микроимпульсной трансклеральной циклофотокоагуляции. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 18-23. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-18-23>

Criteria for choosing the energy of micropulse transscleral cyclophotocoagulation

Igor E. Ioshin, Anna I. Tolchinskaya✉, Ivan V. Maksimov

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

For a long time, the main parameter of micropulse cyclophotocoagulation (mTS-CPC) operation planning has been the calculated total energy. However, this indicator alone is not enough to determine more accurate correlations between exposure parameters and treatment outcomes. **Purpose:** to determine the criteria for choosing energy parameters to be used in mTS-CPC in refractory glaucoma patients. **Material and methods.** We propose a more reliable indicator of mTS-CPC clinical results, the energy flow, which is calculated from the speed of the probe movement. We developed and used a new strategy for conducting mTS-CPC: dividing the hemispheres of the ocular surface into 4 quadrants for a better control of the light guide movement while maintaining the selected speed. The standardized protocol for conducting the procedure has been modified so that the calculated energy flow is 121.8 J/cm². **Results.** The evaluation of the treatment results of 140 patients according to the Kaplan Meier criteria showed the success of the treatment. IOP fell by 30 %, as compared with the baseline

in the advanced stage, and by 20 % in the terminal stage, causing no complications. 12 months after the follow-up start, IOP compensation was noted in 81.3 % of cases. **Conclusion.** The presented modification of mTS-CPC using the energy flow parameters makes it possible to unify the technology of laser treatment, and the results obtained demonstrate a good and uncomplicated hypotensive effect. The availability of standardized energy indicators allows for a selective treatment tactics, depending on the individual characteristics of glaucomatous patients.

Keywords: refractory glaucoma, developed, advanced, terminal; micropulse cyclophotocoagulation; laser energy

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: Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Maksimov I.V. Criteria for choosing the energy of micropulse transscleral cyclophotocoagulation. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 18-23 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-18-23>

С момента выхода первой рецензируемой публикации о трансклеральной микроимпульсной циклофотокоагуляции (мЦФК) в 2010 г. и до настоящего времени используются различные комбинации параметров лазерного лечения с отличающимся клиническим результатом по степени гипотензивного эффекта, его длительности и безопасности процедуры. Отсутствие стандартизации затрудняет определение оптимальных параметров для достижения максимальной эффективности и безопасности, а также усложняет сравнение результатов разных исследований. Поскольку мЦФК относительно новый метод лечения, до сих пор обсуждаются параметры лазера, позволяющие обеспечить наилучший баланс между эффективностью и безопасностью [1].

Энергия, передаваемая на структуры цилиарного тела с помощью микроимпульсного лазера, характеризуется следующими параметрами.

- **Мощность.** Стандартно устанавливается на уровне 2000 мВт, но в нескольких исследованиях использовалась мощность до 2500 мВт [2–4].
- **Рабочий цикл.** Рекомендованное значение данного параметра составляет 31,3 %. Существует возможность уменьшить рабочий цикл до 25 %, но в сравнительном исследовании обнаружено, что рабочий цикл 31,3 % более эффективен [5].
- **Время лазерного воздействия.** По данным литературы, общая продолжительность колеблется от 100 до 360 с [6].
- **Скорость прохода** лазерным наконечником по полусфере глазного яблока в зоне предполагаемого воздействия. Учитывается как время одного полного прохода, или иначе одной экскурсии (в литературе колеблется от 10 до 60 с). В соответствии с планируемой общей продолжительностью (временем) и скоростью прохода варьирует и количество проходов (от 2 до 16) [6].

Использование различных параметров лазера приводило к сложностям в оценке полученных результатов. Чтобы облегчить сравнение исследований с использованием разных параметров, M. Johnstone и J. Murray [7] предложили формулу для расчета доставляемой энергии в джоулях (Дж): мощность (Вт) × время (с) × рабочий цикл (31,3 %).

F. Sanchez и соавт. [8], основываясь на экспериментальных исследованиях M. Johnstone и J. Murray [7] и анализе клинических результатов, предположили, что снижение внутриглазного давления (ВГД) положительно коррелирует с продолжительностью лечения и, следовательно, общей энергией. Клинические исследования показали, что хирурги использовали различные параметры энергии: от 62 Дж (общее время — 100 с) до 225 Дж (общее время — 360 с). Вариабельность исходных данных предопределила поиск корреляций с послеоперационным эффектом и позволила разделить значения уровней энергии на низкие, средние и высокие (рис. 1).

- **Низкие уровни энергии:** 62–100 Дж, или 100–160 с обработки при 2000 мВт [2, 4, 6, 8–11].

Низкие уровни энергии имели минимальный уровень осложнений, но также и более ограниченную эффективность. F. Sanchez и соавт. [11] применяли уровни энергии в диапазоне от 62 до 112 Дж и получили средний уровень успеха: 27,3 % (21,4 % в группе 100 Дж и 75 % в группе 112 Дж), в то время как у всех пациентов в группе 62 Дж гипотензивный эффект был низким.

S. Souissi и соавт. [12] сообщили о столь же низкой степени успеха — 35 % при уровне энергии менее 100 Дж. Однако M. Aquino и соавт. [9] сообщили об успешном результате в 75 % случаях через 12 мес и в 52 % через 18 мес при использовании энергии 100 Дж, при этом почти половине пациентов потребовалось как минимум два сеанса лечения.

- **Средние уровни энергии:** 112–200 Дж, или 180–240 с обработки при 2000 мВт [3, 13–17].

Воздействие с использованием среднего уровня энергии (112 и 150 Дж) показало лучший профиль безопасности и эффективности. K. Zaaroug и соавт. [18] сообщили о результатах лечения 75 глаз с далеко зашедшей рефрактерной глаукомой с использованием фиксированных параметров: 180 с при мощности 2000 мВт. Уровень успеха через год составил 73,3 % при снижении ВГД на 35,4 % по сравнению с исходным уровнем. О серьезных осложнениях не сообщалось. A. Yelenskiy и соавт. [17] сообщили об аналогичных результатах при использовании следующих параметров лазера: 2000 мВт, 180–240 с.

- **Высокие уровни энергии:** от 200 до 225 Дж, или 320–360 с обработки при 2000 мВт [4, 8, 13, 19].

Следует соблюдать осторожность при использовании верхних уровней общей энергии из-за более высокой частоты осложнений. M. Emanuel и соавт. [20] использовали среднюю продолжительность лечения 319 с (диапазон: 180–360 с) и обнаружили, что показатель успеха составляет 75 % через год при среднем снижении ВГД на 41,2 %. Однако в 45 % случаев наблюдались осложнения, из которых наиболее распространенными были воспалительная реакция

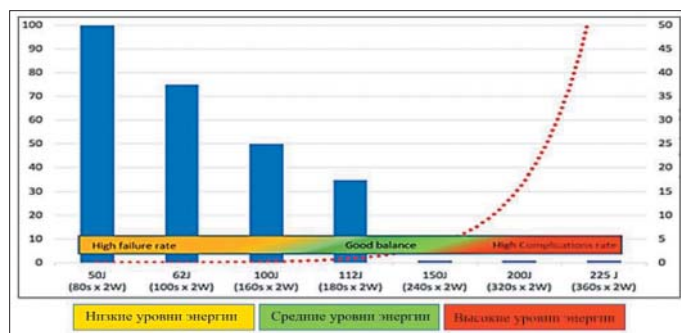


Рис. 1. Распределение уровней энергии

Fig. 1. Distribution of energy levels: low (yellow), moderate (green) and high (red)

и снижение остроты зрения. Аналогично этому A. Williams и соавт. [21] сообщили об успехе в 67 % и снижении ВГД в среднем на 51 %, но у 26 % пациентов отмечена воспалительная реакция, а у 17 % — снижение остроты зрения.

На основе этих наблюдений F. Sanchez и соавт. [11] предположили, что доставляемая энергия с наилучшим профилем безопасности/эффективности находится в пределах от 112 до 150 Дж. Использование энергии в рамках данных значений показало умеренное снижение ВГД, примерно на 35 %, в сроке наблюдений до 15 мес с небольшими осложнениями или без них. Уровни энергии ниже 100 Дж не вызывали побочных эффектов, но приводили к меньшему снижению ВГД и более короткому сроку действия эффекта. Напротив, при уровнях энергии выше 200 Дж ($320 \text{ с} \times 2 \text{ Вт} \times 31,3 \%$ — рабочий цикл) сообщалось о более значительном снижении ВГД и высоких рисках послеоперационных осложнений. Данное исследование показало, что при одинаковой мощности лазера существует дозозависимая линейная связь между длительностью лечения и уровнем снижения ВГД (см. рис. 1) [11].

S. Sarrafroug и соавт. [4] подтвердили взаимосвязь «доза — ответ» при использовании данного метода. Многофакторный анализ показал, что применение более высокой мощности лазера лучше снижало ВГД в раннем послеоперационном периоде, чем использование более слабых мощностей. Но по результатам исследований прослеживалась нелинейная связь между уровнем энергии и снижением ВГД. Авторы отметили, что другие переменные также могут существенно повлиять на результаты даже при эквивалентных уровнях энергии. К примеру, 100 Дж энергии, доставленной за короткое время лечения, могут отличаться по эффекту от 100 Дж, доставленных за более продолжительное время лечения [4].

Выбор параметров лазера при выполнении мЦФК в зависимости от типа глаукомы, тяжести заболевания и анамнестических данных до последнего времени носил интуитивный характер, что подтверждается рядом клинических исследований и выводов, представленных их авторами.

- *Стандартизированный протокол лечения* для пациентов с глаукомой вне зависимости от стадии и типа глаукомы: $W = 2000 \text{ мВт}$, общее время воздействия $t = 100 \text{ с}$, рабочий цикл — 31,3 %; $E < 100 \text{ Дж}$ [2, 9–10, 12–14].

- *Протокол лечения с укороченным временем воздействия* для пациентов, имеющих более темную радужную оболочку [22].

- *Протокол с учетом исходного ВГД* [15, 23–25]. G. Garcia и соавт. [24] обнаружили значительную разницу ВГД между подгруппами, получавшими лечение $\leq 180 \text{ с}$ ($n = 51$ глаз) и более 180 с ($n = 65$ глаз) ($14,8 \pm 6,4$ и $15,6 \pm 5,5 \text{ мм рт. ст.}$ соответственно; $p = 0,03$), с поправкой на исходное дооперационное ВГД, количество используемых гипотензивных препаратов, ранее проведенных антиглаукомных операций и тип глаукомы.

- *Протокол «двойного сеанса»*. Для выполнения данного протокола использовали настройки, которые должны ограничить возникновение коагуляционного некроза: мощность — 2000 мВт, рабочий цикл — 31,3 %, 80 с на сеанс с двойным повторением лазерного воздействия на каждую полусферу, с чередованием верхней и нижней полусферы (общая продолжительность обработки — 320 с). Несмотря на использование высокой энергии при данной процедуре — $E > 150 \text{ Дж}$, были получены высокие показатели эффективности лечения (86,5 и 93 %) без увеличения риска осложнений [10, 14].

Методика расчета энергии мЦФК. Некоторое время расчет общей энергии мЦФК был определяющим в планиро-

вании операции. Стандартная мощность прибора составляла 2,0 Вт, стандартная экспозиция цикла (импульса) — 31,3 %, поэтому клинический эффект по данной формуле зависел только от одной переменной — времени экспозиции:

$$\text{общая энергия (Дж)} = \text{мощность (Вт)} \times \text{время (с)} \times \text{рабочий цикл включения (31,3 \%)}.$$

Однако, по данным перечисленных выше исследований, определение только общей энергии недостаточно, чтобы установить линейную связь между энергией и результатами. К примеру, одинаковое снижение ВГД от исходных значений может быть получено с очень разными наборами параметров. Так, S. Sarrafroug и соавт. [4], J. Lee и соавт. [10], K. Zaaroug и соавт. [18] получили одинаковое среднее снижение ВГД: от 30,1 до 33,2 % при использовании аналогичных параметров мощности и рабочего цикла, но с разным общим временем воздействия — 160, 90 и 50 с на полушарие. Эти данные подтверждают сложность прогнозирования клинических результатов при опоре только на значения используемой мощности лазерной энергии и общего времени воздействия: можно получить идентичные результаты, применяя в протоколе лечения как укороченное, так и удлиненное время работы лазера. Возможно, учет дополнительных параметров (скорость движения зонда, его положение относительно цилиарного тела, связующий элемент между зондом и поверхностью конъюнктивы) частично объяснил бы разнообразие результатов и обеспечил более эффективную доставку энергии и эффективное лечение даже при более низком уровне общей энергии. Однако на практике этим параметрам уделяется недостаточное внимание.

T. Grippo и соавт. [6] предложили использовать более надежный, чем общая энергия, индикатор клинических результатов. Новый показатель учитывает не только параметры лазера, но и скорость прохождения зонда по поверхности полушария глазного яблока и количество таких проходов. В качестве такого показателя предложено «поток энергии» (F-Fluence) как метрическая единица плотности лазерной энергии, доставляемой к структурам глазного яблока. Поток энергии рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{поток энергии (F)} = \text{мощность (Вт)} \times \text{рабочий цикл (\%)} \times \text{время облучения (Dwell Time)} / \text{площадь зонда}.$$

Данная формула показывает, что поток энергии прямо пропорционален средней мощности и длительности импульса и обратно пропорционален площади, на которую воздействует эта энергия.

Важной составляющей этой формулы является значение «времени облучения» (Dwell Time) — это эквивалентная длительность стационарного импульса, в течение которого равная энергия выделяется на единицу площади в единицу времени:

$$\text{время облучения (Dwell Time)} = \frac{\text{площадь зонда} / \text{длина полусферы (22 мм)}}{\text{время экспозиции на полусферу}}.$$

Принципиальное значение использования потока энергии в том, что этот показатель объединяет в себе параметры лазера: мощность, рабочий цикл, общее время воздействия, а также площадь поверхности зонда и скорость движения и выражается в Дж/см².

Интегральный принцип расчета для методики мЦФК более адаптивен, так как представляет сумму бесконечного числа бесконечно малых величин неоднородного воздействия. Понятие потока энергии — Fluence — представляет собой интеграл от плотности энергии (рис. 2).

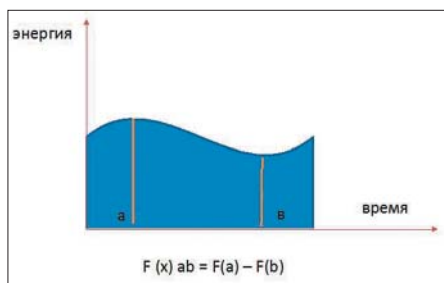


Рис. 2. Интегральный принцип определения потока энергии

Fig. 2. Integral principle for determining the energy flow (Fluence). Along the abscissa axis is time, along the ordinate axis — energy

Интегральный показатель Fluence $ab = F(x) ab = F(a) - F(b)$ является, по сути, суммой для бесконечного числа бесконечно малых слагаемых в неоднородной среде от верхнего (а) до нижнего (b) предела, что, по сути, и характеризует особенность технологии циклофотокоагуляции в импульсном режиме при неравномерном движении.

Так, итоговый расчет потока энергии при одинаковой мощности (2,0 Вт), времени воздействия (160 с), длины дуги глазной поверхности, на которую оказывается воздействие (22 мм), но при разной скорости различен:

— медленное движение зонда — за стандартные 160 с 2 прохода на каждую полусферу по 40 с достигается максимальный поток энергии в 209 Дж/см², что находится в критической зоне высокого риска послеоперационных осложнений;

— быстрое движение зонда — за стандартные 160 с на каждую полусферу приходится 10 проходов по 8 с, суммарный поток энергии составляет всего 42 Дж/см², что очевидно недостаточно для гипотензивного эффекта.

Скорость движения зонда является ключевым параметром в расчете потока. Эта переменная оказывает большое влияние на скорость передачи энергии на единицу площади и времени. На практике возможны случаи, когда один хирург за указанное время медленно проводит зонд по глазной поверхности в рамках отведенного на процедуру времени, другой хирург быстро проводит световод. Формальное время воздействия одинаково в обеих ситуациях, реальный же энергетический уровень воздействия отличается. Т. Gիրրո и соавт. [6] сравнили поток энергии с эффектом перемещения руки над горящей свечой: рука, быстро проведенная над огнем свечи, не обжигается даже при многократном проведении, а медленно проведенная рука получит ожог уже при однократном проведении над огнем.



Рис. 3. Стандартный протокол мЦФК
Fig. 3. Standard mTS-CPC protocol

В обоих случаях суммарное время движения над свечой может быть одинаковым, а эффект разным. Поэтому линейный расчет суммарной энергии при учете только времени воздействия не точен, и его нельзя использовать в качестве надежного ориентира для определения корреляции с послеоперационным снижением ВГД.

Собственные рекомендации по расчету энергетических параметров мЦФК. На базе Центра офтальмологии клинической больницы УДП РФ на приборе Supra 810 (Quantel Medical) с 2019 г. выполнено более 300 операций пациентам с различными стадиями глаукомы, из них 140 с использованием модифицированной технологии. Характеристика зонда-световода: диаметр — 600 мкм, площадь наконечника — 0,0028 см².

Для собственного расчета параметров лазерного воздействия использо-

вали рекомендованный производителем протокол лечения со стандартными параметрами (рис. 3).

- Мощность, Вт / Power, W = 2
- Рабочий цикл, % / Duty cycle, % = 31,3
- Общее время воздействия, с / Treatment duration, s = 160
- Время воздействия на полусферу, с / Treatment duration per hemisphere, s = 80
- Общая энергия, Дж / Total Energy, J = 100
- Количество проходов на полусферу / Number of sweeps = 8
- Время, затраченное на один проход, с / Treatment duration for 1 sweep, s = 10 на полусферу / per hemisphere
- Скорость движения световода, мм/с / Light guide velocity, mm/s = 2,2
- Итоговый поток энергии, Дж/см² / Dose fluence, J/cm² = 60,1

Для лучшей стандартизации процедуры, что считается крайне важным для достижения запланированной энергии воздействия, было предложено модифицировать технологию мЦФК [25].

Поскольку эффект контактного метода мЦФК зависит от поддержания оператором постоянной скорости движения зонда и, следовательно, дозы лазерного излучения, было предложено разделить две полусферы (верхнюю и нижнюю) глазной поверхности на 4 квадранта (рис. 4).

Практический смысл такой модификации заключался в более контролируемом движении зонда на коротком участке квадранта с сохранением выбранной скорости движения. В графическом протоколе мЦФК на дисплее прибора это отражается следующим образом (рис. 5).

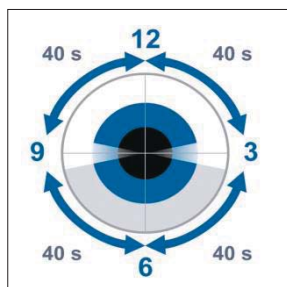


Рис. 4. Модифицированная техника выполнения мЦФК
Fig. 4. Modified technique for performing mCPC

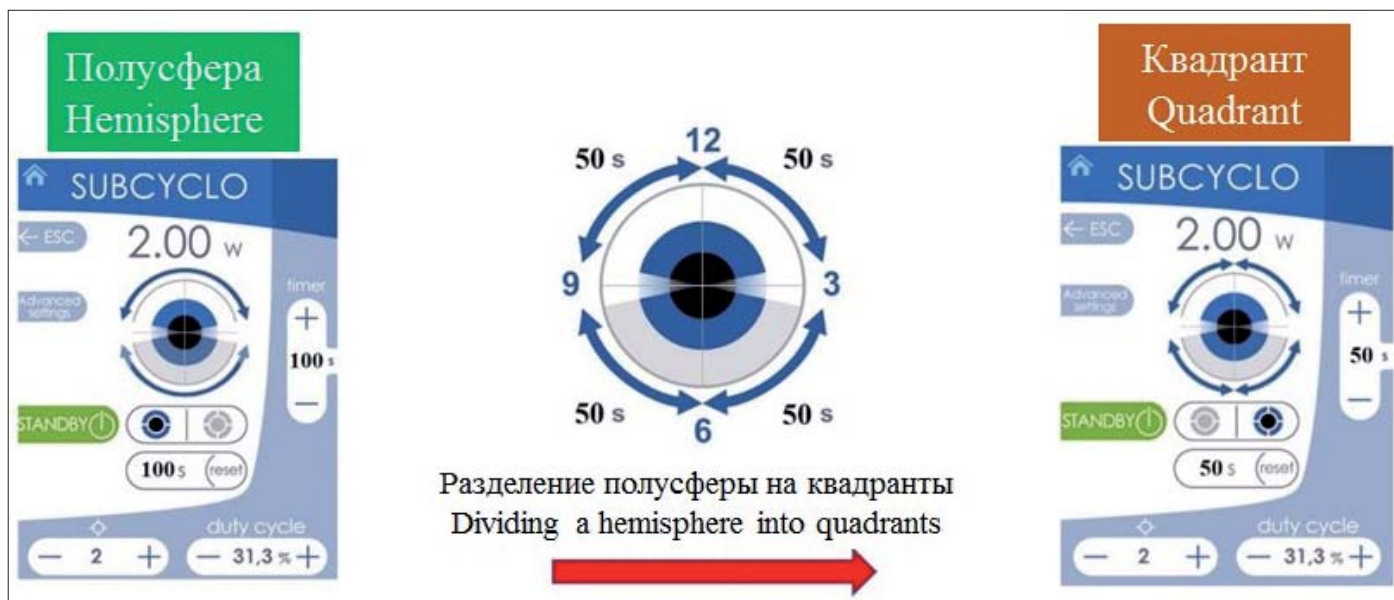


Рис. 5. Модификация протокола проведения мЦФК
Fig. 5. Modification of the protocol for performing mTS-CPC

Модифицированный протокол лечения характеризуется следующими параметрами.

- Мощность, Вт / Power, W = 2
- Рабочий цикл, % / Duty cycle, % = 31,3
- Общее время воздействия, с / Treatment duration, s = 200
- Время воздействия на один квадрант, с / Treatment duration per quadrant, s = 50
- Общая энергия, Дж / Total Energy, J = 125
- Количество проходов по квадранту / Number of sweeps = 5
- Время, затраченное на один проход по квадранту, с / Sweep time per quadrant, s = 10
- Скорость движения световода, мм/с / Light guide velocity, mm/s = 1,1
- Итоговый поток энергии, Дж/см² / Dose fluence, J/cm² = 121,8*

Примечание. * — получен патент РФ [25].

Note. * — RF patent received [25].

С учетом длины квадранта (11 мм) как половины полусферы (22 мм) и кратности проходов (5 проходов по 10 с на каждый для достижения запланированного времени 50 с на каждый квадрант (100 с на полусферу) и общего времени 200 с) расчетный поток энергии F составил 121,8 Дж/см². Помимо эргономических преимуществ (лучший контроль хирурга за своими манипуляциями), разделение полусферы на квадранты облегчает подсчет времени вследствие более коротких промежутков воздействия. Гипотензивный эффект становится более предсказуемым.

На последнем заседании консенсус-группы (12 марта 2022 г.), посвященном мЦФК, обсуждался важный вопрос об использовании параметров лазера [26]. В частности, особое внимание было обращено на показатель скорости движения зонда, который существенно влияет на величину потока энергии. Консенсусной группой было предложено использовать на практике, вне зависимости от типа и стадии глаукомы, следующие настройки лазера.

- Мощность, Вт / Power, W = 2,5
- Рабочий цикл, % / Duty cycle, % = 31,3
- Общее время воздействия, с / Treatment duration, s = 160
- Время воздействия на полусферу, с / Treatment duration per hemisphere, s = 80
- Общая энергия, Дж / Total Energy, J = 125,2

- Количество проходов по квадранту / Number of sweeps = 4
- Время, затраченное на один проход, с / Sweep time, s = 20
- Скорость движения световода, мм/с / Light guide velocity, mm/s = 1,1
- Итоговый поток энергии, Дж/см² / Total Energy, J/cm² = 130,6

Примечательно, что предложенный нами модифицированный протокол с потоком энергии 121,8 Дж/см² согласуется с протоколом лечения зарубежных коллег [26, 27]. Важно отметить, что широкое применение технологии мЦФК за последние годы значительно приблизило офтальмологов к пониманию сути метода и, возможно, в недалеком будущем окончательно определит ее роль и место в лечении глаукомы.

Клиническим результатом применения данного метода стало снижение ВГД (на 36,9 % в случае развитой, 36,2 % — далеко зашедшей и 19,7 % — терминальной стадии глаукомы) и благоприятный профиль безопасности (отсутствие воспалительных осложнений и снижения исходной остроты зрения) при лечении 140 пациентов с рефрактерной глаукомой. Гипотензивный эффект достигнут в 81,3 % случаев в течение 12 мес после мЦФК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленная модификация мЦФК с учетом интегрального параметра «поток энергии» позволяет унифицировать технологию лазерного воздействия. Полученные результаты применения модифицированной мЦФК демонстрируют хороший гипотензивный эффект при отсутствии осложнений. Наличие стандартизированных показателей энергии позволят в дальнейшем применять избирательную тактику лечения и изменения параметров энергии с учетом стадии глаукомы, кратности процедуры и других особенностей пациента.

Литература/References

1. Tan AM, Chockalingam M, Aquino MC, et al. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2010; 38 (3): 266–72. doi: 10.1111/j.1442-9071.2010.02238.x
2. Al Habash A, AlAhmadi AS. Outcome of MicroPulse(®) transscleral photocoagulation in different types of glaucoma. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2019; 13: 2353–60. doi: 10.2147/OPTH.S226554
3. Nguyen AT, Maslin J, Noecker RJ. Early results of micropulse transscleral

- cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2020; 30 (4): 700–5. doi: 10.1177/1120672119839303
4. Sarrafpour S, Saleh D, Ayoub S, et al. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation: a look at long-term effectiveness and outcomes. *Ophthalmol Glaucoma*. 2019; 2 (3): 167–71. doi: 10.1016/j.ogla.2019.02.002
 5. Keilani C, Benhatchi N, Bensmail D, et al. Comparative effectiveness and tolerance of subliminal subthreshold transscleral cyclophotocoagulation with a duty factor of 25 % versus 31.3 % for advanced glaucoma. *J Glaucoma*. 2020; 29 (2): 97–103. doi: 10.1097/IJG.0000000000001409
 6. Grippo TM, Sanchez FG, Stauffer J, Marcellino G. MicroPulse® Transscleral Laser Therapy — fluence may explain variability in clinical outcomes: A literature review and analysis. *Clinical ophthalmology* (Auckland, N.Z.). 2021; 15: 2411–9. doi: 10.2147/OPHTH.S313875
 7. Johnstone M, Murray J. Translaser Induces Aqueous Outflow Pathway Motion & Reorganization. AGS 2017; Coronado, CA2017. <https://www.irisindex.com/portals/0/pdf/Translaser-induces-aqueous-outflow-pathway-motion-and-reorganization-Dr.pdf>
 8. Sanchez FG, Lerner F, Sampaioles J, et al. Efficacy and safety of Micropulse® transscleral cyclophotocoagulation in glaucoma. *Arch Soc Espanola Oftalmol*. 2018; 93 (12): 573–9. doi: 10.1016/j.oftal.2018.08.003
 9. Aquino MCD, Barton K, Tan AM, et al. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2015; 43 (1): 40–6. doi: 10.1111/ceo.12360
 10. Lee JH, Shi Y, Amoozgar B, et al. Outcome of Micropulse laser transscleral cyclophotocoagulation on pediatric versus adult glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2017; 26 (10): 936–9. doi: 10.1097/IJG.0000000000000757
 11. Sanchez FG, Peirano-Bonomi JC, Grippo TM. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation: A hypothesis for the ideal parameters. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2018, Fall; 7 (3): 94–100. PMID: 30386797
 12. Souissi S, Baudouin C, Labbé A, et al. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation using a standard protocol in patients with refractory glaucoma naive of cyclodestruction. *Eur J Ophthalmol*. 2019; 31 (1): 112–9. doi: 10.1177/1120672119877586
 13. Barac R, Vuzitas M, Balta F. Choroidal thickness increase after micropulse transscleral cyclophotocoagulation. *Romanian J Ophthalmol*. 2018; 62 (2): 144–8. doi: 10.22336/rjo.2018.21
 14. Magacho L, Lima FE, Ávila MP. Double-session micropulse transscleral laser (CYCLO G6) for the treatment of glaucoma. *Lasers Med Sci*. 2020 Sep; 35 (7): 1469–75. doi: 10.1007/s10103-019-02922-1
 15. Preda MA, Karancsi OL, Munteanu M, Stanca HT. Clinical outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in refractory glaucoma-18 months follow-up. *Lasers Med Sci*. 2020 Sep; 35 (7): 1487–91. doi: 10.1007/s10103-019-02934-x
 16. Subramaniam K, Price MO, Feng MT, et al. Micropulse transscleral cyclophotocoagulation in keratoplasty eyes. *Cornea*. 2019; 38 (5): 542–5. doi: 10.1097/ICO.0000000000001897
 17. Yelenskiy A, Gillette TB, Arosemena A, et al. Patient outcomes following micropulse transscleral cyclophotocoagulation: intermediate-term results. *J Glaucoma*. 2018; 27 (10): 920–5. doi: 10.1097/IJG.0000000000001023
 18. Zaarour K, Abdelmassih Y, Arej N, et al. Outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in uncontrolled glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2019; 28 (3): 270–5. doi: 10.1097/IJG.0000000000001174
 19. Magacho L, Lima FE, Ávila MP. Double-session micropulse transscleral laser (CYCLO G6) as a primary surgical procedure for glaucoma. *J Glaucoma*. 2020; 29 (3): 205–10. doi: 10.1097/IJG.0000000000001426
 20. Emanuel ME, Grover DS, Fellman RL, et al. Micropulse cyclophotocoagulation: initial results in refractory glaucoma. *J Glaucoma*. 2017; 26 (8): 726–9. doi: 10.1097/IJG.0000000000000715
 21. 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
 22. de Crom R, Slangen C, Kujovic-Aleksov, et al. Micropulse trans-scleral cyclophotocoagulation in patients with glaucoma: 1- and 2-year treatment outcomes. *Journal of glaucoma*. 2020; 29 (9): 794–8. doi: 10.1097/IJG.0000000000001552
 23. Varikuti VNV, Shah P, Rai O, et al. Outcomes of micropulse transscleral cyclophotocoagulation in eyes with good central vision. *J Glaucoma*. 2019; 28 (10): 901–5. doi: 10.1097/IJG.0000000000001339
 24. Garcia GA, Nguyen CV, Yelenskiy A, et al. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: Short-term efficacy, safety, and impact of surgical history on outcomes. *Ophthalmol Glaucoma*. 2019 Nov-Dec; 2 (6): 402–12. doi: 10.1016/j.ogla.2019.08.009
 25. Иосин И.Э., Толчинская А.И., Максимов И.В., Ракова А.В. Способ проведения микроимпульсной трансклеральной циклофотокоагуляции при рефрактерной глаукоме. Патент на изобретение № 2780277 от 17.12.2021. [Ioshin I.E., Tolchinskaya A.I., Maksimov I.V., Rakova A.V. Method of micropulse transscleral cyclophotocoagulation for refractory glaucoma. Patent for invention No. 2780277 dated December 17, 2021 (In Russ.)].
 26. IRIDEX. Available from: <https://www.irisindex.com/Products/GlaucomaDevices/micropulse3.aspx>. Accessed may 30, 2022.
 27. Grippo TM, de Crom RMPC, Giovingo M, et al. Evidence-Based consensus guidelines series for micropulse transscleral laser therapy: Dosimetry and patient selection. *Clin Ophthalmol*. 2022 Jun 7; 16: 1837–46. doi: 10.2147/OPHTH.S365647

Вклад авторов в работу: И.Э. Иосин — концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и обработка данных, написание, редактирование, утверждение текста статьи; А.И. Толчинская — концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и статистическая обработка данных, написание статьи; И.В. Максимов — 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; I.V. Maksimov — data collection, analysis and processing.

Поступила: 03.04.2022. Переработана: 06.04.2022. Принята к печати: 07.04.2022

Originally received: 03.04.2022. Final revision: 06.04.2022. Accepted: 07.04.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Игорь Эдуардович Иосин — 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

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

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

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

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

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-24-29>



Программный калькулятор для индивидуального расчета длины круговой (цирклижной) ленты

В.Н. Казайкин, А.Ю. Клейменов, А.В. Лизунов ✉, Е.М. Мурашова, М.А. Липина, Г.В. Чашин

АО «ЕЦ МНТК «Микрохирургия глаза», ул. Академика Бардина, 4а, Екатеринбург, 620149, Россия

Активное внедрение автоматизированных процессов в медицинскую, в том числе и в офтальмологическую, практику позволяет упростить диагностику и лечение пациентов. Глаз, как часть общей биологической системы организма, может служить объектом математического моделирования для оптимизации лечебного процесса и получения наилучших результатов, например, при выборе хирургического пособия при отслойке сетчатки. **Цель работы** — разработать программу для автоматического расчета индивидуальной длины цирклижной ленты при лечении отслойки сетчатки для создания оптимальной высоты вала вдавления склеры. **Материал и методы.** Исследование включало определение корреляционной зависимости между длиной передне-задней оси (ПЗО) и экваториальным диаметром глазного яблока, измеренными методом ультразвукового А- и В-сканирования у здоровых пациентов (90 глаз), и разработку формул для расчета оптимальной длины цирклижной ленты. **Результаты.** На основе формул, подтвердивших свою эффективность при клиническом применении, для упрощения и ускорения расчета разработан программный калькулятор Circular Scleral Buckle Length, функционирующий на операционных системах Windows и Linux, позволяющий исходя из величины ПЗО пациента определить необходимую длину цирклижной ленты из пористого силикона диаметром 3 мм. Калькулятор находится в свободном доступе, скачивание и установка возможны с помощью QR-кода. **Заключение.** Программный калькулятор существенно облегчает определение оптимальной длины пломбировочного материала для каждого конкретного пациента, упрощает выполнение операции кругового склерального пломбирования, сокращает время операции, позволяет минимизировать риски развития осложнений, а также обеспечить благоприятные анатомические и функциональные результаты.

Ключевые слова: отслойка сетчатки; круговое пломбирование; длина цирклижной ленты

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Казайкин В.Н., Клейменов А.Ю., Лизунов А.В., Мурашова Е.М., Липина М.А., Чашин Г.В. Программный калькулятор для индивидуального расчета длины круговой (цирклижной) ленты. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 24-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-24-29>

A software for individual calculation of encircling buckle (circular band) length

Viktor N. Kazaikin, Andrey Yu. Kleymenov, Alexander V. Lizunov ✉, Ekaterina M. Murashova, Maria A. Lipina, Gennady V. Chashchin

Ekaterinburg Eye Microsurgery Center, 4a, Academician Bardin St., Ekaterinburg, 620149, Russia
dnmt.oncology@gmail.com

Large-scale introduction of automated processes into medical practice, including ophthalmology, can simplify the diagnosis and treatment of patients. Being part of the general biological system of the body, the eye is an exemplary object of mathematical modeling targeted at treatment optimization, — e. g. when choosing a surgical tool for retinal detachment surgery. **Purpose:** to develop a software for automatic calculation of the individual length of the circular band to be used in retinal detachment treatment in order to achieve the optimal height of scleral indentation. **Materials and methods.** The study had a dual task: 1) to determine the correlation between the axial length (AL) and the equatorial diameter of the eyeball, measured by ultrasonic A- and B-scanning in healthy patients (90 eyes), and 2) to develop formulas

for calculating the optimal length of the scleral buckle. **Results.** The formulas found to be effective in clinical practice were used to develop a software calculating the required length of the 3-mm wide circular band made of pourous silicon from the patient's axial length. The software, called Circular Scleral Buckle Length, operates under Windows or Linux, is freely downloadable using a QR-code. **Conclusion.** The software greatly facilitates the determination of the optimal length of the buckling material for each patient, simplifies the operation of circular scleral buckling, reduces the time of the operation, minimizes the risk of complications, and ensures favorable anatomical and functional results.

Keywords: retinal detachment; surgery; circular buckling; circular band length

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: Kazaikin V.N., Kleymenov A.Yu., Lizunov A.V., Murashova E.M., Lipina M.A., Chashchin G.V. A software for individual calculation of encircling buckle (circular band) length. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4):24-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-24-29>

Активное внедрение автоматизированных процессов в медицинскую, в том числе и в офтальмологическую, практику позволяет упростить процесс диагностики и лечения пациентов. Глаз, как часть общей биологической системы организма, может служить объектом математического моделирования для оптимизации лечебного процесса и получения наилучших результатов, например, при выборе хирургического пособия при отслойке сетчатки (ОС).

Первичная регматогенная ОС — это грозная патология, которая до 1929 г. практически во всех случаях приводила к слепоте [1]. Начиная с 1930 г. в практику стали активно вводить новые методики лечения, и на сегодняшний день золотым стандартом, в зависимости от выраженности и степени ОС, являются экстрасклеральное пломбирование (ЭП) или 3-портовая витрэктомия (ВЭ) [2]. ВЭ постепенно вытесняет пломбирование как более контролируемый и предсказуемый вариант лечения [3, 4]. На сегодняшний день нет достоверно доказанной разницы в эффективности лечения этими методами первичной свежей ОС, если она не вызвана гигантским или центрально расположенным ретинальным разрывом. Выбор хирургического метода зависит от предпочтения врача, его опыта, а также технических возможностей конкретной клиники. Неоспоримым преимуществом ЭП является неприхотливость к технической составляющей, малобюджетность и то обстоятельство, что это экстраокулярное вмешательство, для него нехарактерны такие осложнения, как катаракта, синдром необъяснимого снижения зрительных функций, гораздо реже наблюдается репролиферативный процесс, связанный с ОС [5]. С другой стороны, явными недостатками пломбирования являются ишемические проявления переднего и заднего отдела глаза, болевой синдром разной степени выраженности, диплопия, изменение рефракции, а также несовершенство подходов к лечению, субъективизм, отсутствие общепринятых стандартов, например при подборе длины пломбы для кругового вдавления склеры. Как известно, технология наложения пломбы подразумевает изменение геометрии глазного яблока, снижение объема витреальной полости; образующийся вал вдавления обеспечивает ослабление витреоретинальных тракций, блокирование разрывов, что способствует анатомическому прилеганию сетчатки [6].

Н. Lincoff и соавт. [7] в 1976 г. показали, что укорочение циркулярной ленты относительно экваториального диаметра более чем на 10% приводит к развитию выраженного ишемического синдрома, повышению внутриглазного давления и т. д. По мнению авторов, ее укорочение не должно превышать 10%, что обеспечивает адекватный вал вдавления (высотой порядка 1 мм) и минимальную вероятность послеоперационных осложнений при хорошем анатомическом результате, при этом расчет степени укорочения проходит

интраоперационно, что порой может приводить к неточности в достижении желаемого результата.

В 1996 г. М.М. Шишкин предложил методику стандартизации принципов склерального пломбирования при ОС, основанную на определении объема субретинальной жидкости и статистически установленной величине уменьшения объема витреальной полости в зависимости от степени укорочения пломбировочного материала. При этом объем субретинальной жидкости определялся по высоте ОС с помощью А-сканирования [8]. Метод далеко не всегда позволял достоверно определить количество субретинальной жидкости и был трудоемок, поэтому не нашел широкого применения.

D. Skondra и соавт. [9] описали методику математического расчета длины циркулярной ленты на основе математической линейной формулы $L = 2\pi r$, при этом требуемый вал вдавления определяется в 1 мм, из чего следует, что разница между экваториальным диаметром и длиной ленты во всех случаях составляет 2π ($\approx 6,28$ мм).

Нами [10] в период 2019–2020 гг. была проведена оценка корреляционной зависимости значений экваториального диаметра глазного яблока (ЭДГ) от длины его передне-задней оси (ПЗО) и разработана формула, позволяющая рассчитать необходимую длину циркулярной ленты с учетом рекомендаций Н. Lincoff и соавт. [7] о допустимом пределе вала вдавления.

Отсутствие стандартизированного подхода, основанного на учете индивидуальных параметров глаза при лечении регматогенной ОС методом ЭП, и связанные с этим трудности хирургии и осложнения, возникающие в послеоперационном периоде, подтверждают необходимость разработки простого программного калькулятора для расчета индивидуальной длины циркулярной ленты.

ЦЕЛЬ работы — разработать программу автоматического расчета индивидуальной длины циркулярной ленты при лечении ОС для создания оптимальной высоты вала вдавления склеры.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе Екатеринбургского центра МНТК «Микрохирургия глаза» и включало в себя 2 этапа. Основная задача первого этапа заключалась в определении корреляционной связи между ПЗО и ЭДГ с последующей разработкой формул для расчета оптимальной длины циркулярной ленты, которые описаны в предыдущей работе [10]. Первый этап был выполнен на группе здоровых пациентов (90 глаз), которым определяли длину ПЗО глаза и ЭДГ методом ультразвукового А- и В-сканирования, после чего была проведена оценка зависимости ЭДГ от ПЗО, и с учетом полученных коэффициентов корреляции были выведены формулы расчета длины циркулярной ленты при



Рис. 1. QR-код для скачивания установочного файла программы Circular Scleral Buckle Length

Fig. 1. QR-code for downloading the installation file of the program Circular Scleral Buckle Length

Таблица. Технические требования ПО «Circular Scleral Buckle Length»
Table. Technical requirements of the software “Circular Scleral Buckle Length”

Операционная система Operating system	Windows 64-разрядная система Windows 64-bit system
Платформа Platform	ПК класса IBM PC AT с Pentium 4, 1,5 ГГц и выше IBM PC AT class PC with Pentium 4, 1.5 GHz or higher
Оперативное запоминающее устройство Random Access Memory	Не менее 1024 Мб At least 1024 Mb
Объем свободного места на жестком диске Free hard disk space	Не менее 2 Мб At least 2 Mb
Принтер Printer	Да Yes

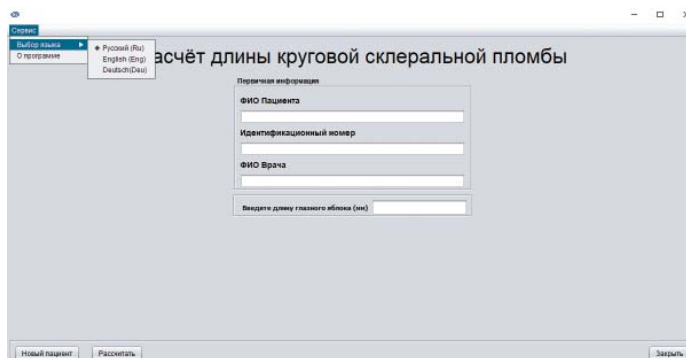


Рис. 2. Внешний вид диалогового окна программы для расчета длины круговой склеральной пломбы

Fig. 2. Appearance of the program dialog box for calculating the length of a circular scleral buckling

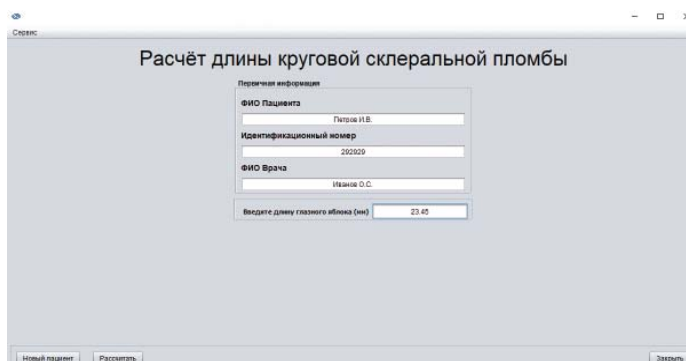


Рис. 3. Вид первого диалогового окна с указанием первичных данных пациента: Ф. И. О. и его идентификационного номера, Ф. И. О. врача, величины ПЗО глаза. В данном примере она равна 23,45 мм и совпадает с ЭДГ, R = 0,89

Fig. 3. View of the first dialog box indicating the primary data of the patient: full name and identification number, full name of the doctor, the value of the eye PVD (in this example, it is 23.45 mm and coincides with the length of the equatorial diameter, R = 0.89)

разных величинах ПЗО с учетом ее укорочения на 10% от исходной величины ЭДГ.

Данные контрольного измерения длины окружности глаза в проекции наложения ленты во время операции совпали с данными измерения ЭДГ методами А- и В-сканирования перед операцией и данными расчетов. Формулы подтвердили свою эффективность при последующем клиническом применении, и было принято решение использовать их для упрощения и ускорения расчета длины циркулярной ленты при хирургии ОС [11].

Оперативное лечение методом кругового ЭП проводилось по стандартной методике с протягиванием и фиксацией пломбы в каждом квадранте П-образными швами, концы сшивались «стык в стык». Пломба из пористого силикона Ø 3 использовалась в расчетах как наиболее часто используемый, в том числе в АО «ЕЦ МНТК «Микрохирургия глаза», и универсальный материал для кругового ЭП. Необходимо подчеркнуть, что разработанная нами формула применима только к круговой ленте из пористого силикона диаметром 3 мм.

Расчет длины циркулярной ленты проводился по следующим формулам:

$$L = 0,9\pi \times (8,05 + 0,66 \times \text{ПЗО}) \text{ при } \text{ПЗО} \leq 27,0 \text{ мм},$$

$$L = 0,9\pi \times \text{ЭДГ} \text{ при } \text{ПЗО} \geq 27 \text{ мм},$$

где L — рассчитываемая длина ленты, $\pi = 3,14$.

Расчет проводился с помощью пакета Excel. Программа расчета длины циркулярной ленты на Java версии 1.7.0 для ОС Windows была названа Circular Scleral Buckle Length. Системные требования к программному обеспечению (ПО) представлены в таблице. Программа функционирует на операционных системах Windows и Linux, MacOS не поддерживает. Интерфейс программы может быть представлен как на русском, так и английском и немецком языках. Калькулятор в свободном доступе, в облачном хранилище, скачивание и установка доступны с помощью QR-кода (рис. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Программа представляет собой диалоговое окно с заголовком «Расчет длины круговой склеральной пломбы». В разделе «Сервис» в левом верхнем углу располагается информация о программе и дается возможность выбора языка (русский, английский, немецкий). Рабочий интерфейс программы включает в себя два подокна: «Информация о пациенте» и «Ввод длины ПЗО глазного яблока». В подокне «Информация о пациенте» требуется указать фамилию, имя и отчество (Ф. И. О.) пациента, его идентификационный номер (номер карты) и фамилию лечащего врача. В подокне «Введение длины глазного яблока» указывается величина ПЗО глаза пациента (рис. 2).

После заполнения всех полей первого диалогового окна осуществляется переход во второе диалоговое окно путем нажатия на иконку «Рассчитать» в нижнем левом углу (рис. 3).

Далее появляется второе диалоговое окно. В нем автоматически указывается дата проведения расчета, данные пациента (Ф. И. О. и его идентификационный номер), фамилия лечащего врача и длина круговой склеральной пломбы, необходимой для проведения операции (рис. 4).

На завершающем этапе выполняется распечатка полученных данных путем нажатия на иконку «Печать» в левом нижнем углу диалогового окна (рис. 5).

В случае если у пациента длина глаза окажется больше 27 мм, в первом диалоговом окне автоматически появляется третье подокно с предложением ввести длину ЭДГ (рис. 6).

Рис. 4. Данные пациента: Ф. И. О. и его идентификационный номер, Ф. И. О. врача, величина ПЗО глаза. В данном примере ПЗО = 23,45 мм, рассчитанная длина пломбы для выполнения операции составляет 66,52 мм

Fig. 4. Patient's data (full name and identification number), full name of the doctor, the value of the eye's eye (in this example, it is 23.45 mm) and the calculated length of the filling for the operation (66.52 mm)

Рис. 5. Данные пациента с указанием длины ЭДГ. Рассчитанная длина пломбы для выполнения операции составляет 74,14 мм

Fig. 5. Patient data showing the length of the equatorial diameter. The calculated length of the filling for the operation is 74.14 mm

После введения длины ЭДГ необходимо нажать иконку «Рассчитать» в нижнем левом углу. На завершающем этапе также выполняется распечатка полученных данных с помощью нажатия на иконку «Печать» в левом нижнем углу диалогового окна.

Для удобства данные расчета рекомендуется сразу вносить в план операции в электронной истории болезни и распечатывать один протокол — для прикрепления к медицинской карте (дубль).

Клинический случай № 1. Пациентка Г., 30 лет, обратилась в клинику с жалобами на ограничение полей зрения в виде непрозрачной «шторки» в верхненосовом секторе правого глаза, появившееся около 5 дней назад. При осмотре Vis OD = 0,03 sph — 11,0 = 0,65 cyl — 1,0 ax 10° = 0,95, Pi = 10 мм рт. ст. Vis OS = 0,02 sph — 14,0 = 0,65 cyl — 1,0 ax 150° = 0,95, Pi = 11 мм рт. ст.

По данным ультразвукового В-сканирования (рис. 7, А) и непрямой офтальмоскопии выявлена секторальная плоская ОС правого глаза со множественными очагами выраженной решетчатой дегенерации и разрывами вне зоны отслойки в экваториальной зоне. По данным оптической биометрии длина ПЗО правого глаза составила 28,2 мм. Так как ПЗО превышала 27 мм, для расчета длины циркулярной ленты потребовалось значение ЭДГ, которое по данным поперечного А-сканирования составило 26,74 мм.

Рис. 6. Расширение диалогового окна при длине глаза свыше 27 мм с дополнительным указанием ЭДГ. В данном примере величина ПЗО = 28,34 мм, величина ЭДГ = 26,22 мм

Fig. 6. Expanding the dialog box for an eye axial length over 27 mm with an additional indication of the equatorial diameter of the eyeball. In this example, the size of the anterior-posterior axis of the eye is 28.34 mm, the value of the EDH is 26.22 mm

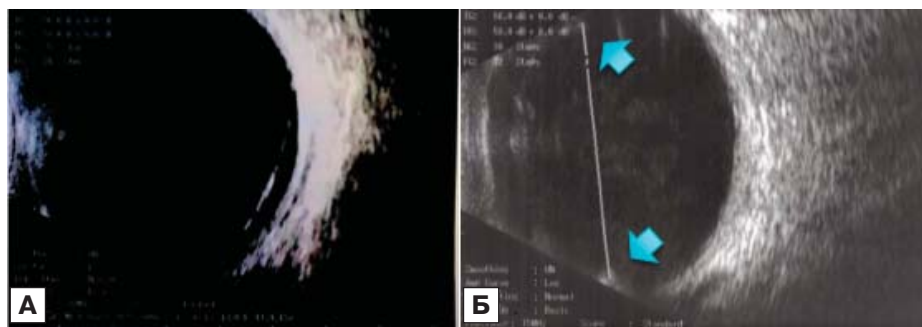


Рис. 7. В-сканирование: А — перед операцией: секторальная ОС в верхненосовом секторе правого глаза; Б — на 1-е сутки после операции: полное прилегание сетчатки во всех секторах. Высота вала вдавления — 1,5 мм (стрелками указан вал вдавления)

Fig. 7. B-scan: А — before surgery: sectoral retinal detachment in the upper nasal sector of the right eye; Б — on the 1st day after the surgery: full fit of the retina in all sectors. The height of the impression shaft is 1.5 mm (the arrows indicate the impression shaft)

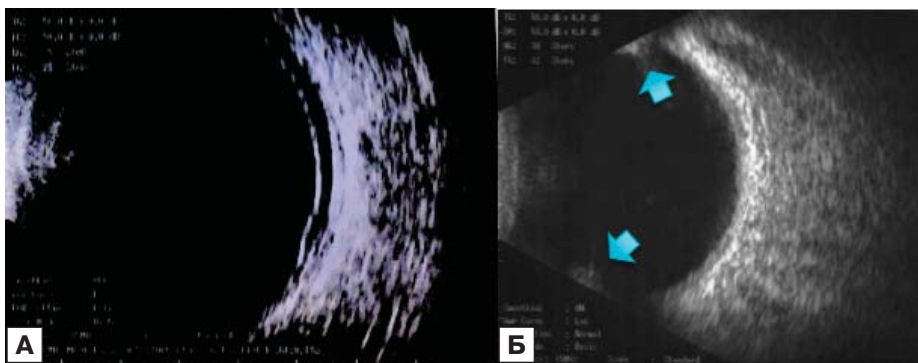


Рис. 8. В-сканирование: А — перед операцией: секторальная ОС в нижнем секторе левого глаза; Б — 1-е сутки после операции: полное прилегание сетчатки во всех секторах. Высота вала вдавления — 1,46 мм (стрелками указан вал вдавления)

Fig. 8. B-scan: А — before surgery: sectoral retinal detachment in the lower sector of the left eye; Б — the first day after the operation: full fit of the retina in all sectors. The sclera indentation height is 1.46 mm (the arrows indicate the impression shaft)

С помощью калькулятора была рассчитана длина циркулярной ленты — 75,61 мм, которая использовалась при проведении операции кругового вдавления склеры пломбой из пористого силикона диаметром 3 мм. В 1-е сутки после операции при В-сканировании визуализировалось полное прилегание сетчатки (рис. 7, Б). ПЗО через месяц составила 28,3 мм (до операции — 28,2 мм). Острота зрения через месяц после операции Vis OD = 0,03 sph — —11,0 = 0,8 cyl — 0,5 ax 180° = 1,0, Pi = 13 мм рт. ст. Vis OS = 0,02 sph — —14,0 = 0,65 cyl — 1,0 ax 150° = 0,95, Pi = 11 мм рт. ст.

Клинический случай № 2. Пациент А., 25 лет, обратился в клинику с жалобами на плавающие помутнения перед левым глазом, появившиеся в течение 2 нед. При осмотре Vis OD = 1,0, Pi = 17 мм рт. ст., ПЗО = 24,0 мм. Vis OS = 0,9, Pi = 15 мм рт. ст., ПЗО = 23,5 мм.

При ультразвуковом исследовании и непрямой офтальмоскопии выявлена плоская ОС в нижнем секторе с множественными ретинальными разрывами в экваториальной зоне левого глаза (рис. 8, А). Исходя из полученных данных рассчитана длина циркулярной ленты: L = 66,6 мм, и выполнено круговое вдавление склеры пломбой из пористого силикона диаметром 3 мм.

В 1-е сутки после операции на В-скане визуализировалось полное прилегание сетчатки (рис. 8, Б). ПЗО через месяц составила 23,6 мм (до операции — 23,5 мм). Острота зрения через месяц после операции составила: Vis OD = 1,0, Pi = 16 мм рт. ст., ПЗО = 24,0 мм. Vis OS = 1, Pi = 16 мм рт. ст., ПЗО = 23,6 мм.

Выраженных биометрических, а также рефракционных изменений в представленных случаях не отмечено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный программный калькулятор существенно облегчает определение оптимальной длины пломбировочного материала для каждого конкретного пациента, упрощает выполнение операции кругового склерального пломбирования, сокращает время проведения операции, позволяет минимизировать риски развития осложнений, а также обеспечить благоприятные анатомические и функциональные результаты. С учетом отсутствия четкой корреляции между ПЗО и ЭДГ в группе с длиной глаза более 27,0 мм, а также вариативности толщины склеральной оболочки у пациен-

тов с высокой миопией по данным литературы дальнейшие исследования будут направлены на определение влияния толщины склеры на ход и послеоперационные результаты кругового экстрасклерального пломбирования.

Литература/References

- Natarajan S, Verma S, Jain A. History of vitreoretinal surgery. In: Jain A, Natarajan S, Saxena S, eds. Cutting-edge vitreoretinal surgery. Springer, Singapore; 2021. doi: 10.1007/978-981-33-4168-5_1
- Wilkinson CP, Rice TA. Michel's Retinal Detachment. 2nd ed. St. Louis, MO: Mosby; 1997.
- Brazitikos PD, Androudi S, Christen WG, Stangos NT. Primary pars plana vitrectomy versus scleral buckle surgery for the treatment of pseudophakic retinal detachment: a randomized clinical trial. *Retina*. 2005 Dec; 25 (8): 957–64. doi: 10.1097/00006982-200512000-00001
- Schwartz SG, Flynn HW. Primary retinal detachment: scleral buckle or pars plana vitrectomy? *Current Opinion in Ophthalmology*. June 2006; 17 (3): doi: 10.1097/01.icu.0000193097.28798.fc
- Znaor L, Medic A, Binder S, et al. Pars plana vitrectomy versus scleral buckling for repairing simple rhegmatogenous retinal detachments. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 8; 3 (3): CD009562. doi: 10.1002/14651858.CD009562.pub2
- Schepens CL, Okahura ID, Brockhurst RJ. The scleral buckling procedures. II. Technical difficulties of primary operations. *AMA Arch Ophthalmol*. 1958 Jul; 60 (1): 84–92. doi: 10.1001/archophth.1958.00940080098013
- Lincoff H, Kreissig I, Parver L. Limits of constriction in the treatment of retinal detachment. *Arch Ophthalmol*. 1976 Sep; 94 (9): 1473–7. doi: 10.1001/archophth.1976.03910040307002
- Шишкин М.М. Современная хирургия отслоек сетчатки. Методическое пособие. Москва, 1996. Shishkin M.M. Modern surgery of retinal detachments. Guidelines. Moscow, 1996 (In Russ.).
- Skondra D, Westerfeld C, Vavvas DG, et al. Modified controlled encircling scleral buckle for retinal detachment. *J Vitreoretin Dis*. 2017 Sep-Oct; 1 (5): 314–6. doi: 10.1177/2474126417725218
- Казайкин В.Н., Клейменов А.Ю., Мурашова Е.М., Чашин В.Г. Метод расчета длины циркулярной ленты при лечении отслойки сетчатки для создания оптимального вала вдавления склеры. *Офтальмология*. 2021; 18 (4): 815–21. [Kazaykin V.N., Kleymenov A.Yu., Murashova E.M., Chashchin G.V. A method of circular scleral buckle length calculation in retinal detachment surgery. *Ophthalmology in Russia*. 2021; 18 (4): 815–821 (In Russ.)]. doi: 10.18008/1816-5095-2021-4-815-821
- Казайкин В.Н., Клейменов А.Ю., Мурашова Е.М., Чашин В.Г. Способ определения длины циркулярной ленты, используемой при лечении отслойки сетчатки. Патент РФ № 2728263 от 28.07.2020. Бюлл. № 22. [Kazaykin V.N., Kleymenov A.Yu., Murashova E.M., Chashchin G.V. Method for determining the length of a encircling band used in the treatment of retinal detachment Patent RU 2728263, 28.07.2020 (In Russ.)]. <https://eyepress.ru/article.aspx?42769>

Вклад авторов в работу: В.Н. Казайкин — редактирование статьи; А.Ю. Клейменов — написание и редактирование статьи; А.В. Лизунов, М.А. Липина — написание статьи, техническое редактирование, оформление библиографии; Е.М. Мурашова — написание статьи, техническое редактирование; Г.В. Чашин — математическое моделирование, техническое редактирование.

Authors' contribution: V.N. Kazaikin — editing of the article; A.Yu. Kleymenov — writing and editing of the article; A.V. Lizunov, M.A. Lipina — writing and technical editing of the article, references preparation; E.M. Murashova — writing and technical editing of the article; G.V. Chashchin — mathematical modelling, technical 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

АО «ЕЦ МНТК «Микрохирургия глаза», ул. Академика Бардина 4а, Екатеринбург, 620149, Россия

Виктор Николаевич Казайкин — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник, хирург витреоретинального отделения, ORCID 0000-0001-9569-5906

Андрей Юрьевич Клейменов — врач-офтальмолог, хирург витреоретинального отделения, ORCID 0000-0002-1848-1207

Александр Владиленович Лизунов — врач-офтальмолог, ORCID 0000-0001-7019-3002

Екатерина Михайловна Мурашова — врач-офтальмолог

Мария Анатольевна Липина — врач-офтальмолог, ORCID 0000-0003-0580-6188

Геннадий Викторович Чашин — канд. биол. наук, инженер отдела координации и развития медицинской деятельности

Для контактов: Александр Владиленович Лизунов,
dnmt.oncology@gmail.com

Ekaterinburg Eye Microsurgery Center, 4a, Academician Bardin St., Ekaterinburg, 620149, Russia

Viktor N. Kazaykin — Dr. of Med. Sci., ophthalmosurgeon, vitreoretinal surgery department, ORCID 0000-0001-9569-5906

Andrey Yu. Kleymenov — ophthalmosurgeon, vitreoretinal surgery department, ORCID 0000-0002-1848-1207

Aleksandr V. Lizunov — ophthalmologist, ORCID 0000-0001-7019-3002

Ekaterina M. Murashova — ophthalmologist

Maria A. Lipina — ophthalmologist, ORCID 0000-0003-0580-6188

Gennady V. Chashchin — Cand. of Biol. Sci., engineer of coordination department

For contacts: Alexander V. Lizunov,
dnmt.oncology@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-30-34>



Результаты лечения макулярной отслойки сетчатки, развившейся у детей с ямкой диска зрительного нерва

Л.А. Катаргина, Е.В. Денисова, Н.А. Осипова✉, Я.А. Киселева

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

Цель работы — анализ анатомо-функциональных результатов дифференцированного лечения макулярной отслойки сетчатки, развившейся у детей с ямкой диска зрительного нерва (ДЗН). **Материал и методы.** Объект исследования — 23 ребенка в возрасте 5–17 лет с ямкой ДЗН, осложненной отслойкой сетчатки в макулярной области. Десяти детям была проведена лазеркоагуляция сетчатки (ЛКС) вдоль границ ямки (1–3 сеанса), 13 детям — микроинвазивная витрэктомия с эндотампонадой газозоонодальной смесью (С2F6) в комбинации с ЛКС. Всем детям, помимо стандартного офтальмологического обследования, проводилась оптическая когерентная томография макулярной зоны сетчатки до и на разных сроках после проведенного лечения. **Результаты.** В группе детей, которым проводилась ЛКС, стартовое значение максимальной элевации сетчатки составило в среднем 525 ± 140 мкм (от 346 до 882 мкм). После лечения у всех детей элевация сетчатки уменьшилась на 32–602 мкм, у 3 детей отмечалась полная резорбция субретинальной жидкости на сроках наблюдения 5–13 мес. Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) оставалась стабильной у 5 детей, у 4 детей повысилась на 0,04–0,60, у одного ребенка — снизилась на 0,1. В группе детей, которым было проведено хирургическое лечение, высота элевации сетчатки до вмешательства составила в среднем 919 ± 143 мкм (от 614 до 1420 мкм) ($p < 0,05$). После вмешательства данный показатель уменьшился у всех детей на 91–811 мкм, полная резорбция субретинальной жидкости отмечалась у 4 детей на сроках наблюдения 4–6 мес. МКОЗ оставалась стабильной у 5 детей, повысилась у 7 детей на 0,1–0,7, у одного ребенка снизилась на 0,4 за счет прогрессирования катаракты. **Заключение.** Продемонстрирована высокая эффективность дифференцированного подхода к лечению макулярной отслойки, развившейся у детей с ямкой ДЗН, в зависимости от высоты элевации сетчатки в макулярной зоне до начала лечения.

Ключевые слова: ямка диска зрительного нерва; макулярная отслойка сетчатки; барьерная лазеркоагуляция сетчатки; микроинвазивная витрэктомия; дети

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Осипова Н.А., Киселева Я.А. Результаты лечения макулярной отслойки сетчатки, развившейся у детей с ямкой диска зрительного нерва. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 30–4. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-30-34>

Results of treatment of optic disc pit maculopathy in children

Ludmila A. Katargina, Ekaterina V. Denisova, Natalia A. Osipova✉, Yana A. Kiseleva

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

Purpose: to analyze the anatomical and functional results of the differentiated treatment of optic disc pit maculopathy in children. **Material and methods.** We examined 23 children aged 5–17 years with an optic disc pit maculopathy. 10 children underwent retinal laser coagulation (LC) along the borders of the optic disc pit (1–3 sessions), 13 children underwent pars plana vitrectomy with gas tamponade

(C2F6) in combination with retinal LC. In addition to the standard ophthalmological examination, all children underwent optical coherence tomography of the macular area of the retina before treatment and at different times after it. **Results.** In the group of children who underwent LC, the initial value of the maximum retina elevation averaged $525 \pm 140 \mu\text{m}$ (from 346 to $882 \mu\text{m}$). After laser treatment, all children showed a decrease in retinal elevation by 32 to $602 \mu\text{m}$. 3 children had complete resorption of subretinal fluid during follow-up periods from 5 to 13 months. Best corrected visual acuity (BCVA) remained stable in 5 children, increased by 0.04–0.6 in 4 children, and decreased by 0.1 in one child. In the group of surgically treated children, the elevation of the retina before the intervention averaged $919 \pm 143 \mu\text{m}$ (from 614 to $1420 \mu\text{m}$) ($p < 0.05$). After the intervention, this parameter decreased in all children by 91 to $811 \mu\text{m}$, complete resorption of subretinal fluid was observed in 4 children during follow-up periods from 4 to 6 months. BCVA remained stable in 5 children, increased in 7 children by 0.1–0.7, and decreased by 0.4 in one child due to the progression of the cataract. **Conclusion.** The differentiated approach to the treatment of optic disc pit maculopathy in children proved to be highly efficient, depending on the height of retinal elevation in the macular zone before the start of treatment.

Keywords: optic disc pit; macular retinal detachment; laser photocoagulation; pars plana vitrectomy; 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., Denisova E.V., Osipova N.A., Kiseleva Y.A. Results of treatment of optic disc pit maculopathy in children. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 30–4 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-30-34>

Ямка диска зрительного нерва (ДЗН) — редкая врожденная аномалия (частота выявления — 1 на 10 000 населения), клинически представляющая собой овальную выемку ДЗН серо-белой окраски, чаще всего расположенную в височном или нижневисочном сегменте диска, реже — в центре или вдоль носовой границы [1, 2]. В 85 % случаев патология носит односторонний характер. Неосложненная ямка ДЗН обычно протекает бессимптомно и часто является случайной находкой при рутинном офтальмологическом обследовании. Развитие серозной макулярной отслойки, которая является признаком осложненного течения, сопровождается снижением остроты зрения [2]. Данное осложнение, по данным разных исследователей, возникает у 25–75 % пациентов, чаще всего во 2–4-й декаде жизни [1, 3, 4]. Персистенция макулярной отслойки приводит к развитию кистозных изменений сетчатки, ламеллярных или полнослойных макулярных разрывов, атрофии пигментного эпителия [5, 6].

В настоящее время отсутствует единый подход к лечению макулярной отслойки сетчатки, развивающейся у пациентов с ямкой ДЗН. Целью всех имеющихся на данный момент методов является блокада тока жидкости из ямки ДЗН в интра- и субретинальное пространство макулярной зоны, при ряде вмешательств — попытка создания условий для ее непрерывного дренирования. Проводится барьерная лазеркоагуляция сетчатки (ЛКС), витрэктомия с пилингом внутренней пограничной мембраны (ВПМ) или без него, удаление глиальной ткани и тампонада ямки различными биологическими субстратами (аутологичным фибрином, амнионом, склерой и др.), изолированная газовая тампонада витреальной полости, также используются различные комбинации представленных методов. Альтернативными методами являются эписклеральное пломбирование макулярной зоны, внутренняя фенестрация сетчатки [7]. Консервативное лечение, включающее дегидратационную терапию и местное применение кортикостероидов, как правило, не эффективно [8]. Следует отметить единичные случаи самопроизвольной резорбции субретинальной жидкости при ямке ДЗН [9, 10].

Остается открытым вопрос корреляции анатомического и функционального результата различных методов лечения, а также анализ факторов, влияющих на успех проведенного вмешательства.

ЦЕЛЬ работы — анализ анатомо-функциональных результатов дифференцированного лечения макулярной отслойки сетчатки, развившейся у детей с ямкой ДЗН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объект исследования — 23 ребенка (11 мальчиков и 12 девочек) в возрасте от 5 до 17 лет с ямкой ДЗН, осложненной отслойкой сетчатки в макулярной области, находившихся на лечении в отделе патологии глаз у детей ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» в период с 2009 по 2022 г.

У 20 (87 %) детей ямка была односторонней, из них у 8 детей — правосторонней, у 12 — левосторонней. У 3 детей патологический процесс был двусторонним, при этом у одного ребенка осложнение носило двусторонний характер.

Согласно данным анамнеза, возраст развития макулярной отслойки составил от 4,5 до 14 лет, причем у 10 (43,5 %) детей осложнение диагностировано в возрасте младше 10 лет. Ориентировочная давность существования макулярной отслойки сетчатки до обращения в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца и начала лечения составила от 1 мес до 7 лет (в среднем 18 мес), при этом у 14 (60,9 %) детей данный срок был в пределах года. Следует отметить, что части детей по месту жительства был поставлен некорректный диагноз (хориоретинит, идиопатический макулярный отек), в связи с чем проводилась противовоспалительная и противотечная терапия без анатомо-функционального эффекта.

Всем детям, помимо стандартного офтальмологического обследования (визометрия, авторефрактометрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия), проводилось ультразвуковое исследование и оптическая когерентная томография (ОКТ) макулярной зоны сетчатки.

У 22 детей отслойка нейроэпителия сочеталась с интратретинальными арелфлексивными полостями, локализуемыми в слое ганглиозных клеток, внутреннем и внешнем ядерных слоях. Изолированная отслойка нейроэпителия (без интратретинального отека) наблюдалась у одного ребенка. У всех детей отмечалась дезорганизация пигментного эпителия сетчатки и слоя фоторецепторов, нерегулярность эллипсоидной зоны. Максимальная высота элевации сетчатки составляла от 422 до $1420 \mu\text{m}$, причем данный параметр не зависел от давности развития осложнения.

Согласно данным анамнеза, у всех детей до развития макулярного осложнения максимальная скорректированная острота зрения (МКОЗ) была 1,0. На момент обращения данный показатель составлял от 0,01 до 0,8.

Десяти детям была проведена барьерная ЛКС (1–3 сеанса). ЛКС проводилась в зоне ретиношизиса и отслойки сетчатки по височному краю ДЗН от и до интактной зоны сетчатки. Коагуляты диаметром 200 мкм II степени

наносились без промежутков в 2–3 ряда. Показанием к повторной ЛКС являлась выявляемая по данным ОКТ остаточная зона фильтрации жидкости из ямки ДЗН в суб- и интратретиальное пространство. Эффективной считали ЛКС, в результате которой формировался непрерывный «состоятельный» (клинически и по данным ОКТ) хориоретинальный рубец по краю ямки ДЗН.

Тринадцать детям была проведена микроинвазивная витрэктомия с удалением задней гиаловидной мембраны, пилингом ВПМ в центральной зоне и эндотампонадой газозооной смесью (C2F6) с комбинацией с ЛКС, из них 7 детям ранее проводилась ЛКС (эти дети не входят в число анализируемых в первой группе). Показанием к витрэктомии в этом случае явилось отсутствие положительной динамики резорбции суб- и интратретиальной жидкости на протяжении 3 мес после ЛКС, а также повторное нарастание интра- и субретинального отека после наблюдавшейся положительной динамики.

Все параметры офтальмологического статуса оценивались до и на разных сроках после проведенного лечения. Период наблюдения детей составил от 2 мес до 8 лет.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica. Достоверность различий между группами оценивали с использованием U-критерия Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе детей, которым проводилась только барьерная ЛКС, стартовое значение максимальной элевации сетчатки составило в среднем 525 ± 140 мкм (от 346 до 882 мкм) (таблица).

У всех детей в результате лечения отмечалась резорбция интратретиальной жидкости и уменьшение элевации сетчатки на 32–602 мкм, в том числе у 3 детей наблюдалась

полная резорбция субретинальной жидкости в сроки от 5 до 13 мес после первой ЛКС (рис. 1, А, Б).

МКОЗ у 5 детей оставалась стабильной, у 4 детей отмечалось ее повышение на 0,04–0,60, у одного ребенка — снижение на 0,1. Детям данной группы, у которых не было достигнуто полное прилегание сетчатки, хирургическое вмешательство не проводилось в связи с наблюдающейся в динамике тенденцией к резорбции интра- и субретинальной жидкости.

В группе детей, которым была проведена микроинвазивная витрэктомия с эндотампонадой газозооной смесью в комбинации с ЛКС, высота элевации сетчатки исходно составляла 919 ± 143 мкм (от 614 до 1420 мкм), что достоверно выше данного параметра в группе детей, которым проводилась только барьерная ЛКС ($p < 0,05$) (см. таблицу).

После проведенного вмешательства данный показатель уменьшился на 91–811 мкм. Полная резорбция субретинальной жидкости отмечалась у 4 детей в сроки от 4 до 6 мес после витрэктомии (рис. 2, А, Б).

МКОЗ у 5 детей оставалась стабильной, у 7 детей повысилась на 0,1–0,7, у одного ребенка снизилась на 0,4 за счет прогрессирования катаракты.

Многофакторный анализ результатов ЛКС и хирургического лечения показал, что анатомический исход вмешательств определялся формированием хориоретинального рубца, предотвращающего ток жидкости из ямки ДЗН в суб- и интратретиальное пространство, а функциональный зависел от степени сохранности фоторецепторов и пигментного эпителия в фовеа. При этом мы не выявили зависимости остроты зрения после лечения от длительности существования отслойки сетчатки и высоты ее элевации в обеих группах детей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Точный источник суб- и интратретиальной жидкости, а также механизм формирования макулярной отслойки при ямке ДЗН до сих пор неясны [11–13]. Имеются предположения, что источником может служить стекловидное тело, хориоидея, а также сосуды, локализованные в ямке ДЗН, однако большинство ученых считают, что жидкость представляет собой ликвор, поступающий интра- и субретинально из субарахноидального пространства через дефект ДЗН. Доказательством последней теории являются данные ОКТ о существовании прямой связи между субарахноидальным и субретинальным пространствами [14]. Подтверждением данной концепции являются также случаи просачивания пузырьков газа под оболочки зрительного нерва после витрэктомии с газовой тампонадой и внутричерепной миграции силиконового масла после витрореетинальных вмешательств у пациентов с макулярной отслойкой на фоне ямки ДЗН [12, 15].

Открытым также остается вопрос, что является триггером развития макулярных осложнений при ямке ДЗН [16]. Осложнение при ямке ДЗН чаще развивается на 3–4-м десятилетии жизни, что совпадает со временем начала возрастной деструкции стекловидного тела. В связи с этим было высказано предположение, что в основе развития

Таблица. Высота элевации сетчатки в макулярной зоне (мкм) в обеих группах детей до лечения

Table. The retinal elevation in the macular zone (μm) in both groups of children before treatment

№	Высота элевации сетчатки в макулярной зоне, мкм The retinal elevation in the macular zone, μm	
	В группе детей, которым проводилась барьерная ЛКС In the group of children who underwent barrier laser coagulation of the retina	В группе детей, которым проводилось хирургическое вмешательство в комбинации с ЛКС In the group of children who underwent surgery in combination with laser coagulation of the retina
1	359	968
2	422	915
3	465	1026
4	882	712
5	801	831
6	564	814
7	346	687
8	596	929
9	638	1364
10	500	1420
11	—	752
12	—	614
13	—	856
Среднее Mean	525	919*
m	140	143

Примечание. * — различие между показателями двух групп достоверно, $p < 0,05$.

Note. * — the difference between the indicators of the two groups is significant, $p < 0.05$.

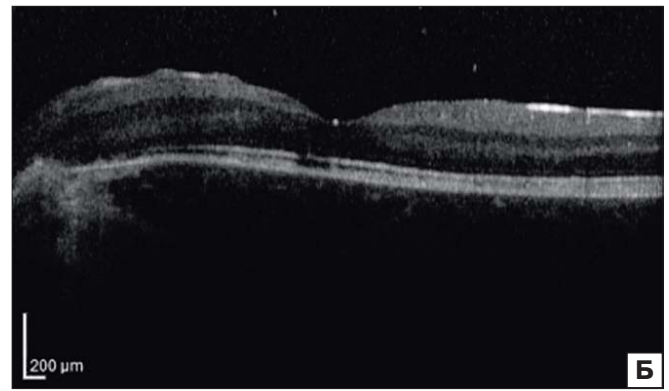
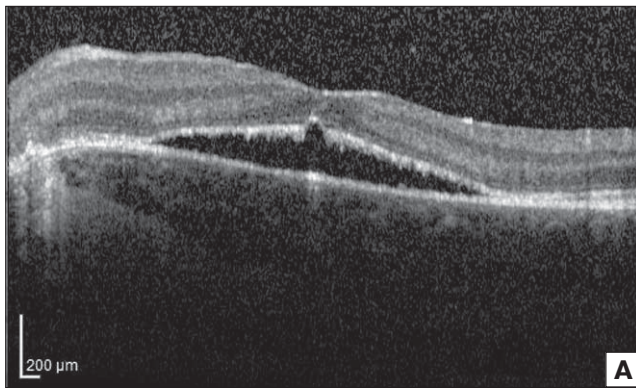


Рис. 1. А — ОКТ макулярной зоны сетчатки до лечения. Высота элевации сетчатки — 274 мкм, высота отслойки нейрорепителля — 101 мкм. МКОЗ — 0,4. Б — ОКТ макулярной зоны сетчатки спустя 5 мес после барьерной ЛКС. Полная резорбция субретинальной жидкости. Парафовеолярный дефект наружных сегментов фоторецепторов и зоны сочленения, ЦТС — 193 мкм. МКОЗ — 1,0

Fig. 1. А — OCT of the macular zone of the retina before treatment. The retinal elevation is 274 μ m, the height of neuroepithelial detachment is 101 μ m. BCVA — 0.4. Б — OCT of the macular zone of the retina 5 months after barrier laser coagulation of the retina. Complete resorption of subretinal fluid. Parafoveolar defect of the outer segments of photoreceptors and the ellipsoid zone, central retinal thickness — 193 μ m. BCVA — 1.0

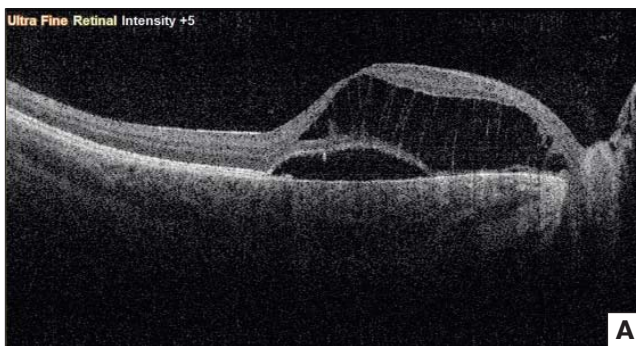


Рис. 2. А — ОКТ макулярной зоны сетчатки до лечения. Высота элевации сетчатки — 724 мкм, высота отслойки нейрорепителля — 210 мкм. МКОЗ — 0,6. Б — ОКТ макулярной зоны сетчатки через 1 год 5 мес после микроинвазивной витрэктомии в сочетании с барьерной ЛКС. Полная резорбция суб- и интратретинальной жидкости. МКОЗ — 0,6

Fig. 2. А — OCT of the macular zone of the retina before treatment. The retinal elevation is 724 μ m, the height of neuroepithelial detachment is 210 μ m. BCVA — 0.6. Б — OCT of the macular zone of the retina 1 year 5 months after microinvasive vitrectomy in combination with barrier laser coagulation of the retina. Complete resorption of sub- and intraretinal fluid. BCVA — 0.6

макулярных осложнений при ямке ДЗН лежит витреальная тракция. Более того, описано самопроизвольное разрешение макулярного отека после полной задней отслойки стекловидного тела [17]. Однако фактами, ставящими под сомнение данную теорию, являются развитие осложнений ямки ДЗН у детей с неизменным стекловидным телом, а также рецидивы макулярного отека и макулярной отслойки после микроинвазивной витрэктомии. Кроме того, проведено несколько ОКТ-исследований, которые не продемонстрировали каких-либо доказательств тракции стекловидного тела при осложненной ямке ДЗН [8]. Другая теория заключается в том, что миграцию жидкости в субретинальное пространство вызывает градиент давления внутри глаза. В норме глаз представляет собой замкнутую систему без существенных различий в давлении между отделами. В глазу с ямкой ДЗН может существовать некий градиент давления, поскольку внутричерепное давление передается в ямку посредством ликвора. При низком внутричерепном давлении жидкость из стекловидного тела втягивается в ямку, при повышенном жидкость выталкивается обратно в глаз и может проникать в интра- и субретинальное пространство [8].

Отсутствие четких представлений о патогенезе макулярной отслойки при ямке ДЗН отчасти объясняет отсутствие общепринятого метода ее лечения. В последние годы золотым стандартом считают микроинвазивную витрэктомию

с пилингом ВПМ и эндотампонадой витреальной полости газовой воздушной смесью. Однако принимая во внимание риск интра- и послеоперационных осложнений, а также неоднозначные результаты (анатомический успех хирургического лечения варьирует от 50 до 95 %, при этом повышение остроты зрения отмечается в среднем в 50 % случаев), ряд авторов в качестве первого вмешательства отдаст предпочтение барьерной ЛКС [7]. Вместе с тем существует ряд нерешенных вопросов, касающихся критериев ее эффективности, и риск повреждения папилло-макулярного пучка, а также возникновения дефектов поля зрения. Результаты ЛКС, по данным литературы, широко варьируют [2]. Наш опыт свидетельствует об эффективности данного метода лечения при высоте элевации сетчатки в макулярной зоне не более 525 мкм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами продемонстрирована высокая эффективность дифференцированного подхода к лечению макулярной отслойки, развившейся у детей с ямкой ДЗН, в зависимости от высоты элевации сетчатки в макулярной зоне до начала лечения:

— считаем целесообразным проведение изолированной барьерной ЛКС при высоте элевации сетчатки в макулярной зоне не более 525 мкм;

— при отсутствии положительной динамики резорбции суб- и интратретинальной жидкости в течение 3 мес после проведенной ЛКС или при стартовой высоте элевации более 525 мкм рекомендуем проведение микроинвазивной витрэктомии с удалением задней гиаловидной мембраны, пилингом ВПМ в центральной зоне, эндолазеркоагуляцией сетчатки и эндотампонадой газовой смеси (C2F6).

Важно отметить, что резорбция суб- и интратретинальной жидкости после вмешательств происходит в течение длительного времени (от 3 мес до 3 лет), что требует динамического наблюдения.

Литература/References

- Georgalas I, Ladas I, Georgopoulos G, Petrou P. Optic disc pit: a review. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 249 (8): 1113–22. doi:10.1007/s00417-011-1698-5
- Chatziralli I, Theodossiadis P, Theodossiadis GP. Optic disk pit maculopathy: current management strategies. *Clin Ophthalmol*. 2018; 12: 1417–22. doi:10.2147/OPTH.S153711
- Tawara A, Miyamoto R, Tou N, Ishibashi S, Kondo H. A classic temporal optic disc pit showing progression in the corresponding optic nerve fiber and visual field defects. *Jpn J Ophthalmol*. 2013; 57 (3): 263–7. doi:10.1007/s10384-012-0225-5
- Shah SD, Yee KK, Fortun JA, Albini T. Optic disc pit maculopathy: a review and update on imaging and treatment. *Int Ophthalmol Clin*. 2014; 54 (2): 61–78. doi:10.1097/IIO.0000000000000025
- Theodossiadis G. Evolution of congenital pit of the optic disk with macular detachment in photocoagulated and nonphotocoagulated eyes. *Am J Ophthalmol*. 1977 Nov; 84 (5): 620–31. doi:10.1016/0002-9394(77)90375-0
- Theodossiadis GP, Theodossiadis PG, Ladas ID, Zafirakis PK, Kollia AC, Koutsandrea C, Vergados I, Apostolopoulos MN. Cyst formation in optic disc pit maculopathy. *Doc Ophthalmol*. 1999; 97 (3–4): 329–35. doi:10.1023/a:1002194324791

- Pastor-Idoate S, Garcia-Arumi Fusté C, Garcia-Onrubia L, Copete S, Garcia-Arumi J. Surgical options for optic disc pit maculopathy: Perspectives and controversies. *Clin Ophthalmol*. 2020; 14: 1601–8. doi:10.2147/OPTH.S250921
- Sadun AA, Khaderi KH. Optic disc anomalies, pits, and associated serous macular detachment. In: Ryan SJ, Schachar AP, Wilkinson CP, et al., eds. *Retina*. 5. UK: Elsevier Health Sciences; 2013: 1583–8.
- Yuen CHW, Kaye SB. Spontaneous resolution of serous maculopathy associated with optic disc pit in a child: a case report. *J AAPOS*. 2002; 6 (5): 330–1. doi:10.1067/mpa.2002.127921
- Bayar SA, Sezenöz AS, Pınarç EY, Yılmaz G. Spontaneous regression of optic disc pit maculopathy in a six-year-old child. *Turk J Ophthalmol*. 2017; 47 (1): 56–8. doi:10.4274/tjo.57614
- SUGAR HS. An explanation for the acquired macular pathology associated with congenital pits of the optic disc. *Am J Ophthalmol*. 1964 May; 57: 833–5. PMID: 14167198.
- Irvine AR, Crawford JB, Sullivan JH. The pathogenesis of retinal detachment with morning glory disc and optic pit. *Retina*. 1986 Summer-Fall; 6 (3): 146–50. doi:10.1097/00006982-198606030-00002
- Jain N, Johnson MW. Pathogenesis and treatment of maculopathy associated with cavitory optic disc anomalies. *Am J Ophthalmol*. 2014; 158 (3): 423–35. doi:10.1016/j.ajo.2014.06.001
- Ohno-Matsui K, Hirakata A, Inoue M, Akiba M, Ishibashi T. Evaluation of congenital optic disc pits and optic disc colobomas by swept-source optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54: 7769–78. doi:10.1167/iops.13-12901
- Kuhn F, Kover F, Szabo I, Mester V. Intracranial migration of silicone oil from an eye with optic pit. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006; 244: 1360–2. doi:10.1007/s00417-006-0267-9
- Bonnet M. Serous macular detachment associated with optic nerve pits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1991; 229: 526–32. doi:10.1007/BF00203315
- Moisseiev E, Moisseiev J, Loewenstein A. Optic disc pit maculopathy: when and how to treat? A review of the pathogenesis and treatment options. *Int J Retina Vitreous*. 2015; 1: 13. doi:10.1186/s40942-015-0013-8

Вклад авторов в работу: Л.А. Катаргина — разработка концепции исследования, научное редактирование; Е.В. Денисова — построение плана исследования, научное редактирование, лечение пациентов; Н.А. Осипова — обследование и лечение пациентов, сбор и анализ литературы, написание и редактирование статьи; Я.А. Киселева — систематизация и анализ данных обследования пациентов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. **Author's contribution:** L.A. Katargina — development of the research concept, scientific editing; E.V. Denisova — construction of the study plan, scientific editing, patients treatment; N.A. Osipova — examination and treatment of patients, collection and analysis of literary data, writing and editing of the article; Ya.A. Kiseleva — systematization and analysis of patients examination data. All authors made significant contributions to the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

Поступила: 13.03.2023. Переработана: 28.04.2023. Принята к печати: 14.05.2023
Originally received: 13.03.2023. Final revision: 28.04.2023. Accepted: 14.05.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

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

Наталья Анатольевна Осипова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии глаз у детей, ORCID 0000-0002-3151-6910

Яна Андреевна Киселева — врач-ординатор

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

Helmholtz National Medical Research Center, 14/19, Sadovaya Chernogriazskaya St., Moscow, 105062, Russia

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

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

Natalia A. Osipova — Cand. of Med. Sci., researcher of the department of eye pathology in children, ORCID 0000-0002-3151-6910

Yana A. Kiseleva — resident doctor

For contacts: Natalia A. Osipova, natashamma@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-35-43>



Опыт применения оптической когерентной томографии — ангиографии для исследования переднего отдела увеального тракта в норме и при патологии

Т.Н. Киселева¹, С.В. Саакян^{1, 2}, В.В. Макухина¹✉, К.В. Луговкина¹, С.В. Милаш¹, Н.Ф. Мусова¹, Н.С. Измайлова¹, А.А. Жаров¹

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

² ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, Москва, 127473, Россия

Цель работы — изучение возможностей оптической когерентной томографии — ангиографии (ОКТА) в оценке сосудов переднего отдела увеального тракта в норме и при различных патологических состояниях. **Материал и методы.** Обследовано 20 здоровых добровольцев (40 глаз) без офтальмопатологии (группа контроля) и 85 пациентов (85 глаз) с подозрением на новообразование иридоцилиарной зоны — радужки, цилиарного тела (ЦТ) и периферических отделов хориоидеи без предшествующего лечения. Проводили ОКТ и ОКТА переднего отдела глаза (ПОГ) с качественной оценкой (ход и калибр сосудов, наличие их патологической извитости) и количественным анализом ангиограмм с определением показателя сосудистой плотности — vessel density (VD, %) в зоне поражения, а при патологии ЦТ и хориоидеи — VD конъюнктивы в проекции очага. Определяли среднюю (MVD) и локальную (LVD) VD, а также VD перифокальных тканей (PVD). Дополнительно проводили ультразвуковое сканирование в В-режиме и ультразвуковую биомикроскопию. **Результаты.** Исследование ангиоархитектоники радужки в норме по 4 квадрантам показало преимущественно радиальную ориентацию конъюнктивальных сосудов, имеющих одинаковый калибр на всем протяжении. Минимальное значение VD регистрировали в темпоральном квадранте (38,5%), а максимальное — в нижнем (43,9%). В зоне новообразований радужки визуализировалась собственная сосудистая сеть; разнообразные сосудистые паттерны. На злокачественный характер новообразования могла указывать ориентация сосудов вдоль оси новообразования, а также их неравномерный просвет. **Заключение.** Метод ОКТА ПОГ информативен для визуализации сосудов радужки в норме и при патологии и может являться ценным дополнением к стандартным методам визуализации.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография; оптическая когерентная томография в ангиорежиме; передний отдел глаза; новообразования радужки; сосудистая плотность

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Киселева Т.Н., Саакян С.В., Макухина В.В., Луговкина К.В., Милаш С.В., Мусова Н.Ф., Измайлова Н.С., Жаров А.А. Опыт применения оптической когерентной томографии — ангиографии для исследования переднего отдела увеального тракта в норме и при патологии. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 35-43. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-35-43>

Optical coherence tomography-angiography for anterior uveal tract evaluation in normal subjects and in pathology

Tatiana N. Kiseleva¹, Svetlana V. Saakyan^{1, 2}, Viktoria V. Makukhina¹ ✉, Ksenia V. Lugovkina¹, Sergey V. Milash¹, Nelly F. Musova¹, Natalya S. Izmailova¹, Andrey A. Zharov¹

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

² A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia
makuhvik@mail.ru

Purpose: to assess the potentials of optical coherence tomography-angiography (OCTA) in the evaluation of anterior segment (AS) uveal vessels in normal and pathological conditions. **Material and methods.** 20 healthy volunteers (40 eyes) with no ophthalmic pathology (the control group) and 85 previously untreated patients (85 eyes) with suspected tumors of the irido-ciliary area (the iris, the ciliary body and the peripheral sections of the choroid) were examined. All participants had optical coherence tomography (OCT) and OCTA of AS, with the qualitative assessment of scans (vessels pattern, lumen, tortuosity) and the quantitative assessment (vessel density index, VD%, for the affected zone). In ciliary body or choroid pathologies, VD index was measured for the conjunctiva in the focus projection. VD index included mean and local VD, as well as VD of perifocal tissues. In addition, B-mode ultrasound scanning and ultrasound biomicroscopy were performed. **Results.** OCTA scans in 4 sectors of the normal iris showed a predominantly radial pattern of conjunctival vessels positioning, with their lumen remaining the same along their entire visible length. The lowest VD value (38.5%) was registered in the temporal iris segment, while the highest (43.9%) was revealed in the inferior quadrant. In the iris tumors area, intrinsic vascularity molded in various vascular patterns was observed. Melanomas could be suspected because of the vessels oriented along the axis of the tumor and by non-uniform lumen of the vessels. **Conclusion.** AS-OCTA is an informative method for the visualization of iris vessels in normal conditions and in iris pathology and may be considered a valuable addition to the standard visualization techniques.

Keywords: optical coherence tomography; optical coherence tomograph-angiography; anterior segment of the eye; iris tumors, vessel density

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: Kiseleva T.N., Saakyan S.V., Makukhina V.V., Lugovkina K.V., Milash S.V., Musova N.F., Izmailova N.S., Zharov A.A. Optical coherence tomography-angiography for anterior uveal tract evaluation in normal subjects and in pathology. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 35-43 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-35-43>

С функциональной точки зрения глаз является периферической частью зрительного анализатора, с анатомической — сложно устроенной системой взаимодействия различных по эмбриогенезу и гистологическому строению тканей. Одну из основных ролей в поддержании нормальной работы глаза играет его кровоснабжение, обеспечивающее постоянный приток кислорода и питательных веществ к его структурам.

Нарушение регионарной гемодинамики может играть ключевую роль в развитии такой офтальмологической патологии, как диабетическая ретинопатия, глаукома, передняя ишемическая нейрооптикопатия, окклюзии артерий и вен сетчатки, и также наблюдать при ряде соматических заболеваний. Изменения глазного кровотока выявляются при гипертонической болезни, атеросклерозе, сахарном диабете, системных васкулитах. Полиэтиологичность данных заболеваний определяет значимость изучения глазной гемодинамики как у пациентов с патологией органа зрения, так и у больных с нарушением системной гемодинамики [1].

До сих пор в клинической практике не существует метода одномоментной качественной и количественной оценки кровообращения глаза [2]. Доступные в настоящее время технологии не позволяют провести всестороннюю оценку регионарной гемодинамики, поскольку каждая

из них дает представление об отдельных характеристиках глазного кровотока. Кроме того, установлено, что состояние гемодинамики органа зрения диктует необходимость исследования его интраокулярного и орбитального компонентов [1]. Изучение внутриглазного кровотока, в свою очередь, предполагает анализ показателей гемодинамики как переднего, так и заднего отделов глазного яблока. В связи с этим сравнительная оценка показателей гемодинамики, полученных с помощью различных методов и приборов, представляет значительные трудности.

В частности, для исследования сосудистой сети переднего отдела глаза (ПОГ) предлагается большое количество способов [3], однако выбор метода изучения кровотока, как правило, зависит от локализации поражения, его характера и обусловлен необходимостью понимания патогенеза изучаемого патологического состояния [4].

До недавнего времени основным методом исследования сосудов глаза, в том числе и его переднего отдела, оставалась флюоресцентная ангиография (ФАГ). Это инвазивный метод, требует внутривенного введения красителей, а для получения качественных данных и их объективной интерпретации — профессионального опыта оператора. Кроме того, к недостаткам ФАГ относятся скорость исследования и невозможность многократного воспроизведения за корот-

кий период времени, отсутствие возможности послойного и количественного анализа ангиограмм, а также наличие ликеджа, которое демонстрирует несостоятельность сосудистой стенки, но при этом затрудняет анализ изображения.

В последние годы произошла значительная эволюция методов исследования сосудистой сети и осуществлен переход от инвазивных к неинвазивным высокотехнологичным автоматизированным методикам, обладающим высокой чувствительностью и специфичностью.

Одной из наиболее перспективных технологий является оптическая когерентная томография (ОКТ) с функцией ангиографии (ОКТА), позволяющая оценить структуру и функциональные характеристики микроциркуляции структур глаза без применения контрастного вещества. Использование ОКТА в офтальмологии началось с 2014 г., в Российской Федерации — с 2015 г. [5].

ОКТА — современный бесконтактный оптический метод визуализации биологических тканей с микроскопическим разрешением, позволяющий не только детально оценивать их структуру, но и получать изображение микроциркуляции без необходимости внутривенного введения контрастных веществ. Неинвазивность, простота использования, короткое время сбора информации позволяют многократно и часто повторять это исследование для мониторинга патологических состояний глаза без потенциальных рисков, связанных с внутривенным введением красителя, в отличие от традиционной ангиографии [3].

В литературе представлены сведения о применении ОКТА у пациентов с различной патологией, преимущественно при заболеваниях заднего отдела глаза. Единичные работы посвящены роли ОКТА в офтальмоонкологии [5]. Для объективной оценки характеристик новообразований ПОГ используют такие методы, как ультразвуковая биомикроскопия (УБМ) и ОКТ [6–8]. Однако данные методы не позволяют оценить сосудистую сеть патологического очага, а вместе с тем известно, что одним из основных клинических признаков, характеризующих витальный прогноз неоплазии, является степень ее васкуляризации. Так, по данным разных авторов, именно с развитием активной сосудистой сети опухоль приобретает метастатический потенциал [9, 10].

Ввиду неинвазивности, воспроизводимости и быстроты проведения метод ОКТА представляет диагностическую значимость для оценки сосудистой сети радужки как в норме, так и при различной патологии глаза [11–15].

Наиболее перспективным направлением является изучение микрососудистого русла радужки при ее новообразовании. Оценивая по плотности расположения сосудов степень васкуляризации опухоли и перифокальных зон, можно косвенно судить о ее природе и активности развивающегося патологического процесса. Увеличение плотности интратуморальных микрососудов служит объективным признаком агрессивности изучаемой опухоли [3].

Новообразования сосудистой оболочки составляют более 2/3 всех внутриглазных опухолей, из которых 16–23% — это опухоли радужки и цилиарного тела. Гистогенез их разнообразен, но основная часть имеет нейроэктодермальное происхождение (пигментные и непигментные опухоли), меньшая часть относится к опухолям мезодермального происхождения (сосудистые новообразования). До 84% новообразований имеют доброкачественную природу, среди которых преобладают миогенные [16].

В настоящее время в зарубежной литературе опубликованы единичные работы, отражающие опыт применения ОКТА при новообразованиях радужки. Однако они выполнены на небольшом клиническом материале и часто носят

противоречивый характер, что свидетельствует об отсутствии единого подхода в изучении данного вопроса [9, 17–19].

ЦЕЛЬЮ нашей работы явилось изучение возможностей ОКТА в диагностике патологии переднего отдела увеального тракта.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 105 человек в возрасте от 34,9 до 69,9 года (в среднем $52,4 \pm 17,5$ года). В 1-ю группу вошли 20 здоровых добровольцев (40 глаз) без офтальмопатологии (группа контроля); 2-я группа включала 85 пациентов (85 глаз) с подозрением на новообразование иридоцилиарной зоны — радужки, цилиарного тела (ЦТ) и периферических отделов хориоидеи без предшествующего лечения. При проведении исследований соблюдались этические принципы Хельсинкской декларации, обследуемые лица подписали информированное согласие.

Помимо стандартного офтальмологического обследования (осмотр, визометрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия) всем пациентам проводили фоторегистрацию ПОГ и ультразвуковое (УЗ) сканирование в В-режиме (Voluson 730 Pro, General Electric) с соблюдением рекомендованных FDA параметров офтальмологического УЗ-исследования (УЗИ): ISPTA.3 — 50 мВ/см^2 и менее, термический индекс (ТИ) < 1 и механический индекс (МИ) $\leq 0,23$. УБМ проводили на приборах Ellex Eye Cubed (Ellex) и Accutome UBM Plus (Keeler) по стандартному алгоритму. ОКТ ПОГ выполняли на приборе RS-3000 Advance 2 Nidek (Япония) с длиной волны 880 нм, используя адаптер для ПОГ.

С помощью ОКТ ПОГ и УБМ в 1-й группе оценивали характеристики радужки в норме, а во 2-й группе — размер, границы, структуру патологического очага и состояние окружающих тканей.

ОКТ ПОГ в ангиорежиме для оценки ангиоархитектоники радужки и васкуляризации патологического очага проводили с использованием программного обеспечения AngioScan. Изображения были получены с использованием режима для исследования сетчатки. Размер диагностического окна подбирался индивидуально для каждого пациента с учетом локализации и биометрических параметров патологического очага. Во всех случаях разрешение изображения выбирали 256×256 пикселей. Исследование проводили без использования функции eye tracker в режиме skip mode.

Все исследования выполняли в стандартных условиях с соблюдением одинакового уровня освещенности.

У здоровых добровольцев сканирование выполняли последовательно по 4 квадрантам радужки. При подозрении на новообразование иридоцилиарных структур во 2-й группе прицельно исследовали зону интереса. В случае патологического процесса цилиарной или цилиохориоидальной локализации проводили анализ соответствующего квадранта конъюнктивы с использованием ОКТА.

Изображения оценивали с помощью программного обеспечения Navis-Ex, версия 1.8 (Nidek). Для выделения интересующей области использовали 2 линии сегментации.

При качественном анализе полученных ангиограмм изучали ход сосудов на предмет наличия патологической извитости и их калибр.

Количественный анализ полученных сканов включал оценку плотности распределения сосудов в объеме ткани — регистрацию показателя vessel density (VD, %) с использованием программного обеспечения ImageJ (<https://imagej.net/>). Учитывая трудность дифференцировки сосудов радужки по слоям, мы использовали средний показатель совокупной VD

(mean VD, MVD). Дополнительно были введены показатели локальной сосудистой плотности — LVD и сосудистой плотности перифокальных тканей — PVD. Необходимость введения показателя LVD объяснялась неравномерным в ряде случаев распределением сосудов в тканях.

Ангиограммы были бинаризированы, пороговая обработка проведена по методу Оцу (Otsu), описанному в работе [20].

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным УБМ и ОКТ в 1-й группе у всех обследуемых (40 глаз) радужка в норме визуализировалась как гетерогенная структура средней рефлексивности со складчатой передней и ровной задней поверхностями. Пигментный листок радужки на ОКТ-сканах и эхограммах во всех случаях определялся в виде гиперрефлективной структуры, блокирующей, в отличие от ультразвука, дальнейшее распространение ОКТ-сигнала (рис. 1). Это снижало информативность ОКТ в сравнении с УБМ в оценке структур, расположенных за радужкой.

Степень пигментации радужки не влияла на ее визуализацию при проведении ОКТ. В то же время на томограммах лучше определялись характеристики ее переднего профиля, что согласуется с данными ранее проведенных исследований [21–23].

Измерение толщины радужки проводилось в фотопических условиях, без применения миотических и мидриатических препаратов. Среднее значение толщины радужки в области зрачкового края составило $558,9 \pm 89,6$ мкм; в прикорневой зоне — $293,3 \pm 67,8$ мкм.

Проведение ОКТА в 1-й группе было более информативно у пациентов со светлой радужкой (1–6-й классы по D. Maskey) [24]. Высокое содержание пигмента в ее стромах препятствовало проникновению ОКТ-сигнала вглубь ткани и снижало качество визуализации ее сосудистого рисунка. Анализ результатов ОКТА показал по всем квадрантам радужки радиально ориентированные по направлению к зрачку сосуды, слабоизвитые при равномерном калибре просвета на всем протяжении.

Объективный показатель MVD радужки по квадрантам составил: верхний — 39,1%; назальный — 40,4%; нижний — 43,9%; темпоральный — 38,5%. Таким образом, в норме минимальная плотность сосудов зарегистрирована в темпоральном квадранте, а максимальная — в нижнем.

Во 2-й группе по данным УЗИ новообразования по локализации распределялись следующим образом: радужка — 54 глаза, иридоцилиарная зона — 10 глаз, ЦТ — 2 глаза, цилиохориоидальная — 10 глаз и иридоцилиохориоидальная локализация — 9 глаз, из них в 3 случаях диагностирован экстрабульбарный рост опухоли. Проминенция новообразования в заднюю камеру отмечалась в 17 случаях.

В 32 (37,6%) из 85 случаев произведено хирургическое удаление новообразования с дальнейшим патогистологическим исследованием, по результатам которого диагностированы невус (10 глаз), меланома (17 глаз), возрастная гиперплазия беспигментного эпителия ЦТ (аденома Фукса) (один глаз), меланоцитома (один глаз), порок развития (один глаз), пограничный веретенчатый невус (2 глаза).

В остальных 53 (62,4%) наблюдениях диагноз поставлен по совокупности данных клинического и инструментального обследования. Из них в 19 случаях (19 глаз) выявлена увеальная меланома передней локализации, в остальных 34 глазах патологические изменения расценивались как доброкачественный процесс, и пациентам было рекомендовано динамическое наблюдение.

У пациентов с вовлечением в процесс структур иридоцилиарной зоны (66 глаз) средняя толщина очага составила $1,31 \pm 1,10$ мм; максимальный диаметр основания — $3,86 \pm 2,77$ мм.

При распространении патологического процесса в хориоидею объективно определить толщину и диаметр основания при помощи УБМ удалось у 2 (10,5%) из 19 пациентов. Среднее значение толщины составило $3,68 \pm 1,66$ мм, диаметр основания — $7,89 \pm 1,97$ мм. В других 17 случаях (89,5%) потребовалось стандартное УЗИ. По данным двух УЗ-методов средняя толщина опухоли составила $7,20 \pm 4,39$ мм, а диаметр основания — $12,93 \pm 5,61$ мм.

В 49 случаях очаг был гипорефлективен, в 8 — гиперрефлективен; в 16 глазах изорефлективен окружающей интактной радужке, в 10 случаях имел смешанную рефлективность, в 2 — был анэхогенным.

Внутренняя структура новообразования визуализировалась неоднородной в 71, однородной — в 12 случаях.

При обнаружении анэхогенных полостей при помощи УБМ (2 глаза) по совокупности данных клинического и инструментального исследования пациентам были установлены диагнозы: «киста пигментного листка радужки» (один глаз) и «имплантационная киста» (один глаз).

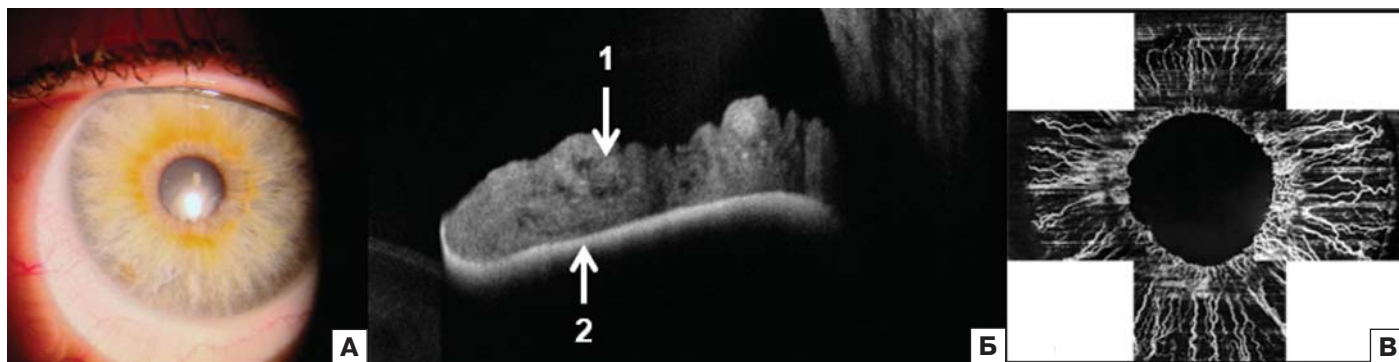


Рис. 1. Радужка в норме. А — фоторегистрация. Б — ОКТ: 1 — строма радужки, 2 — пигментный листок радужки. В — ОКТА: сосуды радужки визуализируются в виде радиально ориентированных структур, имеющих незначительно извитый ход, равномерный диаметр просвета на всем протяжении

Fig. 1. Normal Iris. А — slit photography. Б — OCT: 1 — iris stroma. 2 — iris pigment epithelium. В — OCTA: iris vessels are presented as slightly tortuous linear structures with radial orientation. Vessel's lumen remains the same along their entire visible length

В 8 глазах на эхограммах визуализировались гиперэхогенные патологические очаги. Во всех случаях по результатам обследования патологический процесс был расценен как доброкачественный, пациентам рекомендовано динамическое наблюдение.

При обнаружении изоэхогенных относительно прилежащей интактной ткани радужки очагов в 11 (68,8%) из 16 глаз процесс был расценен как доброкачественный, у 5 (31,2%) пациентов диагностирована увеальная меланома.

При гипоехогенной структуре увеальных очагов (49 глаз) большую часть (24 глаза, 48,9%) составили пациенты с увеальной меланомой, в 11 (22,4%) случаях рекомендовано динамическое наблюдение. У 8 (16,3%) пациентов выявлен невус радужки. В 4 (8,2%) случаях диагностированы редкие увеальные поражения: порок развития ПОГ (один глаз), меланоцитома (один глаз), аденома Фукса (один глаз) и гранулема как проявление увеита (один глаз). Еще в 2 (4,2%) наблюдениях результаты гистологического исследования показали пограничный веретенноклеточный невус.

У пациентов с неоднородной акустической структурой очага в 6 (60%) из 10 случаев выявлена увеальная меланома, 2 (20%) пациентам рекомендовано наблюдение, в 2 (20%) случаях выполнено хирургическое лечение с последующим патогистологическим исследованием, по результатам которого диагностирован невус радужки.

В сравнении с УБМ при ОКТ ПОГ удовлетворительная визуализация патологического очага была достигнута лишь в 24 (28,3%) случаях. При этом стоит отметить, что на ОКТ-сканах профиль передней поверхности очага визуализировался лучше, чем на эхограммах независимо от степени пигментации. В большинстве наблюдений ОКТ-сигнал в толще новообразования экранировался пигментом, содержащимся в опухоли, а при близкой к роговице локализации на сканах отмечалось формирование артефактов. Кроме того, при распространении патологического процесса в ЦТ и хориоидею информативность метода также была низкой.

У 3 пациентов с иридоцилиохориоидальной меланомой клинически обнаружены признаки экстрабульбарного роста опухоли. В этих случаях отдельно оценивались субконъюнктивально расположенные очаги и сохранность склеры в этой зоне. Изучение первичной внутриглазной опухоли было возможно при помощи УБМ и затруднено при использовании ОКТ. В первом случае плоский очаг экстрабульбарного роста не визуализировался по результатам УБМ. ОКТ у данного пациента показала появление эффекта «тени» в данной зоне. В других двух наблюдениях при УБМ эпibuльбарно визуализировался гипоехогенный очаг с ровной поверх-

ностью, причем в одном из них целостность подлежащей склеры эхографически не была нарушена. По данным ОКТ поверхность одного из новообразований была ровной, другого — неровной. Структура в обоих случаях представлялась неоднородной, в толще определялись гипорефлективные полости, предположительно являющиеся поперечным срезом сосудов. Одно новообразование блокировало сигнал. В первом случае толщина экстрабульбарной части опухоли составила 1717 мкм, диаметр — 7266 мкм, во втором — толщина 729 мкм, диаметр — 4370 мкм.

При цилиарном или цилиохориоидальном поражении конъюнктивы в проекции очага по данным ОКТ не была изменена, по данным ОКТА MVD конъюнктивы составила 41,9%.

У 4 (40%) из 10 пациентов с невусами радужки оценка сосудистого рисунка опухоли была невозможна вследствие блокирования сигнала. В остальных 6 (60%) случаях были обнаружены сосуды, формирующие сети — 2 глаза, образующие клубок — 2 глаза, вертикально ориентированные сосуды — один глаз, нормальная сосудистая сеть — один глаз. Просвет сосудов был равномерным в 5 глазах, неравномерным — в одном случае (рис. 2).

При выполнении ОКТА неровный профиль поверхности новообразований затруднял послойный анализ полученных ангиограмм, поэтому оценивалась совокупная сосудистая плотность в зоне патологического процесса. MVD невусов радужки составила 29,6%; LVD = 35,7%; PVD = 38,8%.

В 15 из 36 случаев увеальной меланомы визуализация собственной сосудистой сети была затруднена вследствие блокирования сканирующего сигнала (13 глаз) и близкого к роговице расположения (2 глаза), была невозможна вследствие локализации опухоли в ЦТ и хориоидею в 10 наблюдениях (рис. 3).

У остальных пациентов (9 глаз) собственная сосудистая сеть опухоли была представлена сосудами, ориентированными вдоль оси образования (5 глаз), хаотично распределенными в толще опухоли с образованием петель и колец (3 глаза), образующими клубок (один глаз). Просвет сосудов был неравномерным в 7, равномерным — в 2 наблюдениях (рис. 4).

У 2 пациентов с экстрабульбарным ростом опухоли в обоих случаях в эпibuльбарном очаге визуализировались разнокалиберные собственные сосуды в виде крупных извитых стволов, а также более мелкие, образующие сеть.

Значение показателя MVD меланом структур иридоцилиарной зоны составило 38,2%; LVD = 43%; PVD = 30,2%. В случаях с экстрабульбарным ростом MVD в очагах на поверхности глаза составила 47,65%.

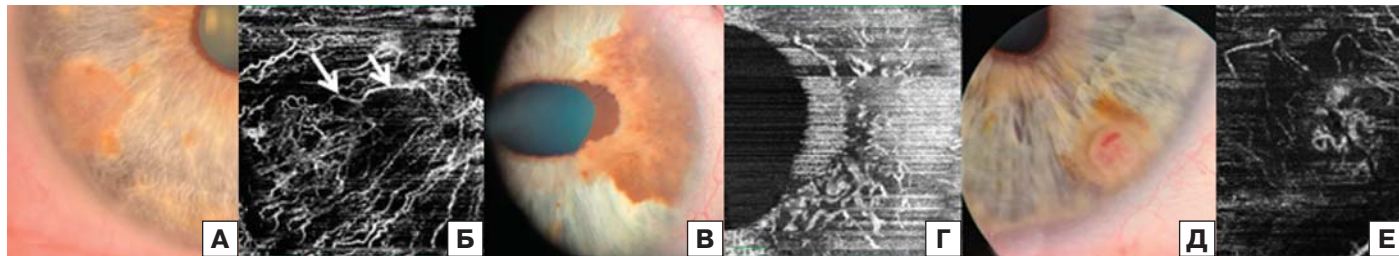


Рис. 2. Невус радужки. А, В, Д — фоторегистрация. Б — ОКТА: организация сосудов по типу «сети», неравномерный просвет сосуда (стрелки). Г — ОКТА: аксиальная ориентация сосудов, оценка их калибра затруднена. Е — ОКТА: организация сосудов в виде клубка. Оценка калибра частично затруднена. Доступный для изучения сосудистый ствол равномерного калибра

Fig. 2. Iris Nevus. А, В, Д — slit photography. Б — OCTA: net-like type of vessels pattern, uneven lumen of the vessel (arrows). Г — OCTA: vessels are positioned axially; it is impossible to estimate their lumen. Е — inherent vasculature is presented as a ball of vessels. Their lumen assessment is partially obstructed. The only estimable vessel has an even lumen

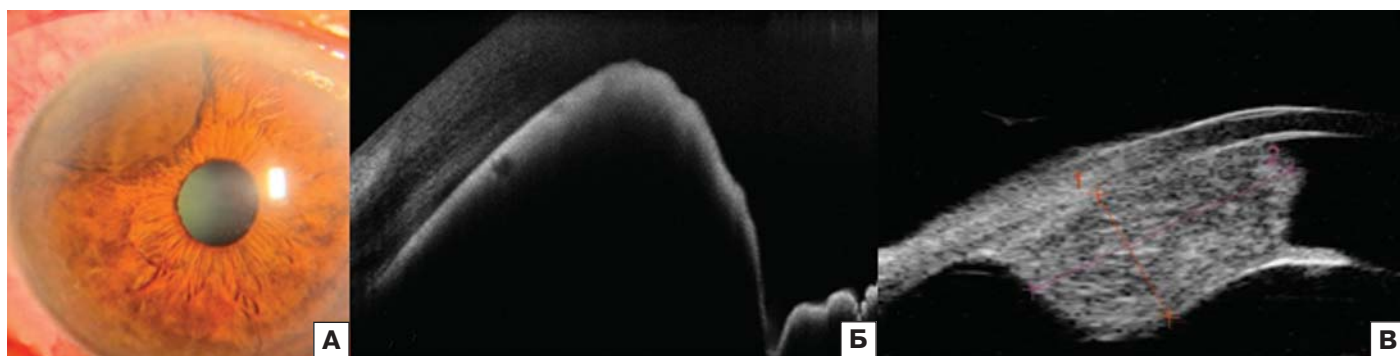


Рис. 3. Иридоцилиарная меланома. А — фоторегистрация. Б — ОКТ: блокирование сигнала на уровне поверхности новообразования, полноценная визуализация опухоли затруднена. В — УБМ: новообразование иридоцилиарной зоны. Визуализация опухоли в полном объеме
Fig. 3. Iris and ciliary body melanoma. А — slit photography. Б — OCT: signal is blocked at the tumor's surface; complete tumor visualization is obstructed. В — UBM: tumor of iris and ciliary body is completely visualized

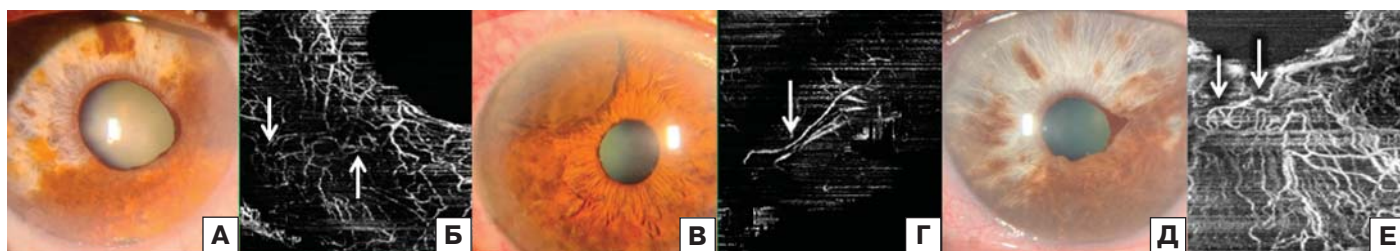


Рис. 4. Меланома радужки. А, В, Д — фоторегистрация. Б — ОКТА: хаотичная ориентация сосудов, у части из них просвет неравномерный. Локальное формирование сосудистых петель и сетей (стрелки). Г — ОКТА: сосуды ориентированы вдоль оси новообразования (стрелка). Е — ОКТА: хаотичная ориентация сосудов: неравномерный просвет сосуда (стрелки)
Fig. 4. Iris melanoma. А, В, Д — slit photography. Б — OCTA: vessels are disorderly oriented, some of them have uneven lumen. Zones of vessel loops and nets formation are observed (arrows). Г — OCTA: vessels are oriented by the tumor axis (arrow). Е — OCTA: vessels are disorderly oriented, their lumen is uneven (arrows)

Нами проанализированы результаты исследований пациентов, находящихся под динамическим наблюдением. В 24 (70,6%) из 34 случаев оценка сосудистой сети новообразования была затруднена: вследствие экранирования сигнала — 22 глаза и вследствие близкого расположения очага к роговице, что провоцировало появление проекционных артефактов (2 глаза). У 6 (17,6%) пациентов ангиоархитектоника ПОГ в зоне патологического процесса соответствовала норме, и в 4 (11,8%) случаях визуализировались собственные сосуды новообразования. Из них на 2 томограммах сосуды имели вид клубка, в одном случае были представлены тонкими извитыми сосудами, еще в одном — не имели четкой организации, были расположены вдоль продольной оси новообразования. Просвет сосудов был как равномерным (2 глаза), так и неравномерным (2 глаза). MVD патологических процессов в случаях, когда пациентам было рекомендовано динамическое наблюдение, составила 29,3%.

Интерес представляют случаи редкой патологии ПОГ.

У пациента с аденомой Фукса ЦТ на эхограмме визуализировался гипоехогенный очаг с неоднородной структурой, четкими границами, смещающий радужку кпереди. ОКТ была малоинформативна — опухоль не визуализировалась, определялась лишь локальная проминенция радужки в данной области, при этом линия пигментного эпителия была сохранена. По данным ОКТА патологических изменений сосудов подлежащей радужки и конъюнктивы не выявлено. MVD конъюнктивы составила 40,8%.

В случае иридоцилиарной меланоцитомы при УБМ визуализировался гипоехогенный очаг с неоднородной структурой без четких границ. Линия пигментного эпителия в зоне патологического процесса не визуализировалась. На

томограмме отмечалось блокирование сигнала в зоне опухоли, при этом также наблюдалось нарушение целостности пигментного эпителия в зоне врастания неоплазии в ЦТ. Визуализация сосудов самого новообразования была затруднена вследствие блокирования сигнала. Прилежащие сосуды радужки и конъюнктивы в проекции не были изменены.

У пациента с пороком развития ПОГ при эхографическом исследовании определялся участок локального утолщения радужки без четких границ, более гипоехогенный, чем ее перифокальные отделы. ОКТ выявила следующие изменения: изорефлективное проминирующее образование с неровной поверхностью, с проминенцией задней поверхности радужки в заднюю камеру. При применении ОКТА обнаружено, что очаг блокирует сигнал и оценка собственной васкуляризации невозможна. В прилежащем отделе радужки визуализировались сосуды, лишенные обычной извитости вследствие деформации зрачка в данной зоне.

У пациента с меланоцитозом радужки результаты УБМ и ОКТ ПОГ были идентичными: определялось повышение рефлективности радужки до ее средних слоев, а сосудистый рисунок соответствовал нормальному.

Следует отметить, что формирование сосудистого клубка либо сетей характерно для всех новообразований, независимо от их природы. Однако ориентация сосудов вдоль продольной оси очага в нашем исследовании была присуща только меланомам, к тому же при злокачественном характере новообразования чаще выявлялись сосуды неравномерного калибра.

Нами были дополнительно изучены характеристики собственной сосудистой сети новообразований, экранировавших ОКТ-сигнал. Сосудистая сеть в виде гипоехогенных

точек или ячеек визуализировалась в большинстве случаев (65,4%). В ряде случаев (23,5%) сосуды более крупного просвета располагались ближе к вершине опухоли, которая, вероятно, является зоной активного роста опухоли.

В 34,6% визуализация собственных сосудов с использованием УБМ была затруднена, что, возможно, объяснилось малым размером патологического очага. При толщине опухоли менее 0,92 мм и диаметре менее 5,27 мм сосудистые стволы в толще не определялись.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение микрососудистого русла патологических очагов при подозрении на новообразование радужки или ЦТ является перспективным направлением диагностики, так как другие методы визуализации, применяемые для уточнения васкуляризации внутриглазных новообразований задней локализации, малоинформативны при передней локализации процесса ввиду малого диаметра сосудов и низкой скорости кровотока в них.

Как было указано выше, ФАГ, являющаяся золотым стандартом визуализации сосудистой сети ПОГ, имеет ряд недостатков по сравнению с ОКТА. К преимуществам метода ОКТА можно отнести отсутствие явления ликеджа, маскирующего микрососудистую сеть [13, 17]. Ранее было также показано, что при значительной пигментации стромы радужки ОКТА более информативна, чем ФАГ [13].

В настоящее время в зарубежной литературе имеются работы, посвященные возможностям применения ОКТА в диагностике патологии ПОГ. Некоторые авторы [9, 13, 25] представили основные качественные характеристики сосудистой сети радужки в норме в виде радиальной ориентации сосудов по направлению к зрачку, что согласуется с результатами нашего исследования. Нами впервые в России определены нормальные значения MVD радужки по квадрантам и выявлена обратная корреляция степени пигментации радужки с количеством видимых сосудов.

N. Brouwer и соавт. [26] при оценке качественных и количественных характеристик увеальных новообразований описали различные варианты хода сосудов в них, а при измерении показателя VD не выявили разницы между доброкачественными и злокачественными опухолями. Результаты нашей работы показали, что сосудистая сеть невусов и меланом включает преимущественно извитые сосуды, образующие петли, клубки, переплетения по типу сети. Ориентация сосудистых стволов вдоль оси опухоли характерна лишь для увеальных меланом, также в них чаще, чем в невусах, отмечался неравномерный просвет сосудов. В отличие от данных N. Brouwer и соавт., в нашем

исследовании показатели MVD были различными для злокачественных и доброкачественных опухолей. Показатели LVD и PVD невусов радужки не превышали нормальные. В случаях увеальных меланом значения LVD приближались к максимальной границе нормы, остальные показатели соответствовали VD группы контроля.

По данным A. Skalet и соавт. [9] сосудистый рисунок увеальных невусов близок к нормальной ангиограмме радужки, а значение VD выше в увеальных меланом, чем в невусах, что совпадает с полученными нами результатами.

Меньшее, чем в норме, значение VD для новообразований радужки можно объяснить тем, что в норме радиально ориентированные сосуды радужки попадают в «поисковое окно» на протяжении, а в опухолях сосуды могут иметь разную направленность, в том числе аксиальную. Вследствие этого сосудистые стволы могут не визуализироваться, поскольку поток, параллельный падающему лазерному лучу, не приводит к сигналу декорреляции и способствует снижению значений показателя плотности распределения сосудов в объеме ткани (VD) [27].

Следует отметить, что поскольку ОКТА-сканеры разработаны для визуализации заднего отдела глаза, адаптация режима для исследования ПОГ привела к появлению некоторых ограничений.

Во-первых, необходимо корректировать протоколы сканирования и использовать специальную оптику для ПОГ. Во-вторых, для ОКТ-сигнала существует как порог распознавания минимальной скорости движения крови по сосудам, так и предел их насыщаемости. Ранее W. Lee и соавт. [27] предположили, что вследствие этого сосуды с низкой скоростью кровотока (сосуды малого диаметра) могут хуже поддаваться детекции. A. Spaide и соавт. [28] указывают на одинаковую яркость микрососудов вследствие насыщаемости сигнала на изображениях ОКТА. Поэтому с помощью ОКТА невозможно дифференцировать сосуды с низкой и высокой скоростью кровотока. В-третьих, так как программное обеспечение приборов разработано для заднего отдела глаза, возможно появление артефактов и, соответственно, недостоверная оценка плотности сосудов.

ОКТ и ОКТА переднего отдела глаза присущи те же артефакты, что и исследованию его заднего отдела: артефакт моргания, движения, проекции, эффекты «тени» и «зеркала» [29, 30].

Артефакт, связанный с абберацией оптической системы, а также артефакт сегментации неприменимы для ПОГ. Нами выделены специфические артефакты, снижающие

информативность при оценке ПОГ: артефакт пигментации (рис. 5), подразумевающий блокирование ОКТ-сигнала пигментированными очагами; артефакт положения (рис. 6), обусловленный проекцией помех роговицы в случаях расположения очага в области корня радужки.

Аналогичные данные получены и другими исследователями [9, 17, 26, 27]. С учетом большого количества и разнообразия артефактов использование показателей локальной и периферической сосудистой плотности при увеальной патологии в некоторых случаях нецелесообразно.

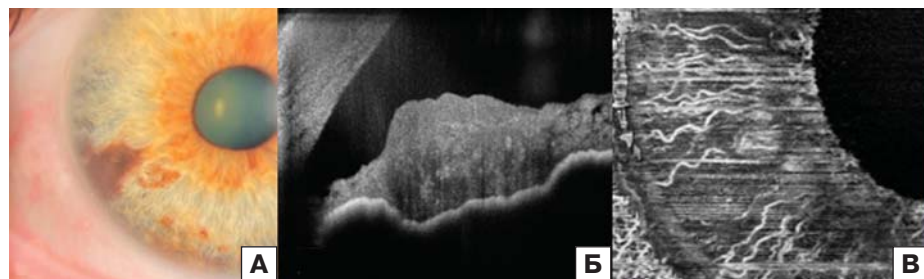


Рис. 5. Артефакт пигментации. А — фоторегистрация. Б — ОКТ: опухоль визуализируется полностью. В — ОКТА: зона блокирования ОКТ-сигнала, соответствующая локализации невуса радужки

Fig. 5. IPigmentation artifact. А — slit photography. Б — OCT: the tumor is completely visualized. В — OCTA: OCT signal is blocked at the site of the iris nevus location

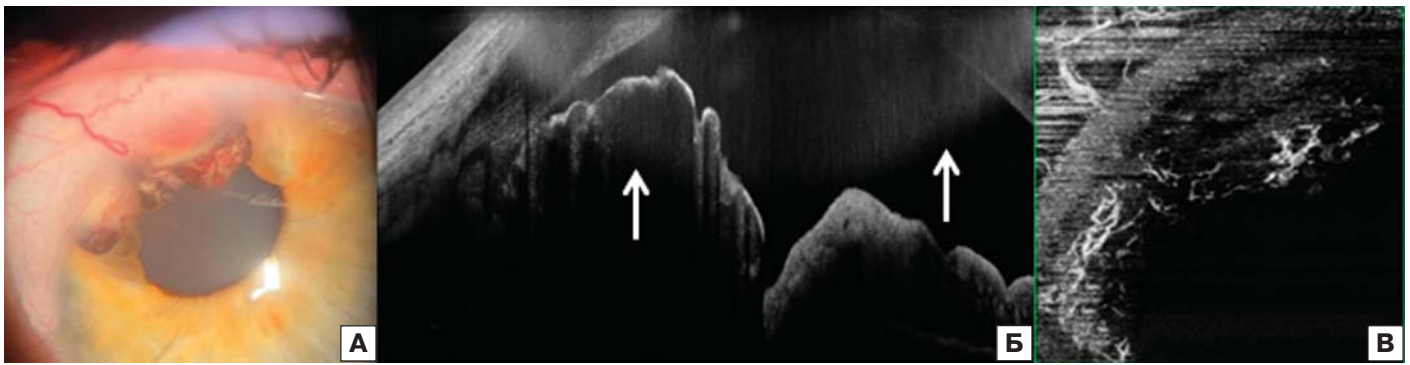


Рис. 6. Артефакт положения. А — фоторегистрация. Б — ОКТ: формирование проекционного артефакта, связанное с тесным контактом новообразования с роговицей (стрелки). В — ОКТ: в зоне контакта с роговицей сосуды новообразования не визуализируются.
Fig. 6. Location artifact. А — slit photography. Б — OCT: a projection artifact is formed due to the intimate contact of the tumor with cornea (arrows). В — OCT: at the site of the contact tumor's vessels are not visualized.

В-четвертых, при проведении ОКТА ПОГ существуют ограничения для визуализации глубоко расположенных сосудов в глазах с непрозрачной роговицей [27].

Таким образом, ОКТА является новым перспективным методом исследования гемодинамики в микрососудах ПОГ, который может использоваться для визуализации сосудистой сети ПОГ в норме и при патологии, несмотря на ряд ограничений. Для определения информативности ОКТА в диагностике различных заболеваний ПОГ необходимо проведение дальнейших исследований.

ВЫВОДЫ

1. ОКТА может быть использована для оценки сосудистой сети радужки в норме с наилучшей визуализацией при малом содержании пигмента в строме радужки (1–6-й классы по D. Maskey [24]).

2. Метод ОКТА позволяет определять собственные сосуды патологических очагов радужки и иридоцилиарной локализации, однако к факторам, ограничивающим информативность исследования, относятся: иррегулярная форма очага, интенсивная пигментация, тесный контакт с роговицей, провоцирующий проекционные артефакты.

3. При качественном анализе изображений ОКТА отличительными характеристиками меланомы радужки можно считать ориентацию собственных сосудов новообразования вдоль его продольной оси с преимущественной визуализацией сосудов с неравномерным просветом.

4. Количественная оценка изображений ОКТА показала, что значения MVD при невусах и доброкачественных процессах меньше, чем при меланоме (29,6 и 29,3% против 38,2%), однако малое количество случаев требует проведения дальнейших исследований.

5. Показатель VD конъюнктивы в проекции очага патологических изменений увеального тракта не превышает установленных ранее нормальных значений [31].

6. По данным УБМ меланомы сосудистого тракта чаще имеют гипоехогенную внутреннюю структуру, реже — гетерогенную, гиперэхогенная структура не отмечена.

Литература/References

1. Тульцева С.Н., Титаренко А.И., Руховец А.Г. Состояние глазного кровообращения у пациентов с окклюзией вен сетчатки молодого и среднего возраста. *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова*. 2017; XXIV (4): 29–34. [Tulceva S.N., Titarenko A.I., Ruhovec A.G. The state of ocular circulation in young and middle-aged patients with retinal vein occlusion. *Uchenye zapiski SPbGMU im. akad. I. P. Pavlova*. 2017; XXIV (4): 29–34 (In Russ.).]
2. Астахов Ю.С., Белехова С.Г., Руховец А.Г. О корреляции морфологических и функциональных показателей в исследованиях кровообращения глаза.

3. Киселева Т.Н., Котелин В.И., Лосанова О.А., Луговкина К.В. 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., Lugovkina K.V. Noninvasive methods assessment blood flow in anterior segment and clinical application perspective. *Ophthalmology in Russia*. 2017; 14 (4): 283–90 (In Russ.).] doi: 10.18008/1816-5095-2017-4-283-290
4. Богинская О.А., Обрубов С.А. Диагностические возможности исследования гемодинамики глаза при близорукости. *Российская детская офтальмология*. 2014; (3): 27–32. [Boginskaja O.A., Obrubov S.A. Diagnostic possibilities of studying the hemodynamics of the eye in myopia. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya*. 2014; (3): 27–32 (In Russ.).]
5. Кривошеева М.С., Иойлева Е.Э. Оптическая когерентная томография — ангиография как метод неинвазивной диагностики патологии микроциркуляторного русла зрительного нерва и макулярной зоны сетчатки. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (2): 90–5. [Krivosheeva M.S., Ioyleva E.E. Optical coherence tomography — angiography as a non-invasive method of pathology diagnosis of the microcirculatory bed of the optic nerve and macula. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (2): 90–5 (In Russ.).] doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-2-90-95
6. Нероев В.В., Киселева Т.Н. ред. Ультразвуковые исследования в офтальмологии: Руководство для врачей. 1-е изд. Москва: Издательство ИКАР, 2019. [Neroev V.V., Kiseleva T.N. eds. Ultrasound in ophthalmology: A guide for physicians. 1 ed. Moscow: IKAR; 2019 (In Russ.).]
7. Захарова М.А., Куроедов А.В. Оптическая когерентная томография: технология, ставшая реальностью. *Клиническая офтальмология*. 2015; (4): 204–11. [Zakharova M.A., Kuroedov A.V. Optical coherence tomography: a technology that has become a reality. *Klinicheskaya oftalmologiya*. 2015; (4): 204–11 (In Russ.).]
8. Konopińska J, Lisowski Ł, Wasiluk E, Mariak Z, Obuchowska I. The effectiveness of ultrasound biomicroscopic and anterior segment optical coherence tomography in the assessment of anterior segment tumors: Long-term follow-up. *J Ophthalmol*. 2020; 1–8. doi: 10.1155/2020/9053737
9. Skalet AH, Li Y, Lu CD, et al. Optical coherence tomography angiography characteristics of iris melanocytic tumors. *Ophthalmology*. 2017; 124 (2): 197–204. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.10.003
10. Амирян А.Г., Саакян С.В. Факторы прогноза увеальной меланомы. *Вестник офтальмологии*. 2015; 1: 90–4. [Amiryan A.G., Saakyan S.V. Prognostic factors for uveal melanoma. *Vestnik oftalmologii*. 2015; 1: 90–5 (In Russ.).] doi: 10.17116/oftalma2015131190-94
11. Akagi T, Uji A, Huang AS, et al. Conjunctival and intrascleral vasculatures assessed using anterior segment optical coherence tomography angiography in normal eyes. *Am J Ophthalmol*. 2018; 196: 1–9. doi: 10.1016/j.ajo.2018.08.009
12. Aicher NT, Nagahori K, Inoue M, Itoh Y, Hirakata A. Vascular density of the anterior segment of the eye determined by optical coherence tomography angiography and slit-lamp photography. *Ophthalmic Res*. 2020; 63 (6): 572–9. doi: 10.1159/000506953
13. Zett C, Stina DMR, Kato RT, Novais EA, Allemann N. Comparison of anterior segment optical coherence tomography angiography and fluorescein angiography for iris vasculature analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018; 256 (4): 683–91. doi: 10.1007/s00417-018-3935-7
14. Williams BK Jr, Di Nicola M, Ferenczy S, Shields JA, Shields CL. Iris microhemangiomas: clinical, fluorescein angiography, and optical

- coherence tomography angiography features in 14 consecutive patients. *Am J Ophthalmol*. 2018; 196: 18–25. doi: 10.1016/j.ajo.2018.08.011
15. Lan G, Xu J, Hu Z, et al. Design of 1300 nm spectral domain optical coherence tomography angiography system for iris microvascular imaging. *J Phys D: Appl. Phys.* 2021; 54: 1–11. doi:10.1088/1361-6463/abf577
 16. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология: Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2002. [Brovkina A.F., ed. Ophthalmic oncology: A guide for physicians. Moscow: Meditsina; 2002 (In Russ.)].
 17. Allegrini D, Montesano G, Pece A. Optical coherence tomography angiography of iris nevus: A case report. *Case Rep Ophthalmol*. 2016; 7 (3): 172–8. doi: 10.1159/000450572
 18. Chien JL, Sioufi K, Ferenczy S, Say EAT, Shields CL. Optical coherence tomography angiography features of iris Rameose hemangioma in 4 Cases. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135 (10): 1106–10. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.3390
 19. Kang AS, Welch RJ, Sioufi K, et al. Optical coherence tomography angiography of iris microhemangiomas. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2017; 6: 24–6. doi: 10.1016/j.ajoc.2017.03.003
 20. Mehta N, Liu K, Alibhai AY, et al. Impact of binarization thresholding and brightness/contrast adjustment methodology on optical coherence tomography angiography image quantification. *Am J Ophthalmol*. 2019; 205: 54–65. doi: 10.1016/j.ajo.2019.03.008
 21. Hau SC, Papastefanou V, Shah S, et al. Evaluation of iris and iridociliary body lesions with anterior segment optical coherence tomography versus ultrasound B-scan. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99 (1): 81–6. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305218
 22. Krema H, Santiago RA, Gonzalez JE, Pavlin CJ. Spectral—domain optical coherence tomography versus ultrasound biomicroscopy for imaging of nonpigmented iris tumors. *Am J Ophthalmol*. 2013; 156 (4): 806–12. doi: 10.1016/j.ajo.2013.05.025
 23. Janssens K, Mertens M, Lauwers N, et al. To study and determine the role of anterior segment optical coherence tomography and ultrasound biomicroscopy in corneal and conjunctival tumors. *J Ophthalmol*. 2016; 2016: 1–11. doi: 10.1155/2016/1048760
 24. Mackey DA, Wilkinson CH, Kearns LS, Hewitt AW. Classification of iris colour: review and refinement of a classification schema. *Clin Exp Ophthalmol*. 2011; 39 (5): 462–71. doi: 10.1111/j.1442-9071.2010.02487.x
 25. Roberts PK, Goldstein DA, Fawzi AA. Anterior segment optical coherence tomography angiography for identification of iris vasculature and staging of iris neovascularization: A pilot study. *Curr Eye Res*. 2017; 42 (8): 1136–42. doi:10.1080/02713683.2017.1293113
 26. Brouwer NJ, Marinkovic M, Bleeker JC, Luyten GPM, Jager MJ. Anterior segment OCTA of melanocytic lesions of the conjunctiva and iris. *Am J Ophthalmol*. 2021; 222: 137–47. doi: 10.1016/j.ajo.2020.09.009
 27. Lee WD, Devarajan K, Chua J, et al. Optical coherence tomography angiography for the anterior segment. *Eye Vis (Lond)*. 2019; 6: 4. doi: 10.1186/s40662-019-0129-2
 28. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015; 35 (11): 2161–2. doi: 10.1097/IAE.0000000000000881
 29. Sampson DM, Dubis AM, Chen FK, Zawadzki RJ, Sampson DD. Towards standardizing retinal optical coherence tomography angiography: a review. *Light Sci Appl*. 2022; 11 (1): 63. doi: 10.1038/s41377-022-00740-9
 30. Iovino C, Peiretti E, Braghiroli M, et al. Imaging of iris vasculature: current limitations and future perspective. *Eye (Lond)*. 2022; 36 (5): 930–40. doi: 10.1038/s41433-021-01809-2
 31. Nampei K, Oie Y, Kiritoshi S, et al. Comparison of ocular surface squamous neoplasia and pterygium using anterior segment optical coherence tomography angiography. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020; 20. doi: 10.1016/j.ajoc.2020.100902

Вклад авторов в работу: Т.Н. Киселева, С.В. Саакян — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; К.В. Луговкина, С.В. Милаш — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание статьи; В.В. Макухина — сбор и обработка данных, написание статьи; Н.С. Измайлова — сбор и обработка данных, редактирование статьи; Н.Ф. Мусова, А.А. Жаров — сбор и обработка данных.

Authors' contribution: T.N. Kiseleva, S.V. Saakyan — concept and design of the study, editing of the article; K.V. Lugovkina, S.V. Milash — concept and design of the study, data collection and processing, writing of the article; V.V. Makukhina — data collection and processing, article writing; N.S. Izmailova — data collection and processing, article editing; N.F. Musova, A.A. Zharov — data collection and processing.

Поступила: 19.10.2022. Переработана: 20.10.2022. Принята к печати: 27.10.2022
Originally received: 19.10.2022. Final revision: 20.10.2022. Accepted: 27.10.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая Черногорязская, д. 14/19, 105062, Москва, Россия
² ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Де-легатская, д. 20, Москва, 127473, Россия

Татьяна Николаевна Киселева — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела ультразвуковых исследований¹, ORCID 0000-0002-9185-6407

Светлана Вагвовна Саакян — чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, заведующая учебной частью кафедры глазных болезней², ORCID 0000-0001-8591-428X

Виктория Валерьевна Макухина — аспирант отдела ультразвуковых исследований¹, ORCID 0000-0002-6238-309X

Ксения Вадимовна Луговкина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований¹, ORCID 0000-0002-3531-3846

Сергей Викторович Милаш — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии рефракции бинокулярного зрения и офтальмо-эргономики¹, ORCID 0000-0002-3553-9896

Нелли Фузельевна Мусова — врач-офтальмолог онкологического кабинета взрослого консультативно-поликлинического отделения¹, ORCID 0000-0003-0908-6018

Наталья Сергеевна Измайлова — канд. мед. наук, начальник отдела патологической анатомии и гистологии¹, ORCID 0000-0002-4713-5661

Андрей Александрович Жаров — научный сотрудник отдела патологической анатомии и гистологии¹, ORCID 0000-0003-1103-6570

Для контактов: Виктория Валерьевна Макухина, makuhvik@mail.ru

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

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

Tatiana N. Kiseleva — Dr. of Med. Sci., professor, head of ultrasound diagnostic department¹, ORCID 0000-0002-9185-6407

Svetlana V. Saakyan — corresponding member of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, head of department of ocular oncology and radiology¹, head of educational unit of chair of ophthalmology², ORCID 0000-0001-8591-428X

Viktoria V. Makukhina — PhD student of ultrasound diagnostic department¹, ORCID 0000-0002-6238-309X

Ksenia V. Lugovkina — Cand. of Med. Sci., senior researcher of ultrasound diagnostic department¹, ORCID 0000-0002-3531-3846

Sergey V. Milash — Cand. of Med. Sci., researcher of department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmocergonomics¹, ORCID 0000-0002-3553-9896

Nelly F. Musova — ophthalmologist of outpatient clinic of the oncology department¹, ORCID 0000-0003-0908-6018

Natalya S. Izmailova — Cand. of Med. Sci., head of pathomorphological department¹, ORCID 0000-0002-4713-5661

Andrey A. Zharov — researcher of pathomorphological department¹, ORCID 0000-0003-1103-6570

For contacts: Viktoria V. Makukhina, makuhvik@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-44-49>

Функциональные результаты хирургического лечения макулярных отверстий с полным сохранением внутренней пограничной мембраны в сравнении с традиционной методикой

П.В. Лыскин, П.Л. Володин, И.Р. Макаренко✉

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», Минздрава России, Бескудниковский бульвар, д. 59а, Москва, 127486, Россия

Цель работы — оценить функциональные результаты хирургического лечения макулярных отверстий (МО) по разработанной технологии с сохранением внутренней пограничной мембраны (ВПМ) и сравнить их с результатами хирургического лечения МО по традиционной технологии с удалением ВПМ. **Материал и методы.** Пациенты (150 чел.) в возрасте от 50 до 82 лет с диагнозом МО сплошным методом разделены на 2 равные группы: основную — хирургическое лечение по разработанной методике с сохранением ВПМ и контрольную — хирургическое лечение МО по традиционной методике с удалением ВПМ. В основной группе после проведения витрэктомии на макулярную область наносили раствор бактериальной коллагеназы в дозе 1 КЕ на 3 мин, затем ее вымывали, осушали витреальную полость и наносили богатую тромбоцитами плазму (БТП) крови. В контрольной группе после витрэктомии проводили окрашивание и удаление ВПМ, а затем также наносили БТП крови в воздушной среде. Анатомический результат оценивали по данным оптической когерентной томографии. Для оценки функционального результата определяли максимально скорректированную остроту зрения (МКОЗ) и проводили микропериметрию. Период наблюдения составил 24 мес. **Результаты.** Во всех случаях после хирургического лечения достигнуто достоверное повышение МКОЗ. После 6 мес в контрольной группе наблюдалась тенденция к снижению МКОЗ, в основной группе МКОЗ оставалась стабильной. В основной группе ни в одном случае не выявлено снижения общей светочувствительности сетчатки ниже порогового уровня нормы в 24 дБ, в то время как в контрольной группе в 35 (47 %) случаях выявлено снижение этого показателя ниже 24 дБ. Общая светочувствительность сетчатки в контрольной группе была достоверно ниже, чем в основной, в течение всего периода наблюдения ($p < 0,05$). Абсолютные скотомы в контрольной группе выявлены в 7 (9,3 %) случаях, в основной группе они не выявлены ни в одном случае. **Заключение.** Разработанная технология позволяет практически исключить формирование абсолютных скотом и существенно снизить формирование относительных скотом в послеоперационном периоде, а также повысить функциональные результаты в сравнении с традиционной методикой хирургического лечения МО с удалением ВПМ.

Ключевые слова: макулярное отверстие; внутренняя пограничная мембрана; пилинг ВПМ; микропериметрия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Лыскин П.В., Володин П.Л., Макаренко И.Р. Функциональные результаты хирургического лечения макулярных отверстий с полным сохранением внутренней пограничной мембраны в сравнении с традиционной методикой. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 44-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-44-49>

Functional results of surgical treatment of macular holes fully preserving the internal limiting membrane as compared with the traditional method

Pavel V. Lyskin, Pavel L. Volodin, Irina R. Makarenko✉

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 59A, Beskudnikovsky Blvd, Moscow, 127486, Russia
makarenkoirina505@gmail.com

Purpose: to assess the functional results of surgical treatment of macular holes (MH) using the authors' developed technology preserving the internal limiting membrane (ILM) and compare them with the results of traditional surgery technology involving ILM peeling. **Material and methods:** 150 MH patients aged 50 to 82 were divided into 2 groups: the main group who underwent surgical MH treatment with ILM preservation and the control group, whose traditional surgical treatment involved ILM peeling. After vitrectomy, the main group patients' macular areas were treated with a bacterial collagenase solution (1 kU) for three minutes, whereupon it was washed out, the vitreal cavity was dried and treated with platelet-rich plasma. In the control group, ILM was stained and removed, whereupon platelet-rich plasma was applied in the air medium. The anatomical result was assessed by optical coherence tomography data. To assess the functional results, the patients were tested for the best corrected visual acuity (BCVA) and subjected to microperimetry. The observation period was 24 months. **Results:** in all cases, a significant increase in BCVA was achieved after surgical treatment. After 6 months, the control group showed a tendency to a BCVA decrease, while in the main group BCVA remained stable. In the main group, not a single case showed a decrease in the total retinal photosensitivity below the threshold level of the norm of 24 dB, whilst in the control group, 35 cases (47 %) revealed a retinal sensitivity decrease below 24 dB. The total retinal sensitivity turned out to be significantly lower in the control group as compared to the main group over the entire observation period ($p < 0.05$). Postoperative scotomas were significantly more frequent after ILM peeling. Absolute scotomas were detected in 7 control group cases, whilst in the main group they were not noted in any case. **Conclusion.** The developed technology makes it possible to practically eliminate the formation of absolute scotomas and to significantly reduce the formation of relative scotomas in the postoperative period, as well as improve functional results against the traditional method of surgical treatment of MH with ILM peeling.

Keywords: macular hole; internal limiting membrane; ILM peeling; microperimetry

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Lyskin P.V., Volodin P.L., Makarenko I.R. Functional results of surgical treatment of macular holes fully preserving the internal limiting membrane as compared with the traditional method. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 44-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-44-49>

Традиционным методом лечения макулярных отверстий (МО) является витрэктомия в сочетании с удалением внутренней пограничной мембраны (ВПМ). Эффективность удаления ВПМ в лечении МО не оспаривается и подтверждена многолетней практикой. Вместе с тем в современных публикациях описываются изменения в сетчатке, сопутствующие удалению ВПМ [1–4]. Установлено, что в области удаленной ВПМ в слое нервных волокон сетчатки (СНВС) происходит формирование множественных дефектов — диссоциаций СНВС [5–7]. При удалении ВПМ часть СНВС остается на ее поверхности. Зона повреждения не регенерирует, повреждение СНВС носит необратимый характер и приводит к формированию прогрессирующих инволюционных микроструктурных изменений сетчатки в этой зоне. Анализ ОСТ-сканов поверхности сетчатки в режиме En-Face показывает множественные углубления во внутренних слоях сетчатки (СНВС и слое ганглиозных клеток), которые прогрессируют в срок до 18–24 мес [8–13]. R. Spaide [8] назвал данные изменения inner retina dimpling, что можно интерпретировать как «ямочкообразование во внутренних слоях сетчатки».

Актуальным остается вопрос о влиянии удаления ВПМ на функциональное состояние сетчатки. Первоначально

«диссоциацию СНВС» не связывали с функциональными изменениями после макулярной хирургии с удалением ВПМ, считая микроструктурные изменения сетчатки доброкачественными (не приводящими к отрицательным эффектам) [5, 6, 12]. С появлением более тонких методов исследования функционального состояния сетчатки появились публикации о снижении светочувствительности сетчатки после хирургии МО с пилингом ВПМ [7, 14, 15]. На фоне стабильной остроты зрения в послеоперационном периоде пациенты жаловались на зрительный дискомфорт. Применение метода микропериметрии выявило локальные участки сетчатки со сниженной светочувствительностью в области удаленной ВПМ. Показано, что определение светочувствительности сетчатки является более точным методом оценки ее функционального состояния после макулярной хирургии, чем определение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), контрастной чувствительности и цветового зрения. Микропериметрия позволяет не только оценить фoveальную чувствительность, но и чувствительность в отдельных точках в заданной области сканирования. Снижение ретинальной светочувствительности и наличие парацентральных скотом могут вызывать зрительный дискомфорт, несмотря на высокую остроту зрения, о чем

сообщают некоторые пациенты после хирургического лечения МО [14, 16].

Нами был предложен метод хирургического лечения МО с полным сохранением ВПМ, позволяющий исключить травматизацию сетчатки и улучшить функциональные результаты лечения МО [17].

ЦЕЛЬ исследования — оценка функциональных результатов хирургического лечения МО по разработанной технологии с полным сохранением ВПМ и их сравнение с результатами хирургического лечения МО по традиционной технологии с удалением ВПМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 150 пациентов (150 глаз) с МО, в том числе 135 женщин и 15 мужчин, в возрасте от 50 до 82 лет (в среднем $66,8 \pm 6,8$ года). Исходный диаметр МО был в диапазоне от 150 до 1060 мкм и в среднем составил $512,6 \pm 193,3$ мкм. Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование: авторефрактометрию, визометрию, тонометрию, оптическую биометрию. Специальные методы обследования включали оптическую когерентную томографию с функцией ангиографии на томографе RTVue-XR Avanti (Optovue, Inc., Fremont, CA) для подтверждения наличия и закрытия МО; компьютерную микропериметрию с функцией сканирующей лазерной офтальмоскопии на приборе MAIA (CenterVue, Италия). Исследование на микропериметре осуществляли по программе 20° (41 точка, в пределах 20° от точки фиксации) с использованием стандартного стимула Goldmann III и длительностью 200 мс.

Сплошным методом пациенты были разделены на две сопоставимые по исходным клинико-демографическим показателям группы по 75 человек: 1-я группа — основная — пациенты, прооперированные по разработанной технологии с полным сохранением ВПМ; 2-я группа — контрольная — пациенты, прооперированные по традиционной методике с удалением ВПМ.

Хирургическая техника в основной группе: витрэктомии 25G, нанесение на область МО раствора бактериальной коллагеназы в дозе 1 КЕ / 100 мкл (разрешенная доза для интравитреального применения) с экспозицией 3 мин, промывание витреальной полости и замена физиологического раствора на воздух, аппланация на область МО богатой тромбоцитами плазмы (БоТП) крови, завершающиеся тампонадой витреальной полости газом или силиконом, в зависимости от диаметра разрыва. В контрольной группе после проведения витрэктомии выполняли окрашивание и удаление ВПМ, затем наносили БоТП и завершали операцию введением газа или силикона. При диаметре МО до 650 мкм использовали газовоздушную тампонаду витреальной полости, при диаметре МО свыше 650 мкм — силикон.

Анатомический и функциональный результаты оценивали по данным визометрии и микропериметрии в сроки 1, 3, 6, 12, 18 и 24 мес.

Статистическую обработку данных проводили в программах Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft) и Statistica 10.0 (StatSoft). Данные представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — среднее арифметическое, σ — стандартное отклонение. Для проверки достоверности различий между средними значениями выборок использовался параметрический t-критерий Стьюдента (p), для проверки достоверности зависимых данных использовали парный t-критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Корреляционный анализ выполнен для определения характера взаимоотношений между изучаемыми переменными. Соотношения количественных

признаков оценивали методом корреляционного анализа по Пирсону. Соотношения количественных и качественных признаков оценивали методом вычисления рангового коэффициента корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

МКОЗ до лечения в основной группе составила $0,14 \pm 0,09$; в контрольной — $0,16 \pm 0,11$. В основной группе закрытие МО достигнуто в 71 из 75 случаев, в контрольной — в 72 из 75 случаев. После лечения МКОЗ в основной группе составила: через 1 мес — $0,41 \pm 0,19$; 3 мес — $0,47 \pm 0,19$; 6 мес — $0,51 \pm 0,20$; 12 мес — $0,53 \pm 0,20$; 18 мес — $0,51 \pm 0,21$; 24 мес — $0,53 \pm 0,18$. МКОЗ в контрольной группе составила: через 1 мес — $0,42 \pm 0,18$; 3 мес — $0,48 \pm 0,20$; 6 мес — $0,51 \pm 0,21$; 12 мес — $0,49 \pm 0,20$; 18 мес — $0,48 \pm 0,19$; 24 мес — $0,47 \pm 0,21$. В обеих группах достигнуто достоверное повышение МКОЗ ($p < 0,05$). Приrost МКОЗ в первый месяц после операции в основной группе составил $0,27 \pm 0,13$; в контрольной группе — $0,26 \pm 0,15$.

На протяжении всего периода наблюдения не выявлено достоверных различий между показателями МКОЗ в основной и контрольной группах, однако после 6 мес в контрольной группе отмечена тенденция к снижению МКОЗ. В основной группе МКОЗ в сроки наблюдения от 6 до 24 мес практически не изменялась.

Для оценки тонких функциональных изменений сетчатки была исследована ее светочувствительность методом микропериметрии. Определяли и анализировали 3 параметра: общую светочувствительность сетчатки, минимальную светочувствительность сетчатки, количество точек со сниженной светочувствительностью сетчатки.

Общая светочувствительность сетчатки в основной группе через 1 мес составила $25,45 \pm 1,74$ дБ; 3 мес — $26,06 \pm 1,83$ дБ; 6 мес — $26,66 \pm 1,64$ дБ; 12 мес — $26,81 \pm 1,72$ дБ; 18 мес — $26,83 \pm 1,74$ дБ; 24 мес — $26,84 \pm 1,55$ дБ. Общая светочувствительность сетчатки в контрольной группе через 1 мес составила $22,77 \pm 2,58$ дБ; 3 мес — $23,17 \pm 2,59$ дБ; 6 мес — $23,87 \pm 2,69$ дБ; 12 мес — $23,57 \pm 2,55$ дБ; 18 мес — $23,49 \pm 2,45$ дБ; 24 мес — $23,45 \pm 2,48$ дБ. Динамика изменений светочувствительности сетчатки в основной и контрольной группах представлена на рисунке 1.

В основной группе ни в одном случае не выявлено снижения общей светочувствительности сетчатки ниже порогового уровня нормы в 24 дБ, в то время как в группе контроля в 35 (47 %) случаях выявлено снижение этого показателя ниже 24 дБ. Выявлено, что общая светочувствительность

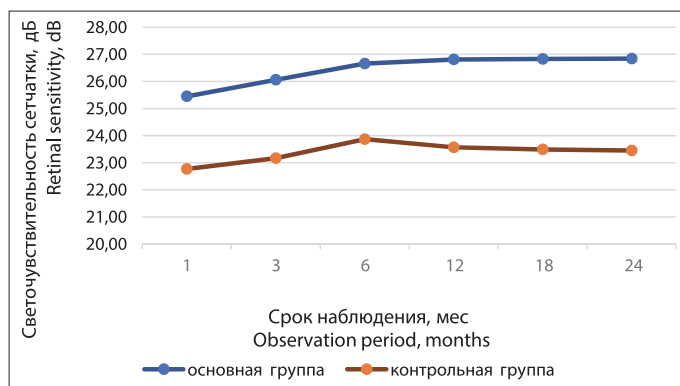


Рис. 1. Динамика общей светочувствительности сетчатки у пациентов основной и контрольной группы после лечения

Fig. 1. Retinal sensitivity change in main (blue line) and control (brown line) groups of patients after treatment

сетчатки была достоверно ниже в контрольной группе, чем в основной, в течение всего периода наблюдения ($p < 0,05$).

В основной группе в сроки от 1 до 12 мес отмечалось постепенное повышение светочувствительности сетчатки с последующей стабилизацией. В группе контроля в срок от 1 до 6 мес наблюдалось повышение этого показателя, а затем он демонстрировал тенденцию к снижению.

Минимальную светочувствительность сетчатки определяли по точке с наиболее низким показателем светочувствительности. Подробные данные о динамике минимальной светочувствительности сетчатки представлены в таблице 1. Степень снижения светочувствительности сетчатки в отдельных точках была менее выражена в основной группе, чем в группе контроля ($p < 0,05$). В контрольной группе в 7 случаях выявлены абсолютные скотомы — зоны отсутствия светочувствительности сетчатки. В основной группе ни в одном случае не выявлено точек с отсутствием световосприимчивости (со светочувствительностью, равной 0 дБ). Количество точек со снижением светочувствительности менее 24 дБ было достоверно меньше в основной группе, чем в контрольной ($p < 0,05$). На протяжении всего периода наблюдения после хирургического лечения в группе контроля увеличивалось количество точек со сниженной светочувствительностью, достигнув максимума к 12 мес и затем оставаясь на том же уровне. В основной группе наблюдалась тенденция к восстановлению светочувствительности сетчатки в отдельных точках и к уменьшению количества точек со сниженной светочувствительностью. На рисунке 2 представлен пример послеоперационной микропериметрии у пациентов, прооперированных по основной и традиционной методикам.

Проведен корреляционный анализ для определения влияния вида завершающей тампонады витреальной полости на функциональный результат. Выявлено, что функциональный результат не зависел от введения внутрь глаза газа или силикона, в связи с чем мы не проводили оценку результатов отдельно в каждой группе в зависимости от вида тампонирующего вещества.

Ни в одном случае интраоперационно и в ранний послеоперационный период не выявлено осложнений, свя-

занных с последовательным использованием бактериальной коллагеназы и БотП крови.

ОБСУЖДЕНИЕ

До настоящего времени не сложилось единого мнения о влиянии удаления ВПМ в ходе хирургического лечения МО на функциональное состояние сетчатки, особенно в отдаленном послеоперационном периоде (свыше 6 мес). В подавляющем большинстве работ срок наблюдения составлял 3–6 мес после лечения, реже — 12 мес. В настоящем исследовании все пациенты находились под нашим наблюдением в течение 24 мес после хирургического лечения,

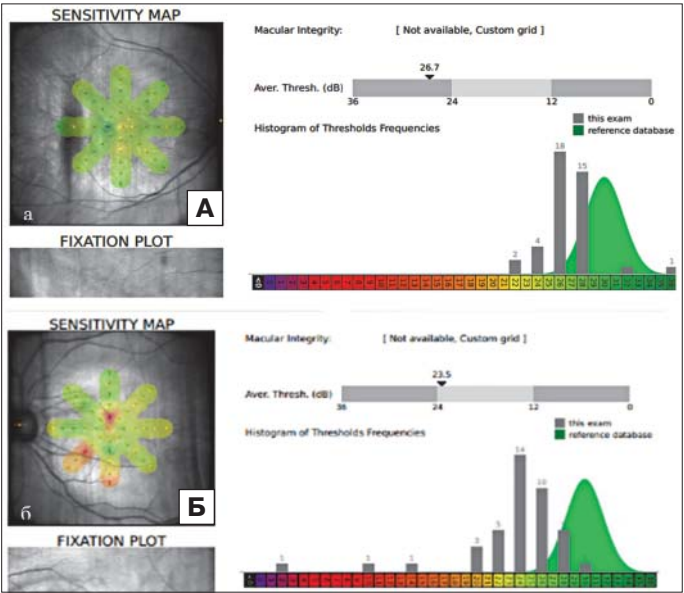


Рис. 2. Микропериметрия пациентов через 12 мес после лечения МО по разработанной технологии (А) и по традиционной технологии (Б)

Fig. 2. Microperimetry of patients 12 months after MH treatment using the developed technology (A) and traditional technology (B)

Таблица 1. Динамика изменений минимальной светочувствительности сетчатки в основной и контрольной группах после лечения
Table 1. Dynamics of changes in minimal retinal sensitivity in the main and control groups after treatment

Группа Group	Период, мес Period, months					
	1	3	6	12	18	24
Основная Main	19,15 ± 2,34	19,92 ± 2,21	20,81 ± 2,15	26,81 ± 1,72	26,83 ± 1,74	26,84 ± 1,55
Контрольная Control	14,16 ± 5,21	15,31 ± 6,15	12,26 ± 7,14	11,97 ± 6,65	11,87 ± 6,25	11,91 ± 7,01
Достоверность p-value	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

Таблица 2. Динамика изменений количества точек со сниженной светочувствительностью сетчатки в основной и контрольной группах после лечения
Table 2. Changes of the number of points with reduced retinal sensitivity in the main and control groups after treatment

Группа Group	Период, мес Period, months					
	1	3	6	12	18	24
Основная Main	4,5 ± 2,7	4,1 ± 2,4	3,5 ± 2,5	3,3 ± 2,7	3,3 ± 2,4	3,2 ± 2,6
Контрольная Control	9,7 ± 4,9	10,2 ± 4,8	12,6 ± 5,1	15,8 ± 5,4	15,9 ± 5,3	15,8 ± 5,6
Достоверность p-value	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$

что позволило оценить отдаленные изменения в структуре и функциональном состоянии сетчатки. Микропериметрия является наиболее тонким и чувствительным методом, позволяющим оценить изменения светочувствительности сетчатки в отдельных точках на заданной площади сканирования [12, 14]. В работе нами исследовалось поле зрения пациентов в пределах 20° от точки фиксации, что позволяло оценить не только фoveальную светочувствительность, но и показатели в пара- и перифовеолярной зоне сетчатки, которые входили в область удаленной ВПМ, и выявить скотомы центральной, парацентральной и периферической локализации. Выявлено, что после удаления ВПМ в 47 % случаях отмечается прогрессирующее снижение общей светочувствительности сетчатки, продолжающееся в сроки до 12–18 мес, с последующей стабилизацией к 24 мес. Значительно чаще после пилинга ВПМ возникают относительные скотомы, а абсолютные скотомы формируются только в случаях с удалением ВПМ. Наиболее часто выявлялись парацентральные и периферические скотомы. Степень депрессии светочувствительности сетчатки в отдельных точках у пациентов после удаления ВПМ достоверно более выражена, чем у пациентов, которым ВПМ была сохранена.

По данным литературы, в ранних исследованиях не было показано влияние пилинга ВПМ на изменение светочувствительности сетчатки и поля зрения, либо эти изменения приписывали другим факторам, таким как использование красителей, изменения интраоперационного давления при жидкостно-газовом обмене [18–21]. Более поздние исследования продемонстрировали взаимосвязь между проведенным пилингом и ухудшением функциональных показателей в послеоперационном периоде, особенно в формировании абсолютных скотом [12, 14–16].

Дискутабельной остается причина формирования скотом после хирургического лечения МО. Выдвигалось предположение, что к формированию скотом приводит травма сетчатки в области захвата ВПМ эндовитреальным пинцетом [14].

Однако их количество и расположение заставляют усомниться в данном предположении, так как число формирующихся скотом существенно превышает число теоретически возможных захватов сетчатки в процессе пилинга ВПМ [14]. Кроме того, в нашем исследовании все манипуляции выполнялись опытным витреоретинальным хирургом с максимально бережным отделением ВПМ от сетчатки, поэтому фактор множественной травматизации сетчатки из рассмотрения можно исключить. По нашему мнению, депрессия светочувствительности сетчатки и формирование скотом зависят от объема нервных волокон, удаленных вместе с ВПМ, и, как следствие, от степени выраженности и объема микроструктурных изменений внутренних слоев сетчатки.

Применение бактериальной коллагеназы может быть одним из вариантов замены пилинга ВПМ. Бактериальная (кlostридиальная) коллагеназа воздействует на коллагеновые волокна стекловидного тела (СТ) и ВПМ. Интенсивность ферментного воздействия зависит от плотности организации коллагеновых волокон объекта воздействия. Поскольку в ВПМ коллагеновые волокна расположены значительно плотнее, чем в СТ, то воздействие фермента на СТ значительно выше, чем на ВПМ [22]. Нанесение раствора бактериальной коллагеназы на макулярную область после проведенной витрэктомии позволяет подвергнуть деструкции оставшиеся на поверхности ВПМ волокна СТ, а также повысить эластичность ВПМ, при этом не растворяя ее. Таким образом удастся ослабить тангенциальное натяжение края МО, что может способствовать их сближению и закрытию дефекта. В комбинации с применением БоТП крови разработанная технология повышает анатомический успех операции, снижая

при этом риск травматизации сетчатки. Кроме того, снижается риск развития эпиретинального фиброза в отдаленном послеоперационном периоде.

Используемая доза бактериальной коллагеназы разрешена для интравитреального применения. В 2001 г. была показана безопасность и эффективность интраоперационного интравитреального применения бактериальной коллагеназы в хирургическом лечении отслойки сетчатки, осложненной пролиферативной витреоретинопатией [23]. В 2011 г. М.М. Шишкин и соавт. [24] в экспериментальном исследовании на кроликах показали, что при интравитреальном введении 10 KE / 100 мкл бактериальной коллагеназы происходят локальные обратимые структурные изменения, которые затрагивают только внутренние слои сетчатки. В 2018 г. было проведено исследование цитотоксичности препарата, которое показало, что доза 15 KE / 100 мкл (150 KE / 1 мл) не несет в себе потенциальной опасности токсического воздействия на биологические ткани при максимальном времени экспозиции (24 ч) [25]. Ранее была предложена методика лечения МО с применением 15 KE / 100 мкл раствора бактериальной коллагеназы [26]. Однако дальнейшее совершенствование технологии и применение БоТП крови позволили снизить необходимую дозу бактериальной коллагеназы до 1 KE / 100 мкл.

Применение 1 KE бактериальной коллагеназы при непосредственном введении в премакулярную область показано при лечении витреомакулярной тракции. Данная дозировка позволила добиться разрешения тракции в 74,6 % случаев, что говорит о достаточном воздействии фермента на СТ. При этом ни в одном случае не отмечено повреждения внутренних слоев сетчатки, изменения профиля сетчатки и ухудшения зрительных функций [27]. Это исследование дополнительно подтверждает эффективность и безопасность интравитреального применения бактериальной коллагеназы.

Следует отметить, что ни в одном случае нами не отмечено осложнений, связанных с совместным применением бактериальной коллагеназы и БоТП крови. После воздействия коллагеназы ее раствор тщательно вымывался из витреальной полости после окончания времени экспозиции фермента. Операция завершалась полной заменой физиологического раствора на воздух. БоТП крови наносилась на область МО в воздушной среде, ее контакт с бактериальной коллагеназой исключался предварительным тщательным вымыванием.

Таким образом, предложенная методика хирургического лечения МО позволяет добиться высоких анатомических и функциональных результатов, избежать интраоперационной травмы сетчатки и микроструктурных изменений сетчатки в отдаленном послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная технология позволяет практически исключить формирование абсолютных скотом и существенно снизить формирование относительных скотом в послеоперационном периоде, а также повысить функциональные результаты в сравнении с традиционной методикой хирургического лечения МО с удалением ВПМ. Применение технологии хирургии МО с пилингом ВПМ приводит к снижению светочувствительности сетчатки в 47 % случаев и сопряжено с формированием относительных и абсолютных скотом в центральном поле зрения.

Литература/References

1. Eckardt C, Eckardt U, Groos S, et al. Entfernung der Membrana limitans interna bei Makulalöchern Klinische und morphologische Befunde [Removal of the internal limiting membrane in macular holes. Clinical and morphological findings]. *Ophthalmologie*. 1997; 94 (8): 545–51.30. <https://doi.org/10.1007/s003470050156>

2. Lois N, Burr JM, Norrie J, et al. Internal limiting membrane peeling versus no peeling for idiopathic full thickness macular hole: A pragmatic randomised controlled trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52: 1586–92. <https://doi.org/10.1167/iov.10-6287>
3. Christensen UC. Value of internal limiting membrane peeling in surgery for idiopathic macular hole and the correlation between function and retinal morphology. *Acta Ophthalmol*. 2009; 87: Thesis 2: 1–23. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01777.x>
4. Kwok AK, Lai TY, Wong VW. Idiopathic macular hole surgery in Chinese patients: a randomised study to compare indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling with no internal limiting membrane peeling. *Hong Kong Med J*. 2005; 11: 259–66. PMID: 16085942
5. Tadayoni R, Paques M, Massin P, et al. Dissociated optic nerve fiber layer appearance of the fundus after idiopathic epiretinal membrane removal. *Ophthalmology*. 2001; 108: 2279–83. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(01\)00856-9](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(01)00856-9)
6. Ito Y, Terasaki H, Takahashi A, et al. Dissociated optic nerve fiber layer appearance after internal limiting membrane peeling for idiopathic macular holes. *Ophthalmology*. 2005; 112: 1415–20. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.02.023>
7. Haritoglou C, Gass CA, Schaumberger M, et al. Long-term follow-up after macular hole surgery with internal limiting membrane peeling. *Am J Ophthalmol*. 2002; 134: 661–6. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(02\)01751-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(02)01751-8)
8. Spaide RF. Dissociated optic nerve fiber layer appearance after internal limiting membrane removal is inner retinal dimpling. *Retina*. 2012; 32 (9): 1719–26. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182671191>
9. Alkabes M, Salinas C, Vitale L, et al. En Face optical coherence tomography of inner retinal defects after internal limiting membrane peeling for idiopathic macular hole. *IOVS*. 2011; 52 (11): 8349–55. <https://doi.org/10.1167/iov.11-8043>
10. Pichi F, Lembo A, Morara M, et al. Early and late inner retinal changes after inner limiting membrane peeling. *Int Ophthalmol*. 2014 Apr; 34 (2): 437–46. <https://doi.org/10.1007/s10792-013-9831-6>
11. Liu J, Chen Y, Wang S, et al. Evaluating inner retinal dimples after inner limiting membrane removal using multimodal imaging of optical coherence tomography. *BMC Ophthalmology*. 2018; 18: 155 <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0828-9>
12. Sakimoto S, Ikuno Y, Fujimoto S, et al. Characteristics of the retinal surface after internal limiting membrane peeling in highly myopic eyes. *Am J Ophthalmol*. 2014; 158: 762–8 <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.06.024>
13. Лыскин П.В., Макаренко И.Р. Дополнительные аспекты пилинга внутренней пограничной мембраны сетчатки. *Российская детская офтальмология*. 2020; 1: 40–4. [Lyskin P.V., Makarenko I.R. Additional aspects of ILM peeling. *Russian ophthalmology of children*. 2020; 1: 40–4 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2020-1-40-44>
14. Tadayoni R, Svorenova I, Erginay A, et al. Decreased retinal sensitivity after internal limiting membrane peeling for macular hole surgery. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96: 1513–6. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-302035>
15. Haritoglou CH, Ehrt O, Gass CA. Paracentral scotomata: a new finding after vitrectomy for idiopathic macular hole. *Br J Ophthalmol*. 2001; 85: 231–3. <https://doi.org/10.1136/bjo.85.2.231>
16. Sebag J. Vitreous in health and disease. Springer Science. 2014: 580–90.
17. Лыскин П.В., Макаренко И.Р. Способ хирургического лечения макулярных отверстий. Патент на изобретение RU 2695622 C1, 24.07.2019. [Lyskin P.V., Makarenko I.R. A method of surgical treatment of macular holes. Patent RF N 2695622; 2019 (In Russ.)].
18. Mitamura Y, Ohtsuka K. Relationship of dissociated optic nerve fiber layer appearance to internal limiting membrane peeling. *Ophthalmology*. 2005; 112: 1766–70. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.04.026>
19. Imai H, Ohta K. Microperimetric determination of retinal sensitivity in areas of dissociated optic nerve fiber layer following internal limiting membrane peeling. *Jpn J Ophthalmol*. 2010; 54: 435–40. <https://doi.org/10.1007/s10384-010-0839-4>
20. Ando F, Yasui O, Hirose H, Ohba N. Optic nerve atrophy after vitrectomy with indocyanine green-assisted internal limiting membrane peeling in diffuse diabetic macular edema. Adverse effect of ICG-assisted ILM peeling. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004; 242: 995–9. Epub 2004 Jul 17. <https://doi.org/10.1007/s00417-004-0864-4>
21. Сдобникова С.В., Козлова И.В., Алексеев Д.С. Анализ причин появления периферических дефектов поля зрения после витреомаккулярной хирургии. *Вестник офтальмологии*. 2013; 1: 27–30. [Sdobnikova S.V., Kozlova I.V., Alekseenko D.S. Analysis of the causes of peripheral visual field defects after vitreomacular surgery. *Vestnik of ophthalmology*. 2013; 1: 27–30 (In Russ.)].
22. Лыскин П.В. Воздействие клостридиальной коллагеназы на эпиретинальные структуры глаза человека. *Российская детская офтальмология* 2019; 1: 34–8. [Lyskin P.V. The impact of clostridial collagenase on epiretinal structures of the human retina. Experimental studies. *Russian ophthalmology of children* 2019; 1: 34–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2019-1-34-38>
23. Лыскин П.В., Письменская В.А. Интраоперационное применение коллализина в хирургическом лечении витреоретинальной патологии. *Офтальмохирургия*. 2001; (3): 38–42. [Lyskin P.V., Pismenskaya V.A. Intraoperative use of collalazine in the surgical treatment of vitreoretinal pathology. *Ophthalmosurgery*. 2001; (3): 38–42 (In Russ.)].
24. Шишкин М.М., Юлдашева Н.М., Антонюк С.В. Клинико-морфологические аспекты безопасности интравитреальных инъекций различных доз коллализина в эксперименте. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2011; 1: 194–9. [Shishkin M.M., Yuldasheva N.M., Antonyuk S.V. Clinicopathologic aspects of the intravitreal injections security for different collalizin doses in the experiment. *Kuban scientific medical bulletin*. 2011; 1: 194–9 (In Russ.)].
25. Лыскин П.В., Захаров В.Д., Перова Н.В., Лозинская О.Л., Згоба М.И. Моделирование цитотоксического воздействия препарата Коллализин в различных концентрациях на культуре фибробластов мыши линии nih 3T3 в условиях in vitro. *Российская детская офтальмология*. 2018; 4: 33–7. [Lyskin P.V., Zakharov V.D., Perova N.V., Lozinskaya O.L., Zgoba M.I. Simulation of the cytotoxic effect of the Collalysine medicine in different concentrations on the culture of mouse fibroblasts of the NIH 3T3 line in vitro. *Russian ophthalmology of children*. 2018; 4: 33–7 (In Russ.)].
26. Тахчиди Х.П., Лыскин П.В., Лозинская О.Л. и др. Ферментная витреэктомия в лечении идиопатических макулярных разрывов. *Офтальмохирургия*. 2010; (1): 19–24. [Takhchidi Kh.P., Lyskin P.V., Lozinskaya O.L., et al. Enzyme-assisted vitrectomy for treatment of idiopathic macular holes. *Ophthalmosurgery*. 2010; (1): 19–24 (In Russ.)].
27. Лыскин П.В., Макаренко И.Р. Технология лечения витреомаккулярной тракции методом однопортового интравитреального введения коллагеназы в фовеолярную область. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (4): 131–8. [Lyskin P.V., Makarenko I.R. A technology of vitreomacular traction treatment by single-port intravitreal injection of bacterial collagenase into the foveolar area. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (4): 131–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-4-131-138>

Вклад авторов в работу: П.В. Лыскин, П.Л. Володин — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; И.Р. Макаренко — концепция и дизайн исследования, сбор, статистическая обработка и анализ данных, написание статьи.

Author's contribution: P.V. Lyskin, P.L. Volodin — concept and design of the study, final editing of the article; I.R. Makarenko — concept and design of the study, data collection, processing and analysis, writing of the article.

Поступила: 29.07.2022. Переработана: 23.01.2023. Принята к печати: 28.01.2023

Originally received: 29.07.2022. Final revision: 23.01.2023. Accepted: 28.01.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. проф. С.Н. Федорова», Минздрава России, Бескудниковский бульвар, д. 59а, Москва, 127486, Россия

Павел Владимирович Лыскин — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, научный сотрудник отдела витреоретинальной хирургии, ORCID 0000-0002-5189-322X

Павел Львович Володин — д-р мед. наук, заведующий отделом лазерной хирургии сетчатки, ORCID 0000-0003-1460-9960

Ирина Романовна Макаренко — аспирант отдела витреоретинальной хирургии, врач-офтальмолог, ORCID 0000-0001-6719-6878

Для контактов: Ирина Романовна Макаренко,
makarenkoirina505@gmail.com

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 59A, Beskudnikovskii Blvd, Moscow, 127486, Russia

Pavel V. Lyskin — Cand. of Med. Sci., researcher, department of vitreoretinal surgery, ORCID 0000-0002-5189-322X

Pavel L. Volodin — Dr of Med. Sci., head of department of laser retinal surgery, ORCID 0000-0003-1460-9960

Irina R. Makarenko — PhD student, ophthalmologist, department of laser retinal surgery, ORCID 0000-0001-6719-6878

For contacts: Irina R. Makarenko,
makarenkoirina505@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-50-62>



Первые результаты длительного наблюдения детей в России после генной терапии наследственных дистрофий сетчатки, связанных с биаллельными мутациями в гене *RPE65*

В.В. Нероев^{1, 2}, Л.А. Катаргина¹, М.П. Харлампики¹, Л.В. Коголева¹, И.В. Зольникова^{1, 3}, П.А. Илюхин¹, Е.В. Денисова¹, С.В. Милаш¹, Н.А. Осипова¹, С.И. Куцев³, А.В. Поляков³, Р.А. Зинченко³, В.В. Кадышев³, Ю.А. Бобровская¹ ✉

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 «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

Цель работы — оценить результаты генной терапии препаратом на основе рекомбинантного аденоассоциированного вирусного вектора воретиген непарвовек (ВН) у детей при сроке наблюдения 1, 3, 6 и 12 мес. **Материал и методы.** В исследование включено 6 детей (12 глаз) в возрасте от 5 до 15 лет с подтвержденной биаллельной мутацией в гене *RPE65*, получавших лечение ВН (Luxturna, США). Эффективность лечения оценивалась с помощью специальных вопросов по ориентации в пространстве при различных типах освещенности, периметрии по Гольдману, микропериметрии, остроты зрения с максимальной коррекцией (МКОЗ), электроретинограммы (ЭРГ) и зрительных вызванных потенциалов (ЗВП). Для оценки структуры сетчатки использовалась центральная толщина сетчатки (ЦТС) по данным оптической когерентной томографии. **Результаты.** У всех детей отмечались субъективные изменения зрительного восприятия в виде улучшения ориентации в темноте и сумерках; контрастности и зрительной фиксации у одного ребенка с изначально низкой остротой зрения. У 4 из 6 пациентов (8 глаз) за период наблюдения отмечено расширение полей зрения, причем у 2 пациентов — значительное, у 2 пациентов (4 глаза) поля зрения до лечения не были сужены и после лечения оставались таковыми на протяжении всего периода наблюдения. Средняя световая чувствительность сетчатки и показатели фиксации у 3 пациентов значительно улучшились по данным микропериметрии. МКОЗ у всех исследуемых оставалась стабильной или незначительно менялась на протяжении всего исследования. Из 8 глаз с не регистрируемой до лечения ЭРГ в 6 глазах после введения ВН ЭРГ частично восстанавливалась в разные сроки от 1 до 12 мес. У всех пациентов наблюдалось также увеличение амплитуды компонента P1 ЗВП на паттерн и P2 ЗВП на вспышку, что свидетельствует о повышении активности в проекции зрительной коры на фоне восстановления зрительного цикла. Достоверных изменений ЦТС не выявлено ($p = 0,9$). Осложнения и нежелательные явления отмечены в 9 (75 %) глазах: хориоретинальная дистрофия в месте введения препарата у 3 пациентов (5 глаз), многофокусная нуммулярная хориоретинальная дистрофия у 2 пациентов (4 глаза), локальный эписклерит — в одном глазу, транзиторное повышение внутриглазного давления у 2 пациентов (3 глаза), локальное помутнение хрусталика у одного пациента (один глаз). **Заключение.** Результаты годового наблюдения российских пациентов с *RPE65*-связанной наследственной патологией сетчатки после лечения ВН демонстрируют стабилизацию и улучшение зрительных функций, что особенно важно для заведомо обреченных пациентов с прогрессирующим характером заболевания.

Ключевые слова: наследственная дистрофия сетчатки; генная терапия; *RPE65*; воретиген непарвовек; Лукстурна; врожденный амавроз Лебера; пигментный ретинит; генетика; офтальмология

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Катаргина Л.А., Харлампики М.П., Коголева Л.В., Зольникова И.В., Илюхин П.А., Денисова Е.В., Милаш С.В., Осипова Н.А., Куцев С.И., Поляков А.В., Зинченко Р.А., Кадышев В.В., Бобровская Ю.А. Первые результаты длительного наблюдения детей в России после генной терапии наследственных дистрофий сетчатки, связанных с биаллельными мутациями в гене *RPE65*. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 50-62. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-50-62>

First results of long-term follow-up of children in Russia after gene therapy for hereditary retinal dystrophies associated with biallelic mutations in the *RPE65* gene

Vladimir V. Neroev^{1, 2}, Ludmila A. Katargina¹, Marina P. Kharlampidi¹, Ludmila V. Kogoleva¹, Inna V. Zolnikova^{1, 3}, Pavel A. Ilyukhin¹, Ekaterina V. Denisova¹, Sergey V. Milash¹, Natalia A. Osipova¹, Sergey I. Kutsev³, Alexey V. Polyakov³, Rena A. Zinchenko³, Vitaly V. Kadyshchev³, Yulia A. Bobrovskaya¹ ✉

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

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

³ N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

bobrula1980@mail.ru

Purpose: to evaluate the results of gene therapy by the recombinant adeno-associated viral vector voretigene neparvovec (VN) in children with follow-up periods of 1, 3, 6, and 12 months. **Material and methods.** The study included 6 children (12 eyes) aged 5 to 15 with a confirmed biallelic mutation in the *RPE65* gene, treated with VN (Luxturna, USA). Treatment efficacy was assessed by surveying which included questions on spatial orientation under various types of illumination, Goldman perimetry, microperimetry, best corrected visual acuity (BCVA), electroretinogram (ERG), and visual evoked potentials (VEP). To assess the structure of the retina, the central retinal thickness (CRT) was evaluated by optical coherence tomography. **Results.** All children showed subjective changes in visual perception, including improved orientation in the dark and twilight, and improved contrast. In one case, the child with initially low visual acuity showed improved visual fixation. In 4 patients out of 6 (8 eyes), an expansion of the visual fields was noted, including 2 cases who displayed significant expansion thereof. In 2 patients (4 eyes), the visual fields were not narrowed and remained so throughout the entire observation period. Mean light sensitivity of the retina in 3 patients and fixation indices in 1 patient improved significantly as shown by microperimetry. BCVA remained stable throughout the study or changed insignificantly. Initially, ERG could not be detected in 8 eyes, but after an VN injection, 6 eyes demonstrated a partial recovery at different times — from 1 to 12 months. An increase in the amplitude of the P1 component to pattern VEP and P2 component to flash VEP was observed in all patients, which indicates an enhanced activity in the projection of the visual cortex after the restoration of the visual cycle. No significant changes were revealed in CRT ($p = 0.9$). Complications and adverse events were noted in 9 eyes (75 %): chorioretinal dystrophy at the injection site in 3 patients (5 eyes), multifocal nummular dystrophy in 2 patients (4 eyes), local episcleritis in 1 eye, transient increase in intraocular pressure in 2 patients (3 eyes). **Conclusion.** The results of a one-year post VN treatment follow-up of Russian patients with *RPE65*-associated inherited retinal disease demonstrate stabilization and improvement of visual functions, which is especially important for otherwise incurable patients with a progressive course of the disease.

Keywords: inherited retinal dystrophies; gene therapy; *RPE65*; Voretigen neparvovec; Luxturna; Leber congenital amaurosis; retinitis pigmentosa; genetics, ophthalmology

Conflict of interests: the authors declare no conflicts of interest.

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

For citation: Neroev V.V., Katargina L.A., Kharlampidi M.P., Kogoleva L.V., Zolnikova I.V., Ilyukhin P.A., Denisova E.V., Milash S.V., Osipova N.A., Kutsev S.I., Polyakov A.V., Zinchenko R.A., Kadyshchev V.V., Bobrovskaya Yu.A. First results of long-term follow-up of children in Russia after gene therapy for hereditary retinal dystrophies associated with biallelic mutations in the *RPE65* gene. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 50-62 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-50-62>

Ген *RPE6* (ретиноид изомерогидролаза) расположен на хромосоме 1p31.3 и кодирует белок с молекулярной массой 65 кДа, который экспрессируется в пигментном эпителии сетчатки (ПЭС) [1, 2]. Этот белок является незаменимым, критически важным компонентом зрительного цикла, поскольку он превращает, посредством изомеризации и гидролиза, полностью транс-ретиноловый эфир в 11-цис-ретинол [3]. Нарушение работы *RPE65* влечет за собой различные нарушения зрительного цикла, происходит накопление опсина в фоторецепторах и токсичных эфиров ретинила в ПЭС, что приводит к потере функции фоторецепторов и их прогрессирующей дегенерации [2].

Биаллельные мутации в гене *RPE65* связаны с несколькими фенотипическими формами тяжелых на-

следственных дистрофий сетчатки (НДС): аутосомно-рецессивным врожденным амаврозом Лебера 2-го типа (ВАЛ2), аутосомно-рецессивным пигментным ретинитом (ПР) 20-го типа и аутосомно-доминантным ПР 87-го типа с поражением хориоидеи [4]. Эти заболевания характеризуются необратимым прогрессирующим снижением зрительных функций и приводят к слепоте в ювенильном и взрослом возрасте. Клинические признаки, возраст начала и скорость прогрессирования *RPE65*-связанной НДС сильно варьируют в зависимости от остаточной функции фермента (белка *RPE 65*), количества жизнеспособных клеток ПЭС и фоторецепторов. Отсутствует четкая корреляция между клинической картиной и типом мутации [5].

ВАЛ 2 и аутосомно-рецессивный ПР 20-го типа — крайне редкие заболевания, встречаются от 1,2 до 2,37 на 100 000 и от 11,09 до 26,43 на 100 000 человек соответственно [6]. Еще реже определяется аутосомно-доминантный ПР 87 типа с поражением хориоидеи [7]. Минздрав России включил ВАЛ в перечень редких (орфанных) заболеваний [8].

В последние десятилетия произошел настоящий прорыв в возможностях лечения НДС, считавшихся ранее неизлечимыми. В клиническую практику офтальмологов была впервые внедрена патогенетически обоснованная генная терапия НДС, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65* [9–15].

Аутосомно-рецессивные НДС — идеальные кандидаты для геннозаместительной терапии, т.к. глаз является иммунокомпетентным органом, что исключает системную реакцию организма и дает возможность провести таргетную доставку генетического материала [16]. В случае ВАЛ 2 и ПР 20-го типа генная терапия доставляет интактную, функционирующую копию дефектного гена, обеспечивая транскрипцию белка в клетках ПЭС и восстановление зрительных функций за счет активации зрительного цикла. В качестве «курьера» по доставке гена используется капсид на основе аденоассоциированного вирусного вектора.

Воротеген непарвокс (ВН) содержит ДНК с кодирующей последовательностью гена *RPE65*, содержащей в рекомбинантном аденоассоциированном вирусном векторе серотип 2 (AAV2) [12]. Препарат ВН (Luxturna, США) прошел полный цикл клинических испытаний от исследований на животных моделях [17–19] до исследования 3-й фазы [12–14] и одобрен регуляторами США (FDA) и Евросоюза (ЕМА) в 2017 и 2018 гг. соответственно в качестве генной терапии ВАЛ 2 и ПР 20-го типа, связанных с мутацией в гене *RPE65*.

В настоящее время в зарубежной научной литературе информация о клинических результатах лечения препаратом ВН в основном представлена отчетами о клинических испытаниях [9–11], в том числе рандомизированным контролируемым исследованием [12–14] и небольшим количеством сообщений о применении препарата в серии клинических случаев, проведенных в разных странах [15, 20–24]. Однократная субретинальная инъекция ВН приводила к улучшению зрительных функций в срок до 7,5 года у человека и не менее 10 лет на животных моделях, более длительных наблюдений на сегодняшний день нет [25].

В 2021 г. в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца были созданы условия для проведения генной терапии, которые включают специальные условия хранения и подготовки препарата, оснащение операционной и особенности послеоперационного ведения пациентов. Высококвалифицированные офтальмохирурги прошли обучение навыку введения ВН [8]. В России ранее не проводилась геннозаместительная терапия препаратом ВН у пациентов с НДС, вызванных биаллельной мутацией в гене *RPE65*. В 2022 г. представлены первые предварительные результаты генной терапии за относительно короткий период времени, которые уже показывали вектор положительной динамики у целевых пациентов [26].

ЦЕЛЬ работы — оценить результаты генной терапии препаратом на основе рекомбинантного аденоассоциированного вирусного вектора ВН у когорты детей из России при сроке наблюдения 1, 3, 6 и 12 мес.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинико-функциональные исследования и субретинальное введение препарата были проведены на базе НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца в строгом соответствии с принципами Хельсинкской декларации и были одобрены

этическим комитетом НМИЦ ГБ им. Гельмгольца. Пациенты и их родители / законные представители были информированы об участии в исследовании. Информированное письменное согласие было получено от родителей / законных представителей всех участников исследования.

Обследовано и пролечено 6 пациентов (12 глаз) в возрасте от 5 до 15 лет (в среднем, 9,80 ± 4,56 года) с ВАЛ 2 с подтвержденной биаллельной мутацией в гене *RPE65*, в том числе 5 девочек и 1 мальчик с преимущественно миопической рефракцией, сферозэквивалент (СЭ) составлял от +2,6 до -9,5 дптр (в среднем -4,38 ± 4,10 дптр) (табл. 1).

Все пациенты проходили обследование до операции и через 1, 3, 6 и 12 мес после введения препарата. Обследование включало опрос родителей и детей, стандартные и специальные методы.

Результаты лечения оценивали с помощью определения максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ), периметрии по Гольдману и микропериметрии.

Определение периферических границ полей зрения по Гольдману проводилось в динамике у 6 детей (12 глаз) с использованием стимула размером III4е методом кинетической периметрии на компьютерном периметре Ostorus 900 (Haag-Streit Diagnostics, Швейцария), оценивались арифметические суммы кинетических изоптер по 16 меридианам.

Микропериметрия на аппарате МР-3 (Nidek, Япония) проводилась в мезопических условиях 3 пациентам. Оценивалась средняя световая чувствительность в 45 точках в пределах 12° от точки фиксации (фовеа) — конфигурация Maculopathy; пороговая стратегия 4–2. Стабильность динамической фиксации оценивали количественно путем измерения площади эллипсов двухмерного контура (ВСЕА), которые охватывают 68 и 95 % точек фиксации.

Регистрация электроретинограммы (ЭРГ) и зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) осуществлялась на аппаратно-программном комплексе «Электроретинограф» (МБН, Россия). Выполнялась полнополюсная ЭРГ по стандартам международного общества клинической физиологии зрения (ISCEV). Максимальная (общая, колбочково-палочковая) ЭРГ регистрировалась на стимул яркостью 3,0 кд/м², предъявляемый с частотой 0,5 Гц. Высокочастотная ритмическая ЭРГ (РЭРГ на 30 Гц) регистрировались на стимул яркостью 3,0 кд/м², предъявляемый с частотой 30 Гц.

Регистрация ЗВП выполнялась по стандартам ISCEV. ЗВП на реверсивный паттерн с размером шахматного паттерна 15°, 30° и 1 угловой градус регистрировались при остроте зрения выше 0,1, а ЗВП на вспышку яркостью 3,0 кд/м² — при остроте зрения 0,1 и ниже, не позволяющей стабильно фиксировать зрор.

Для оценки безопасности лечения и соответствия критериям включения всем пациентам проведена оптическая когерентная томография (ОКТ), аутофлуоресценция глазного дна (FAF) и фоторегистрация глазного дна (89° и 163°) на мультимодальной платформе Mirante (Nidek, Япония) с использованием программного обеспечения Navis-EX 1.8.0. Центральную толщину сетчатки (ЦТС) измеряли в фовеа в зоне диаметром 1 мм (средняя толщина сетчатки), используя протокол сканирования Macula map.

В ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» на первом этапе всем пациентам проведено молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования последнего поколения (NGS) с последующей валидацией методом прямого секвенирования по Сэнгеру на семейном материале: пробанд, родители пробанда, родные братья пробанда (по показаниям). У всех пациентов выявлены изменения нуклеотидной последовательности в гене *RPE65*.

Проводился опрос пациентов или представителей пациента для уточнения способностей самообслуживания больных (ориентация в пространстве, способность обучаться и прочее).

Все пациенты соответствовали критериям для проведения генной терапии ВН, определенных группой ведущих российских экспертов в области наследственных заболеваний сетчатки и медицинской генетики: биаллельная мутация в гене *RPE65*, подтвержденная молекулярно-генетическим тестированием, отсутствие в анамнезе пациента применения генотерапевтических препаратов, возраст старше 3 лет, толщина сетчатки в фовеа по данным ОКТ более 100 мкм [8].

Субретинальное введение ВН (Luxturna, США) в дозе $1,5 \times 10^{11}$ векторных геномов (вг) (0,3 мл) проведено с ноября 2021 г. по февраль 2022 г.

Доперационная подготовка включала пероральный прием метилпреднизолона в дозе 0,1 мг/кг веса ребенка за 3 дня до введения и продолжалась в течение 3 дней после каждого введения. Оперативное лечение состояло из микроинвазивной частичной витрэктомии, мембранопилинга и субретинального введения ВН в объеме 0,3 мл с последующей эндотампонадой газозвоздушной смесью места введения препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая и демографическая характеристика пациентов представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, основными жалобами пациентов были нарушения зрения в сумерках и темноте, низкая острота зрения отмечена у двух детей. В большинстве глаз (10 из 12 глаз) определялась миопическая рефракция, СЭ составлял от +2,6 до -9,5 дптр (в среднем $4,38 \pm 4,1$ дптр). Изучение мутаций для возможности проведения корреляционного анализа не выявило частых мутаций, однако в 2 (33,3 %) случаях зарегистрировано гомозиготное состояние выявленных мутаций, в остальных — компаунд-гетерозиготное.

Клинико-функциональное состояние глаз и его динамику мы представляем в виде описания клинических случаев.

Клинический случай № 1. На момент обращения: жалобы на сниженное зрение (табл. 1), ухудшающееся в темноте и сумерках, нарушение ориентации в темноте и сумерках. Пневмотонометрия OD/OS = 14/15 мм рт. ст. По данным биомикроскопии изменений в оптических средах не выявлено, в стекловидном теле взвесь пигментных клеток

и плавающие мелкие помутнения. При офтальмоскопии выявлены следующие изменения: диски зрительного нерва (ДЗН) деколорированы, границы четкие, сосуды сужены, макулярный и фовеолярный рефлекс сглажены, сетчатка с признаками перераспределения пигмента на средней и крайней периферии.

Субъективные ощущения ребенка начали меняться через 2 дня после введения препарата в правый глаз, тогда же девочка отметила субъективное улучшение контрастной и световой чувствительности. После выписки ребенок начал вновь учить названия оттенков цветов, так как стала их лучше различать. Через 1 мес улучшилась ориентация в сумерках, отпала необходимость дополнительного освещения в домашних условиях в темное время суток.

Периферические границы полей зрения были близки к физиологической норме до лечения и не изменялись на протяжении всего периода наблюдения. Изменений МКОЗ в процессе наблюдения не отмечено (табл. 2).

ЦТС достоверно не менялась в течение всего периода наблюдения, имелась недостоверная тенденция к ее уменьшению (табл. 3).

ЭРГ до лечения и через 1 мес после него была нерегистрируемой, однако через 3 мес после введения ВН был зарегистрирован биоэлектрический ответ сетчатки (общая ЭРГ) сниженной амплитуды, составляя около 8 % от нижней границы нормы (b-волна). Через 6 мес после введения препарата амплитуда b-волны общей ЭРГ возросла вдвое, составляя около 40 мкВ, что расценивалось нами как положительный эффект генной терапии ВН (табл. 4).

Положительная динамика общей ЭРГ после лечения свидетельствовала об улучшении функции палочковой системы, сопровождалась расширением границ поля зрения и повышением зрения в темноте, отмеченным самой пациенткой. МЭРГ была субнормальной до и после лечения и демонстрировала положительную динамику биоэлектрической активности макулярной области сетчатки, что коррелировало с данными микропериметрии (табл. 5).

РЭРГ на 30 Гц была субнормальной до лечения, оставалась таковой в течение всего срока наблюдения, составляя около 10–20 % от нижней границы нормы (табл. 6). Стабильные значения РЭРГ на 30 Гц коррелировали с остротой зрения и указывали на сохраняющуюся на всех визитах функцию колбочковой системы.

Амплитуда компонента P2 ЗВП на вспышку через месяц увеличилась на 50 % и росла до 6 мес после лечения (табл. 7).

Таблица 1. Клиническая и демографическая характеристика пациентов с БАЛ 2 на момент обращения

Table 1. Clinical and demographic characteristics of the group of patients with Leber Congenital Amaurosis (LCA) type 2 at the time of referral

№ п/п	Пол Sex	Возраст, лет Age, yrs	Основные жалобы Patient complaints	МКОЗ BCVA		Рефракция, СЭ, дптр Refraction, SE, D	
				OD	OS	OD	OS
1	♀	15	Никталопия Nyctalopia	0,3	0,2	M 4,0	M 3,9
2	♀	5	Никталопия, нистагм, косоглазие Nyctalopia, nystagmus, strabismus	0,2	0,2	Hm 2,9	Hm 2,6
3	♀	5	Никталопия Nyctalopia	0,4	0,6	M 8,1	M 8,25
4	♀	13	Нарушение ориентации в пространстве, нистагм Disorientation in space, nystagmus	Счет пальцев с 10 см Counting fingers from 10 cm	Счет пальцев с 10 см Counting fingers from 10 cm	M 5,25	M 4,9
5	♂	12	Никталопия Nyctalopia	0,7	0,7	M 3,75	M 4,9
6	♀	9	Никталопия Nyctalopia	0,3	0,3	M 7,25	M 6,9

Таблица 2. Динамика МКОЗ до лечения, через 3, 6 и 12 мес после лечения
Table 2. Dynamics of BCVA before treatment, 3, 6 and 12 months after treatment

№ п/п	До лечения Before treatment		Через 1 мес после лечения 1 month after treatment		Через 3 мес после лечения 3 months after treatment		Через 6 мес после лечения 6 months after treatment		Через 12 мес после лечения 12 months after treatment	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
1	0,3	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
2	0,2	0,2	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
3	0,4	0,6	0,4	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,7	0,6
4	Счет пальцев с 10 см Counting fingers from 10 cm	Счет пальцев с 20 см Counting fingers from 20 cm	Счет пальцев с 20 см Counting fingers from 20 cm	Счет пальцев с 20 см Counting fingers from 20 cm	Счет пальцев с 20 см Counting fingers from 20 cm	Счет пальцев с 40 см Counting fingers from 40 cm	Счет пальцев с 20 см Counting fingers from 20 cm	Счет пальцев с 50 см Counting fingers from 50 cm	Счет пальцев с 40 см Counting fingers from 40 cm	Счет пальцев с 50 см Counting fingers from 50 cm
5	0,7	0,7	0,8	0,5	0,8	0,5	0,8	0,4	0,8	0,4
6	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3

Таблица 3. Динамика ЦТС (мкм) по данным ОКТ до лечения, через 1, 3, 6 и 12 мес после введения ВН
Table 3. Dynamics of central retinal thickness (μm) according to OCT before treatment, 1, 3, 6 and 12 months after the introduction of VN

До лечения Before treatment	Через 1 мес после лечения 1 month after treatment		Через 3 мес после лечения 3 months after treatment		Через 6 мес после лечения 6 months after treatment		Через 12 мес после лечения 12 months after treatment	
ЦТС CRT M ± SD	ЦТС CRT M ± SD	p-значение p-value	ЦТС CRT M ± SD	p-значение p-value	ЦТС CRT M ± SD	p-значение p-value	ЦТС CRT M ± SD	p-значение p-value
205,9 ± 47,8	200,1 ± 50,9	0,78	198,1 ± 54,8	0,71	197,5 ± 54,8	0,69	203,4 ± 48	0,9

Таблица 4. Амплитуда b-волны максимальной ЭРГ (мкВ) до и через 1, 3, 6 и 12 мес после лечения
Table 4. Amplitude of b-wave of maximal ERG (mkV) before 1, 3, 6 and 12 months after treatment

№ п/п	До лечения Before treatment		Через 1 мес после лечения 1 month after treatment		Через 3 мес после лечения 3 months after treatment		Через 6 мес после лечения 6 months after treatment		Через 12 мес после лечения 12 months after treatment	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
1	abs	abs	abs	abs	23	17	36	36	40	37
2	abs	abs	abs	abs	abs	abs	abs	abs	abs	abs
3	abs	abs	20	20	15	10	13	15	16	14
4	abs	abs	abs	abs	abs	abs	abs	abs	abs	abs
5	64	80	65	50	88	42	92	43	161	105
6	abs	abs	abs	abs	abs	abs	36	40	52	48

Таблица 5. Динамика средней световой чувствительности сетчатки (дБ) и площади эллипсов двухмерного контура (BCEA) 68/95 % (°²) по данным микропериметрии
Table 5. Dynamics of the mean retinal sensitivity (dB) and bivariate contour ellipse area (BCEA) 68/95 % (°²) according to microperimetry

№ п/п	До лечения Before treatment		Через 1 мес после лечения 1 month after treatment		Через 3 мес после лечения 3 months after treatment		Через 6 мес после лечения 6 months after treatment		Через 12 мес после лечения 12 months after treatment	
	Средняя чувствительность сетчатки (дБ) Mean retinal sensitivity (dB)		Средняя чувствительность сетчатки (дБ) Mean retinal sensitivity (dB)		Средняя чувствительность сетчатки (дБ) Mean retinal sensitivity (dB)		Средняя чувствительность сетчатки (дБ) Mean retinal sensitivity (dB)		Средняя чувствительность сетчатки (дБ) Mean retinal sensitivity (dB)	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
1	4,2	3,4	18,7	18,7	18,1	19,8	20,5	20,1	19,9	20,6
5	21,6	23,3	18,6	16,7	21,8	21,1	26,3	23,7	26,5	26,6
6	0,2	0,3	9,8	10,5	12,6	12,5	13,8	14,3	17,3	17,8
	BCEA 68 %/95 % (°²)		BCEA 68 %/95 % (°²)		BCEA 68 %/95 % (°²)		BCEA 68 %/95 % (°²)		BCEA 68 %/95 % (°²)	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
1	1,1/2,9	1,0/2,7	1,0/2,8	1,1/3,1	0,9/2,5	0,8/2,2	0,8/2,3	0,9/2,5	0,8/2,3	1,0/2,6
5	0,5/1,2	0,8/2,2	0,6/1,6	1,3/3,4	0,7/2,0	0,9/2,4	0,9/2,5	1,1/2,8	0,3/0,9	0,9/2,3
6	3,1/8,2	2,7/7,2	1,3/3,5	1,5/4,0	1,2/3,1	1,3/3,6	0,6/1,7	0,7/2,1	0,4/1,0	0,4/1,2

Амплитуда компонента Р100 ЗВП на паттерн через 1 и 3 мес после введения ВН увеличилась на все размеры паттерна (табл. 8).

Средняя световая чувствительность сетчатки значительно увеличилась непосредственно через 1 мес после введения ВН, оставаясь стабильной в течение всего дальнейшего периода наблюдения, что расценивалось нами как выраженное положительное действие ВН уже на ранних сроках наблюдения (см. табл. 5, рис. 1) .

По данным офтальмоскопии через 1 мес после субретинальной инъекции ВН билатерально появилась зона хориоретинальной атрофии в месте введения препарата (по типу touchdown) по ходу верхневисочной сосудистой аркады. Атрофия прогрессивно увеличивалась в размере в каждый контрольный осмотр вплоть до 12 мес (рис. 2).

Клинический случай № 2. На момент обращения: жалобы на сниженное зрение (см. табл. 1), особенно ухудшающееся в темноте и сумерках, нарушение ориентации в темноте и

Таблица 6. Амплитуда высокочастотной РЭРГ на стимул, предъявляемый с частотой 30 Гц (мкВ), до введения ВН и через 1, 3, 6 и 12 мес после лечения

Table 6. Amplitude of 30-Hz flicker ERG (mkV) before, 1, 3, 6 and 12 months after treatment

№ п/п	До лечения Before treatment		Через 1 мес после лечения 1 month after treatment		Через 3 мес после лечения 3 months after treatment		Через 6 мес после лечения 6 months after treatment		Через 12 мес после лечения 12 months after treatment	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
1	3,8	2,6	4,2	5,1	7,3	8,2	6,1	4,2	4,9	3,9
2	1,89	1,89	5,6	6,5	2,1	5,24	3,1	4,1	7,4	6,2
3	abs	abs	2,1	2,0	5,1	2,9	3,8	6,2	4,8	6,7
4	abs	abs	abs	abs	abs	abs	2,2	1,84	2,8	2,6
5	17,5	18,7	19,3	18,4	19,6	15,9	19,5	18,2	20,1	19,8
6	abs	abs	abs	abs	abs	abs	1,2	2,5	2,4	2,7

Таблица 7. Амплитуда пика Р2 ЗВП на вспышку (мкВ) до введения ВН и через 1, 3, 6 и 12 мес после лечения

Table 7. Amplitude of the peak P2 of flash VEP (mkV) before, 1, 3, 6 and 12 months after treatment

№ п/п	До лечения Before treatment		Через 1 мес после лечения 1 month after treatment		Через 3 мес после лечения 3 months after treatment		Через 6 мес после лечения 6 months after treatment		Через 12 мес после лечения 12 months after treatment	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
1	20,5	20,3	37,3	31,9	40,3	40,5	26,3	28,5	43,3	38,8
2	10,7	10,7	20,7	23,1	21,7	26,6	22,8	28,0	25,3	27,2
3	11,2	14,3	28,5	37,3	23,6	20,3	25,8	34,3	26,3	30,2
4	7,4	6,1	11,3	12,4	10,2	11,4	6,3	6,6	11,2	10,5
5	20,8	21,4	20,5	23,5	24,3	24,1	19,5	18	20,5	23,5
6	7,4	6,1	11,3	12,4	15,4	13,5	6,3	6,16	10,9	11,3

Таблица 8. Амплитуда пика Р100 ЗВП на паттерн (мкВ) на 15', 30' и 60' до введения ВН и через 1, 3, 6 и 12 мес после лечения

Table 8. Amplitude of the peak P100 (mkV) of pattern VEP to 15', 30' and 60' before, 1, 3, 6 and 12 months after treatment

	№ п/п	До лечения Before treatment		Через 1 мес после лечения 1 month after treatment		Через 3 мес после лечения 3 months after treatment		Через 6 мес после лечения 6 months after treatment		Через 12 мес после лечения 12 months after treatment	
		OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS	OD	OS
15'	1	11,3	9,9	21,5	22	17,1	15,6	19,4	22,8	23,2	22,4
	2	7,4	4,04	8,5	13,5	11,3	12	14,3	13,2	14,1	13,9
	3	13,7	19	21,5	20,3	25,4	24,9	33,6	34,5	34,7	35,1
	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	5	21,9	18,1	22,3	28,1	21,1	34,3	21,3	34,7	20,6	26,7
	6	14	9,6	30,6	23,8	26,0	22,3	26,4	24,3	25,1	24,9
30'	1	7,3	6,5	21,8	24,3	20,2	27,3	19,3	26,1	25,2	27,0
	2	6,2	7,1	13,6	18,6	15,5	13,0	16,1	17,9	17,1	18,0
	3	17,8	11,5	16,2	13,6	22,3	18,1	26,2	25,3	24,9	25,8
	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	5	31,6	25	24	23,2	30,8	19,6	30,8	19,6	27,3	26,5
	6	12,4	16,6	21	28,4	19,2	25,6	30,5	31,8	32,1	34,1
60'	1	9,8	8,3	27,7	21,9	22,4	16,4	24,1	23,4	24,8	25,1
	2	5,1	8,1	15,8	13,9	12,9	17,5	14,6	17,9	15,1	18,3
	3	15,1	10,5	16,2	13,6	20,1	20,3	29,8	32,6	30,1	33,0
	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	5	21,5	23,5	22,3	24,1	22,1	28	22,1	28	26,9	28,6
	6	11,4	12,6	30,1	29,3	28,8	25,9	26,1	22,5	27,3	25,9

сумерках. В первичном положении непостоянные нистагмические движения с ротаторным компонентом. Угол косоглазия 0°. Биомикроскопия: OU — преломляющие среды прозрачны, передний отрезок не изменен. Глазное дно: OU — ДЗН деколорированы, неправильной овальной формы, сосуды сетчатки резко сужены, макулярные рефлексы отсутствуют, на средней и крайней периферии сетчатки перераспределение пигмента.

Через 1 мес после лечения стала самостоятельно передвигаться в сумерках и темноте, самостоятельно ходить по лестнице, смогла писать в прописях, собирать пазлы, раскрашивать картинки по номерам, уменьшилась амплитуда нистагма.

Провести кинетическую периметрию не представлялось возможным, учитывая возраст ребенка и наличие нистагма, но через 1 мес после лечения провести исследование удалось. Арифметические суммы кинетических изоптер по 16 меридианам составляли справа — 216°, слева — 345° (рис. 3, А). На протяжении всего периода наблюдения периферические границы поля зрения достоверно расширялись и составили справа 479°, слева 826° через год после получения лечения (рис. 3, Б).

Острота зрения представлена в таблице 2, ЦТС по данным ОКТ в динамике — в таблице 3. Микропериметрия не проводилась в связи с малым возрастом пациентки.

Общая ЭРГ была не регистрируемой до лечения и в период всего наблюдения, тогда как РЭРГ на 30 Гц регистрировалась еще до лечения, амплитуда составляла менее 10 % от нормы

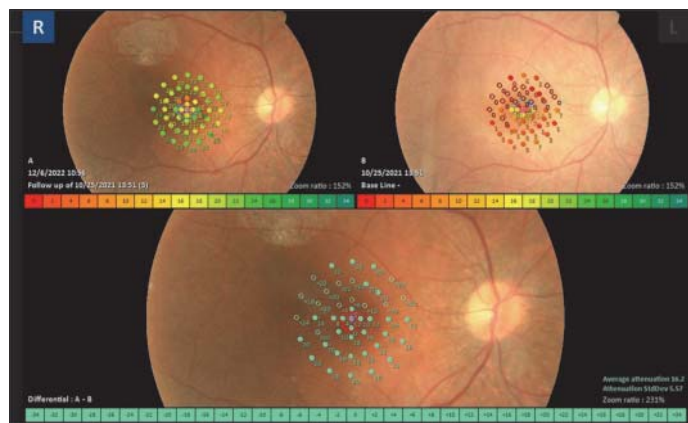


Рис. 1. Микропериметрия правого глаза до лечения и через год после лечения

Fig. 1. Microperimetry of the right eye before treatment and 1 year after treatment

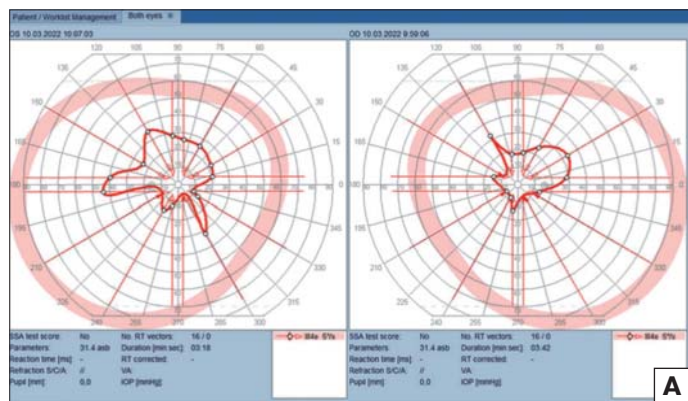


Рис. 3. Кинетическая периметрия через 1 мес (А) и через 12 мес (Б) после лечения

Fig. 3. Kinetic perimetry 1 month (A) and 12 months (B) after treatment

и повышалась в процессе наблюдения после терапии ВН, что свидетельствовало о росте биоэлектрической активности колбочковой системы сетчатки (см. табл. 6).

Амплитуда компонента Р2 ЗВП на вспышку увеличилась в два раза и оставалась стабильной весь период наблюдения (см. табл. 7). Амплитуда компонента Р100 ЗВП на паттерн после введения ВН также увеличилась вдвое на все размеры паттерна уже через 1 мес после лечения и сохранялась на этом уровне. Положительная динамика амплитуды ЗВП коррелировала с расширением поля зрения (см. табл. 8).

Через 1 мес билатерально зафиксирована многофокусная хориоретинальная атрофия по типу нуммулярных очагов белого цвета с четкими границами. Фокусы атрофии располагались за пределами сосудистых аркад, кроме одного участка на ОД в юстапапиллярной области. Участки атрофии прогрессивно увеличивались в каждый контрольный осмотр (через 3, 6 и 12 мес). На протяжении всего периода наблюдения распространения атрофии в центральные зоны сетчатки не зарегистрировано (рис. 4).

Клинический случай № 3. На момент обращения: жалобы на сниженное зрение в темноте (см. табл. 1), в сумерках, невозможность самостоятельно передвигаться в темное время суток, нарушение цветоощущения. Объективный статус: передний отрезок не изменен, оптические среды прозрачные. Глазное дно: ДЗН деколорирован, с четкими

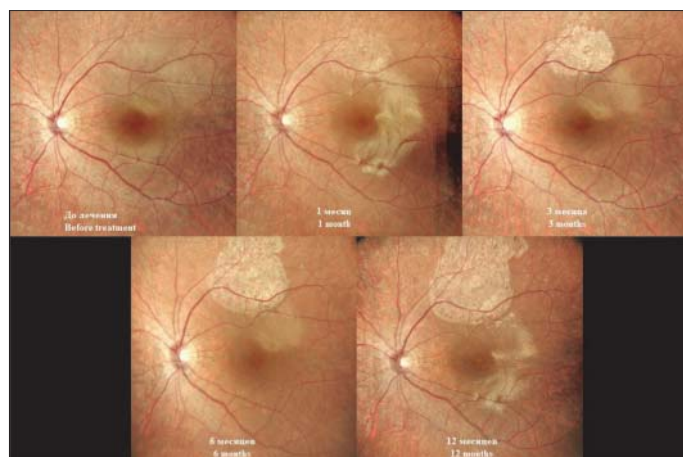
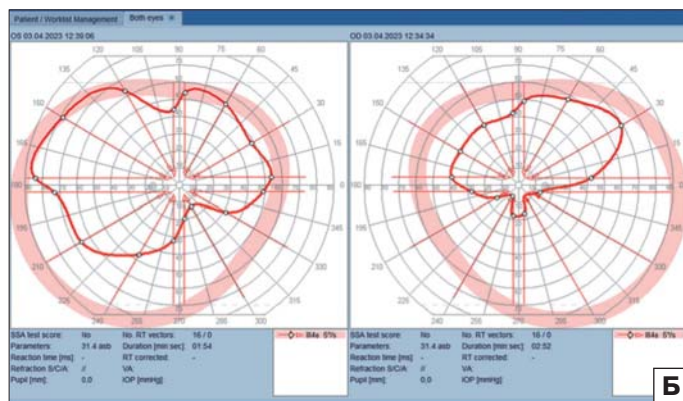


Рис. 2. Прогрессирующая хориоретинальная атрофия (по типу «touchdown») после субретинальной инъекции ВН. Глазное дно ОС через 1, 3, 6 и 12 мес после лечения

Fig. 2. Progressive chorioretinal atrophy (touchdown type) after subretinal injection of VN. Fundus OS 1, 3, 6 and 12 months after treatment



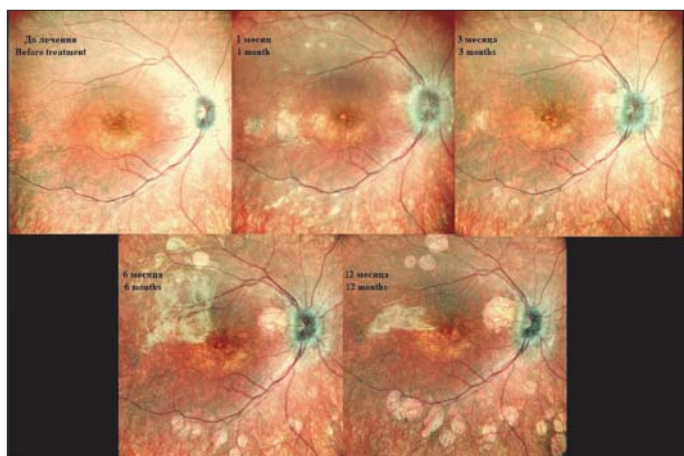


Рис. 4. Прогрессирующая нуммулярная хориоретинальная атрофия после субретинальной инъекции ВН. Глазное дно OD через 1, 3, 6 и 12 мес после лечения

Fig. 4. Progressive nymular chorioretinal atrophy after subretinal injection of VN. Fundus OD 1, 3, 6 and 12 months after treatment

границами, макулярный рефлекс с 2 сторон слабо дифференцируется, фовеальная депрессия сглажена. На средней и крайней периферии диссоциация пигмента, единичные белесоватые очажки.

Уже через 3 мес после лечения ребенок стал свободно ориентироваться в незнакомых помещениях с любыми типами освещения. Через 4 мес после лечения ребенок начал ориентироваться и самостоятельно передвигаться в темноте и сумерках, стал различать темные тона, улучшилась светочувствительность, через 6 мес смог обводить цветные картинки по контуру.

По данным кинетической периметрии арифметические суммы кинетических изоптер по 16 меридианам составляли справа 879°, слева 937°. На протяжении всего периода наблюдения периферические границы поля зрения ступенчато расширялись и составили к концу 1-го года наблюдения справа 1138°, слева — 1019°.

Динамика МКОЗ и ЦТС по данным ОКТ представлена в таблицах 2 и 3 и на рисунке 5.

Пациентка также демонстрировала положительную динамику зрительных функций по данным электрофизиологических исследований (ЭФИ). При нерегистрируемой общей ЭРГ до лечения уже через месяц после введения ВН биоэлектрический ответ сетчатки регистрировался, и амплитуда b-волны

оставалась на том же уровне весь срок наблюдения (см. табл. 4). Не регистрируемая до введения РЭРГ на 30 Гц также появилась уже через 1 мес после лечения, сохраняясь на уровне около 10 % от нормы весь период наблюдения (см. табл. 6).

Амплитуда компонента Р2 ЗВП на вспышку исходно была снижена, увеличилась через 1 мес после лечения и сохранялась в пределах нормальных значений весь период наблюдения (см. табл. 7). Амплитуда компонента Р100 ЗВП на паттерн после введения ВН увеличивалась на все размеры паттерна, достигая нормальных значений через 6 мес и продолжая расти до года после генотерапии (см. табл. 8).

Через 10 дней после введения препарата в левый глаз возникла припухлость верхнего века, локальная смешанная инъекция конъюнктивы в месте конъюнктивального шва с небольшим количеством отделяемого. Поставлен диагноз: «эписклерит», на фоне лечения комбинированным препаратом проявления купировались. Через 1 мес после лечения зафиксировано повышение внутриглазного давления (ВГД), назначена гипотензивная местная терапия монопрепаратом, ВГД нормализовалось через 7 дней.

Через 1 мес после инъекции препарата в левом глазу обнаружена зона хориоретинальной атрофии в месте субретинального введения препарата, которая не увеличивалась на протяжении всего периода наблюдения. На парном глазу аналогичных изменений не выявлено.

Клинический случай № 4. На момент обращения: жалобы на низкое зрение (см. табл. 1). Биомикроскопия: OU — передний отрезок не изменен, в стекловидном теле плавающие помутнения, небольшое количество пигментированных клеток. Глазное дно: OU — ДЗН деколорированы, границы четкие, сосуды сужены, макулярные и фовеолярные рефлекс отсутствуют. На крайней периферии неравномерно выраженная атрофия ПЭС.

После введения ВН: по данным опроса в раннем послеоперационном периоде субъективных изменений не выявлено, через 6 мес после введения родители стали замечать более устойчивую зрительную фиксацию и уменьшение амплитуды нистагма.

По данным кинетической периметрии арифметические суммы кинетических изоптер по 16 меридианам составляли справа 500°, слева 763°. На протяжении всего периода наблюдения периферические границы поля зрения постепенно расширялись и составили к концу 1-го года наблюдения справа 877°, слева 924°.

Общая ЭРГ была не регистрируемой до лечения и в период всего наблюдения (см. табл. 4). РЭРГ на 30 Гц до лечения и в

первые два контрольных осмотра после лечения (1 и 3 мес) отсутствовала, а на 6 мес была зарегистрирована субнормальная РЭРГ на 30 Гц, что отражало улучшение функции колбочковой системы сетчатки и явилось единственным ЭФИ-показателем улучшения зрительных функций у данной пациентки (см. табл. 6).

Амплитуда компонента Р2 ЗВП на вспышку была снижена, без отрицательной динамики (см. табл. 7). Исследование ЗВП на паттерн не проводилось в связи с низкими зрительными функциями (счет пальцев у лица) и невозможностью фиксировать взгляд на фиксационной метке.

После лечения на обоих глазах отмечалось стойкое повышение ВГД

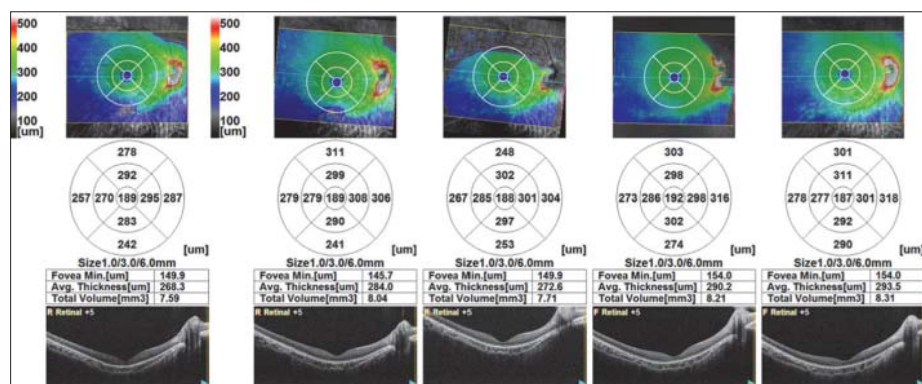


Рис. 5. Динамика центральной толщины сетчатки правого глаза до лечения и через 1, 3, 6, 12 мес

Fig. 5. Dynamics of the central thickness of the retina of the right eye before and 1, 3, 6, 12 months after treatment

до 34/38 мм рт. ст., которое потребовало применения 2 комбинированных гипотензивных препаратов. ВГД нормализовалось только через 3 мес, затем гипотензивная терапия была отменена.

В ходе динамического наблюдения на протяжении 12 мес изменений на глазном дне не зарегистрировано.

Клинический случай № 5. На момент обращения: жалобы на сниженное зрение (см. табл. 1), нарушение ориентации, особенно ухудшающееся в сумерках. Пневмотонометрия OD/OS = 14/16 мм рт. ст. Объективно: OU угол косоглазия 0°, движения глазных яблок в полном объеме. Биомикроскопия: OU передний отрезок не изменен, оптические среды прозрачные. Глазное дно OU: ДЗН бледно-розовый, контуры четкие, ретинальные сосуды резко сужены, макулярные рефлексы сглажены, на периферии перераспределение пигмента, на средней и крайней периферии атрофия ПЭС.

Амплитуда b-волны общей ЭРГ составляла 60–80 мкВ (25–30 % от нормы) до лечения и увеличилась после лечения в 1,5–2 раза (см. табл. 4). РЭРГ на 30 Гц находилась на нижней границе нормы и не менялась (см. табл. 6). ЗВП на вспышку (см. табл. 7) и ЗВП на все размеры паттерна (см. табл. 8) были нормальными и не изменялись в период наблюдения.

До лечения периферические границы зрения и показатели фиксации были практически не изменены и остались такими же через год после лечения. Отмечено повышение светочувствительности сетчатки относительно исходных значений в срок 6 и 12 мес (см. табл. 5).

Через 1 мес после лечения ребенок стал замечать улучшение ориентации в темноте, разницу в световосприятии между глазами (правый глаз видит в более желтом свете, чем левый). В этот срок наблюдения на двух глазах зарегистрирована мультифокальная нуммулярная хориоретинальная атрофия, на левом глазу она имела прогрессирующий характер и распространялась от места введения в смежные зоны и в макулу, что привело к снижению МКОЗ слева.

Клинический случай № 6. На момент обращения основными жалобами ребенка было ухудшение зрения в темное время суток (см. табл. 1). Через 2 дня после введения ВН в правый глаз субъективные ощущения ребенка начали меняться, ребенок стал различать морщинки на лице у мамы. Через 1 мес отмечено улучшение зрения в темноте и сумерках, сохранившееся на протяжении всего периода наблюдения.

По данным кинетической периметрии арифметические суммы кинетических изоптер по 16 меридианам составляли справа 115°, слева 173°. Через 1 мес поля зрения значительно расширились и составили к концу года наблюдения справа 744°, слева 570°. По данным микропериметрии средняя свето-

вая чувствительность сетчатки увеличилась, а площадь фиксации значительно сократилась уже через 1 мес после введения ВН, что расценивалось как выраженный положительный эффект уже на ранних сроках наблюдения. Светочувствительность сетчатки и площадь фиксации продолжали иметь положительную динамику в срок наблюдения 3, 6 и 12 мес.

ЦТС не менялась в течение всего периода наблюдения (см. табл. 3). ЭРГ не регистрировалась до 3 мес, а через 6 мес после лечения зарегистрирован биоэлектрический ответ сетчатки, амплитуда b-волны составила 40 мкВ, т. е. около 15 % от нормы (см. табл. 4). РЭРГ на 30 Гц отсутствовала, но через 6 мес зарегистрирована субнормальная РЭРГ на 30 Гц (см. табл. 6), что отражало улучшение функции колбочковой системы сетчатки и коррелировало с данными микропериметрии.

Амплитуда P2 ЗВП на вспышку была снижена и увеличивалась в 1,5–2,0 раза уже через 1 мес после введения ВН, оставаясь таковой весь период наблюдения (см. табл. 7). Амплитуда компонента P100 ЗВП на паттерн после введения ВН увеличивалась на все размеры паттерна также уже через 1 мес и сохранялась таковой весь период наблюдения (см. табл. 8).

Динамика кинетической периметрии по Гольдману с использованием стимула размером III4e (значения указаны в градусах от центральной точки фиксации) представлена на рисунке 6.

Зарегистрированными осложнениями после лечения были: транзиторная офтальмогипертензия на левом глазу, разрешившаяся на фоне гипотензивной терапии через 2 мес после операции, появление зоны хориоретинальной атрофии в зоне введения препарата по ходу верхне-височной аркады на обоих глазах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено исследование в продольном срезе с наблюдением в течение 12 мес когорты из 6 детей, впервые в РФ получивших генную терапию в виде ВН. Безопасность и эффективность препарата ранее была доказана в клинических исследованиях [10–14] и в реальной клинической практике [15, 20–23].

Результаты лечения ВН по данным литературы оценивались с помощью целого спектра различных психофизических, электрофизиологических и морфометрических методов [27]. В нашем исследовании мы выбрали такие методы оценки зрительных функций, как МКОЗ, поле зрения по Гольдману, микропериметрия, ЭРГ и ЗВП, а также оценивали структуру сетчатки с помощью фоторегистрации глазного дна, ОКТ и FAF.

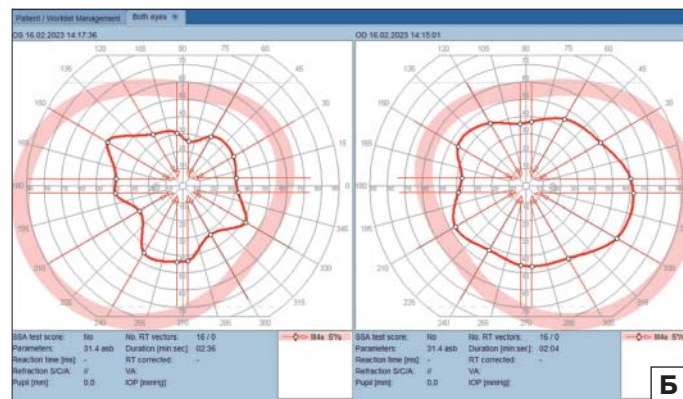
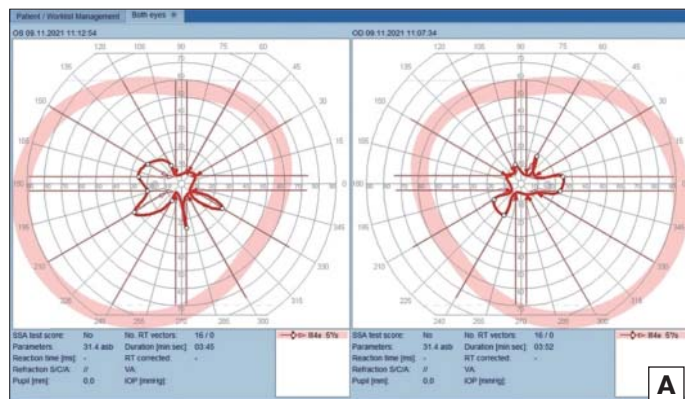


Рис. 6. Кинетическая периметрия до лечения (А) и через год после лечения (Б)

Fig. 6. Kinetic perimetry before treatment (A) and 1 year after treatment (B)

Поскольку фактический лечебный эффект генной терапии *RPE65* направлен, главным образом, на палочковую систему, для оценки его эффективности разработаны специальные тесты: тест мультитаркостной подвижности (MLMT) в пределах оцениваемого диапазона освещенности и тестирование порога светочувствительности полного поля (FST) [27].

В связи с отсутствием аналоговых тестов для оценки эффективности лечения мы опирались на субъективные изменения светочувствительности сетчатки и ответы на специальные вопросы по ориентации детей в пространстве при различных типах освещенности.

У 5 детей из 6 было отмечено значительное улучшение (появление) ориентации в пространстве в темное и сумеречное время суток, у одного ребенка с изначально выраженными изменениями и низкой остротой зрения зарегистрировано уменьшение амплитуды нистагма и улучшение зрительной фиксации.

У 4 пациентов наблюдалось значительное расширение площади периферического поля зрения уже через месяц после генотерапии, которое оставалось стабильным на протяжении всего периода наблюдения, у 2 пациентов периферические границы зрения оставались стабильно нормальными. Увеличение границ периферического поля зрения коррелировало с изменением поведения детей и улучшением их ориентации в пространстве в темноте. Наши данные подтверждают и согласуются с результатами крупных исследований, где также зарегистрировано значительное расширение поля зрения после применения ВН [12, 15].

Микропериметрия позволяет оценивать светочувствительность сетчатки и показатели фиксации с точной топографической корреляцией со структурами глазного дна. Однако лишь в одной работе использовали данную методику для оценки изменения стабильности фиксации после генотерапии ВН [20]. Более широкому применению микропериметрического тестирования, как критерия успеха лечения ВН, препятствует нестабильная фиксация пациентов с ВАЛ и низкая надежность результатов исследований у пациентов младшего возраста. Мы применяли микропериметрию как часть функционального исследования у 3 пациентов в возрасте 15, 12 и 9 лет, способных выполнить тестирование. Средняя светочувствительность сетчатки у этих пациентов заметно увеличилась через 12 мес после лечения. До терапии динамическая фиксация у всех пациентов была стабильной в соответствии с клинической классификацией F_ui, т.е. больше 75 % точек фиксации попадали в круг 2°. У 2 пациентов фиксация оставалась стабильной на протяжении всего наблюдения. У одной пациентки с исходно худшими показателями фиксации она значительно улучшилась, площадь эллипсов существенно уменьшилась, что согласуется с результатами работы [20].

В ходе динамического наблюдения не отмечено существенного изменения остроты зрения в большинстве глаз, МКОЗ оставалась стабильной или незначительно менялась на протяжении всего исследования. Исходные значения остроты зрения не влияли на МКОЗ после лечения ВН. У пациента № 5 вследствие появления хориоретинальной атрофии, распространившейся от места введения в центральную зону, МКОЗ на одном глазу снизилась с 0,7 до 0,4. Острота зрения в основном характеризует состояние колбочковой системы, и исследование фазы 3 включало МКОЗ только в качестве вторичной конечной точки, указывающей на ее незначительное изменение [12]. В пострегистрационных исследованиях ВН МКОЗ не изменялась или имела тенденцию к повышению преимущественно у пациентов более молодого

возраста [15, 23, 28]. М. Gerhardt и соавт. впервые сообщили о случае полного восстановления зрения у одного ребенка дошкольного возраста после лечения ВН [23]. В то же время авторы обзора литературы, посвященного рекомендациям по оценке успеха генной терапии ВН, подчеркивают, что результаты изменения МКОЗ следует интерпретировать с осторожностью ввиду субъективности и большой индивидуальной изменчивости [27].

Электрофизиологические методы диагностики, с одной стороны, являются объективными, а с другой — оценивают непосредственно зрительную функцию. ЭРГ позволяет оценить как функцию периферической сетчатки и палочковой системы, так и изолированно функцию колбочковой системы сетчатки и может служить критерием эффективности генной терапии в отсутствие возможности проведения в России FST. До применения ВН ЭРГ регистрировалась только у одного пациента (№ 5). Частичное восстановление ЭРГ, выявленное нами у трех детей — 5, 6 и 10 лет с ранее не определяемой электрофизиологической активностью, согласуется с впервые описанным восстановлением ЭРГ у детей дошкольного возраста после применения ВН в Германии [23]. Наши данные подтверждают это наблюдение, что также ставит наше исследование в разряд пионерских. Появление ЭРГ и РЭРГ на 30 Гц на различных сроках наблюдения и увеличение амплитуды их компонентов после введения ВН является одним из объективных признаков улучшения зрительных функций. Сохранение ЭРГ и РЭРГ на 30 Гц в нашей когорте пациентов является объективным показателем, указывающим на стабилизацию зрительных функций в течение года после введения ВН.

Увеличение амплитуды компонента P100 ЗВП на паттерн и P2 ЗВП на вспышку у детей свидетельствует о повышении активности в проекции зрительной коры на фоне восстановления зрительного цикла после генотерапии ВН. С нашей точки зрения, это является свидетельством пластичности зрительных путей, что подтверждают данные о нейропластичности других структур мозга в ответ на генную терапию RPE-ассоциированных заболеваний сетчатки [29].

Как и в исследованиях фазы 1 и фазы 3 [13, 17], мы использовали данные ОКТ, такие как ЦТС, только для оценки соответствия пациентов критериям включения и для анализа безопасности лечения. Исходно ЦТС была значительно снижена — $205,9 \pm 47,8$ мкм в основном, за счет уменьшения толщины наружного и внутреннего ядерного слоя. Пациенты с худшими функциональными показателями имели меньшую ЦТС. У 4 наших пациентов (8 глаз) отмечалась дезорганизация эллипсоидной зоны сетчатки, что является типичным признаком ВАЛ на ОКТ. Толщина сетчатки у пациентов с ВАЛ уменьшается с возрастом из-за дегенеративных изменений и гибели клеток. После проведенного лечения ЦТС достоверно не изменилась ($p = 0,9$) и при последнем осмотре (через 12 мес после лечения) составила $203,4 \pm 48,0$ мкм. Мы наблюдали недостоверную тенденцию к уменьшению ЦТС на протяжении всего исследования с минимальным значением через 6 мес после введения препарата — $197,5 \pm 54,8$ мкм. Существенных изменений в структуре центральных отделов сетчатки в прослеженный период мы не наблюдали.

В исследовании С. Deng и соавт. [15] в 19 глазах 10 пациентов наблюдалось небольшое, но статистически значимое снижение среднего значения ЦТС на 9 мкм от исходного уровня. В многоцентровом исследовании J. Sengillo и соавт. [28] (77 глаз 41 пациента) толщина сетчатки в фовеа незначительно уменьшилась как у детей, так и у взрослых без существенных различий между популяциями. Напротив,

в отчете F. Testa и соавт. [21] после лечения ВН в когорте педиатрических пациентов впервые отмечено увеличение ЦТС и отдельно наружного ядерного слоя (особенно в перифовальной области), что коррелировало с увеличением МКОЗ. До сих пор остается неясным: тенденция к снижению ЦТС — это следствие проведенного лечения или естественное течение ВАЛ. Для ответа на этот вопрос нужны более продолжительные продолжные исследования с динамической оценкой толщины сетчатки и отдельных ее слоев.

FAF позволяет неинвазивно оценить плотность распределения флюорофоров на заднем полюсе глаза, прежде всего липофусцина. У большинства наших пациентов не удалось получить изображения FAF удовлетворительного качества из-за плохой фиксации и выраженной светобоязни на синий и зеленый свет. Двум пациентам из нашей когорты регистрировали FAF в каждый отчетный период, сигнал аутофлюоресценции был резко снижен, что является патогномоничным признаком ВАЛ и следствием нарушения ретиноидного цикла [30]. После терапии ВН паттерны FAF не претерпели изменений и оставались сниженными.

По результатам наших наблюдений после генной терапии ВН осложнения и нежелательные явления, которые не связаны непосредственно с лекарственным средством, отмечены в 9 (75 %) глазах: хориоретинальная дистрофия в месте введения препарата у 3 пациентов (5 глаз) и мультифокальная нуммулярная хориоретинальная дистрофия у 2 пациентов (4 глаза), локальный эписклерит — в одном глазу, разрешившийся через 1 мес на фоне местной противовоспалительной терапии, транзиторное повышение ВГД у 2 пациентов (3 глаза), компенсированное в течение 1–3 мес с помощью местной гипотензивной терапии. У одного ребенка было сочетание нежелательных явлений на одном глазу: эписклерит, транзиторное повышение ВГД, появление хориоретинальной атрофии в зоне введения препарата. Возникшие осложнения не оказали существенного влияния на функциональные показатели. Только у одного пациента в одном глазу отмечена выраженная зона хориоретинальной атрофии, появившаяся через 1 мес после введения препарата и распространяющаяся от места введения ВН на смежные зоны и макулу, что привело к снижению остроты зрения. По данным зарубежных исследователей, наиболее распространенные послеоперационные проблемы включали повышение ВГД (59 %), стойкое внутриглазное воспаление (15 %) и помутнение стекловидного тела (26 %), которые разрешились в течение нескольких месяцев [15].

Субретинальная инъекция ВН может у части пациентов привести к хориоретинальной атрофии в месте введения и за его пределами. Атрофии у пациентов, получавших ВН, были классифицированы по внешнему виду на различные подтипы: хориоретинальная атрофия в месте введения (по типу «touchdown»), перифовальная хориоретинальная атрофия по типу нуммулярных хориоретинальных очагов и смешанный тип хориоретинальной атрофии [31, 32]. Несмотря на прогрессирующую перифовальную хориоретинальную атрофию, у большинства пациентов показатели зрительных функций улучшились или оставались стабильными, вероятно, из-за атрофии, не затрагивающей центральную ямку.

В недавно проведенном ретроспективном исследовании (71 глаз) установлено, что степень улучшения FST после ВН сильно коррелировала с развитием и прогрессированием хориоретинальной атрофии [33]. Авторы предполагают, что атрофия может развиваться как токсическое или метаболическое последствие опосредованной вектором экспрессии *RPE65*. Риску атрофии были больше подвержены пациенты школьного и юношеского возраста с высокой исходной

остротой зрения. Необходимо отметить, что ни капсид на основе AAV, ни эписома не могут являться причиной данного нежелательного эффекта. Таким образом, прямого этиологического воздействия на развитие хориоретинальной атрофии ВН не оказывает, что определяет научно-клинический интерес к дальнейшему изучению этого нежелательного явления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье представлены первые данные относительно длительного анализа безопасности и эффективности ВН у российских пациентов с *RPE65*-связанной наследственной патологией сетчатки в продольном срезе в реальной клинической практике с оценкой различных показателей структуры и функции сетчатки. Результаты демонстрируют стабилизацию и улучшение зрительных функций, что особенно важно для заведомо обреченных пациентов с прогрессирующим характером заболевания. Применение новейших высокоинформативных методов диагностики и визуализации позволяет осуществлять динамическое наблюдение и корректный и полный контроль лечения. Необходимо продолжать длительное наблюдение пациентов, более детально проанализировать возникшие осложнения.

Литература/References

- Hamel CP, Tsilou E, Pfeffer BA, et al. Molecular cloning and expression of *RPE65*, a novel retinal pigment epithelium-specific microsomal protein that is post-transcriptionally regulated in vitro. *J Biol Chem*. 1993 Jul 25; 268 (21): 15751–7. PMID: 8340400
- Kiser PD. Retinal pigment epithelium 65 kDa protein (*RPE65*): an update. *Prog Retin Eye Res*. 2022; 88: 101013. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.101013
- Moiseyev G, Chen Y, Takahashi Y, Wu BX, Ma JX. *RPE65* is the isomerohydrolase in the retinoid visual cycle. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102 (35): 12413–8. doi: 10.1073/pnas.0503460102
- OMIM. Database: 180069. Retinoid Isomerohydrolase *RPE65*. <https://www.omim.org/entry/180069?search=RPE65&highlight=rpe65> (2023). Accessed 10 July 2023.
- Chung DC, Bertelsen M, Lorenz B, et al. The Natural History of Inherited Retinal Dystrophy Due to Biallelic Mutations in the *RPE65* gene. *Am J Ophthalmol*. 2019; 199: 58–70. doi: 10.1016/j.ajo.2018.09.024
- Sallum JM, Kaur VP, Shaikh J, et al. Epidemiology of mutations in the 65-kDa retinal pigment epithelium (*RPE65*) gene-mediated inherited retinal dystrophies: a systematic literature review. *Adv Ther*. 2022; 39 (3): 1179–98. doi: 10.1007/s12325-021-02036-7
- Bowne SJ, Humphries MM, Sullivan LS, et al. A dominant mutation in *RPE65* identified by whole-exome sequencing causes retinitis pigmentosa with choroidal involvement. *Eur J Hum Genet*. 2011; 19: 1074–81. doi: 10.1038/ejhg.2011.86
- Нероев В.В., Катаргина Л.А., Кадышев В.В., Зольникова И.В., Куцев С.И. Перспективы диагностики и генной терапии наследственных дистрофий сетчатки, вызванных бинальными мутациями в гене *RPE65*. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (3): 78–82. [Neroev V.V., Katargina L.A., Kadyshchev V.V., Zolnikova I.V., Kutsev S.I. Prospects for the diagnosis and gene therapy of inherited retinal dystrophies caused by biallelic mutations in the *RPE65* gene. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (3): 78–82 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-3-78-82
- Maguire AM, Simonelli F, Pierce EA, et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2240–8. doi: 10.1056/nejmoa0802315
- Maguire AM, High KA, Auricchio A, et al. Age-dependent effects of *RPE65* gene therapy for Leber's congenital amaurosis: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet*. 2009; 374 (9701): 1597–605. doi: 10.1016/s0140-6736(09)61836-5
- Simonelli F, Maguire AM, Testa F, et al. Gene therapy for Leber's congenital amaurosis is safe and effective through 1.5 years after vector administration. *Mol Ther*. 2010; 18 (3): 643–50. doi: 10.1038/mt.2009.277
- Russell S, Bennett J, Wellman JA, et al. Efficacy and safety of voretigene neparvec (AAV2-h*RPE65v2*) in patients with *RPE65*-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 390: 849–60. doi: 10.1016/s0140-6736(17)31868-8
- Maguire AM, Russell S, Wellman JA, et al. Efficacy, safety, and durability of Voretigene Neparvec-rzyl in *RPE65* mutation-associated inherited retinal dystrophy: Results of phase 1 and 3 trials. *Ophthalmology*. 2019 Sep; 126 (9): 1273–85. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.06.017

14. Maguire AM, Russell S, Chung DC, et al. Durability of Voretigene Neparovec for biallelic *RPE65*-mediated inherited retinal disease: Phase 3 results at 3 and 4 years. *Ophthalmology*. 2021; 128 (10): 1460–8. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.03.031
15. Deng C, Zhao PY, Branham K, et al. Real-world outcomes of voretigene neparovec treatment in pediatric patients with *RPE65*-associated Leber congenital amaurosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022; 260 (5): 1543–50. doi: 10.1007/s00417-021-05508-2
16. Amato A, Arrigo A, Aragona E, et al. Gene therapy in inherited retinal diseases: An update on current state of the art. *Front Med (Lausanne)*. 2021; 8: 750586. doi: 10.3389/fmed.2021.750586
17. Dejneka NS, Surace EM, Aleman TS, et al. In utero gene therapy rescues vision in a murine model of congenital blindness. *Mol Ther*. 2004; 9: 182–88. doi: 10.1016/j.ymthe.2003.11.013
18. Acland GM, Aguirre GD, Bennett J, et al. Long-term restoration of rod and cone vision by single dose rAAV-mediated gene transfer to the retina in a canine model of childhood blindness. *Mol Ther*. 2005; 12: 1072–82. doi: 10.1016/j.ymthe.2005.08.008
19. Bencicelli J, Wright JF, Komaromy A, et al. Reversal of blindness in animal models of Leber congenital amaurosis using optimized AAV2-mediated gene transfer. *Mol Ther*. 2008; 16: 458–65. doi: 10.1038/sj.mt.6300389
20. Testa F, Melillo P, Della Corte M, et al. Voretigene Neparovec gene therapy in clinical practice: Treatment of the first two Italian pediatric patients. *Transl Vis Sci Technol*. 2021; 10 (10): 11. doi: 10.1167/tvst.10.10.11
21. Testa F, Melillo P, Di Iorio V, et al. Visual function and retinal changes after voretigene neparovec treatment in children with biallelic *RPE65*-related inherited retinal dystrophy. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 17637. doi: 10.1038/s41598-022-22180-6
22. Ferraz Sallum JM, Godoy J, Kondo A, et al. The first gene therapy for *RPE65* biallelic dystrophy with voretigene Neparovec-Rzyl in Brazil. *Ophthalmic Genet*. 2022; 43 (4): 550–4. doi: 10.1080/13816810.2022.2053995
23. Gerhardt MJ, Priglinger CS, Rudolph G, et al. Gene therapy with Voretigene Neparovec improves vision and partially restores electrophysiological function in pre-school children with Leber congenital amaurosis. *Biomedicines*. 2022; 11 (1): 103. doi: 10.3390/biomedicines11010103
24. Stingl K, Kempf M, Bartz-Schmidt KU, et al. Spatial and temporal resolution of the photoreceptors rescue dynamics after treatment with voretigene neparovec. *Br J Ophthalmol*. 2022; 106 (6): 831–8. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318286
25. Leroy BP, Fischer MD, Flannery JG, et al. Gene therapy for inherited retinal disease: long-term durability of effect. *Ophthalmic Res*. 2022. doi: 10.1159/000526317
26. Кадышев В.В., Халанская О.В., Степанова А.А., Куцев С.И., Зольникова И.В. Наследственная дистрофия сетчатки: первые результаты после *RPE65*-генозаместительной терапии в России. *Вестник офтальмологии*. 2022; 138 (4): 48–57. [Kadyshchev V.V., Khalanskaya O.V., Stepanova A.A., Kutsev S.I., Zolnikova I.V. Inherited retinal dystrophy: first results of *RPE65* gene replacement therapy in Russia. *Vestnik oftalmologii*. 2022; 138 (4): 48–57 (In Russ.).] doi: 10.17116/oftalma202213804148
27. Stingl K, Kempf M, Jung R, et al. Therapy with voretigene neparovec. How to measure success? *Prog Retin Eye Res*. 2023; 92: 101115. doi: 10.1016/j.preteyeres.2022.101115
28. Sengillo JD, Gregori NZ, Sisk RA, et al. Visual acuity, retinal morphology, and patients' perceptions after Voretigene Neparovec-rzyl therapy for *RPE65*-associated retinal disease. *Ophthalmol Retina*. 2022; 6 (4): 273–83. doi: 10.1016/j.oret.2021.11.005
29. Ashtari M, Lipin M, Duong M, et al. Neuroplasticity of the lateral geniculate nucleus in response to retinal gene therapy in a group of patients with *RPE65* Mutations. *Eye Brain*. 2022; 14: 137–47. doi: 10.2147/eb.s377275
30. Lorenz B, Wabbel B, Wegscheider E, et al. Lack of fundus autofluorescence to 488 nanometers from childhood on in patients with early-onset severe retinal dystrophy associated with mutations in *RPE65*. *Ophthalmology*. 2004 Aug; 111 (8): 1585–94. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.01.033
31. Bommakanti N, Young BK, Sisk RA, et al. Classification and growth rate of chorioretinal atrophy after voretigene neparovec-rzyl for *RPE65*-mediated retinal degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2023 Sep 1: S24686530(23)00436-0. doi: 10.1016/j.oret.2023.08.017
32. Gange WS, Sisk RA, Besirli CG, et al. Perifoveal chorioretinal atrophy after subretinal Voretigene Neparovec-rzyl for *RPE65*-mediated Leber congenital amaurosis. *Ophthalmol Retina*. 2022; 6 (1): 58–64. doi: 10.1016/j.oret.2021.03.016
33. Stingl K, Stingl K, Schwartz H, et al. Full-field scotopic threshold improvement after Voretigene Neparovec-rzyl treatment correlates with chorioretinal atrophy. *Ophthalmology*. 2023; S01616420(23)001264. doi: 10.1016/j.ophtha.2023.02.015

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — руководство проектом; Л.А. Катаргина — научное редактирование статьи, курирование данных; М.П. Харлампиди — курирование данных; Л.В. Коголева — анализ и интерпретация данных, И.В. Зольникова — проведение исследований анализ и интерпретация данных; С.В. Милаш — проведение исследований, анализ и интерпретация данных, написание статьи; С.И. Куцев, А.В. Поляков — анализ, интерпретация и курирование данных; Р.А. Зинченко, В.В. Кадышев — анализ и интерпретация данных, редактирование статьи; П.А. Илюхин, Е.В. Денисова, Н.А. Осипова — проведение исследований; Ю.А. Бобровская — сбор и анализ литературы, обработка данных, написание статьи.

Authors' contribution: V.V. Neroev — project administration; L.A. Katargina — science editing, data curation; M.P. Kharlampidi — data curation; L.V. Kogoleva — patient's examination, data analysis and interpretation; I.V. Zolnikova — examination performing, data analysis and interpretation; S.V. Milash — patient's examination, data analysis and interpretation, writing of the article; S.I. Kutsev, A.V. Polyakov — analysis, interpretation and supervision of data; R.A. Zinchenko, V.V. Kadyshchev — data analysis and interpretation, editing the article; P.A. Ilyukhin, E.V. Denisova, N.A. Osipova — performing of the research; Yu.A. Bobrovskaya — literature data collection and analysis, data processing, writing of the article.

Поступила: 26.07.2023. Переработана: 16.08.2023. Принята к печати: 17.08.2023

Originally received: 26.07.2023. Final revision: 16.08.2023. Accepted: 17.08.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT 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. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

³ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

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

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

Марина Панайотовна Харлампиди — канд. мед. наук, главный врач¹, ORCID 0000-0002-6281-6940

Людмила Викторовна Коголева — д-р мед. наук, заведующая детским консультативно-поликлиническим отделением¹, ORCID 0000-0002-2768-0443

Инна Владимировна Зольникова — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Крав-

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 N.P. Bochkov Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

Vladimir V. Neroev — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., professor, director¹, head of chair of ophthalmology², ORCID 0000-0002-8480-0894

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

Marina P. Kharlampidi — Cand. of Med. Sci., chief doctor¹, ORCID 0000-0002-6281-6940

Lyudmila V. Kogoleva — Dr. of Med. Sci., head of the department of children's eye pathology¹, ORCID 0000-0002-2768-0443

Inna V. Zolnikova — Dr. of Med. Sci., senior researcher of department of the clinical physiology of vision¹, professor of chair of ophthalmogenetics³, ORCID 0000-0001-7264-396X

кова¹, профессор кафедры офтальмогенетики³, ORCID 0000-0001-7264-396X

Павел Андреевич Илюхин — канд. мед. наук, врач-офтальмолог, научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹, ORCID 0000-0001-9552-6782

Екатерина Валерьевна Денисова — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей¹, ORCID 0000-0003-3735-6249

Сергей Викторович Милаш — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии рефракции бинокулярного зрения и офтальмоэргномики¹, ORCID 0000-0002-3553-9896

Наталья Анатольевна Осипова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии глаз у детей¹, ORCID 0000-0001-7765-3307

Сергей Иванович Куцев — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, директор³, ORCID 0000-0002-3133-8018

Александр Владимирович Поляков — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией ДНК-диагностики³, ORCID 0000-0002-0105-1833

Рена Абулфазовна Зинченко — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории генетической эпидемиологии, заместитель директора по научно-клинической работе³, ORCID 0000-0003-3586-3458

Виталий Викторович Кадышев — канд. мед. наук, руководитель научно-клинического центра генетики глазных болезней, ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, заведующий кафедрой офтальмогенетики³, ORCID 0000-0001-7765-3307

Юлия Андреевна Бобровская — врач-офтальмолог детского консультативно-поликлинического отделения¹, ORCID 0000-0001-9855-2345

Для контактов: Юлия Андреевна Бобровская,
bobrula1980@mail.ru

Pavel A. Ilyukhin — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, researcher, department of pathology of the retina and optic nerve¹, ORCID 0000-0001-9552-6782

Ekaterina V. Denisova — senior research associates the department of children's eye pathology¹, ORCID 0000-0003-3735-6249

Sergey V. Milash — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics¹, ORCID 0000-0002-3553-9896

Natalia A. Osipova — Cand. of Med. Sci., researcher, department of children's eye pathology¹, ORCID 0000-0001-7765-3307

Sergey I. Kutsev — Corresponding member of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, director³, ORCID 0000-0002-3133-8018

Alexander V. Polyakov — Corresponding member of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, the head of the of DNA diagnostics laboratory³, ORCID 0000-0002-0105-1833

Rena A. Zinchenko — Corresponding member of RAS, Dr of Med. Sci., professor, head of the laboratory of genetic epidemiology, deputy director³, ORCID 0000-0003-3586-3458

Vitaly V. Kadyshchev — Cand. of Med. Sci., leading researcher of genetic epidemiology laboratory, head of the ophthalmogenetics chair³, ORCID 0000-0001-7765-3307

Yulia A. Bobrovskaya — ophthalmologist department of children's eye pathology¹, ORCID 0000-0001-9855-2345

For contacts: Yulia A. Bobrovskaya, bobrula1980@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-63-68>

Сравнительный анализ биометрических параметров зрительных нервов, полученных с помощью ультразвуковых датчиков различной частоты

В.В. Нероев^{1, 2}, Т.Н. Киселева¹, М.С. Зайцев¹, А.В. Баева², Е.К. Елисеева¹ ✉, А.И. Ушаков¹

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

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

Цель работы — сравнительный анализ биометрических параметров зрительного нерва (ЗН), полученных при применении различных диагностических ультразвуковых датчиков. **Материал и методы.** Обследовано 20 здоровых добровольцев (40 глаз) в возрасте от 20 до 40 лет (в среднем $30,5 \pm 5,4$ года), с эметропией, без каких-либо жалоб и сопутствующей офтальмопатологии. Ультразвуковое сканирование проводили на многофункциональном диагностическом сканере Voluson E8 (GE) (линейный датчик с частотой 11–18 МГц), офтальмологическом ультразвуковом приборе Ellex EyeSibed (стандартный датчик с частотой 10 МГц) и на офтальмологическом сканере Absolu «Quantel Medical» (датчик 20 МГц). Все исследования выполнены одним оператором с одинаковой техникой сканирования и измерением толщины ЗН обоих глаз с оболочками (ТОЗН) и без оболочек (ТБОЗН). Для определения воспроизводимости исследований на каждом приборе выполнялось последовательно 6 измерений показателей ТОЗН и ТБОЗН с оценкой коэффициента вариации. **Результаты.** Статистический анализ не выявил значимых различий при определении показателей ТОЗН и ТБОЗН датчиками 10, 11–18 и 20 МГц в В-режиме ($p > 0,05$). Наименьший коэффициент вариации показателей толщины ЗН отмечался при проведении эхографии ЗН с использованием более высокочастотного ультразвукового датчика (20 МГц) на офтальмологическом сканере. Биометрические показатели, полученные с помощью этого датчика, являлись наиболее воспроизводимыми. **Заключение.** Для лучшей визуализации и точной оценки биометрических параметров ретробульбарной части ЗН можно рекомендовать использование высокочастотного датчика 20 МГц. Для измерения ТОЗН целесообразно применять датчики многофункциональных сканеров в диапазоне частот от 11 до 20 МГц.

Ключевые слова: ультразвуковое сканирование; толщина зрительного нерва с оболочками; толщина зрительного нерва без оболочек; биометрические параметры; воспроизводимость результатов; коэффициент вариации

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероев В.В., Киселева Т.Н., Зайцев М.С., Баева А.В., Елисеева Е.К., Ушаков А.И. Сравнительный анализ биометрических параметров зрительных нервов, полученных с помощью ультразвуковых датчиков различной частоты. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 63–8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-63-68>

A comparative analysis of biometric parameters of optic nerves obtained by ultrasonic sensors of varied frequencies

Vladimir V. Neroev^{1, 2}, Tatiana N. Kiseleva¹, Maxim S. Zaytsev¹, Alena V. Baeva², Elena K. Eliseeva¹ ✉, Alexandr I. Ushakov¹

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

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

Purpose: a comparative analysis of biometric parameters of the optic nerve obtained by different diagnostic ultrasound sensors. **Material and methods.** We examined 20 healthy volunteers with emmetropia aged 20 to 40 years (40 eyes), average age 30.5 ± 5.4 years, who had no complaints or ophthalmic pathologies. Ultrasound scanning was performed on a multifunctional Voluson E8 (GE) scanner (11–18 MHz linear sensor), ophthalmic ultrasound device Ellex Eyecubed (a conventional 10 MHz transducer) and an ophthalmic scanner Absolu «Quantel Medical» (a 20 MHz transducer). All examinations were carried out by one operator who used the same scanning technique and measured the optic nerve sheath diameter (ONSD) and optic nerve diameter (OND) without sheaths in both eyes. Six consequent measurements of the ONSD and the OND parameters were performed to ascertain the reproducibility of the examinations and evaluate the variation coefficient. **Results.** The analysis revealed no statistically significant differences in the ONSD and in the OND obtained with 11–18 MHz, 10 MHz and 20 MHz transducers in the B-mode ($p > 0.05$). The minimum variation coefficient of the optic nerve thickness parameters was registered using a high-frequency 20 MHz transducer on the ophthalmic scanner. The biometry obtained with a high frequency 20 MHz transducer could be considered as the most reproducible. **Conclusion.** A high frequency 20 MHz transducer can be recommended for optimal visualization and precise evaluation of biometric parameters of the retrobulbar part of the optic nerve. Transducers of multifunctional scanners with the frequency range from 11 to 20 MHz can be used for measurements of the optic nerve sheath diameter.

Keywords: ultrasound scanning; optic nerve sheath diameter; optic nerve diameter without sheaths; biometric parameters; reproducible data; variation coefficient

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Neroev V.V., Kiseleva T.N., Zaytsev M.S., Baeva A.V., Eliseeva E.K., Ushakov A.I. A comparative analysis of biometric parameters of optic nerves obtained by ultrasonic sensors of varied frequencies. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 63–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-63-68>

В последние годы ультразвуковые методы исследования широко применяются в диагностике заболеваний зрительно-го нерва (ЗН). Основными эхографическими параметрами в оценке состояния ретробульбарной части ЗН являются его толщина с оболочками (ТОЗН) и без оболочек (ТБОЗН). Однако анализ этих показателей затруднен в тех случаях, когда исследования выполнены на разных диагностических приборах. Различия в принципах работы, а также разные протоколы сканирования приводят к значительной вариабельности данных ультразвукового исследования (УЗИ) [1–3].

Наряду с разработкой и усовершенствованием диагностической аппаратуры, в настоящее время в зарубежной и отечественной литературе анализируется эхографическая структура ЗН в норме и при различных заболеваниях.

Эхография ЗН в В-режиме помогает дифференцировать различные патологические процессы данной локализации. Например, при увеличении толщины ЗН по сравнению с нормой в 2 раза и более следует заподозрить наличие опухоли. Эхографическая картина воспалительного процесса характеризуется утолщением преимущественно переднего отдела ретробульбарной части нерва. Расширение диаметра поперечного сечения ЗН может быть связано с утолщением его паренхимы, расширением периневрального пространства и нарушением продукции/резорбции ликвора [4–10].

Ряд исследователей указывают на высокий уровень воспроизводимости результатов биометрии ЗН при соблюдении стандартной техники транспальпебрального В-сканирования с использованием датчиков частотой от 7,5 до 15 МГц и измерения толщины нерва в 3 мм от заднего полюса с фиксацией средней величины [11–13].

По данным стандартной эхографии орбитальной части ЗН, проведенной К. Oluseyi и I. Ukamaka [14] с помощью многофункционального ультразвукового сканера и линейного датчика частотой 7,5 МГц у 150 здоровых добровольцев (300 глаз), показатели ТОЗН находились в интервале от 3,91 до 5,21 мм (в среднем $4,20 \pm 0,38$ мм).

Н. Chen с соавт. [15] исследовали поперечный диаметр орбитальной части ЗН (ТОЗН) у 519 здоровых взрослых добровольцев с использованием аналогичной техники сканирования. Средние значения биометрических параметров ТОЗН и ТБОЗН составили 5,1 мм (от 4,7 до 5,4 мм) и 3,2 мм (от 2,9 до 3,4 мм) соответственно.

Р. Maude и соавт. [16] измеряли ТОЗН у 136 здоровых добровольцев с помощью более высокочастотного ультразвукового датчика — 15 МГц и проводили сравнительную оценку биометрических показателей горизонтального и вертикального диаметра поперечного сечения орбитальной части ЗН. В работе представлен небольшой диапазон колеба-

ний показателей ТОЗН: от 4,25 до 4,75 мм. Достоверных различий между значениями горизонтального и вертикального диаметров ЗН правого и левого глаза не выявлено. Другие авторы обнаружили более выраженный размах значений ТОЗН независимо от частоты диагностического ультразвука: от 4,3 до 5,7 мм и от 4,3 до 7,6 мм с применением датчиков 7,5 и 13 МГц соответственно [16]. Отличия нормативных значений ТОЗН, полученных разными авторами, связаны с операторозависимостью метода и, вероятно, обусловлены различиями в технике сканирования, используемых ультразвуковых сканеров и частотных характеристик датчиков.

ЦЕЛЬ работы — сравнительный анализ биометрических параметров ЗН, полученных при применении различных диагностических ультразвуковых датчиков.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 20 здоровых добровольцев (40 глаз) в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст — $30,5 \pm 5,4$ года) с эметропией, без каких-либо жалоб и сопутствующей офтальмопатологии. Исследования проводили на многофунк-

циональном диагностическом сканере Voluson E8 (GE) (линейный датчик с частотой 11–18 МГц), офтальмологическом ультразвуковом приборе Ellex Eyecubed (стандартный датчик с частотой 10 МГц) и на офтальмологическом сканере Absolu «Quantel Medical» с использованием высокочастотного датчика 20 МГц при средненизких значениях коэффициента усиления сигнала GAIN. Техника УЗИ была одинаковой на всех приборах, процедура выполнена одним оператором и включала проведение аксиального горизонтального сканирования ЗН на расстоянии 3 мм от центра области ДЗН с измерением толщины ЗН обоих глаз с оболочками (ТОЗН) и без оболочек (ТБОЗН).

Статистический анализ данных выполняли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics 21 и Microsoft Office Excel. Для определения воспроизводимости исследований на каждом приборе выполнялось последовательно 6 измерений ТОЗН и ТБОЗН с оценкой коэффициента вариации. Проводили расчет медианы (Me), 25-го и 75-го процентиля, среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), а также меры разброса показателей (амплитуда, дисперсия и среднеквадратичное отклонение). Уровень значимости оценивали по критерию Фишера. Основной гипотезой исследования считалось получение наиболее точных биометрических параметров ЗН с использованием датчика 20 МГц по сравнению с датчиками 10 и 11–18 МГц. Успехом являлся более низкий коэффициент вариации при сканировании датчиком 20 МГц относительно 10 и 11–18 МГц.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При измерении с помощью датчика с частотой в диапазоне от 11 до 18 МГц показатель ТОЗН составил $4,39 \pm 0,23$ мм, ТБОЗН — $2,57 \pm 0,16$ мм ($M \pm SD$); Me (25-й; 75-й процентиль) — 4,40 мм (4,20; 4,57 соответственно) для ТОЗН и 2,50 мм (2,46; 2,73 соответственно) для ТБОЗН (рис. 1).

По данным исследований на приборе с датчиком 10 МГц показатели были следующими: ТОЗН — $4,46 \pm 0,17$ мм; ТБОЗН — $2,54 \pm 0,15$ мм; Me (25-й; 75-й процентиль) ТОЗН — 4,47 мм (4,32; 4,56 соответственно) и ТБОЗН — 2,55 мм (2,41; 2,68 соответственно) (рис. 2).

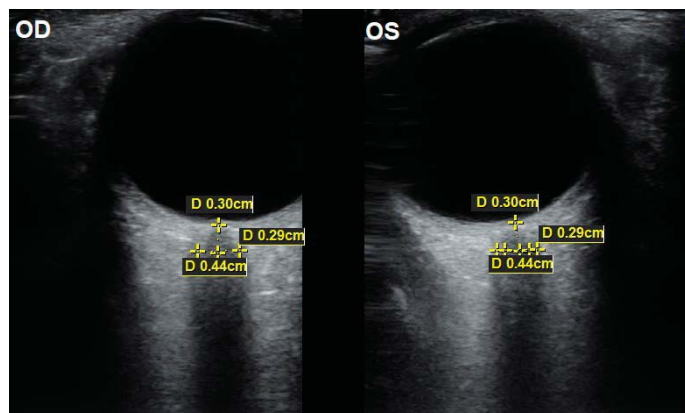


Рис. 1. Эхограмма зрительного нерва обоих глаз в В-режиме датчиком 11–18 МГц

Fig. 1. Optic disc echogram of both eyes in B-mode with 11–18 MHz transducer

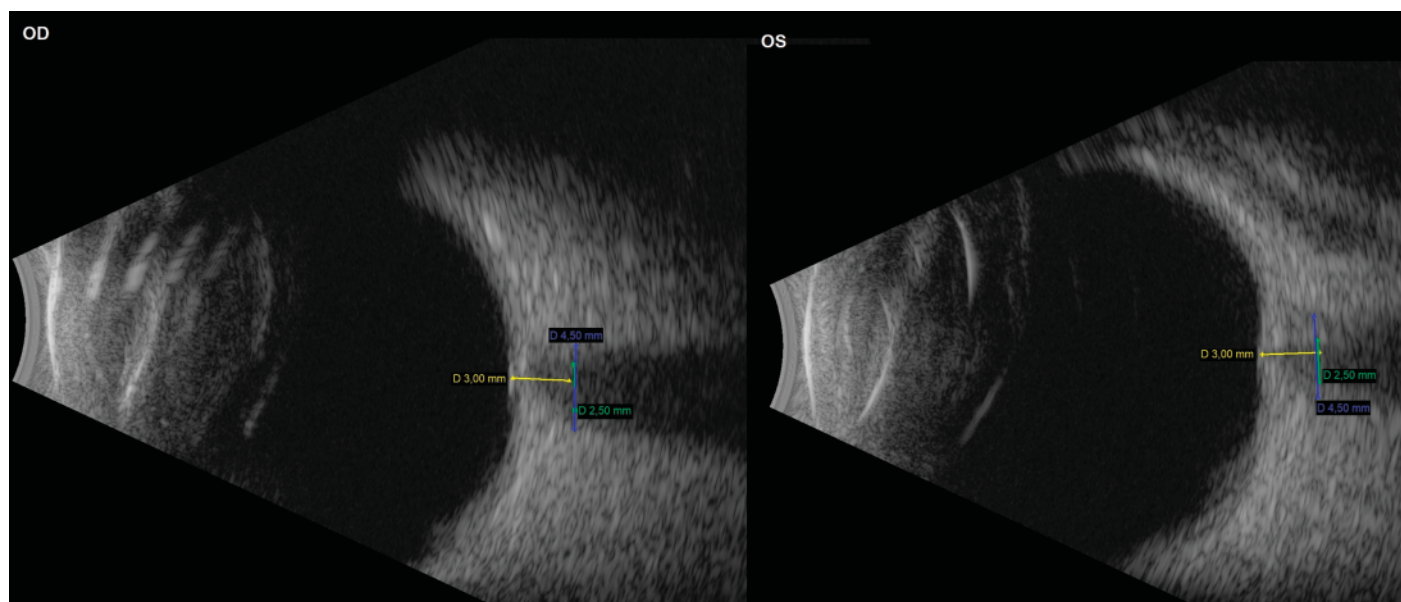


Рис. 2. Эхограмма зрительного нерва обоих глаз в В-режиме датчиком 10 МГц

Fig. 2. Optic disc echogram of both eyes in B-mode with 10 MHz transducer

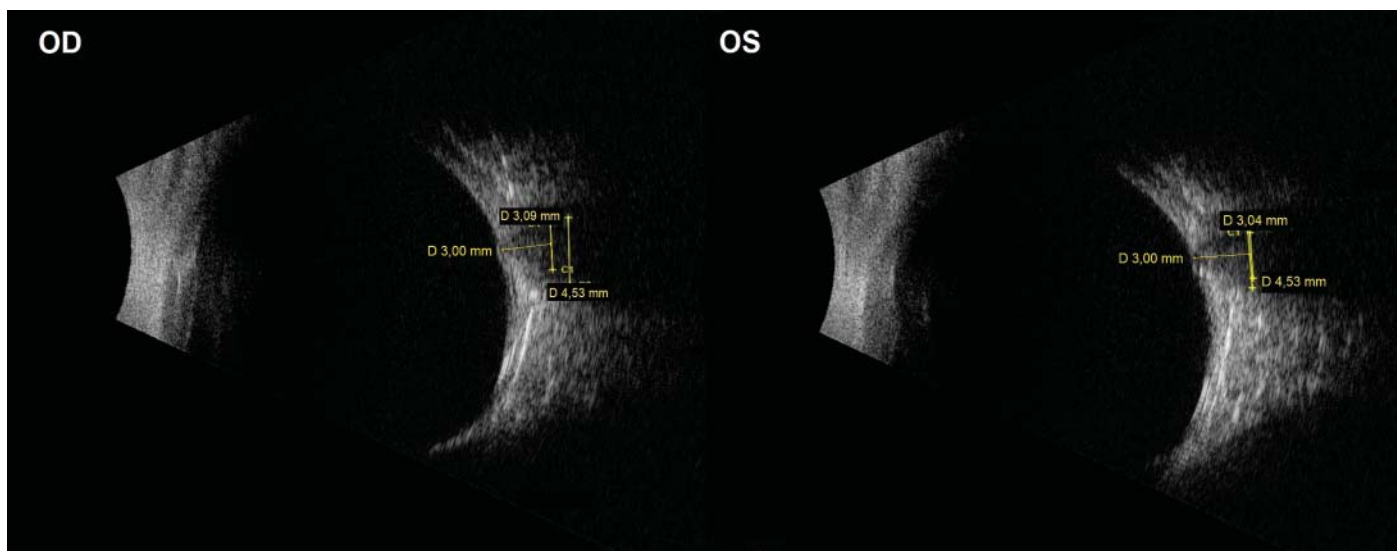


Рис. 3. Эхограмма зрительного нерва обоих глаз в В-режиме датчиком 20 МГц
Fig. 3. Optic disc echogram of both eyes in B-mode with 20 MHz transducer

Таблица. Сравнительная оценка показателей ЗН, полученных при помощи различных приборов и ультразвуковых датчиков
Table. Comparative assessment of optic nerve parameters obtained using various devices and ultrasound sensors

Толщина ЗН Optic nerve thickness	18 МГц 18 MHz n = 40	10 МГц 10 MHz n = 40	20 МГц 20 MHz n = 40
M ± SD			
ТОЗН, мм ONSD, mm	4,39 ± 0,23	4,46 ± 0,17	4,50 ± 0,10
ТБОЗН, мм OND, mm	2,57 ± 0,16	2,54 ± 0,15	3,06 ± 0,02
Me (25-й; 75-й процентиль) Me (25; 75, percentile)			
ТОЗН, мм ONSD, mm	4,40 (4,20; 4,57)	4,47 (4,32; 4,56)	4,51 (4,50; 4,52)
ТБОЗН, мм OND, mm	2,50 (2,46; 2,73)	2,55 (2,41; 2,68)	3,07 (3,05; 3,09)
M ± SD коэффициента вариации ЗН M ± SD ON variation coefficient			
ТОЗН, мм ONSD, mm	1,55 ± 0,61	2,39 ± 1,18	0,96 ± 0,49
ТБОЗН, мм OND, mm	2,98 ± 1,16	4,76 ± 1,16	0,94 ± 0,52

Примечание. n — число глаз, ТОЗН — толщина зрительного нерва с оболочками, ТБОЗН — толщина зрительного нерва без оболочек.

Note. n — number of eyes, ONSD — optic nerve sheath diameter, OND — optic nerve diameter without sheaths.

При использовании ультразвукового диагностического прибора с датчиком 20 МГц ТОЗН составила $4,50 \pm 0,1$ мм, ТБОЗН — $3,06 \pm 0,02$ мм; Me (25-й; 75-й процентиль) ТОЗН — 4,51 мм (4,50; 4,52 соответственно) и ТБОЗН — 3,07 мм (3,05; 3,09 соответственно) (рис. 3, таблица).

Сравнительная оценка воспроизводимости результатов исследования на трех приборах определила наименьший коэффициент вариации при измерении биометрических показателей ЗН с помощью более высокочастотного датчика 20 МГц (см. таблицу). При его использовании разброс значений биометрических параметров оказался наименьшим,

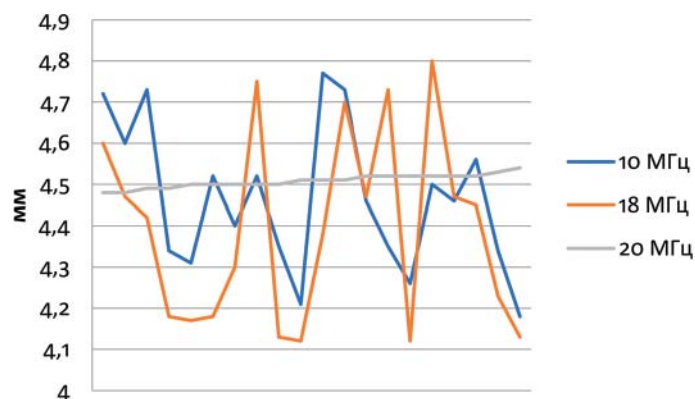


Рис. 4. Распределение средних значений ТОЗН, полученных при помощи различных ультразвуковых датчиков

Fig. 4. The distribution of average values of the thickness of the ONSD (optic nerve sheath diameter) obtained using various ultrasound transducers: 10, 18 and 20 MHz

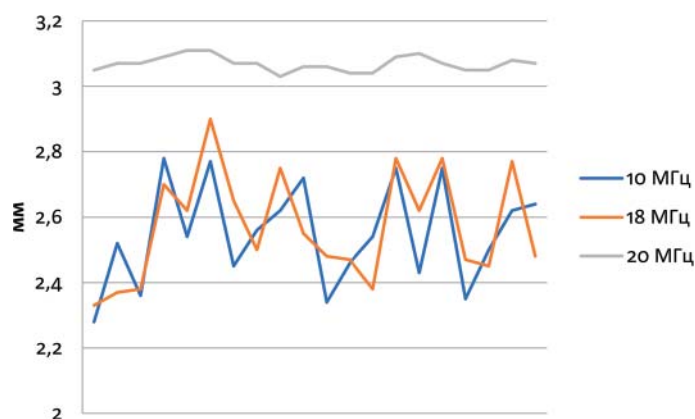


Рис. 5. Распределение средних значений ТБОЗН, полученных при помощи различных ультразвуковых датчиков

Fig. 5. Distribution of average values of the thickness of the OND (optic nerve diameter) obtained using various ultrasound transducers: 10, 18 and 20 MHz

и были получены точные и менее вариативные данные, что свидетельствует о высокой воспроизводимости и точности измерения (рис. 4, 5). Следует отметить, что с помощью высокочастотного В-датчика (20 МГц) были получены наиболее высокие значения ТБОЗН (см. рис. 5), а также наиболее воспроизводимые результаты измерения ТОЗН (в 3 раза) и ТБОЗН (в 19 раз), чем на других приборах (рис. 6). У датчика 11–18 МГц коэффициент вариации был меньше, чем у датчика 10 МГц.

Кроме того, был проведен дисперсионный анализ (F-тест Фишера) каждой группы показателей: статистически значимой разницы между биометрическими параметрами ТОЗН, полученными с помощью разных приборов, не выявлено ($p > 0,05$). Однако при использовании датчика 20 МГц значения ТБОЗН были выше, чем при измерении этого параметра с помощью двух других ультразвуковых приборов.

Известно, что применение высокочастотных датчиков позволяет получать изображения исследуемых структур высокого разрешения. Однако высокочастотный ультразвук поглощается тканями в большей степени, чем ультразвук низкой частоты, поэтому он проникает на небольшую глубину. В зарубежной литературе ряд сообщений посвящен использованию длиннофокусных ультразвуковых высокочастотных датчиков с частотой 20 МГц для исследования заднего отдела глаза [17]. По сравнению со стандартными ультразвуковыми датчиками, которые наиболее часто применяются в офтальмологической практике, высокочастотные датчики позволяют получить более четкое и детализированное изображение структур заднего отдела глаза. В нашем предыдущем исследовании [18] была выполнена сравнительная оценка возможностей ультразвукового метода и оптической когерентной томографии (ОКТ) для определения основных характеристик витреоретинальных изменений при макулярных разрывах и представлена информативность датчика 20 МГц для оценки макулярной области и анатомо-топографических взаимоотношений структур стекловидного тела и сетчатки. Единичные зарубежные сообщения посвящены возможности использования высокочастотной эхографии для исследования ретробульбарного отдела ЗН с измерением его биометрических параметров [16, 19]. В отечественной литературе данные вопросы ранее не рассматривались.

В настоящем исследовании выявлено, что средние значения и медиана толщины ЗН практически не имели различий между собой, что свидетельствует о точности оценки биометрических характеристик ЗН и симметричном распределении показателей, полученных с помощью трех разных приборов.

Таким образом, статистический анализ не выявил значимых различий в определении толщины ЗН датчиками 10, 11–18 и 20 МГц в В-режиме. Наименьший коэффициент вариации показателей толщины ЗН имел место при проведении эхографии ЗН с использованием более высокочастотного ультразвукового датчика (20 МГц) на офтальмологическом диагностическом сканере, поэтому данные, полученные с помощью этого прибора, можно считать наиболее воспроизводимыми.

ВЫВОДЫ

1. Результаты измерения биометрических параметров ЗН с использованием датчиков 10, 11–18 и 20 МГц значимо не различаются.

2. Для лучшей визуализации переднего отдела ретробульбарной части ЗН с оценкой его биометрических пара-

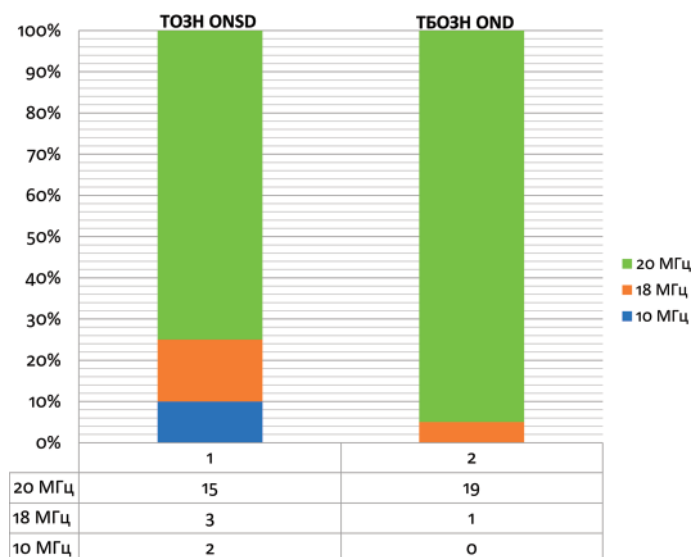


Рис. 6. Воспроизводимость показателей, полученных при помощи различных ультразвуковых датчиков по данным коэффициента вариации

Fig. 6. Reproducibility of indicators obtained using various ultrasonic sensors (10, 18 and 20 MHz) according to the coefficient of variation

метров с оболочками и без оболочек рекомендуется использовать высокочастотный датчик 20 МГц.

3. При отсутствии высокочастотных офтальмологических датчиков 20 МГц для измерения толщины ЗН с оболочками можно применять датчики многофункциональных сканеров в диапазоне частот от 11 до 20 МГц.

Литература/References

1. Нероев В.В., Киселева Т.Н., ред. Ультразвуковые исследования в офтальмологии: руководство для врачей. 1-е изд. Москва: ИКАР; 2019: 251–86. [Neroev V.V., Kiseleva T.N. Ultrasound in Ophthalmology: A Guide for Physicians. Moscow: IKAR; 2019: 251–86 (In Russ.).]
2. Kim DH, Jun JS, Kim R. Ultrasonographic measurement of the optic nerve sheath diameter and its association with eyeball transverse diameter in 585 healthy volunteers. *Sci Rep.* 2017; 7, 15906. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16173-z>
3. Курицына О.А., Рыкун В.С., Пеутина Н.В. Использование современных комплексных ультразвуковых исследований в диагностике поражений зрительного нерва. *Ультразвуковая и функциональная диагностика.* 2002; 18: 307. [Kuricyna O.A., Rykun V.S., Peutina N.V. The integrated use of modern ultrasound in the diagnosis of lesions of the optic nerve. *Ultrazvukovaja i funkcionalnaja diagnostika.* 2002; 18: 307 (In Russ.).]
4. Lee H, Lee W, Dho Y, et al. Optic nerve sheath diameter based on preoperative brain computed tomography and intracranial pressure are positively correlated in adults with hydrocephalus. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2018 April; 167: 31–5. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.02.012>
5. Hoffmann J, Kreutz K, Csapó-Schmidt C, et al. The effect of CSF drain on the optic nerve in idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain.* 2019; 20, 59. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1004-1>
6. Chen BS, Meyer BI, Saindane AM, et al. Intracranial hypertension on magnetic resonance imaging and their association with papilledema. *JAMA Neurol.* 2021; 78 (6): 718–25. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.0710
7. Kimberly H, Noble VE. Using MRI of the optic nerve sheath to detect elevated intracranial pressure. *Crit Care.* 2008; 12: 181. <https://doi.org/10.1186/cc7008>
8. Green RL, Byrne SF. Diagnostic ophthalmic ultrasound. Basic science, inherited retinal disease and tumors. *Retina.* 2006; 1 (4). <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-02598-0.50020-36>
9. Marashdeh W, Qaralleh M, Hdeeb A. Quantitative parameters for diagnosis of idiopathic intracranial hypertension on brain MRI. *European Journal of Radiology Open.* 2021; 8, 100371 <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2021.100371>
10. Rupa V, Jasper A, Abraham L, Rajshekhar V. MRI findings suggestive of idiopathic intracranial hypertension in 117 patients with spontaneous cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Neuroradiology.* 2022; 64: 949–58. <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02840-6>
11. Ahmad R, Begum A, Umbreen S, et al. Noninvasive ultrasound assessment of the normal optic nerve sheath diameter in healthy adults: an Islamabad-based

- Pakistani population study. *Journal of Ophthalmology and Research*. 2020; 3 (4): 86–95. <https://doi.org/10.26502/fjor.2644-00240027>
12. Sanele SM, Goodier MD. Normal measurements of the optic nerve, optic nerve sheath and optic chiasm in the adult population. *South African Journal of Radiology*. 2019; 23 (1): 1772. <https://doi.org/10.4102/sajr.v23i1.1772>
 13. Kendall CJ, Prager TC, Cheng H, et al. Diagnostic ophthalmic ultrasound for radiologists. *Neuroimaging Clinics*. 2015; 25 (3): 327–65. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2015.05.001>
 14. Oluseyi KYH, Ukamaka I. Ultrasonographic measurement of optic nerve sheath diameter in normal adults. *Annals of International Medical and Dental Research*. 2017; 3 (2): 30. <https://doi.org/10.21276/aimdr.2017.3.2.rd9>
 15. Chen HM, Wang LJ, Hu Y, et al. Ultrasonic measurement of optic nerve sheath diameter: a non-invasive surrogate approach for dynamic, real-time evaluation of intracranial pressure. *Br Journal of Ophthalmol*. 2019; 103 (4): 437–41. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-312934>
 16. Maude RR, Hossain MA, Hassan MU, et al. Transorbital sonographic evaluation of normal optic nerve sheath diameter in healthy volunteers in Bangladesh. *PLOS ONE*. 2013; 8 (12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081013>
 17. Bottós JM, Torres VL, Kanecadan LA, et al. Macular hole: 10 and 20-MHz ultrasound and spectral-domain optical coherence tomography. *Arq Bras Oftalmol*. 2012; 75 (6): 415–9. <https://doi.org/10.1590/s0004-274920120006000097>
 18. Киселева Т.Н., Луговкина К.В., Бедретдинов А.Н. и др. Высокочастотная эхография глаза в диагностике макулярных разрывов. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (3): 34–9 [Kiseleva T.N., Lugovkina K.V., Bedretdinov A.N., et al. High-frequency echography of the eye in the diagnosis of macular holes. *Russian ophthalmological journal*. 2022; 15 (3): 34–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-3-34-39>
 19. Hewick SA, Fairhead AC, Culy JC, Atta HR. A comparison of 10 MHz and 20 MHz ultrasound probes in imaging the eye and orbit. *British journal of ophthalmology*. 2004; 88 (4): 551–5. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2003.028126>

Вклад авторов в работу: В.В. Нероев — руководство проектом; Т.Н. Киселева — научное редактирование статьи, курирование данных; М.С. Зайцев — проведение исследований; А.В. Баева — сбор и анализ литературы, написание статьи; Е.К. Елисеева — сбор и анализ литературы, написание статьи; А.И. Ушаков — статистическая обработка данных.

Authors' contribution: V.V. Neroev — project administration; T.N. Kiseleva — science editing, data curation; M.S. Zaitsev — patient's examination; A.V. Baeva — literature data collection and analysis, writing of the article; E.K. Eliseeva — literature data collection and analysis, writing of the article; A.I. Ushakov — data processing.

Поступила: 31.07.2023. Переработана: 22.08.2023. Принята к печати: 23.08.2023
Originally received: 31.07.2023. Final revision: 22.08.2023. Accepted: 23.08.2023

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 болезней²
Татьяна Николаевна Киселева — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела, главный научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований¹

Максим Сергеевич Зайцев — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований¹

Алена Витальевна Баева — аспирант кафедры глазных болезней²

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

Александр Игоревич Ушаков — младший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹

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

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

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

Vladimir V. Neroev — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., professor, director¹, head of chair of ophthalmology²
Tatiana N. Kiseleva — Dr. of Med. Sci., professor, head of ultrasound diagnostic department¹

Maxim.S. Zaitsev — Cand. of Med. Sci., researcher of ultrasound diagnostic department¹

Alena V. Baeva — PhD student, chair of ophthalmology²

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

Alexandr I. Ushakov — junior researcher, retina and optic nerve pathology department¹

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



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-69-80>

Эффективность и безопасность стартовой гипотензивной терапии латанопростом с оптимизированным составом

С.Ю. Петров , Е.В. Яни, А.Н. Журавлева, О.М. Филиппова, О.М. Калинина, Л.В. Якубова, С.М. Косакян, Л.В. Василенкова, И.В. Манукян

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

Цель работы — сравнительное исследование эффективности и безопасности применения лекарственного препарата Латанопрост-Оптик с новым составом вспомогательных веществ и оригинального препарата латанопроста в стартовой терапии у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). **Материал и методы.** Проведено проспективное, рандомизированное, сравнительное исследование 60 пациентов (71 глаз) с ПОУГ начальной и развитой стадий без предшествующей гипотензивной терапии. На скрининговом визите пациентов рандомизировали в основную (Латанопрост-Оптик) и контрольную (оригинальный препарат латанопроста) группы. Конечными точками являлись значения внутриглазного давления (ВГД), остроты зрения, периметрических индексов (MD, PSD), толщина слоя нервных волокон сетчатки, минимальная ширина нейроретинального пояса, толщина слоя нервных волокон сетчатки в макуле, толщина слоя ганглиозных клеток в макуле, толщина внутреннего плексиформного слоя, время разрыва слезной пленки, индекс OSDI, а также нежелательные явления. Период наблюдения составил 12 нед. ВГД измеряли в сроки 4 и 12 нед. **Результаты.** Среднее снижение ВГД в основной группе к концу наблюдения составило 32% и ни в одной контрольной точке не имело статистически значимых различий с оригинальным препаратом. Отмечена достоверная положительная динамика значений большинства функциональных параметров, что может указывать на наличие непрямого нейропротекторного действия. В основной группе отмечена положительная динамика времени разрыва слезной пленки и OSDI. По данным конфокальной микроскопии роговицы отрицательных изменений в динамике в основной группе не отмечено, в отличие от группы контроля. Зарегистрированы обратимые нежелательные явления — дискомфорт и покраснение бульбарной конъюнктивы слабой степени в обеих группах. Серьезных и системных нежелательных явлений не отмечено. **Заключение.** Препарат Латанопрост-Оптик обладает сопоставимой с оригинальным препаратом латанопроста гипотензивной эффективностью и высоким благоприятным профилем безопасности.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома; гипотензивная терапия; латанопрост; бензалкония хлорид; полидрония хлорид

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Петров С.Ю., Яни Е.В., Журавлева А.Н., Филиппова О.М., Калинина О.М., Якубова Л.В., Косакян С.М., Василенкова Л.В., Манукян И.В. Эффективность и безопасность стартовой гипотензивной терапии латанопростом с оптимизированным составом. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 69-80. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-69-80>

Efficacy and safety of the initial hypotensive therapy with an optimized latanoprost composition

Sergey Yu. Petrov ✉, Elena V. Yani, Anastasia N. Zhuravleva, Olga M. Filippova, Olga M. Kalinina, Liya V. Yakubova, Srbiu M. Kosakyan, Lyubov V. Vasilenkova, Inessa V. Manukyan

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

Purpose: a comparative study of the efficacy and safety of Latanoprost-Optic, a new composition of excipients and the original latanoprost, in the initial therapy of primary open-angle glaucoma (POAG). **Material and methods.** We performed a prospective, randomized, comparative study of 60 previously untreated patients (71 eyes) with early and advanced POAG stages. During the screening visit, patients were randomly divided into the main (Latanoprost-Optic) and the control (original latanoprost) groups. The target points included intraocular pressure (IOP), visual acuity, MD and PSD perimetry indices, RNFL thickness, MRW, NFL, GCL, IPL, tear film break time, OSDI, and adverse events. The observation period was 12 weeks. IOP was measured 4 and 12 weeks from observation start. **Results.** The average decrease in IOP in the study group by the end of the observation was 32% and did not show any statistically significant differences from the original drug at any control point. A positive unreliable dynamic of the values of most functional parameters was noted, which may indicate the presence of an indirect neuroprotective effect. In the study group, there was a positive trend in tear film rupture time and OSDI. According to corneal confocal microscopy, no negative changes in dynamics were noted, in contrast to the control group. Reversible discomfort and mild redness of the bulbar conjunctiva were recorded in both groups. No serious or systemic adverse events were noted. **Conclusion.** Latanoprost-Optic has a hypotensive efficacy, comparable to the original latanoprost, and a high favorable safety profile.

Keywords: primary open-angle glaucoma; hypotensive treatment; latanoprost; benzalkonium chloride; polydronium chloride

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., Yani E.V., Zhuravleva A.N., Filippova O.M., Kalinina O.M., Yakubova L.V., Kosakyan S.M., Vasilenkova L.V., Manukyan I.V. Efficacy and safety of the initial hypotensive treatment with an optimized latanoprost composition. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 69-80 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-69-80>

Глаукома является актуальной проблемой здравоохранения, что связано с ее высокой распространенностью и значительной потерей зрительных функций. Отсутствие выраженных жалоб, сложности раннего выявления, хроническое течение с развитием инвалидизации и значимые 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, а по прогнозам к 2040 г. количество пациентов с глаукомой может вырасти до 111,8 млн [5, 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 1 085,7 [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]. Современный алгоритм лечения пациентов с ПОУГ в большинстве случаев предполагает использование местной гипотензивной терапии [9, 10].

Совокупность данных об эффективности и безопасности позволяет рекомендовать аналоги простагландинов в качестве препаратов первого выбора как в моно-, так и в составе комбинированной терапии [11, 12]. Наиболее широкое клиническое применение из данной группы препаратов получил латанопрост.

Современная социально-экономическая ситуация предъявляет особые требования к доступности лекарственных препаратов. Далеко не все пациенты, особенно старших возрастных групп, среди которых ПОУГ имеет наибольшее распространение, могут позволить себе дорогостоящее лечение оригинальными препаратами. Это ставит перед отечественной фармацевтической отраслью задачу производства воспроизведенных препаратов — дженериков, не уступающих по качеству, эффективности и безопасности, но имеющих при этом более низкую стоимость. В 2019 г. в Российской Федерации зарегистрирован дженерик оригинального латанопроста — препарат Латанопрост-Оптик, капли глазные (ЗАО «Лекко») с эквивалентным оригинальному препарату качественным и количественным составом действующих и вспомогательных веществ, имеющий аналогичные показания и режим дозирования и произведенный с соблюдением правил надлежащей производственной практики (GMP) [13, 14].

В 2021 г. на базе ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России было проведено сравнительное исследование гипотензивной эффективности и безопасности стартовой терапии препаратов Латанопрост-Оптик и оригинального препарата латанопроста у пациентов

с ПОУГ, продемонстрировавшее гипотензивный эффект порядка 30% к концу 3-го месяца применения и сопоставимый профиль безопасности [15].

Последние десятилетия развития фармацевтической отрасли в области офтальмологии характеризуются тенденцией отхода от включения консервантов в состав глазных капель с целью снижения токсического эффекта на ткани передней поверхности глаза. Еще родоначальник антисептики Д. Листер в 1871 г. писал, что антисептическое средство оказывает непосредственное вредное влияние как на бактерии, так и на живые ткани человека. И побочные токсические эффекты консервантов в глазных препаратах подтверждают данное явление.

Наиболее распространенный офтальмологический консервант — бензалкония хлорид (БХ) — представитель четвертичных аммониевых соединений (поверхностно-активные жирорастворяющие вещества), применяемых для консервации глазных капель и инъекционных растворов с 1935 г., после обнаружения их антимикробной активности [16]. В офтальмологии БХ впервые был использован в качестве консерванта в 40-х годах прошлого века в растворе для жестких контактных линз, получив вскоре широкую популярность в производстве большинства инстилляционных глазных препаратов [17]. Действие БХ на бактериальные клетки происходит в несколько этапов: адсорбция через клеточную стенку, дезорганизация фосфолипидов цитоплазматической мембраны, распад белков и нуклеиновых кислот [18, 19].

Токсическое воздействие БХ развивается сразу после инстилляционной в конъюнктивальную полость с разрушения слоев слезной пленки (СП): липидного, водного и муцинового. СП является важнейшей защитной структурой глазной поверхности благодаря своим механическим, смазывающим, трофическим и антимикробным свойствам. Внешний липидный слой разрушается БХ как жирорастворяющим детергентом в первую очередь. W. Wilson и соавт. [20] в эксперименте на кроликах продемонстрировали разрушение СП после инстилляционной 0,01% БХ. Исследования P. Pisella и соавт. [21] показали существенное снижение времени разрыва СП после инстилляционной тимолола с БХ в сравнении с тимололом без консерванта. Разрушение липидного слоя вызывает дестабилизацию и испарение СП — признак синдрома сухого глаза (ССГ) [22]. Разрушение внутреннего муцинового слоя происходит комплексно. С одной стороны, консервант разрушает сам муцин, что с помощью электронной микроскопии доказано S. Chung и соавт. [23], выявившими фиксацию муцина после 5–15 мин воздействия 0,01% раствора БХ. С другой стороны, БХ уничтожает чувствительные к токсическим воздействиям бокаловидные клетки конъюнктивы, вырабатывающие сам муцин [24].

Помимо потери защитных свойств, нарушение структуры СП способствует выбросу провоспалительных медиаторов, стимулирующих серию трофических изменений тканей поверхности глаза, усугубляя течение ССГ [25, 26]. Ключевые доказанные побочные эффекты БХ при длительной местной гипотензивной терапии: прямое токсическое воздействие с десквамацией поверхностных слоев роговицы и конъюнктивы, стимуляция аллергического и воспалительного ответа в тканях конъюнктивы, стимуляция фибробластогенеза и субконъюнктивального фиброза, а также кумуляция БХ в тканях глаза [27–30].

В последние годы, в связи с существенным увеличением числа пациентов с заболеванием глазной поверхности, разработаны и внедрены современные консерванты с менее токсическим воздействием, такие как стабилизированный

оксихлорокомплекс (Purite®), перборат натрия (GenAqua™), SofZia™ и полидрония хлорид [31, 32].

В 1987 г. разработан и введен в офтальмологическую фармацию консервант поликватерний-1, указываемый в отечественной документации как полидрония хлорид [33]. С одной стороны, это четвертичное аммониевое соединение, классическим представителем которых является БХ, с другой — гидрофобная макромолекула нового консерванта с молекулярной массой в 5000 против 340 единиц у БХ, что позволяет избежать характерных цитотоксических свойств. В экспериментах с рядом бактерий, грибов и простейших полидрония хлорид вызывал мембранный блеббинг, дефицит ионов K⁺ и признаки клеточной деструкции *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* и *C. marcescens* [34]. Полидрония хлорид также совместим с большинством офтальмологических действующих веществ и пролекарств: ингибиторы карбоангидразы, аналоги простагландинов, антибактериальные средства, в том числе сульфацил натрия, пенициллины, цефалоспорины [35].

Новый консервант быстро привлек внимание исследователей. В 1992 г. В. Tripathi и соавт. [36] писали: «Polyquaternium ammonium chloride не оказал никакого заметного влияния на цитокинетическую и митотическую активность эпителиальных клеток». X. Pham и J. Huff [37] проанализировали цитотоксические свойства различных офтальмологических препаратов с полидронией хлоридом и другими консервантами на роговичном эпителии бычьих глаз, продемонстрировав высокую безопасность нового полимерного консерванта. По данным M. Meloni и соавт. [38], при применении препарата искусственной слезы с полидронией хлоридом отмечена сохранность культур клеток эпителия роговицы человека, в отличие от применения аналогичных капель с БХ. J. Ubels и соавт. [39] оценивали жизнеспособность культур клеток эпителия роговицы человека после экспериментального пятиминутного высушивания с применением препаратов искусственной слезы с рядом консервантов, отметив самые высокие результаты жизнеспособности клеток при применении полидронии. F. Brignole-Baudouin и соавт. [40] провели серию исследований *in vitro* и *in vivo* с анализом токсикологических профилей простого фосфатного буфера, полидронии, БХ и различных препаратов аналогов простагландинов с БХ и полидронием. При анализе клеточной жизнеспособности, степени апоптоза и оксидативного стресса результаты групп с чистым полидронием и с комбинацией травопроста с полидронием не отличались от контрольной группы с фосфатным буфером.

В 2022 г. ЗАО «Лекко», производитель отечественного препарата Латанопрост-Оптик, заменило в составе вспомогательных веществ консервант БХ на полидрония хлорид для улучшения профиля безопасности и переносимости лекарственного средства [41].

ЦЕЛЬЮ данного исследования явилось сравнительное изучение эффективности и безопасности применения лекарственного препарата Латанопрост-Оптик с новым консервантным составом и оригинального препарата латанопроста (Ксалатан) у пациентов с ПОУГ, не получавших ранее лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование, проведенное в 2023 г. на базе отдела глаукомы ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, включало 60 (71 глаз) пациентов обоих полов в возрасте 55–75 лет (в среднем $68,1 \pm 5,8$ года) с впервые выявленной ПОУГ начальной и развитой стадий с некомпенсированным ВГД.

Критерии включения:
— возраст 55–75 лет;
— пациенты обоих полов с впервые выявленной ПОУГ I–II стадий;
— ненормализованное ВГД без гипотензивной терапии;
— толщина роговицы ≥ 500 мкм и ≤ 600 мкм в обоих глазах.

Критерии не включения:
— острота зрения ниже 0,4 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 кераторефракционной хирургии, препятствующей объективной тонометрии;
— отягощенный аллергологический анамнез;
— данные о гиперчувствительности к исследуемому препарату;
— использование иных глазных капель с БХ или другим консервантом;
— любые другие состояния, затрудняющие, по мнению врача-исследователя, участие в клиническом исследовании.

После включения пациенты были рандомизированы для получения сопоставимых групп по возрасту и уровню офтальмотонуса.

Дизайн исследования: проспективное, рандомизированное, сравнительное клиническое исследование в параллельных группах.

Основная группа — 30 пациентов (34 глаза), получавших препарат Латанопрост-Оптик в виде глазных капель с режимом инстилляций раз в сутки.

Группа сравнения — 30 пациентов (37 глаз), получавших оригинальный препарат латанопроста в виде глазных капель с режимом инстилляций раз в сутки.

Остроту зрения оценивали с помощью визометрии стандартным методом с использованием проектора опто-типов и набора корректирующих стекол. Гипотензивную эффективность препаратов в обеих группах оценивали по снижению офтальмотонуса от исходного уровня в сроки неделя, 1 и 3 мес с помощью портативного офтальмологического тонометра Icare PRO (Финляндия).

Стандартное отклонение светочувствительности сетчатки (MD) и паттерн стандартного отклонения (PSD) определяли с помощью компьютерной статической периметрии методом порогового тестирования SITA-Standard по центральному 30/2-тесту (анализатор поля зрения Heidelberg Edge Perimeter, Германия).

Среднюю толщину слоя нервных волокон сетчатки (RNFL Thickness) перипапиллярно, минимальную ширину нейроретинального пояса (MRW), толщину слоев комплекса ганглиозных клеток сетчатки (слоя нервных волокон сетчатки в макуле, NFL, слоя ганглиозных клеток, GCL, внутреннего плексиформного слоя, IPL) определяли с помощью оптической когерентной томографии (OCT Spectralis SD-OCT, Heidelberg Engineering, Германия) с программным модулем GMPE (Glaucoma Module Premium Edition) по стандартному протоколу Optic Disc/Optic Nerve Head.

Состояние глазной поверхности оценивали путем определения времени разрыва слезной пленки (ВРСП), а также на основании субъективных жалоб по опроснику OSDI (Ocular Surface Disease Index) [42–43]. ВРСП определяли при биомикроскопии в диффузном свете с синим кобаль-

товым фильтром после окрашивания глазной поверхности с помощью стерильных офтальмологических тест-полосок с флуоресцеином. Показатель ВРСП характеризует стадии ССГ: I (слабовыраженная) > 15 с, стадия II а (легкая) — 10–15 с, стадия II б (средней тяжести) — 5–10 с и стадия III (тяжелая) < 5 с.

Опросник OSDI — международная система оценки состояния поверхности глаза по жалобам пациента, состоит из 12 вопросов, разделенных на 3 группы: наличие глазных симптомов за последнюю неделю (боль, жжение, ощущение инородного тела, чувствительность к свету, затуманивание зрения), связь этих симптомов со зрительной нагрузкой (чтение, просмотр телепередач, работа за компьютером) и влиянием факторов окружающей среды (ветер, кондиционированный или сухой воздух). Финальный индекс OSDI может находиться в интервале от 0 до 100 и классифицироваться как норма при OSDI ≤ 12 , ССГ легкой степени — при OSDI от 13 до 22, ССГ умеренной (средней) степени — при OSDI от 23 до 32 и выраженный ССГ (тяжелой степени) — при OSDI ≥ 33 .

Прижизненную гистоморфологию роговицы проводили с помощью конфокального микроскопа Confoscan 4 (Nidek, Япония) с увеличением 500, позволяющим исследовать роговицу по всей ее толщине с размером исследуемой зоны 440×330 мкм и толщиной сканирования 5 мкм. Использование иммерсионной жидкости (геля) между роговицей и объективом линзы исключало непосредственный контакт линзы и роговицы, что сводило к минимуму риск повреждения эпителия.

Общая продолжительность исследования составила 12 нед. Оценку офтальмотонуса проводили в сроки 1, 4 и 12 нед, зрительных функций и морфометрии сетчатки — при скрининге и спустя 12 нед непрерывной терапии препаратами.

Статистический анализ выполнен в программах MS Excel 365 и Statistica 8.0. Так как большинство выборочных данных соответствовало нормальному распределению (по критерию Шапиро — Уилка), то для описания количественных выборок использовано среднее и стандартное отклонение, для качественных и порядковых данных — долевые (%) и абсолютные значения. Для сравнения двух независимых групп применяли t-критерий Стьюдента, для сравнения двух зависимых групп — двусторонний 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 60 пациентов (71 глаз) обоих полов в возрасте от 55 до 75 лет (в среднем $68,1 \pm 5,8$ года) с впервые выявленной ПОУГ начальной и развитой стадий с декомпенсированным офтальмотонусом. Группы были сопоставимыми по величине ВГД, остроте зрения, данным статической периметрии и оптической когерентной томографии (табл. 1).

Динамика внутриглазного давления. Важным свойством БХ, помимо профилактики микробной контаминации содержимого флаконов, является способность разрушать межклеточные соединения эпителия роговицы, улучшая проникновение препаратов в переднюю камеру [44–46]. По этой причине замена БХ на потенциально безопасный консервант, не влияющий на состояние эпителия роговицы, обязывает производителя препарата проводить повторные клинические исследования по оценке гипотензивной эффективности.

Принято считать, что максимальное снижение ВГД наблюдается в относительно раннем периоде, к

3–7-му дню. В дальнейшем уровень офтальмотонуса стабилизируется с недостоверным, как правило, повышением, выходя на гипотензивное плато. Результаты нашего исследования также демонстрируют подобную тенденцию. Спустя неделю терапии в основной и контрольной группах отмечено максимальное статистически значимое снижение ВГД до $17,8 \pm 2,3$ мм рт. ст. (на 33% от исходного значения) ($p < 0,05$) и $19,1 \pm 2,1$ мм рт. ст. (на 32% от исходного значения) ($p < 0,05$) соответственно. При этом значения ВГД в группах достоверно не различались.

Через 4 и 12 нед уровень ВГД в основной группе составил $18,4 \pm 2,1$ и $18,2 \pm 2,3$ мм рт. ст. (31 и 32% от исходного значения); в контрольной — $20,0 \pm 2,4$ и $19,7 \pm 2,3$ мм рт. ст. (29 и 30% от исходного значения) (табл. 2, рис. 1). Отсутствие статистически значимых внутригрупповых различий между значениями ВГД через 1, 4 и 12 нед терапии указывает на достигнутую стабилизацию показателя на фоне обоих препаратов. Отсутствие достоверных межгрупповых различий в точках контроля — на сопоставимость двух режимов терапии в отношении влияния на офтальмотонус (см. табл. 2). Немаловажно отметить, что полученные результаты соответствуют данным о влиянии латанопроста на показатели ВГД, описанном в научной литературе [23–27], таким образом, можно заключить, что замена БХ на полидрония хлорид не оказывает негативного влияния на эффективность лекарственного средства.

Динамика остроты зрения. В обеих группах к концу наблюдения (12 нед) зафиксирована тенденция к недостоверному улучшению остроты зрения: с $0,71 \pm 0,10$ до $0,73 \pm 0,10$ в основной группе и с $0,69 \pm 0,10$ до $0,71 \pm 0,10$ в группе контроля. Статистически значимого различия между группами не отмечено (рис. 2). Это может быть объяснено эффектом непрямой нейропротекции.

Динамика значений периметрических индексов. К концу 12-й недели в обеих группах отмечено незначительное улучшение показателей светочувствительности сетчатки: увеличение показателя средней величины стандартного отклонения с $-6,7 \pm 1,6$ до $-5,5 \pm 1,8$ дБ ($p < 0,05$) в основной группе и с $-6,9 \pm 2,3$ до $-6,2 \pm 2,1$ дБ ($p < 0,05$) в контрольной группе. Статистически значимого различия между группами не зафиксировано (рис. 3).

Динамика среднего значения паттерна SD была аналогичной: сопоставимое статистически значимое снижение с $5,4 \pm 1,9$ до $5,0 \pm 1,4$ дБ ($p < 0,05$) и с $6,1 \pm 2,1$ до $5,7 \pm 2,6$ дБ ($p < 0,05$) соответственно (рис. 4).

Положительная динамика периметрических индексов в обеих группах к концу срока наблюдения может быть объяснена реакцией ганглионарных клеток на существенное

Таблица 1. Исходные характеристики исследуемых глаз, $M \pm \sigma$
Table 1. Main initial indicators of the examined eyes, $M \pm \sigma$

Метод диагностики Diagnostic method	Исследуемая группа Study group	Группа сравнения Comparison group
Острота зрения Visual acuity	$0,71 \pm 0,10$	$0,69 \pm 0,10$
Тонометрия, мм рт. ст. Tonometry, mm Hg	$26,7 \pm 3,5$	$28,1 \pm 3,9$
Статическая периметрия Static perimetry		
стандартное отклонение, MD, дБ standard deviation, MD, dB	$-6,7 \pm 1,6$	$-6,9 \pm 2,3$
паттерн станд. отклонения, PSD, дБ pattern std. deviation, PSD, dB	$5,4 \pm 1,9$	$6,1 \pm 2,1$
Оптическая когерентная томография Optical coherent tomography		
толщина слоя нервных волокон сетчатки (перипапиллярно), мкм RNFL thickness, μm	$78,1 \pm 6,3$	$78,5 \pm 8,4$
минимальная ширина нейроретинального пояса, мкм minimum width of the neuroretinal rim, MRW, μm	$226,0 \pm 12,7$	$232,2 \pm 11,8$
толщина слоя нервных волокон сетчатки в макуле, мкм retinal nerve fiber layer in the macula, NFL, μm	$11,7 \pm 2,6$	$12,6 \pm 1,9$
толщина слоя ганглиозных клеток в макуле, мкм ganglion cell layer in the macula, GCL, μm	$15,3 \pm 2,0$	$16,8 \pm 2,5$
толщина внутреннего плексиформного слоя, мкм value of the inner plexiform layer, IPL, μm	$20,2 \pm 3,1$	$19,9 \pm 2,9$

Таблица 2. Средние значения ВГД (мм рт. ст.) в основной и контрольной группах
Table 2. Average IOP (mm Hg) values in the study and control groups

Группы Groups	Скрининг Screening $M \pm \sigma$	Сроки Periods					
		1 неделя 1 week		4 недели 4 weeks		12 недель 12 weeks	
		$M \pm \sigma$	ΔPo от исх. зн. To initial value	$M \pm \sigma$	ΔPo от исх. зн. To initial value	$M \pm \sigma$	ΔPo от исх. зн. To initial value
Основная Study group	$26,7 \pm 3,5$	$17,8 \pm 2,3$	33%	$18,4 \pm 2,1$	31%	$18,2 \pm 2,3$	32%
Контрольная Control group	$28,1 \pm 3,9$	$19,1 \pm 2,1$	32%	$20,0 \pm 2,4$	29%	$19,7 \pm 2,3$	30%

снижение офтальмотонуса, т. е. эффектом непрямой нейропротекции.

Динамика показателей оптической когерентной томографии. Через 12 нед в исследуемых группах зафиксирована слабopоложительная динамика средней толщины RNFL перипапиллярно: с $78,1 \pm 6,3$ до $78,6 \pm 4,4$ мкм в основной группе и с $78,5 \pm 8,4$ до $79,1 \pm 8,2$ мкм — в контрольной. Значимых различий показателя между группами не выявлено (рис. 5).

В основной и контрольной группах к концу наблюдения зарегистрирована сопоставимая слабopоложительная динамика минимальной ширины MRW: с $226,0 \pm 12,7$ до $228,1 \pm 11,0$ мкм и с $232,2 \pm 11,8$ до $235,5 \pm 10,2$ мкм соответственно (рис. 6).

Толщина слоя комплекса нервных волокон в макуле. Отсутствие значимой динамики этого параметра, зафиксированное в обеих группах, а также отсутствие статистически значимого различия между группами может трактоваться как стабилизация исследуемого параметра (рис. 7).

Толщина слоя ганглиозных клеток сетчатки в макуле спустя 12 нед в основной и контрольной группах изменилась с $15,3 \pm 2,0$ до $15,1 \pm 2,1$ мкм и с $16,8 \pm 2,5$ до $16,9 \pm 2,9$ мкм соответственно. С учетом того, что динамика показателя в группах была недостоверной, а его значения не имели статистически значимых межгрупповых различий, клинической значимости ее разнонаправленный характер не имел (рис. 8).

В обеих группах толщина внутреннего плексиформного слоя сохранялась стабильной на протяжении всего периода наблюдения: $20,2 \pm 3,1$ и $20,6 \pm 3,2$ мкм, $19,9 \pm 2,9$ и $20,3 \pm 2,7$ мкм соответственно (рис. 9). Данные о стабилизации структурной организации в виде сохранения объема внутреннего плексиформного слоя сетчатки косвенно свидетельствуют о стабилизации прогрессирования оптиконеуропатии.

Нежелательные явления. ВРСП в группе с референтным препаратом на момент скрининга составило $9,8 \pm 3,1$ с, а спустя 3 мес терапии снизилось до $6,3 \pm 2,7$ с. В группе Латанопрост-Оптик исходное ВРСП составило $10,4 \pm 4,2$ с, увеличившись к концу наблюдения до $12,7 \pm 2,3$ с.

Значения индекса OSDI в начале исследования имели широкий разброс (от 0,00 до 73,7 балла). В группе с референтным препаратом исходное значение OSDI составило $39,30 \pm 10,2$ балла. Индекс OSDI ≤ 12 был определен в 3 (8,1%), от 13 до 22 — в 9 (24,3%), от 23 до 32 — в 13 (35,2%), более 32 баллов — в 12 (32,4%) глазах. В группе Латанопрост-Оптик среднее исходное

значение OSDI составило $41,12 \pm 15,7$ балла. Индекс OSDI ≤ 12 был определен в 2 (5,9%), от 13 до 22 — в 13 (38,2%), от 23 до 32 — в 8 (23,5%), более 32 баллов — в 11 (32,4%) глазах (рис. 10).

В группе референтного препарата к концу исследования индекс OSDI статистически незначимо увеличился, в среднем на 3,5 балла, составив $42,8 \pm 9,7$ балла. Индекс

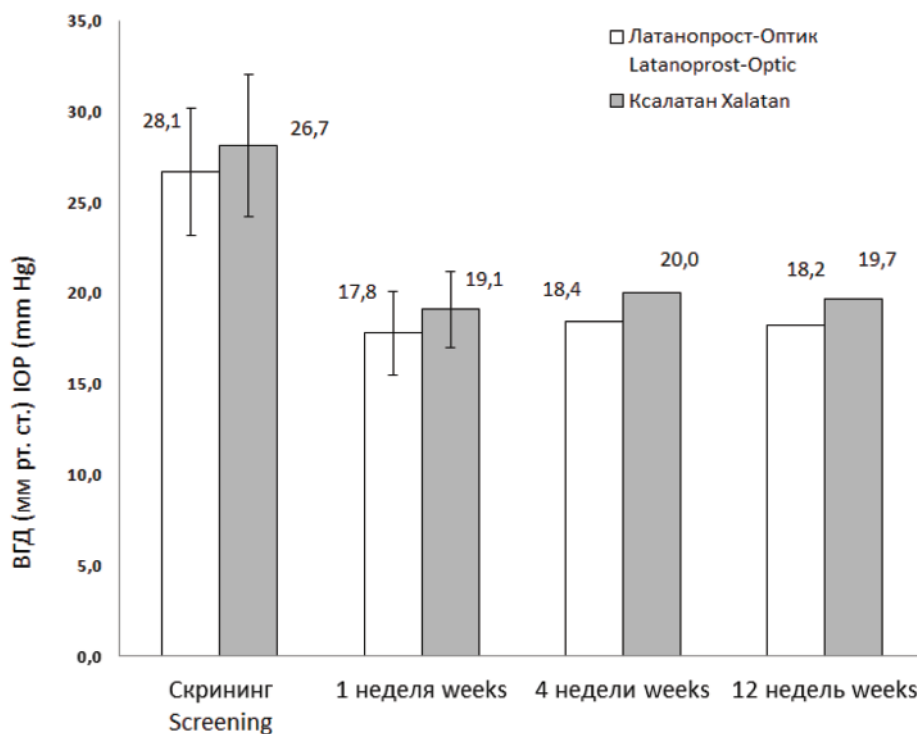


Рис. 1. Динамика снижения ВГД от момента скрининга до 1, 4 и 12-й недели
Fig. 1. Dynamics of IOP decrease from the moment of screening to 1, 4 and 12 weeks

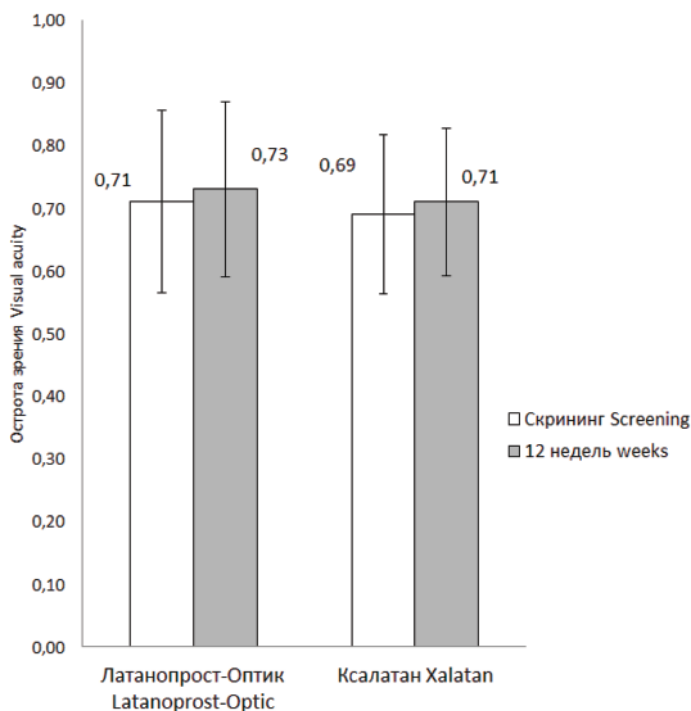


Рис. 2. Динамика остроты зрения
Fig. 2. Dynamics of visual acuity

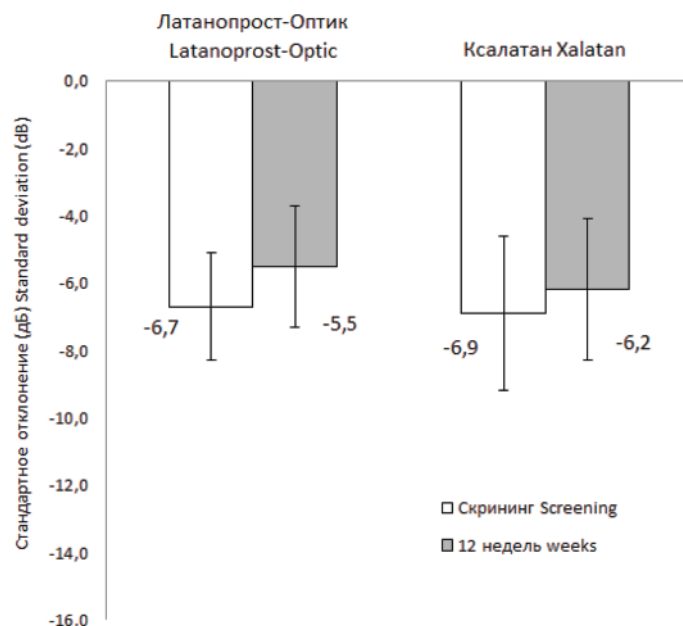


Рис. 3. Динамика средней величины стандартного отклонения (дБ)
Fig. 3. Dynamics of the average value of the standard deviation (dB)

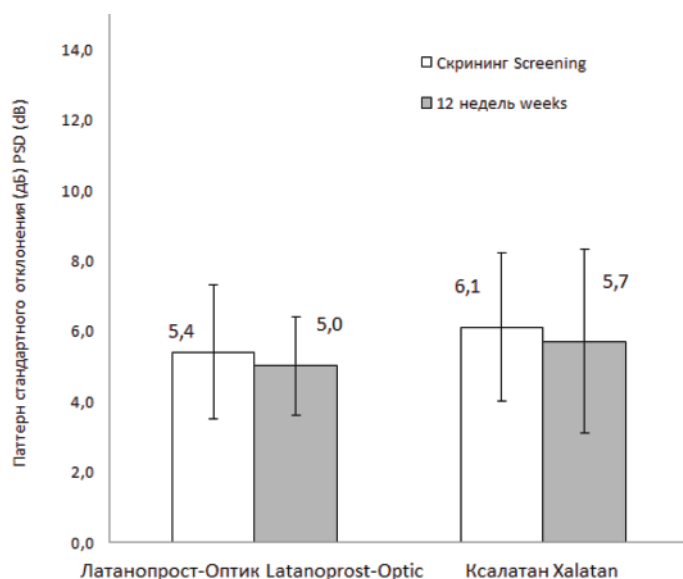


Рис. 4. Динамика среднего значения паттерна стандартного отклонения (дБ)

Fig. 4. Dynamics of the mean value of the pattern of standard deviation pattern (dB)

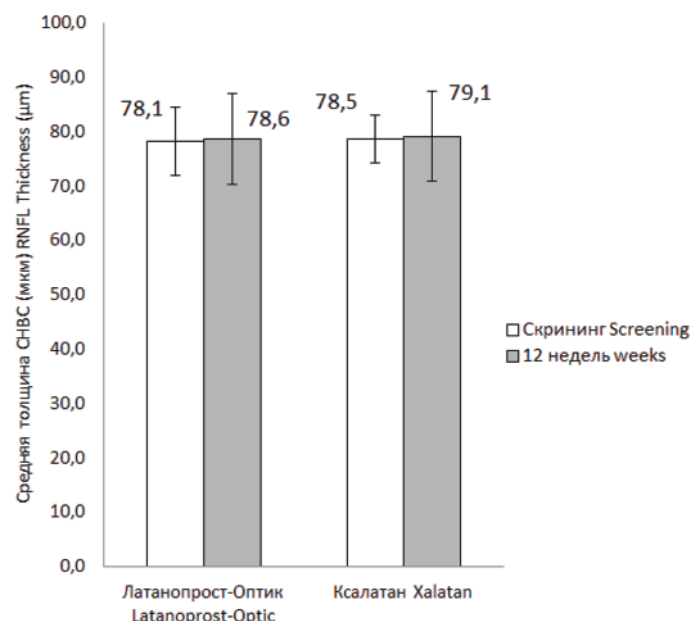


Рис. 5. Динамика средней толщины слоя нервных волокон сетчатки (перипапиллярно) (мкм)

Fig. 5. Dynamics of the average thickness of the retinal nerve fiber layer (peripapillary), RNFL Thickness (μm)

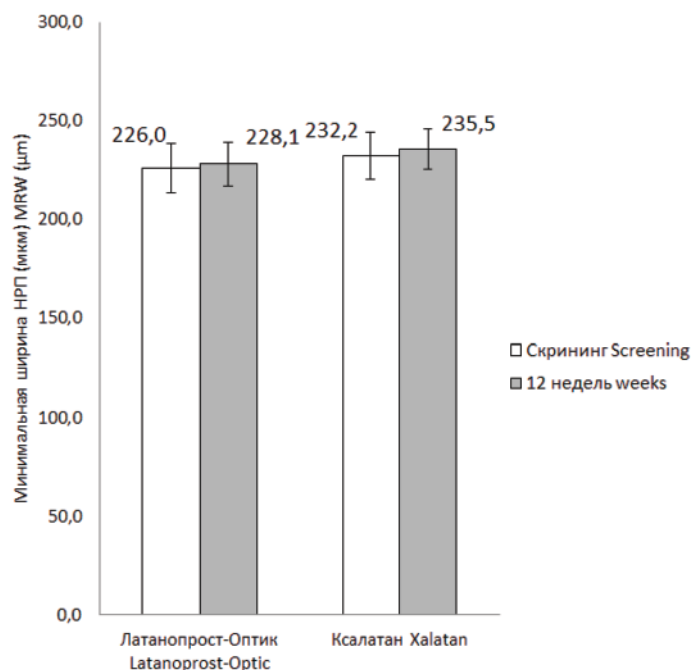


Рис. 6. Динамика минимальной ширины нейроретинального пояса (мкм)

Fig. 6. Dynamics of the minimum width of the neuroretinal rim, MRW (μm)

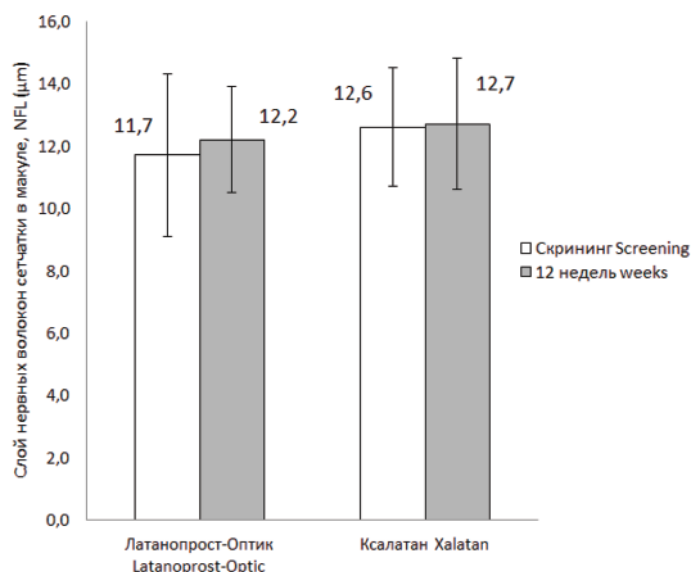


Рис. 7. Динамика толщины слоя нервных волокон в макуле (мкм)

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

OSDI ≤ 12 был определен в 2 (5,4%), от 13 до 22 — в 7 (19%), от 23 до 32 — в 15 (40,5%), более 32 баллов — в 13 (35,1%) глазах (рис. 11).

В основной группе к концу наблюдения индекс OSDI статистически значимо уменьшился в среднем на 13,4 балла, составив $27,7 \pm 4,6$ балла ($p \leq 0,05$). Индекс OSDI ≤ 12 был определен в 4 (11,8%), от 13 до 22 — в 15 (44,1%), от 23 до 32 — в 12 (35,3%), более 32 баллов — в 3 (8,8%) глазах (рис. 12).

Таким образом, исследования состояния глазной поверхности показали слабоотрицательную динамику ВРСРП в группе с референтным препаратом по сравнению с увели-

чением стабильности СП в основной группе, проявившуюся по окончании 3 мес терапии. В данной группе при терапии препаратом с полидронием была также отмечена положительная динамика индекса OSDI, проявляемая сравнительной реструктуризацией степени выраженности оцениваемых признаков. Анализ полученных показателей указывает на непосредственное влияние содержания в референтном препарате консерванта БХ.

Одно из первых исследований влияния БХ на роговицу с помощью конфокальной микроскопии, проведенное в 1992 г. в эксперименте, установило эпителиальный отек

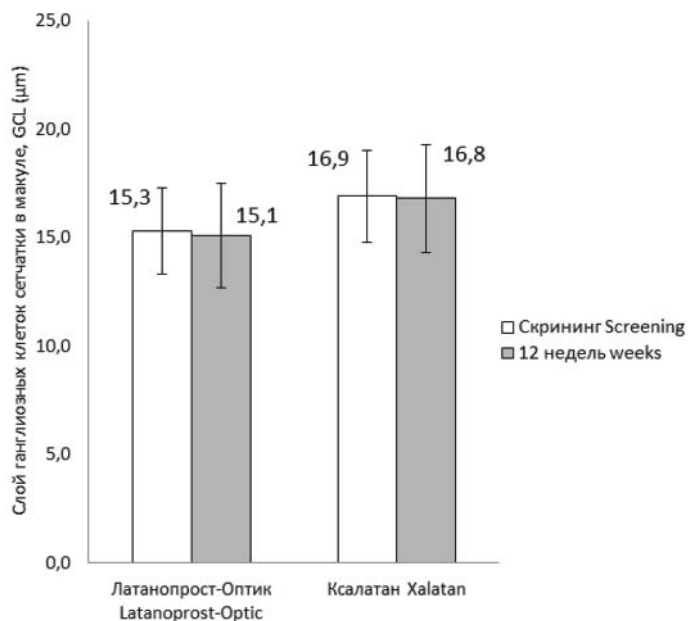


Рис. 8. Динамика толщины слоя ганглиозных клеток в макуле (мкм)
Fig. 8. Dynamics of the ganglion cell layer in the macula, GCL (μm)

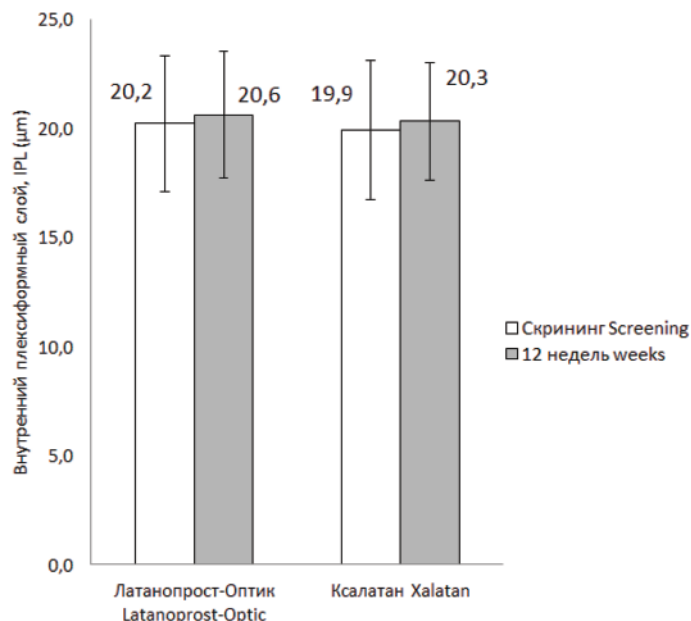


Рис. 9. Динамика толщины внутреннего плексиформного слоя (мкм)
Fig. 9. Dynamics of the value of the inner plexiform layer, IPL (μm)

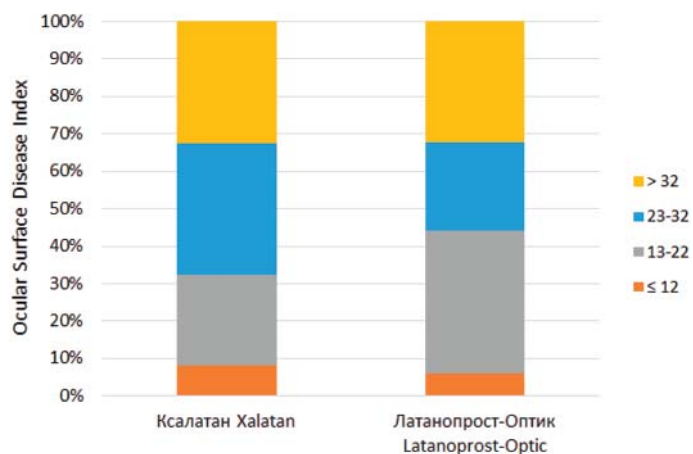


Рис. 10. Исходные значения OSDI в исследуемых группах (в баллах)
Fig. 10. Baseline OSDI values in the study groups (in points)

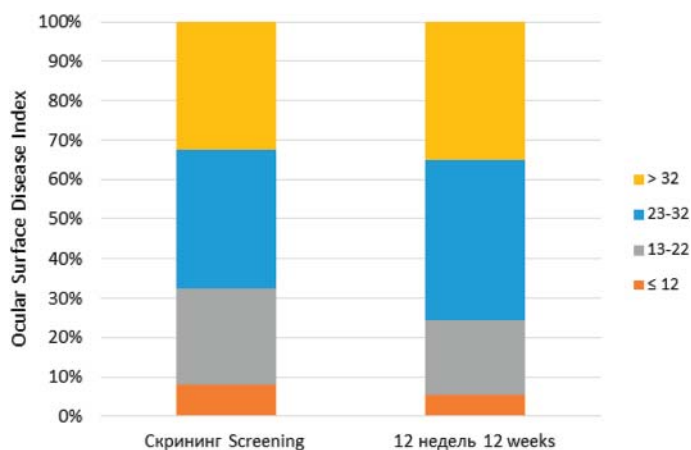


Рис. 11. Динамика значения OSDI в группе с референтным препаратом (в баллах)
Fig. 11. Dynamics of OSDI value in the reference drug group (in points) according to severity

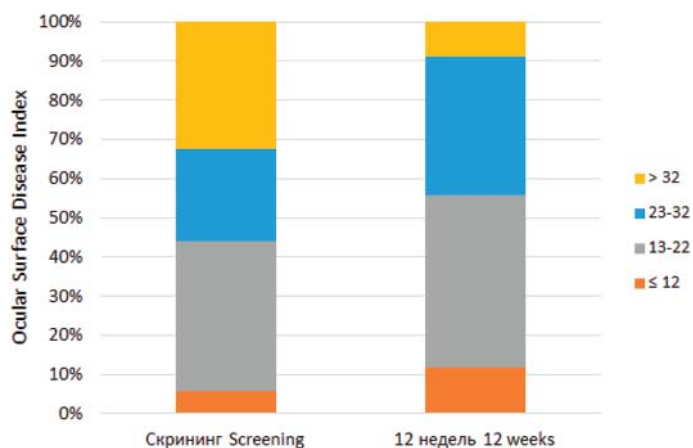


Рис. 12. Динамика значения OSDI в основной группе (в баллах)
Fig. 12. Dynamics OSDI values in the study group (in points) according to severity

и десквамацию под воздействием 0,005% БХ [29]. Конфокальной микроскопией также подтвержден дозозависимый токсический эффект БХ на роговицу и конъюнктиву в клинике [47–49]. В 2009 г. G. Martone и соавт. [50] отметили изменения роговицы на ультраструктурном уровне при местном применении аналога простагландина с консервантом, в отличие от бесконсервантной формы.

Помимо эпителиальных изменений, значимым показателем патофизиологических трансформаций роговицы является наличие активированных кератоцитов (АК) в передней строме. АК также визуализируют в норме, их деятельность направлена на поддержание внутреннего гомеостаза роговицы, и они являются типичными для воспалительных и рубцовых процессов [51]. Единичные АК отмечаются у пациентов с глаукомой и до начала терапии [52]. Некоторые авторы считают активацию кератоцитов следствием провоспалительного действия аналогов простагландинов [50, 53]. Однако переключение с консервантной на бесконсервант-

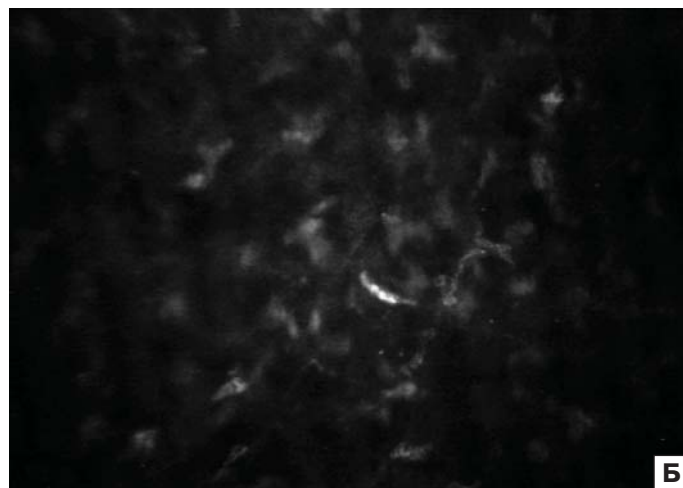
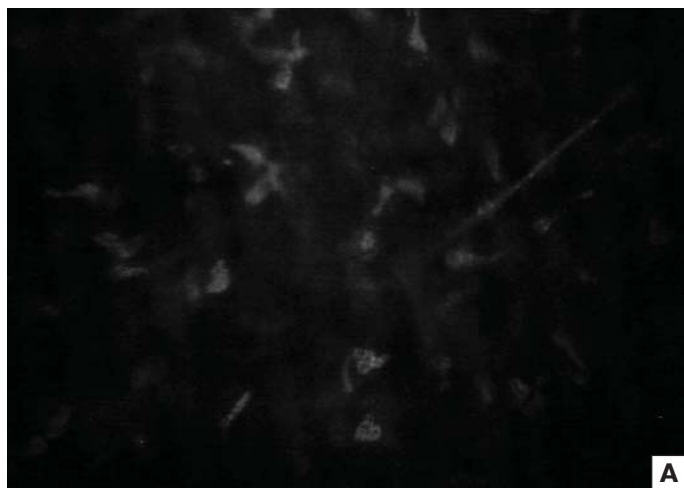


Рис. 13. Пациентка Г., 73 года, основная группа. Микроскопическая картина средней стромы, в динамике выявляется незначительное увеличение числа активированных кератоцитов: А — на этапе скрининга; Б — после 12 нед терапии

Fig. 13. Patient G., 73 years old, study group. The microscopic picture of the middle stroma, an increase of activated keratocytes is revealed: A — at screening; Б — after 12 weeks of therapy

ную терапию значительно снижает количество АК [54]. Важными корнеальными структурами, также реагирующими на БХ, являются субэпителиальное и стромальное нервные сплетения. Длительные инстилляций местных гипотензивных препаратов с консервантом вызывают нарушение их структуры (расщепленность, истончение, прерывистость), изменение направленности и калибра волокон [52, 54].

По данным конфокальной биомикроскопии у пациентов обеих групп до начала терапии (на скрининговом визите) отмечали характерное для данной возрастной группы состояние роговицы: клетки поверхностного эпителия полигональной формы, с четкими границами, гомогенной плотности, со светлыми ядрами [51, 55, 56]. Плотность эпителиоцитов в пределах нормы, базальные клетки полигональные, с четкими границами без четкого ядра. Субэпителиальные и стромальные нервные волокна представлены яркими контрастными длинными параллельно идущими пучками. В средней и задней строме гистеоархитектоника сохранена, плотность кератоцитов в пределах нормы, визуализируются единичные АК. Плотность клеток эндотелия соответствует возрастной норме. Отмечаются незначительно выраженные явления плеоморфизма и полимегатизма.

Через 12 нед местной гипотензивной терапии в основной группе не выявлено значимых изменений роговицы на ультраструктурном уровне, за исключением увеличения числа АК (рис. 13, 14).

В то же время в группе контроля на фоне 12 нед медикаментозного режима выявлены изменения морфологической картины эпителия и передних слоев стромы. Отмечены признаки десквамации поверхностного эпителия, полиморфизм клеток базального эпителия, ступенчатость клеточных границ. Визуализируются гиперрефлективные экстрацеллюлярного матрикса передней стромы, нарушение архитектоники, снижение плотности кератоцитов, повышение числа АК. Визуализируются патологически измененные субэпителиальные нервные волокна с нарушением их структуры (расщепленность, истончение, прерывистость), направленности, калибра и количества (рис. 15–17).

В основной группе зафиксировано 8 случаев нежелательных явлений на 30 назначений, в контрольной — 7 случаев на 30 назначений, что позволяет трактовать их частоту как

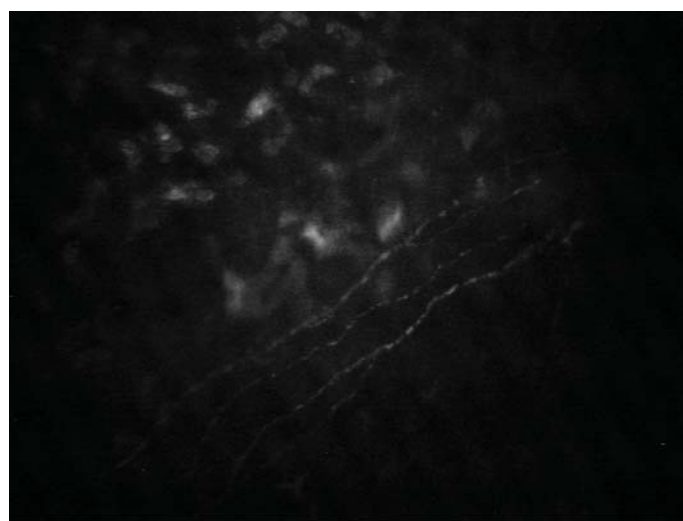


Рис. 14. Пациентка К., 68 лет, основная группа. Микроскопическая картина средней стромы с увеличением числа АК и сохраненными нервными волокнами после 12 нед терапии

Fig. 14. Patient K., 68 years old, study group. Microscopic picture of the middle stroma with an increase in the number of activated keratocytes and intact nerve fibers after 12 weeks of therapy

сопоставимую. В этих случаях на второй неделе инстилляций пациенты отмечали незначительный дискомфорт и легкое покраснение бульбарной конъюнктивы, которые были классифицированы как нежелательные явления I степени, поскольку они легко переносились пациентами, не препятствовали их повседневной деятельности и были обратимыми к концу 12-й недели наблюдения.

Системных нежелательных явлений в процессе динамического наблюдения не отмечено. Ни в одном случае не потребовалось отмены препаратов. Профиль безопасности исследуемого препарата, учитывая полученные данные, может быть оценен как благоприятный, соответствующий местному применению аналогов простагландинов с консервантом полидрония хлоридом. Замена БХ на полидрония хлорид способствует улучшению профиля безопасности и переносимости.

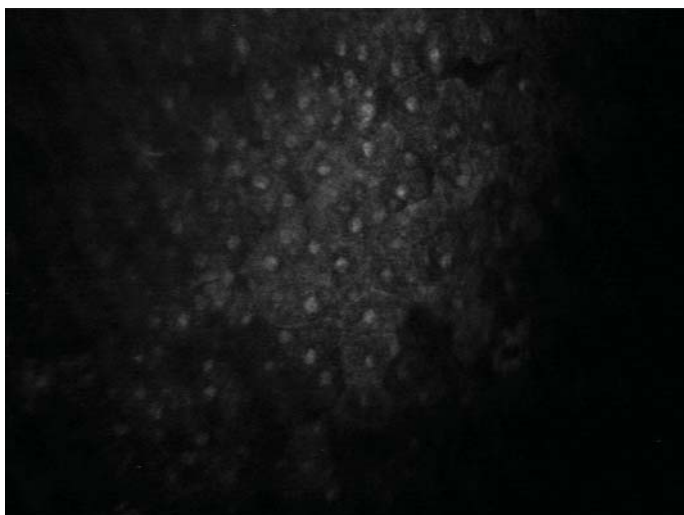


Рис. 15. Пациентка В., 69 лет, контрольная группа. Микроскопическая картина поверхностного эпителия с полиморфизмом клеток и ступенчатостью границ спустя 12 нед терапии

Fig. 15. Patient V., 69 years old, control group. Microscopic picture of the surface epithelium with cell polymorphism and blurring of the borders after 12 weeks of therapy

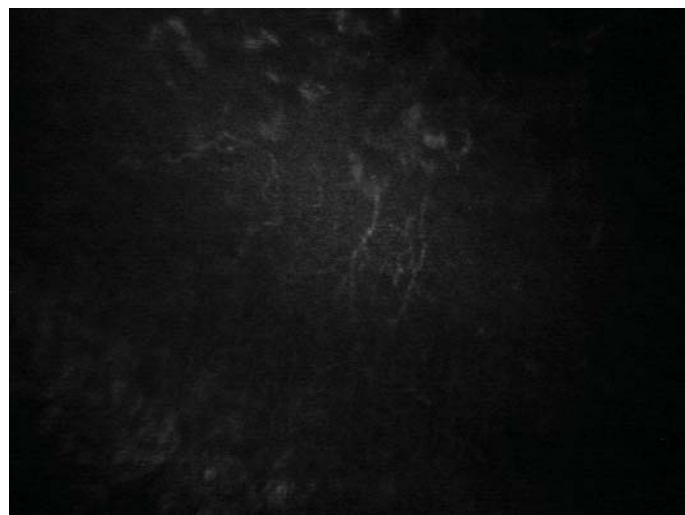


Рис. 16. Пациентка С., 66 лет, контрольная группа. Микроскопическая картина патологически измененных стромальных нервных волокон спустя 12 нед терапии

Fig. 16. Patient S., 66 years old, control group. Microscopic picture of pathologically altered stromal nerve fibers after 12 weeks of therapy

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволяют сделать следующие выводы.

1. Исследуемый препарат Латанопрост-Оптик с обновленным составом по гипотензивной эффективности сопоставим с оригинальным препаратом латанопроста и обеспечивает снижение ВГД у пациентов с ПОУГ в среднем на треть от исходного значения.

2. Достижимый гипотензивный эффект сопровождается непрямым нейропротекторным действием, не уступающим оригинальному препарату латанопроста, выражающимся в положительной динамике данных функциональных исследований.

3. Препарат Латанопрост-Оптик с новым составом вспомогательных веществ характеризуется благоприятным профилем безопасности.

Сравнительная оценка изученных препаратов дает основание считать отечественный дженерик латанопроста Латанопрост-Оптик эффективной и безопасной альтернативой оригинальному препарату в стартовой терапии пациентов с ПОУГ.

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 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. 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: Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Takhchidi Kh.P., eds. *Ophthalmology. National Guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media, 2018: 15–9 (In Russ.)].
3. 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
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. Sotimehin 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». [Statistical compilation of the Department for monitoring analysis and strategic development of health care of the Federal State Budgetary Institution “TsNIIOIZ” of the Ministry of Health of Russia “General incidence of the adult population of Russia in 2022” (In Russ.)]. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/210/document/13218>
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 России. [Clinical Guidelines “Primary open angle glaucoma”. 2020 (16.02.2021), Approved by the Ministry

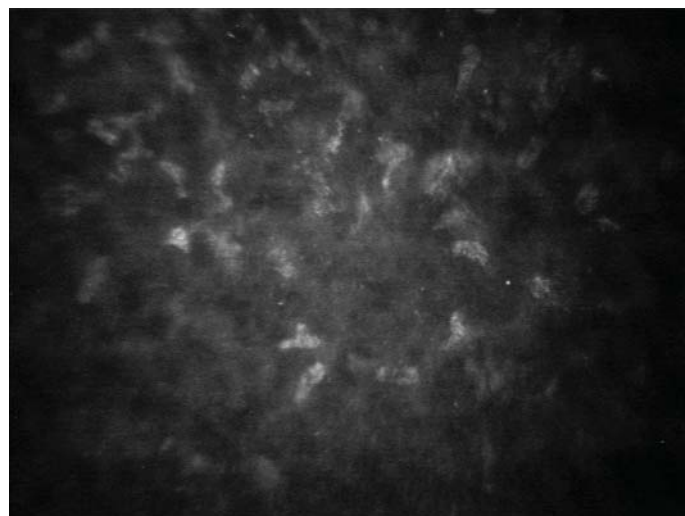


Рис. 17. Пациентка Т., 71 год, контрольная группа. Микроскопическая картина увеличения числа АК спустя 12 нед терапии

Fig. 17. Patient T., 71 years old, control group. Microscopic picture of an increase in the number of activated keratocytes after 12 weeks of therapy

- of Health of the Russian Federation (In Russ.)). Available at: http://avo-portal.ru/documents/flkr/Klinicheskie_rekomendacii_POUG_2022.pdf
10. Нероев В.В., Золотарев А.В., Карлова Е.В. и др. Влияние приверженности к лечению на прогрессирование первичной открытоугольной глаукомы у пациентов в условиях клинической практики. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135 (6): 42–51. [Neroev V.V., Zolotarev A.V., Karlova E.V., et al. Influence of treatment adherence on the progression of primary open-angle glaucoma in clinical setting. *Vestnik oftalmologii*. 2019; 135 (6): 42–51 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma201913506142
 11. Kim JM, Sung KR, Kim HK, et al. Long-term effectiveness and safety of Tafluprost, Travoprost, and Latanoprost in Korean patients with primary open-angle glaucoma or normal-tension glaucoma: A multicenter retrospective cohort study (LOTUS Study). *J Clin Med*. 2021; 10 (12). doi: 10.3390/jcm10122717
 12. Tong J, Huang J, Kalloniatis M, Coroneo M, Zangerl B. Clinical trial: Diurnal IOP fluctuations in glaucoma using Latanoprost and Timolol with self-tonometry. *Optom Vis Sci*. 2021; 98 (8): 901–13. doi: 10.1097/OPX.0000000000001751
 13. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксалатан. [Instruction for Xalatan medical using (In Russ.)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2bd5b77a-6c85-4a1d-bfe1-07b63f1ccab7 (date of the application: 22.08.2023)
 14. Инструкция по медицинскому применению препарата Латанопрост-Оптик. Электронный образ 1. [Instruction for Latanoprost-Optic medical using. Electronic image 1 (In Russ.)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=500d6b96-abe0-48d4-870e-0f81941f4c17 (date of the application: 22.08.2023)
 15. Петров С.Ю., Калинина О.М., Якубова Л.В. и др. Стартовая гипотензивная терапия первичной глаукомы отечественным дженериком латанопроста: эффективность и безопасность. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (4): 7–14. [Petrov S.Yu., Kalinina O.M., Yakubova L.V., et al. Initial hypotensive therapy of primary glaucoma with the domestic latanoprost generic: efficacy and safety. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (4): 7–14 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-supplement-7-14>
 16. Domagk G. Eine neue Klasse von Desinfektionsmitteln. *Dtsch Med Wochenschr* 1935; 61 (21): 829–32. doi: 10.1055/s-0028-1129654
 17. De Saint Jean M, Brignole F, Bringuier AF, et al. Effects of benzalkonium chloride on growth and survival of Chang conjunctival cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999 Mar; 40 (3): 619–30. PMID: 10067965
 18. Kim MS, Choi CY, Kim JM, Chang HR, Woo HY. Microbial contamination of multiply used preservative-free artificial tears packed in reclosable containers. *Br J Ophthalmol*. 2008; 92 (11): 1518–21. doi: 10.1136/bjo.2008.144469
 19. Tasli H, Cosar G. Microbial contamination of eye drops. *Cent Eur J Public Health*. 2001 Aug; 9 (3): 162–4. PMID: 11505742
 20. Wilson WS, Duncan AJ, Jay LL. Effect of benzalkonium chloride on the stability of the precorneal tear film in rabbit and man. *Br J Ophthalmol*. 1975; 59 (11): 667–9. doi: 10.1136/bjo.59.11.667
 21. Pisella PJ, Fillacier K, Elena PP, Debbasch C., Baudouin C. Comparison of the effects of preserved and unpreserved formulations of timolol on the ocular surface of albino rabbits. *Ophthalmic Res*. 2000; 32 (1): 3–8. <https://doi.org/10.1159/000055579>
 22. The epidemiology of dry eye disease: report of the Epidemiology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf*. 2007; 5 (2): 93–107. doi: 10.1016/s1542-0124(12)70082-4
 23. 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
 24. Herreras JM, Pastor JC, Calonge M, Asensio VM. Ocular surface alteration after long-term treatment with an antiglaucomatous drug. *Ophthalmology*. 1992; 99 (7): 1082–8. doi: 10.1016/s0161-6420(92)31847-0
 25. Albietz JM, Bruce AS. The conjunctival epithelium in dry eye subtypes: effect of preserved and non-preserved topical treatments. *Curr Eye Res*. 2001; 22 (1): 8–18. doi: 10.1076/ceyr.22.1.8.6977
 26. Baudouin C. [A new approach for better comprehension of diseases of the ocular surface]. *J Fr Ophtalmol*. 2007; 30 (3): 239–46. doi: 10.1016/s0181-5512(07)89584-2
 27. Baudouin C, Liang H, Hamard P, et al. The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. *Ophthalmology*. 2008; 115 (1): 109–15. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.036
 28. Epstein SP, Chen D, Asbell PA. Evaluation of biomarkers of inflammation in response to benzalkonium chloride on corneal and conjunctival epithelial cells. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2009; 25 (5): 415–24. doi: 10.1089/jop.2008.0140
 29. Ichijima H, Petroll WM, Jester JV, Cavanagh HD. Confocal microscopic studies of living rabbit cornea treated with benzalkonium chloride. *Cornea*. 1992; 11 (3): 221–5.
 30. Noecker R. Effects of common ophthalmic preservatives on ocular health. *Adv Ther*. 2001; 18 (5): 205–15. doi: 10.1007/BF02853166
 31. Codling CE, Hann AC, Maillard JY, Russell AD. An investigation into the antimicrobial mechanisms of action of two contact lens biocides using electron microscopy. *Cont Lens Anterior Eye*. 2005; 28 (4): 163–8. doi: 10.1016/j.clae.2005.08.002
 32. Rosenthal RA, Henry CL, Stone RP, Schlech BA. Anatomy of a regimen: consideration of multipurpose solutions during non-compliant use. *Cont Lens Anterior Eye*. 2003; 26 (1): 17–26. doi: 10.1016/S1367-0484(02)00085-1
 33. Инструкция по медицинскому применению препарата Траватан. Электронный образ 3. [Instruction for Travatan medical using. Electronic image 3 (In Russ.)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b578b8c5-c2a9-4dd2-a4c8-692bb102af4b (date of the application: 22.08.2023)
 34. Codling CE, Maillard JY, Russell AD. Aspects of the antimicrobial mechanisms of action of a polyquaternium and an amidoamine. *J Antimicrob Chemother*. 2003; 51 (5): 1153–8. doi: 10.1093/jac/dkg228
 35. Siketu D, Nelm DS, inventors. Preserved ophthalmic drug compositions containing polymeric quaternary ammonium compounds. US patent 5603929. 1997 18 Feb.
 36. Tripathi BJ, Tripathi RC, Kolli SP. Cytotoxicity of ophthalmic preservatives on human corneal epithelium. *Lens Eye Toxic Res*. 1992; 9(3–4): 361–75. PMID: 1301792
 37. Pham XT, Huff JW. Cytotoxicity evaluation of multipurpose contact lens solutions using an in vitro test battery. *CLAOJ*. 1999 Jan; 25 (1): 28–35. PMID: 10073634
 38. Meloni M, Pauly A, Servi BD, Varlet BL, Baudouin C. Occludin gene expression as an early in vitro sign for mild eye irritation assessment. *Toxicol in Vitro*. 2010; 24 (1): 276–85. doi: 10.1016/j.tiv.2009.08.016
 39. Ubels JL, McCartney MD, Lantz WK, et al. Effects of preservative-free artificial tear solutions on corneal epithelial structure and function. *Arch Ophthalmol*. 1995; 113 (3): 371–8. doi: 10.1001/archoph.1995.01100030127036
 40. Brignole-Baudouin F, Riancho L, Liang H, Baudouin C. Comparative in vitro toxicology study of travoprost polyquad-preserved, travoprost BAK-preserved, and latanoprost BAK-preserved ophthalmic solutions on human conjunctival epithelial cells. *Curr Eye Res*. 2011; 36 (11): 979–88. doi: 10.3109/02713683.2011.578781
 41. Инструкция по медицинскому применению препарата Латанопрост-Оптик. Электронный образ 4. [Instruction for Latanoprost-Optic medical using. Electronic image 4 (In Russ.)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=500d6b96-abe0-48d4-870e-0f81941f4c17 (date of the application: 22.08.2023)
 42. Schiffman RM, Christianson MD, Jacobsen G, Hirsch JD, Reis BL. Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index. *Arch Ophthalmol*. 2000; 118 (5): 615–21. doi: 10.1001/archoph.118.5.615
 43. Walt J, Rowe M, Stern K. Evaluating the functional impact of dry eye: the Ocular Surface Disease Index. *Drug Inf J*. 1997; 31 (1436). doi: <https://eprovide.mapistrust.org/instruments/ocular-surface-disease-index>
 44. Majumdar S, Hippalgaonkar K, Repka MA. Effect of chitosan, benzalkonium chloride and ethylenediaminetetraacetic acid on permeation of acyclovir across isolated rabbit cornea. *Int J Pharm*. 2008; 348 (1–2): 175–8. doi: 10.1016/j.ijpharm.2007.08.017
 45. Rathore MS, Majumdar DK. Effect of formulation factors on in vitro transcorneal permeation of gatifloxacin from aqueous drops. *AAPS PharmSciTech*. 2006; 7 (3): 57. doi: 10.1208/pt070357
 46. Yenice I, Mocan MC, Palaska E, et al. Hyaluronic acid coated poly-epsilon-caprolactone nanospheres deliver high concentrations of cyclosporine A into the cornea. *Exp Eye Res*. 2008; 87 (3): 162–7. doi: 10.1016/j.exer.2008.04.002
 47. Ciancaglini M, Carpineto P, Agnifili L, et al. An in vivo confocal microscopy and impression cytology analysis of preserved and unpreserved levobunolol-induced conjunctival changes. *Eur J Ophthalmol*. 2008; 18 (3): 400–7. doi: 10.1177/112067210801800314
 48. Frezzotti P, Fogagnolo P, Haka G, et al. In vivo confocal microscopy of conjunctiva in preservative-free timolol 0.1% gel formulation therapy for glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2014; 92 (2): e133–140. doi: 10.1111/aos.12261
 49. Noecker RJ, Herrygers LA, Anwaruddin R. Corneal and conjunctival changes caused by commonly used glaucoma medications. *Cornea*. 2004; 23 (5): 490–6. doi: 10.1097/01.icc.0000116526.57227.82
 50. Martone G, Frezzotti P, Tosi GM, et al. An in vivo confocal microscopy analysis of effects of topical antiglaucoma therapy with preservative on corneal innervation and morphology. *Am J Ophthalmol*. 2009; 147 (4): 725–35 e721. doi: 10.1016/j.ajo.2008.10.019
 51. Аветисов С.Э., Егорова Г.Б. Возможности конфокальной микроскопии (предварительное сообщение). *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2006; 7 (2): 45–9. [Avetisov S.E., Egorova G.B. Possibilities of confocal microscopy (preliminary communication). *Russian journal of clinical ophthalmology*. 2006; 7 (2): 45–9 (In Russ.)].

52. Fogagnolo P, Dipinto A, Vanzulli E, et al. A 1-year randomized study of the clinical and confocal effects of tafluprost and latanoprost in newly diagnosed glaucoma patients. *Adv Ther.* 2015; 32 (4): 356–69. doi: 10.1007/s12325-015-0205-5
53. Bergonzi C, Giani A, Blini M, et al. Evaluation of prostaglandin analogue effects on corneal keratocyte density using scanning laser confocal microscopy. *J Glaucoma.* 2010; 19 (9): 617–21. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181ca7c7a
54. Konstas AG, Quaranta L, Katsanos A, et al. Twenty-four hour efficacy with preservative free tafluprost compared with latanoprost in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2013; 97 (12): 1510–5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-303026
55. Oliveira-Soto L, Efron N. Morphology of corneal nerves using confocal microscopy. *Cornea.* 2001; 20 (4): 374–84. doi: 10.1097/00003226-200105000-00008
56. Patel S, McLaren J, Hodge D, Bourne W. Normal human keratocyte density and corneal thickness measurement by using confocal microscopy in vivo. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42 (2): 333–9. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2123419>

Вклад авторов в работу: С.Ю. Петров, Е.В. Яни — 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, И.В. Манукян — проведение исследований и сбор данных.

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

Поступила: 08.09.2023. Переработана: 10.09.2023. Принята к печати: 11.09.2023

Originally received: 08.09.2023. Final revision: 10.09.2023. Accepted: 11.09.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Елена Владимировна Яни — канд. мед. наук, руководитель отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз, ORCID 0000-0003-1527-9414

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

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

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

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

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

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

Инесса Варгановна Манукян — канд. мед. наук, врач-офтальмолог дневного стационара

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 of the glaucoma department, ORCID 0000-0001-6922-0464

Elena V. Yani — Cand. of Med. Sci., head of the department of infectious and allergic eye diseases, ORCID 0000-0003-1527-9414

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

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

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

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

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

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

Inessa V. Manukyan — Cand. of Med. Sci., day hospital ophthalmologist

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

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-81-86>



Этиология и дифференциальная диагностика бинокулярной диплопии при содружественном и несодружественном косоглазии

О.В. Проскурина , Е.П. Тарутта, Т.З. Хведелидзе, С.Г. Арутюнян, Н.А. Аклаева, А.В. Апаев

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

В статье рассматриваются основные этиологические факторы развития бинокулярной диплопии (БД) и дифференциально-диагностические признаки диплопии, индуцированной поздно приобретенным содружественным и несодружественным косоглази-ем. **Цель работы** — определение наиболее частых причин развития БД у взрослых и оценка типичных черт БД разной этиологии. **Материал и методы.** Под нашим наблюдением находились 168 пациентов с БД в возрасте от 6,5 до 85,0 года. Всем пациентам проводилось полное офтальмологическое обследование, включая качественную оценку и определение характера диплопии, а также подвижности глаз в восьми направлениях взгляда с выявлением пораженной мышцы. Количественную оценку диплопии проводили с помощью призмённого компенсатора. **Результаты.** В 66,7% случаев диплопия была индуцирована содружественным косоглази-ем, преимущественно сходящимся — 96,4%. Чаще наблюдали содружественное косоглазие с малым углом: до 5° — в 50% случаев, до 10° — в 75% случаев. В 64,3% случаев угол девиации не соответствовал величине компенсирующей призмы, которая была в 2 раза выше «расчетных значений». В 79,5% случаев диплопия, индуцированная содружественным косоглази-ем, развивалась в возрасте до 45 лет. В 33,3% случаев диплопия была индуцирована несодружественным косоглази-ем с углом отклонения, варьирующим от 0 до 35°, с различными направлениями отклонения глаза и ограничением подвижности. В 44,6% случаев визуальных ограничений подвижности не выявлено. Угол отклонения соответствовал силе компенсирующей призмы. В 58,9% случаев диплопия, индуци-рованная несодружественным косоглази-ем, развивалась в возрасте 45 лет и старше. **Заключение.** Диплопия часто развивается у людей молодого и среднего возраста. Наиболее частая причина развития диплопии — поздно приобретенное содружественное сходящееся косоглазие с малым углом (до 5°), которое развивается на фоне миопии. Выявление характера косоглазия (содру-жественное/несодружественное), индуцирующего диплопию, позволяет определить дальнейшую тактику ее преодоления.

Ключевые слова: диплопия; бинокулярная диплопия; содружественное косоглазие; несодружественное косоглазие; поздно приобретенное косоглазие

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Проскурина О.В., Тарутта Е.П., Хведелидзе Т.З., Арутюнян С.Г., Аклаева Н.А., Апаев А.В. Этиология и дифференциальная диагностика бинокулярной диплопии при содружественном и несодружественном косоглазии. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 81-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-81-86>

Etiology and differential diagnosis of binocular diplopia in comitant and incomitant strabismus

Olga V. Proskurina ✉, Elena P. Tarutta, Tebrone Z. Khvedelidze, Sona G. Harutyunyan, Nailya A. Aklaeva, Aleksandr V. Apaev

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

*The article discusses the main etiological factors in the development of binocular diplopia and differential diagnostic signs of diplopia induced by late acquired comitant and incomitant strabismus. **Purpose:** to identify the most common causes of binocular diplopia in adults, and to assess typical features of various etiologies of binocular diplopia. **Material and methods.** 168 patients with binocular diplopia aged 6.5 to 85 years received a complete ophthalmological examination, which included a qualitative evaluation and characterization of the nature of diplopia, and determination of eye mobility in eight directions of gaze which indicated the affected muscle. A numerical assessment of diplopia was done using a prismatic compensator. **Results.** In 66.7% of cases, diplopia was induced by comitant strabismus, predominantly (96.4%) the converging one. A comitant strabismus with a small angle was observed more frequently than one with a larger angle: 5° or less, in 50% of cases, and 10° or less in 25% of cases. In 64.3% of cases, the deviation angle did not conform with the value of the compensating prism, which turned out to be twice as high as the “calculated values”. In 79.5% of cases, diplopia induced by comitant strabismus developed before the age of 45. In 33.3% of cases, diplopia was induced by incomitant strabismus, with the deviation angle varying from 0 to 35°, different directions of eye deviation, and limitation of mobility. In 44.6% of cases, mobility restrictions could not be visually detected. The deflection angle conformed to the strength of the compensating prism. In 58.9% of cases, diplopia induced by incomitant strabismus developed at the age of 45 years and older. **Conclusion.** Diplopia frequently develops in young and middle-aged people. The most common cause of the development of diplopia is a late acquired comitant converging strabismus with a small angle (5° or less), which develops in parallel with myopia. A correct identification of strabismus nature (comitant vs. incomitant), which induces diplopia, contributes to optimally choosing a further tactics for diplopia elimination.*

Keywords: diplopia; binocular diplopia; comitant strabismus; incomitant strabismus; adult strabismus

Conflict of interests: the authors declare no conflicts of interest.

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

For citation: Proskurina O.V., Tarutta E.P., Khvedelidze T.Z., Harutyunyan S.G., Aklaeva N.A., Apaev A.V. Etiology and differential diagnosis of binocular diplopia in comitant and incomitant strabismus. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 81-6 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-81-86>

Бинокулярная диплопия (БД) — тяжелое страдание. Причина развития БД всегда нарушение бинокулярного взаимодействия вследствие косоглазия. Трудность состоит в том, что оценить диплопию возможно только субъективно. Визуальные признаки диплопии могут быть весьма разнообразными и не всегда укладываются в жесткие рамки классификации [1–3]. Жалобы на мучительное двоение могут наблюдаться при визуальном прямом положении глаз (отсутствие девиации при прямом направлении взора и головы) и отсутствии заметных нарушений подвижности глаз [4]. С другой стороны, при очевидном косоглазии жалоб на двоение может и не быть.

Пациенты с БД часто годами остаются без медицинской помощи, «кочуя» от офтальмолога к неврологу, а далее к нейрохирургу и обратно к офтальмологу.

Несмотря на то, что БД — это зрительное нарушение, причин, ее вызывающих, может быть множество. Частой причиной диплопии служит глазное заболевание — поздно приобретенное содружественное косоглазие. Нередко причины БД находятся «за пределами глаза» и связаны с заболеваниями других органов и систем, лечение которых находится вне компетенции офтальмолога и требует особого подхода. Учитывая, что жалобы пациентов сводятся к на-

рушениям зрения, пациенты по поводу диплопии сначала обращаются к офтальмологу. Четкое определение, вызвана диплопия содружественным или несодружественным косоглазием, является ключевым вопросом для офтальмолога.

При обращении пациента с диплопией к офтальмологу последний должен решить три основные задачи: 1) определение типа и величины диплопии — качественная и количественная ее оценка; 2) выявление возможных причин развития диплопии, в том числе экстраокулярной патологии; 3) компенсация (преодоление) диплопии. Данная статья освещает первые две проблемы.

ЦЕЛЬ работы — определение наиболее частых причин развития БД и оценка типичных черт БД, индуцированной содружественным и несодружественным косоглазием.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 168 пациентов в возрасте от 6,5 до 85,0 года с полной и частичной БД без сохранения центрального поля одиночного видения. Диплопия была впервые выявлена в возрасте от 6,5 до 81,0 года. Длительность существования диплопии до момента обращения составила в среднем $4,7 \pm 0,58$ года. Всем пациентам проводилось полное офтальмологическое обследование.

Особое внимание уделяли анамнезу заболевания и анамнезу жизни. Определяли характер диплопии (вдаль и/или вблизи, при прямом или косом направлении взгляда, полная или частичная), проводили качественное исследование диплопии (по горизонтали и/или по вертикали, поворот (наклон) одного изображения относительно другого), исследовали подвижность глаз в восьми направлениях взгляда с определением пораженной мышцы. При выявлении нарушения деятельности мышц вертикального действия проводили тест Бильшовского. Количественную оценку диплопии проводили с помощью призмённого компенсатора.

Для выявления (исключения) возможных причин развития диплопии вследствие заболеваний других органов и систем пациентам с диплопией был проведен полный или частичный комплекс дополнительных исследований: магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, компьютерная томография (КТ) орбит, анализ серологических инфекционных маркеров, консультации врачей-специалистов — невролога, эндокринолога, отоларинголога, стоматолога, консультация в миастеническом центре.

На основании результатов исследований разрабатывали индивидуальный для каждого пациента план преодоления диплопии, включающий лечение основного заболевания, проведение функционального лечения (ортоптика, диплоптика), проведение домашних тренировок по развитию поля одиночного видения или по слиянию двойных изображений в свободном пространстве, призматическую коррекцию очками или призмами Френеля, хирургическое лечение, «подавление» диплопии при безуспешности иных методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее частые причины развития БД. Наиболее частой причиной развития БД явилось содружественное косоглазие. Диплопия, индуцированная содружественным косоглазием, диагностирована у 112 (66,7%) пациентов. В большинстве случаев содружественное косоглазие было поздно приобретенным, развившимся в возрасте 6,5 года и старше, когда бинокулярное зрение уже сформировано. На долю поздно приобретенного косоглазия пришлось 91,1% всех случаев содружественного косоглазия, индуцировавшего диплопию. В 8,9% случаев наблюдали рецидив содружественного косоглазия, купированного в детском возрасте.

В 108 (96,4%) случаях содружественное косоглазие было сходящимся, из них в 2 случаях сходящееся косоглазие было с вертикальным компонентом, в одном случае наблюдали сходящееся косоглазие с парадоксальным характером двоения. Расходящееся содружественное косоглазие было выявлено лишь в 4 (3,6%) случаях.

Диплопия, индуцированная несодружественным косоглазием разной этиологии, диагностирована у 56 (33,3%) пациентов. В большинстве случаев (46,4%) причинами развития несодружественного косоглазия, индуцирующего диплопию, стали патологические состояния ЦНС: сосудистые нарушения, миастения, черепно-мозговая травма (ЧМТ), нейроинфекции, рассеянный склероз, состояния после операций на головном мозге и другие нарушения. В 10,7% манифестация диплопии наблюдалась сразу после фактоэмульсификации катаракты с имплантацией ИОЛ (в 5 случаях из 6 диплопия была вертикальной или с вертикальным компонентом). В 2 (3,6%) случаях наблюдали диплопию, индуцированную спазмом аккомодации — состоянием, о котором мы читали в зарубежной литературе [5], но ранее не наблюдали. Среди других причин развития диплопии были вторичное несодружественное косоглазие, возникающее вследствие проведенного ранее хирургического исправления

содружественного косоглазия (2 случая), патологические изменения в орбите (один случай), диплопия вследствие операции по поводу отслойки сетчатки (один случай), диплопия, выявленная после курса химиотерапии (один случай). В остальных 17 (30,4%) случаях причины развившегося несодружественного косоглазия, индуцирующего диплопию, остались неясными, однако в 4 из них по косвенным признакам можно было предположить перенесенные сосудистые нарушения, которые не были диагностированы. По мнению Е. Margolin [6], всем пациентам с внезапно возникшей диплопией и признаками пареза (паралича) III и IV пар черепно-мозговых нервов следует срочно проводить МРТ головного мозга с контрастированием или КТ мозга в ангиорежиме с целью выявления сосудистых нарушений.

Ранее мы наблюдали пациентов с диплопией, развившейся вследствие эндокринной офтальмопатии, на фоне манифестации сахарного диабета, вследствие воспаления слезной железы. Однако в исследованную группу они не вошли.

Следует отметить два обстоятельства. Во-первых, по видимому, за последние четверть века причины развития диплопии существенно изменились. В статье 2000 г. Ю.З. Розенблюм и соавт. [7] описывают преимущественно пациентов с несодружественным косоглазием. Судя по описанию, таких было более 80%. Во-вторых, состав наших пациентов отражает лишь ту часть случаев диплопии, которая стала поводом для обращения к офтальмологу. Пациенты с эндокринной офтальмопатией чаще наблюдаются у эндокринолога, пациенты с миастенией — у невролога, пациенты, перенесшие вмешательства на головном мозге, — у нейрохирурга.

Типичные черты бинокулярной диплопии разной этиологии. Типичные черты содружественного косоглазия, отличающие его от несодружественного, хорошо известны. К ним следует отнести сохранение функции глазодвигательных мышц в полном объеме во всех направлениях взгляда. В детском возрасте содружественное косоглазие часто сопровождается или является следствием гиперметропии и в силу супрессии никогда не сопровождается диплопией.

Поздно приобретенное содружественное косоглазие, индуцирующее диплопию, существенно отличается от детского и имеет типичные черты, отличающие его от несодружественного косоглазия, что помогает провести дифференциальную диагностику.

К таким типичным чертам *содружественного косоглазия* следует отнести.

1. *Поздно приобретенное содружественное косоглазие чаще бывает сходящимся.* В нашем исследовании доля пациентов со сходящимся косоглазием, индуцирующим диплопию, составила 96,4%, из них в 2 (1,8%) случаях сходящееся косоглазие было с вертикальным компонентом. Среди пациентов с несодружественным косоглазием эзотропия встречалась в 3 раза реже — в 30,4% случаев. Расходящееся содружественное косоглазие наблюдали лишь в 3,6% случаев.

2. *Малый, визуально малозаметный угол при сходящемся косоглазии.* Часто при осмотре девиация равна нулю, косоглазие выявляется только после многократных попыток разобщения глаз с помощью cover-теста. В нашем исследовании угол девиации у пациентов со сходящимся содружественным косоглазием был от 0 до 35°, в среднем $4,56 \pm 0,48^\circ$. В 15,7% угол отклонения был визуально незаметен ($Dev = 0^\circ$). Угол отклонения до 5° (очень небольшое косоглазие, по Э.С. Аветисову [1]) наблюдали в 50,0% случаев. Угол отклонения 6–10° (небольшое косоглазие, по Э.С. Аветисову) наблюдали в 25,0%.

3. *Увеличение диплопии при взгляде в стороны.* В отличие от детского косоглазия, при поздно приобретенном содружественном косоглазии, несмотря на отсутствие видимых нарушений подвижности глаз (макроподвижности), может наблюдаться увеличение диплопии при взгляде в стороны (в одну, реже в обе) — симптом, более свойственный несодружественному косоглазию и затрудняющий дифференциальную диагностику. Очевидно, в развитие поздно приобретенного содружественного косоглазия вносит вклад не только сенсорный (декомпенсация эзофории), но и моторный фактор (недостаточность наружных прямых мышц). Симптом ранее был описан Ю.З. Розенблюмом и соавт. [7] при поздно приобретенном сходящемся косоглазии.

4. *Развитие косоглазия с сопутствующей диплопией преимущественно в молодом возрасте.* Средний возраст манифестации диплопии составил $29,1 \pm 1,5$ года. В 79,5% случаев диплопия вследствие содружественного косоглазия развивалась в возрасте до 45 лет, т. е. у людей, которых, согласно возрастной классификации ВОЗ, относят к молодым. Это обстоятельство следует отметить особо. Диплопия, индуцированная поздно приобретенным содружественным косоглазием, не болезнь старческого или пожилого возраста, это болезнь молодых и активных.

5. *Развитие поздно приобретенного сходящегося содружественного косоглазия на фоне миопической рефракции.* Миопия выявлена в 77,7% глаз, ее средняя величина составила $3,17 \pm 0,26$ дптр. У большинства пациентов миопия развивалась в школьном возрасте (в среднем в $11,8 \pm 0,7$ года) примерно за 18 лет до манифестации диплопии. Ни в одном случае пациенты не связали появление диплопии с развитием миопии или с начавшимся прогрессированием ранее стабильной миопии.

6. *Несоответствие угла девиации (визуальной картины косоглазия) и силы призмы, с которой достигается компенсация диплопии.* Приближенно считается, что отклоняющее действие призмы, измеренное в призмменных диоптриях, вдвое больше, чем в градусах, а 1 прдптр соответствует примерно $0,5^\circ$ [8]. У пациентов с содружественным косоглазием в 64,3% случаев угол девиации не соответствовал величине компенсирующей призмы. Величина призмы оказывалась более чем в 2 раза больше «расчетных значений». Средняя величина угла девиации у таких пациентов была $2,9 \pm 0,4^\circ$, в то время как компенсирующая призма составила $18,3 \pm 1,4$ прдптр. Соответствие или несоответствие угла девиации силе компенсирующей диплопию призмы может служить дифференциально-диагностическим критерием отнесения поздно приобретенного косоглазия к содружественному или несодружественному. При значении отношения величины компенсирующей диплопию призмы к углу девиации, близком к 2 прдптр/градус ($^\circ$), диагностировали несодружественное косоглазие, при значении, существенно превышающем 2 прдптр/ $^\circ$, диагностировали содружественное косоглазие [9]. В нашем исследовании при содружественном косоглазии это отношение составило 6,3 прдптр/ $^\circ$.

7. *Диплопия только для дали,* не препятствующая зрительной работе вблизи, была выявлена у 92,9% пациентов с поздно приобретенным содружественным косоглазием.

8. *Постепенное развитие диплопии.* Сначала диплопия появляется от случая к случаю и проходит после отдыха, затем появляется чаще, пока не становится постоянной (однако следует учитывать, что также себя ведет диплопия, индуцированная несодружественным косоглазием, вызванным миастенией, которая «ловко маскируется» под содружественное косоглазие).

9. *Предшествует зрительная нагрузка вблизи.* Большинство пациентов при опросе ссылаются на значительную зрительную нагрузку, предшествовавшую манифестации диплопии.

10. *Косоглазие в анамнезе.* При пристрастном опросе в анамнезе может быть выявлено косоглазие в дошкольном возрасте, и/или ношение плюсовых очков, и/или занятия на аппаратах, и/или ношение окклюзии, часто кратковременное. Основываясь на данных опроса, выявили рецидив косоглазия у 8,9% пациентов с содружественным косоглазием.

Типичной чертой *несодружественного косоглазия*, отличающего его от содружественного, является нарушение функции одной или более глазодвигательных мышц, что всегда сопровождается разной величиной диплопии в разных направлениях зрения. Кроме того, к типичным чертам несодружественного косоглазия, индуцирующего диплопию, можно отнести следующее.

1. *Вертикальная девиация — типичный признак несодружественного косоглазия.* Доля пациентов с несодружественным, исключительно вертикальным косоглазием или косоглазием с вертикальным компонентом составила 64,3%. Эзотропию при несодружественном косоглазии наблюдали в 3 раза реже, чем при содружественном (в 30,4% случаев). Диплопия при расходящемся несодружественном косоглазии — явление редкое. Расходящееся косоглазие наблюдали в 2 случаях (в одном из них косоглазие было вторичным).

2. *Разброс значений девиации при прямом направлении зрения от 0 до 35° и более.* Среднее значение девиации у пациентов этой группы составило $6,1 \pm 0,95^\circ$. В 25,0% случаев угол девиации при прямом направлении зрения был 0° . Угол отклонения до 5° наблюдали в 30,4%, $6-10^\circ$ — в 30,4%. Угол отклонения более 10° наблюдали в 14,3%, из них в 3 случаях угол отклонения составил 35° или более.

3. *Ограничение подвижности в одном направлении зрения или более.* Этот типичный признак несодружественного косоглазия может быть неочевидным. В наших наблюдениях в 44,6% при визуальном осмотре не наблюдалось видимых ограничений подвижности ни в одном из направлений зрения. В таких случаях диагноз устанавливали на основании других критериев: данных анамнеза, выявления косоглазия вертикального или с вертикальным компонентом, изменения величины диплопии в разных направлениях зрения, соответствия угла девиации силе компенсирующей призмы [9], наличия диплопии не только вдаль, но и/или вблизи, выявления экстраокулярной патологии, ставшей очевидной причиной диплопии (таблица).

4. *Преимущественно средний и пожилой возраст манифестации диплопии.* Средний возраст манифестации диплопии при несодружественном косоглазии составил $46,8 \pm 2,9$ года. В 58,9% случаев диплопия развивалась у пациентов 45 лет и старше. Сроки манифестации диплопии зависели от факторов, индуцировавших несодружественное косоглазие. Так, диплопию, индуцированную сосудистыми нарушениями, наблюдали у пациентов в возрасте от 19 до 60 лет (а отнюдь не у стариков и долгожителей), диплопию вследствие ЧМТ наблюдали в возрасте от 7 до 58 лет, диплопию после операций на головном мозге — от 36 до 49 лет, вследствие миастении — от 33 до 63 лет. Диплопию, индуцированную глазной хирургией, наблюдали только у пожилых. Диплопию, индуцированную спазмом аккомодации, — только у подростков.

5. *Рефракция любого знака и величины может сопутствовать несодружественному косоглазию, индуцирующему*

Таблица. Дифференциально-диагностические признаки диплопии, индуцированной содружественным и несодружественным косоглазием

Table. Differential diagnostic signs of diplopia induced by comitant and incomitant strabismus

Признаки Signs	Содружественное Comitant	Несодружественное Incomitant
Направление диплопии Direction of diplopia	По горизонтали Horizontally	Любое (по горизонтали, по вертикали, в косом направлении, с наклоном) Whatever (horizontally, vertically, in the oblique direction, with a slope)
Направление девиации Deviation direction	Чаще горизонтальное сходящееся Horizontal converging	Часто вертикальное или с вертикальным компонентом Often vertical or with a vertical component
Угол девиации Deviation angle	Чаще небольшой, до 5° More often small, up to 5°	Может быть любой: от 0 до 35° и более Whatever, from 0° to 35° or more
Ограничение подвижности Mobility restriction	Нет No	В одном или более направлений взгляда In one or more gaze directions
Изменение величины диплопии в разных направлениях взгляда Change in diplopia magnitude in different gaze directions	Возможно, по горизонтали Perhaps horizontally	Почти всегда и в любом направлении взгляда Almost always and in any gaze direction
Рефракция Refraction	Часто миопия Often myopia	Любая Whatever
Манифестация диплопии Manifestation of diplopia	Постепенно Gradually	Остро Acutely
Соответствие угла девиации силе компенсирующей призмы Correspondence of deviation angle to the compensating prism power	Не соответствует Not correspond	Соответствует Correspond
«Детский» анамнез “Children’s” history	Косоглазие, ношение плюсовых очков, окклюзия Strabismus, plus glasses wearing, occlusion	Без особенностей Without features
Возраст манифестации Age of manifestation	Чаще до 45 лет More often up to 45 years	Чаще после 45 лет More often after 45 years
Зона диплопии Diplopia zone	Только для дали Only in the distance	Любая Any
Выявление экстраокулярной патологии Extraocular pathology detection	Нет No	Часто Often

диплопию. Несмотря на то, что в большинстве случаев при диплопии выявлялась миопическая рефракция (55,4%), а средней рефракцией была миопия в $2,15 \pm 0,32$ дптр, очевидной связи рефракции и развития диплопии не было обнаружено. В 25,0% случаев выявляли двустороннюю эметропию, в 19,6% — гиперметропию. Особо следует выделить случаи развития диплопии вследствие спазма аккомодации, когда манифестная рефракция была в пределах 7,0–10,0 дптр, в то время как при циклоплегии отмечалось ослабление рефракции до гиперметропической и полное купирование диплопии. При несодружественном косоглазии с рефракцией связан широко известный, но редкий синдром «тяжелого глаза», наблюдающийся исключительно при высокой миопии [10–12]. В исследованную нами группу такие пациенты не вошли.

6. *Соответствие визуальной картины косоглазия и силы компенсирующей диплопию призмы.* При средней величине отклонения глаза $6,1 \pm 0,95^\circ$ средняя сила компенсирующей призмы составила $13,8 \pm 1,65$ прдптр. Значение отношения величины компенсирующей диплопию призмы к углу девиации составило 2,26 прдптр/° [9].

7. *Диплопия при несодружественном косоглазии чаще развивается остро.* Пациент может указать день, час и обстоятельства развития диплопии. Однако при миастении диплопия может развиваться постепенно — симптом, более свойственный поздно приобретенному содружественному косоглазию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диплопия не болезнь старческого или пожилого возраста. Часто это болезнь молодых и людей среднего возраста. Наиболее частая причина развития диплопии — поздно приобретенное содружественное сходящееся косоглазие с малым углом (до 5°). Поздно приобретенное содружественное сходящееся косоглазие, индуцирующее диплопию, в отличие от детского, чаще развивается на фоне миопической рефракции. Точное определение характера косоглазия (содружественное/несодружественное), индуцирующего диплопию, позволяет определить дальнейшую тактику преодоления диплопии. Она включает лечение основного заболевания, функциональное лечение, призматическую коррекцию, хирургическое лечение и «подавление» диплопии при безуспешности иных методов.

Литература/References

1. Аветисов Э.С. Содружественное косоглазие. Москва: Медицина; 1977. [Avetisov E.S. Concomitant strabismus. Moscow: Meditsina; 1977 (In Russ.).]
2. Попова Н.А. Несодружественное косоглазие. Предложения по клинической классификации. *Вестник офтальмологии*. 2008; 124 (5): 59–61. [Popova N.A. Nonconcomitant strabismus. proposals on its clinical classification. *Vestnik Oftal'mologii*. 2008; 124 (5): 59–61 (In Russ.).]
3. Аклаева Н.А. Диагностика несодружественного косоглазия. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2018; 13 (2): 99–102. [Aklaeva N.A. Diagnostics of strabismus incomitant. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2018; 13 (2): 99–102 (In Russ.).] doi: 10/18821/1993-1859-2018-13-2-99-102

4. Danchaivijitr C, Kennard C. Diplopia and eye movement disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2004; 75: iv24–iv31. doi: 10.1136/jnnp.2004.053413
5. Hussaindeen JR, Mani RA, Agarkar S, Ramani KK, Surendran TS. Acute adult onset comitant esotropia associated with accommodative spasm. *Optometry and Vision Science*. 2014; 91 (4): 46–51. doi: 10.1097/OPX.0000000000000182
6. Margolin E. Approach to patient with diplopia. *J Neurol Sci*. 2020; 15: 417: 117055. doi: 10.1016/j.jns.2020.117055
7. Розенблюм Ю.З., Чернышева С.Г., Капанова А.С. и др. К клинике и лечению стойкой диплопии. *Вестник офтальмологии*. 2000; 116 (5): 18–21. [Rosenblum Yu.Z., Chernysheva S.G., Kapranova A.S., et al. Clinic and treatment of persistent diplopia. *Vestnik oftal'mologii*. 2000; 116 (5): 18–21 (In Russ.)].
8. Розенблюм Ю.З. Оптометрия. Санкт-Петербург: Гиппократ; 1996. [Rozenblyum Yu.Z. Optometry. Sankt-Peterburg: Gippokrat; 1996 (In Russ.)].
9. Проскурина О.В., Тарутта Е.П., Аклаева Н.А., Арутюнян С.Г., Хведелидзе Т.З. Способ дифференциальной диагностики содружественного и несодружественного косоглазия у пациентов с бинокулярной диплопией. Патент РФ № 2769656; 2022. [Proskurina O.V., Tarutta E.P., Aklaeva N.A., Harutyunyan S.G., Khvedelidze T.Z. Method for differential diagnosis of concomitant and nonconcomitant strabismus in patients with binocular diplopia. Patent RF #2769656; 2022 (In Russ.)].
10. Hennein L, Robbins SL. Heavy eye syndrome: Myopia-induced strabismus. *Surv. ophthalmol*. 2021; 66 (1): 138–44. doi: 10.1016/j.survophthal.2020.06.001
11. Pineles S.L. Acquired diplopia in adults: Heavy eye syndrome. *J Binocul Vis Ocul Motil*. 2022; Oct-Dec; 72 (4): 223–5. PMID: 36279483
12. Пузыревский К.Г., Плисов И.Л., Бикбулатова Д.Р. и др. Хирургическое лечение больного с синдромом «тяжелого глаза» (клинический случай). *Вестник НГУ*. 2012; 10 (5): 161–4. [Puzyrevskij K.G., Plisov I.L., Bikbulatova D.R., et al. Surgical treatment of heavy eye syndrome (clinical case). *Vestnik NGU*. 2012; 10 (5): 161–4 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: О.В. Проскурина — замысел и дизайн исследования, сбор и анализ данных, написание статьи; Е.П. Тарутта — критический пересмотр статьи в части значимого интеллектуального содержания и ее окончательное одобрение для публикации; С.Г. Арутюнян — сбор и систематизация данных, подготовка статьи к публикации; Т.З. Хведелидзе, Н.А. Аклаева, А.В. Апаев — сбор данных и их интерпретация.

Authors' contribution: O.V. Proskurina — the idea and the study design, data collection and analysis, writing of the article, preparing for publishing; E.P. Tarutta — critical revision of the article for significant intellectual content and final approval for publication; S.G. Harutyunyan — data collection and analysis, preparing of the article for publication; T.Z. Khvedelidze, N.A. Aklaeva, A.V. Apaev — data collection and analysis.

Поступила: 01.03.2023. Переработана: 15.03.2023. Принята к печати: 16.03.2023

Originally received: 01.03.2023. Final revision: 15.03.2023. Accepted: 16.03.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Ольга Владимировна Проскурина — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргномики

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

Тебронне Зауриевна Хведелидзе — канд. мед. наук, заведующая офтальмологическим отделением по лечению глазодвигательной патологии

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

Наиля Анваровна Аклаева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргномики

Александр Вячеславович Апаев — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргномики

Для контактов: Ольга Владимировна Проскурина, proskourina@mail.ru

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

Olga V. Proskurina — Dr. of Med. Sci., leading researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

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

Tebrone Z. Khvedelidze — Cand. of Med. Sci., head of the clinical unit for the treatment of oculomotor pathology

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

Nailya A. Aklaeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

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

For contacts: Olga V. Proskurina, proskourina@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-87-91>



Новый метод хирургического лечения птоза верхнего века

И.А. Филатова, Ю.П. Кондратьева, С.А. Шеметов, М.С. Трефилова ✉

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

Цель работы — разработка нового метода хирургического лечения птоза верхнего века средней степени тяжести. **Материал и методы.** Прооперировано 88 пациентов (106 глаз) в возрасте от 5 до 68 лет (в среднем 24,9 года) с птозом верхнего века средней и тяжелой степени. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от степени опущения верхнего века и функции леватора: I группа — 43 пациента (47 глаз) с удовлетворительной подвижностью верхнего века, складка верхнего века сглажена или отсутствует; II группа — 15 пациентов (15 глаз) с хорошей подвижностью верхнего века и сглаженной складкой верхнего века, группа разделена на подгруппы IIa и IIb в зависимости от техники проведения операции; III группа — 30 пациентов (44 глаза) со слабой подвижностью (менее 4 мм) и отсутствием складки верхнего века. В I группе и IIa подгруппе выполнена резекция леватора верхнего века; во IIb подгруппе использован новый метод — леваторопластика с формированием дубликатуры леватора; в III группе выполнена операция подвешивающего типа к лобной мышце. **Результаты.** В 10 (11 %) случаях после коррекции птоза новым методом результаты по срокам восстановления и функционированию леватора были значительно лучше, чем при обычной резекции: небольшие отеки разрешались в течение недели, а подвижность леватора верхнего века восстанавливалась в более ранние сроки. **Заключение.** Предложенная методика показала хорошие функциональные и косметические результаты, является более щадящей, позволяет сохранить все ткани верхнего века и с успехом может применяться при птозе верхнего века средней степени.

Ключевые слова: птоз верхнего века; хирургическое лечение; выбор метода операции

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Филатова И.А., Кондратьева Ю.П., Шеметов С.А., Трефилова М.С. Новый метод хирургического лечения птоза верхнего века. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 87-91. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-87-91>

A new method of surgical upper eyelid ptosis treatment

Irina A. Filatova, Yulia P. Kondratyeva, Sergey A. Shemetov, Marina S. Trefilova ✉

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

Purpose: to develop a new method of surgical treatment of moderate upper eyelid ptosis. **Material and methods.** 88 patients (106 eyes) aged 5–68 years (averagely 24.9 yrs), operated for moderate or severe upper eyelid ptosis, were divided into 3 groups depending on the degree of upper eyelid prolapse and levator function. Group I (43 patients, 47 eyes) had satisfactory mobility of the upper eyelid, its fold being smoothed or absent. Group II (15 patients, 15 eyes) had good mobility of the upper eyelid with a smoothed fold; this group was further divided into subgroups IIa and IIb depending on the technique of the operation. Group III (30 patients, 44 eyes) had low upper lid mobility (less than 4 mm) with no fold. Group I and subgroup IIa underwent a resection of the upper eyelid levator. In subgroup IIb, a new method was used: levatoroplasty with the formation of a levator duplicature. In group III, a suspension operation was performed to the frontalis muscle. **Results.** In 10 cases (11 %), the results obtained by the new method of ptosis corrections were significantly better as compared to conventional

resection: small edemas were resolved within a week, and the mobility of the upper eyelid levator was restored sooner. **Conclusion.** The proposed technique showed good functional and cosmetic results, proved to be more sparing, retains all upper eyelid tissues and can be successfully used for moderate upper eyelid ptosis.

Keywords: ptosis of the upper eyelid; diagnosis; surgical treatment; the choice of surgery methods

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Filatova I.A., Kondratieva Yu.P., Shemetov S.A., Trefilova M.S. A new method of surgical upper eyelid ptosis treatment. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 87-91 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-87-91>

Опущение верхнего века (блефароптоз) разной степени тяжести в офтальмологической практике встречается довольно часто и в независимости от возраста и пола в среднем составляет до 9 % случаев. Помимо косметического дефекта, птоз верхнего века может приводить к сужению поля зрения, амблиопии, косоглазию, расстройству бинокулярного зрения, недоразвитию зрительных функций (врожденный птоз верхнего века), кривошее с нарушением питания сосудов шеи и головного мозга [1, 2].

По этиологии птоз верхнего века может быть врожденным (синдром Маркуса Гунна, синдром Марин-Амата, пальпебральный синдром, миопатия) и приобретенным: сенильный птоз, проявление миастении, посттравматический, вследствие острых и хронических сосудисто-неврологических расстройств, таких как опухоли и инсульт головного мозга, птоз вследствие применения ряда препаратов, таких как кортикостероиды и статины, передозировка ботулотоксина [3–6].

Консервативное лечение блефароптоза бесперспективно. На сегодняшний день существует несколько направлений хирургического лечения птоза верхнего века в зависимости от его причины и степени: наиболее физиологичной операцией для глаза является операция на леваторе и апоневрозе, выполняемая как транскутанным, так и трансконъюнктивальным доступом; помимо этого, выполняют операции на мышце Мюллера, на тарзальной пластинке; операции «подвешивающего типа к брови» [7, 8].

В отделении пластической хирургии и глазного протезирования ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» коррекция птоза верхнего века составляет до 15–20 % всех хирургических вмешательств [9]. Согласно данным литературы, процент гипо- и гиперэффекта остается высоким, несмотря на разнообразие методик хирургического лечения. По данным разных авторов, более 20 % пациентов обращаются повторно в течение 2 лет [10, 11]. Основным фактором, определяющим хороший и стойкий результат хирургического лечения блефароптоза, является правильный, адекватный выбор его тактики.

Наиболее перспективным и функциональным методом оперативного лечения блефароптоза является непосредственное воздействие на леватор (мышцу, поднимающую верхнее веко), а именно резекция леватора.

ЦЕЛЬ работы — разработка нового метода хирургического лечения птоза верхнего века средней степени тяжести.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» в отделе пластической хирургии и глазного протезирования с 2019 по 2022 г. прооперировано 88 пациентов (106 глаз), в том числе 36 (40,9 %) мужчин, 52 (59,1 %) женщины, в возрасте от 5 до 68 лет (в среднем 24,91 года) с птозом верхнего века средней и тяжелой степени. Причиной птоза в 6 (6,8 %) случаях была травма, в 54 (61,4 %) случаях —

врожденная патология, в 28 (31,8 %) случаях птоз был приобретенным (сенильный). У 18 (20,4 %) пациентов птоз верхнего века был двусторонним, у 43 (48,9 %) пациентов был односторонний птоз верхнего века правого глаза, у 27 (30,7 %) пациентов — односторонний птоз левого глаза. В 4 (4,5 %) случаях птоз верхнего века был оперирован ранее в других учреждениях.

Всем пациентам проведено комплексное офтальмологическое обследование: визометрия, авторефрактометрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, периметрия, фоторегистрация, морфологические исследования (после хирургического лечения), применяли также линейные методы для определения биометрических параметров подвижности верхнего века и величины птоза.

Для выбора тактики хирургического лечения мы оценивали следующие параметры:

1) ширину глазной щели при одностороннем птозе в сравнении с парным глазом;

2) величину птоза в мм, которую определяли по положению верхнего века относительно верхнего лимба и зрачка в первичной позиции взора;

3) функциональную способность леватора, которую оценивали по амплитуде движений верхнего века при взгляде максимально вниз и максимально вверх при фиксированной брови (т. е. при выключении действия лобной мышцы): подвижность века менее 4 мм расценивали как слабую, в пределах 5–7 мм как удовлетворительную, 8–12 мм как хорошую, более 12 мм как нормальную функцию леватора;

4) наличие складки верхнего века — в первичной позиции взора визуальна она расположена на расстоянии 7–9 мм от ресничного края верхнего века (норма), при птозе отмечается смещение, сглаженность складки верхнего века или ее отсутствие;

5) активную подвижность глазного яблока во все стороны, особенно тщательно — вверх;

6) физиологический феномен Белла (отклонение глазных яблок вверх при попытке смыкания век; врач в это время удерживает веки пациента в открытом положении); этот же тест может выявить и имеющуюся слабость круговой мышцы глаза и прогнозировать послеоперационный лагофтальм;

7) наличие пальпебро-мандибулярной синкинезии, проявляющейся уменьшением птоза верхнего века при открывании рта, жевании, разговоре, что характерно для синдрома Маркуса Гунна; встречается у части пациентов с врожденным птозом.

Всех пациентов разделили на 3 группы: I группа — 43 пациента (47 глаз, 48,9 %) с удовлетворительной подвижностью верхнего века (5–7 мм), складка верхнего века сглажена или отсутствует; II группа — 15 пациентов (15 глаз, 17 %) — хорошая подвижность (8–12 мм), складка верхнего века сглажена; данная группа была разделена на подгруппы IIa и IIb в зависимости от техники операции; и III группа —

30 пациентов (44 глаза, 34,1 %) — слабая подвижность (менее 4 мм), складка верхнего века отсутствует.

В I группе пациентов (47 глаз) с удовлетворительной подвижностью была проведена резекция леватора верхнего века. Величину резекции леватора определяли в соответствии с положением края верхнего века относительно лимба и функции леватора верхнего века предоперационно и интраоперационно. Техника операции описана нами ранее [12, 13].

Группа II разделена на 2 подгруппы: Па — с хорошей подвижностью (11–12 мм), складка верхнего века сглажена (5 пациентов, 5 глаз), проведена резекция леватора верхнего века; Пб — с хорошей подвижностью (более 12 мм) и слабовыраженной складкой верхнего века (10 пациентов, 10 глаз), использована новая методика хирургического лечения птоза верхнего века — леваторопластика с формированием дубликатуры леватора [14].

Техника операции: после предоперационной подготовки и обработки операционного поля проводят разрез кожи вдоль верхнего века по складке. Разделяют волокна круговой мышцы и вскрывают тарзоорбитальную фасцию. Выделяют и отсекают от тарзальной пластинки апоневроз леватора, пересекают боковые рога и выделяют тело леватора (рис. 1). Укорачивают леватор с наложением фиксирующих швов на мышцу и переднюю поверхность тарзальной пластинки до

положения края верхнего века на желаемом уровне (рис. 2). Избыточный дистальный участок леватора не иссекают, как это общепринято, а расправляют в проксимальном направлении и подшивают в центре к оставшейся проксимальной части леватора, а боковые части леватора расправляют, растягивают и подшивают к культиям боковых рогов апоневроза леватора (рис. 3, 4). При ушивании кожи формируют складку верхнего века, захватывая в шов между краями кожной раны волокна оставшейся расправленной в проксимальном направлении части леватора [14].

В III группе выполнена операция подвешивающего типа к лобной мышце. Техника операции описана нами ранее [14].

Операции по коррекции птоза верхнего века у детей и подростков проводили под общей анестезией, взрослым — под местной анестезией. В послеоперационном периоде все пациенты получали противовоспалительную и антибактериальную терапию с корнеопroteкцией. Период наблюдения составил от 1 до 24 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В послеоперационном периоде во всех случаях отмечен положительный эффект (значения MRD +0,5...+1,5 мм) — устранение одностороннего или двустороннего птоза.



Рис. 1. Выделение тела леватора верхнего века и пересечение боковых рогов

Fig. 1. Isolation of the body of the levator of the upper eyelid and the intersection of the lateral horns

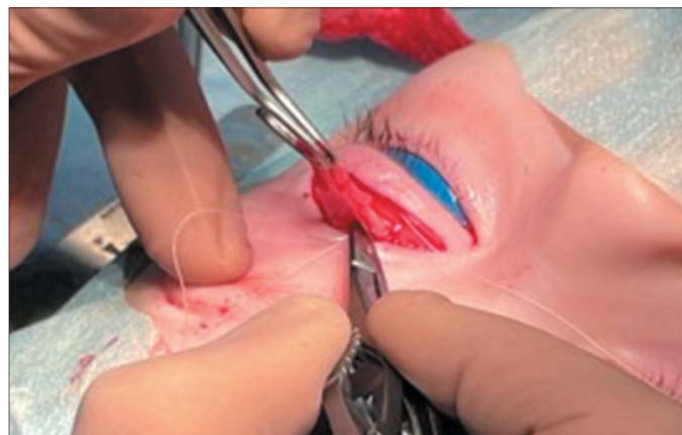


Рис. 2. Укорочение леватора верхнего века с наложением фиксирующих швов от мышцы к тарзальной пластинке

Fig. 2. Shortening of the levator of the upper eyelid with the imposition of fixing sutures from the muscle to tarsal plate

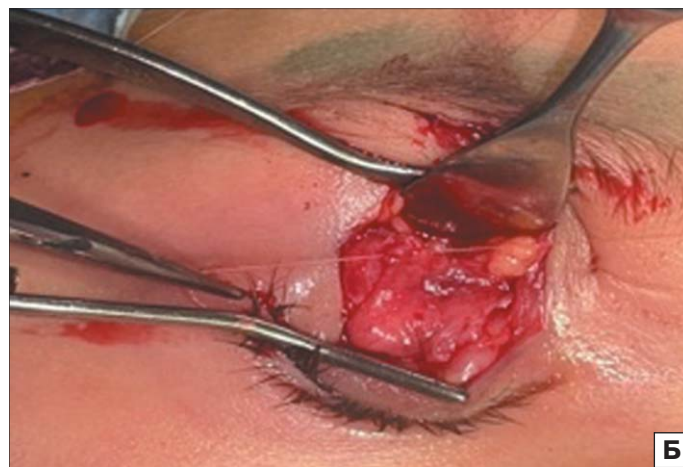
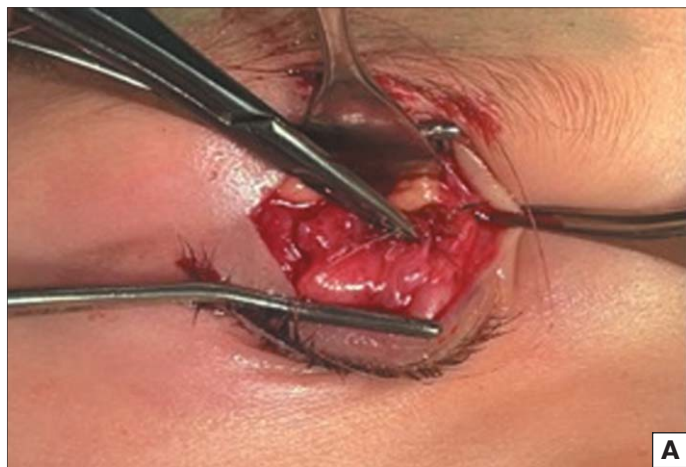


Рис. 3. Подшивание дистальной части леватора верхнего века к культиям боковых рогов апоневроза леватора (А, Б)

Fig. 3. Suture of the distal part of the levator of the upper eyelid to the stumps of the lateral horns of the levator aponeurosis (А, Б)

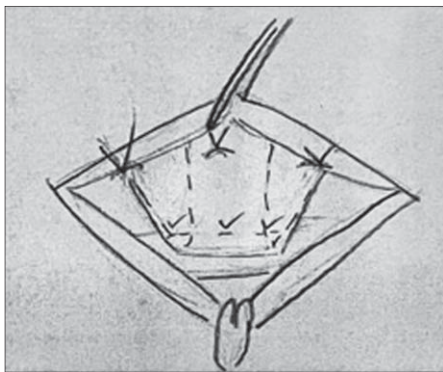


Рис. 4. Схема этапа операции: подшивание дистальной части леватора верхнего века к проксимальной части леватора в центре (к культям боковых рогов апоневроза леватора)

Fig. 4. Scheme of the operation stage: suturing of the distal part of the levator of the upper eyelid to the proximal part of the levator in the center (to the stumps of the lateral horns of the levator aponeurosis)

В раннем послеоперационном периоде у всех пациентов наблюдали отек от легкого до умеренного и подкожные кровоизлияния верхнего века, болезненность при движении, лагофthalm в пределах 1–2 мм, сохранявшийся до 1,0–1,5 мес. Складки верхних век во всех случаях были выражены, симметричны. При двустороннем птозе в качестве положительного результата отмечали положение верхнего века выше или на уровне верхнего края зрачка, симметричность глазных щелей на обоих глазах. В 10 (11 %) случаях после коррекции птоза новым методом в послеоперационном периоде результаты по срокам восстановления, а также функционированию леватора были значительно лучше: небольшие отеки разрешались в течение недели, подвижность леватора верхнего века восстанавливалась в более ранние сроки, чем при обычной резекции (таблица).

Данная методика позволяет создать более надежный механизм подъема верхнего века из-за формирования дубликатуры леватора верхнего века и его укрепления. Технический результат достигается за счет дополнительного укрепления леватора с помощью подшивания боковых частей отсеченного и развернутого проксимально леватора к боковым рогом апоневроза леватора в сочетании с фор-

Таблица. Сравнение функциональных показателей после резекции леватора и леваторопластики с формированием дубликатуры леватора верхнего века в отдаленные сроки (> 6 мес)

Table. Comparison of functional parameters after resection of the levator and levatoroplasty with the formation of duplication of the levator of the upper eyelid in the long term period (> 6 months)

Параметры Options	Резекция леватора Levator resection n = 5	Леваторопластика с формированием дубликатуры леватора Levatoroplasty with the formation of levator duplication n = 10
MRD	+0,5...+1,0	+1,0...+1,5
Лагофthalm Lagophthalmos	1–2 мм 1–2 mm	1 мм или отсутствовал 1 mm or absent
Функция леватора Levator function	8–12 мм, хорошая 8–12 mm, good	10–12 мм, хорошая и отличная 10–12 mm, good and excellent



Рис. 5. Пациентка Д. Птоз верхнего века левого глаза до (А) и через 6 мес после операции (Б)

Fig. 5. Patient D. Ptosis of the upper eyelid of the left eye before (A) and 6 months after surgery (B)

мированием пальпебральной складки путем захватывания в шов между краями кожной раны волокон оставшейся, направленной в проксимальном направлении части леватора. В результате форма и положение верхнего века оказываются анатомически правильными за счет воздействия на глубокие структуры (пересечение боковых рогов и выделение тела леватора), на средние структуры (укрепление леватора путем подшивания к культям боковых рогов апоневроза), на наружные структуры (формирование складки за счет подшивания кожи и волокон проксимальной части леватора верхнего века) (рис. 5).

ВЫВОДЫ

1. Показателями для выбора того или иного метода оперативного лечения птоза верхнего века служили степень опущения верхнего века и функция леватора. При сохранной или сниженной функции леватора следует выполнять резекцию леватора и леваторопластику с формированием дубликатуры леватора. При значительно сниженной функции леватора, а также при ее отсутствии показано подвешивание верхнего века к брови.

2. Разработанный способ хирургического лечения блефароптоза анатомически является более естественным из-за подшивания проксимальной части леватора к культям боковых рогов и формирования дубликатуры леватора верхнего века, что укрепляет ослабленную мышцу, способствуя лучшей трофике и ее полноценному функционированию с удовлетворительным косметическим эффектом и облегчением осуществления зрительных функций.

3. Дополнительные швы на кожу с захватом волокон леватора верхнего века позволяют придать естественную форму верхнему веку за счет формирования физиологической складки верхнего века.

4. Предложенная методика хирургического лечения — леваторопластика с формированием дубликатуры леватора верхнего века показала хорошие функциональные и косметические результаты, тем самым расширила спектр методик хирургического лечения блефароптоза, являясь более щадящим способом лечения с сохранением всех тканей верхнего века, поэтому с успехом может применяться при птозе верхнего века средней степени.

Литература/References

1. Dray LP, Leibovitch I. Congenital ptosis and amblyopia: a retrospective study of 130 cases. *J Pediatr Ophthalmol. Strabismus*. 2002; 39 (4): 222–5. doi: 10.3928/0191-3913-20020701-10
2. Wong CY, Fan DS, Ng JS et al. Long-term results of autogenous palmaris longus frontalis sling in children with congenital ptosis. *Eye*. 2005; 19 (5): 546–8. doi: 10.1038/sj.eye.6701539
3. Груша Я.О., Фисенко Н.В., Блинова И.В. Блефароптоз: диагностические тесты. *Вестник офтальмологии*. 2016; 132 (3): 61–5. [Grusha Y.O., Fisenko N.V., Blinova I.V. Blepharoptosis: diagnostic tests. *Vestnik oftal'mologii*. 2016; 132 (3): 61–5 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2016132361-65
4. Табашникова Т.В., Серова Н.К., Шиманский В.Н., Григорьева Н.Н. Применение ботулотоксина А (лантокс) для получения временного медикаментозного птоза у нейрохирургических больных. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2012; 76 (4): 19–25. [Tabashnikova T.V., Serova N.K., Shimanskiy V.N., Grigor'eva N.N. The use of botulinum toxin A (lantox) to obtain temporary drug-induced ptosis in neurosurgical patients. *Voprosy neyrokhirurgii im. N.N. Burdenko*. 2012; 76 (4): 19–25 (In Russ.)].
5. Dadapeer K. Clinical methods in ophthalmology: Practical manual for undergraduates. New Delhi: JP Medical Ltd; 2013.
6. Филатова И.А. Заболевания нервно-мышечного аппарата век. В кн.: Офтальмология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 349–61. [Filatova I.A. Diseases of the neuromuscular apparatus of the eyelids. In: Ophthalmology. National Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2008: 349–61 (In Russ.)].
7. Cohen AJ, Weinberg DA. Evaluation and Management of Blepharoptosis. New York, NY: Springer New York; 2011.
8. Beard C. Ptosis. 3rd Ed. St. Louis: C.V. Mosby; 1981.
9. Hakimbashi M, Kikkawa DO, Korn BS. Complications of ptosis repair: Prevention and management. Chapter 30. In: Cohen AJ, Weinberg DA., eds. Evaluation and management of blepharoptosis. Springer Science, Business Media, LLC; 2011: 275–87.
10. Филатова И.А., Шеметов С.А. Применение модифицированного имплантата для устранения птоза верхнего века подвешиванием. *Вестник офтальмологии*. 2017; 113 (6): 69–75. [Filatova I.A., Shemetov S.A. A modified implant for upper eyelid ptosis correction in frontalis suspension surgery. *Vestnik oftal'mologii*. 2017; 133 (6): 69–75 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133669-75>
11. Филатова И.А., Шеметов С.А. Анализ осложнений из-за неверной тактики хирургического лечения птоза верхнего века. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2016; 11 (2): 89–92. [Filatova I.A., Shemetov S.A. Analysis of complications due to incorrect tactics of surgical treatment of upper eyelid ptosis. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2016; 11 (2): 89–92 (In Russ.)]. doi: 10.18821/1993-1859-2016-11-2-89-92
12. Epstein G, Putterman A. Super-maximum levator resection for severe unilateral congenital blepharoptosis. *Ophthalmic Surgery*. 1984; 15 (12): 971–9. PMID: 6395058
13. Cates CA, Tyers AG. Outcomes of anterior levator resection in congenital blepharoptosis. *Eye*. 2001; 15: 770–3. doi: 10.1038/eye.2001.247
14. Филатова И.А., Кондратьева Ю.П., Трефилова М.С., Шеметов С.А., Мохаммад И.М. Способ хирургического лечения птоза верхнего века средней и тяжелой степени. Патент РФ 2772534 C1. [Filatova I.A., Kondrat'eva Yu.P., Trefilova M.S., Shemetov S.A., Mokhammad I.M. A method for the surgical treatment of moderate and severe upper eyelid ptosis. Patent RU 2772534 C1 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: И.А. Филатова — концепция и дизайн исследования, утверждение рукописи для публикации; Ю.П. Кондратьева — научное редактирование статьи; С.А. Шеметов — сбор и интерпретация данных, техническое редактирование, оформление библиографии; М.С. Трефилова — сбор и обработка данных, написание статьи.

Authors' contribution: I.A. Filatova — concept and design of the study, approval of the manuscript for publication; Yu.P. Kondratieva — scientific editing of the article; S.A. Shemetov — data collection and interpretation, technical editing, bibliography preparation; M.S. Trefilova — data collection and processing, writing of the article.

Поступила: 12.04.2023. Переработана: 10.05.2023. Принята к печати: 11.05.2023

Originally received: 12.04.2023. Final revision: 10.05.2023. Accepted: 11.05.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Ирина Анатольевна Филатова — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, начальник отдела пластической хирургии и глазного протезирования, ORCID 0000-0001-5449-4980

Юлия Петровна Кондратьева — канд. мед. наук, заведующая отделением пластической хирургии и глазного протезирования

Сергей Александрович Шеметов — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела пластической хирургии и глазного протезирования, ORCID 0000-0002-4608-5754

Марина Сергеевна Трефилова — аспирант отделения пластической хирургии и глазного протезирования

Для контактов: Марина Сергеевна Трефилова, gomfozis@yandex.ru

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

Irina A. Filatova — Dr. of Med. Sci., professor, chief researcher head of the department of plastic surgery and ophthalmic prosthetics, ORCID 0000-0001-5449-4980

Yulia P. Kondratieva — Cand. of Med. Sci., head of the unit of plastic surgery and ophthalmic prosthetics

Sergey A. Shemetov — Cand. of Med. Sci., researcher of the department of plastic surgery and ophthalmic prosthetics, ORCID 0000-0002-4608-5754

Marina S. Trefilova — PhD student of the department of plastic surgery and ophthalmic prosthetics

For contacts: Marina S. Trefilova, gomfozis@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-92-96>



Кросслинкинг силиковысушенного трансплантата роговицы как средство повышения эффективности ургентной кератопластики

С.В. Флора ✉, Е.В. Ченцова, Т.В. Целяя

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

Цель работы — оценить эффективность использования для ургентной кератопластики силиковысушенной роговицы, предварительно подвергнутой УФ-А-кросслинкингу роговичного коллагена. **Материал и методы.** Пациентам (28 чел.: 16 мужчин и 12 женщин) с диагнозом «перфорирующая язва роговицы» различной этиологии с органосохранной целью выполнена сквозная кератопластика: 14 пациентам (основная группа) проведена трансплантация силиковысушенной роговицы, предварительно подвергнутой процедуре кросслинкинга роговичного коллагена по стандартному (Дрезденскому) протоколу; 14 пациентам (группа сравнения) выполнена сквозная кератопластика силиковысушенной роговицей без дополнительной предварительной обработки. В послеоперационном периоде оценивали срок наступления первичной полной эпителизации трансплантата, наличие/отсутствие язв и эрозий кератотрансплантата в сроки наблюдения 1, 3, 6 и 12 мес после выписки из стационара. С этой целью всем пациентам выполнялась биомикроскопия роговицы с предварительным прокрашиванием роговичной поверхности 1% раствором флюоресцеина натрия. **Результаты.** Установлено, что полная эпителизация как в основной группе, так и в группе сравнения наступала в среднем в одно и то же время после операции. Однако в течение всего срока наблюдения в основной группе отмечено меньшее количество рецидивов язв и эрозий кератотрансплантата. **Заключение.** Применение в условиях оказания ургентной хирургической помощи силиковысушенной роговицы, предварительно подвергнутой кросслинкингу роговичного коллагена, повышает эффективность лечения перфоративных язв роговицы.

Ключевые слова: кератопластика; УФ-А-кросслинкинг; язва роговицы; эрозия роговицы

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Флора С.В., Ченцова Е.В., Целяя Т.В. Кросслинкинг силиковысушенного трансплантата роговицы как средство повышения эффективности ургентной кератопластики. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 92-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-92-96>

Silicon-dried corneal graft crosslinking as a means to increase the effectiveness of urgent keratoplasty

Sergey V. Flora ✉, Ekaterina V. Chentsova, Tatyana V. Tselaya

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

Purpose: to evaluate the effectiveness of silicon-dried cornea, previously subjected to corneal collagen UVA crosslinking, for urgent keratoplasty. **Material and methods.** 28 patients (16 males, 12 females), diagnosed with perforating corneal ulcer of various etiologies, underwent penetrating keratoplasty for eye-preserving purposes. 14 patients (the main group) underwent transplantation of a silicon-dried cornea, previously subjected to corneal collagen crosslinking according to the standard (Dresden) protocol while the remaining 14 patients

(comparison group) underwent penetrating keratoplasty with not pre-treated silicon-dried cornea. In the postoperative period, we measured the time of primary complete epithelization of the graft and assessed the presence/absence of ulcers and erosions of the corneal graft 1, 3, 6 and 12 months after the discharge from the hospital. For this purpose, all patients underwent corneal biomicroscopy with corneal surface preliminary stained with a 1% sodium fluorescein solution. **Results.** Complete epithelization in both the main group and the comparison group was found to take place, on average, at the same time after surgery. However, over the entire observation period, the main group showed fewer relapses of ulcers and corneal graft erosions than the comparison group. **Conclusion.** The use of silicon-dried cornea, subjected to corneal collagen cross-linking, increases the effectiveness of perforated corneal ulcer treatment in emergency surgical care.

Keywords: keratoplasty; UVA crosslinking; corneal ulcer; corneal erosion

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Flora S.V., Chentsova E.V., Tselaya T.V. Silicon-dried corneal graft crosslinking as a means to increase the effectiveness of urgent keratoplasty. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 92-6 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-92-96>

Разработка новых методов лечения перфорирующих язв роговицы остается актуальной задачей, поскольку дефицит донорской ткани, реакции иммунологической несовместимости, сложности послеоперационного консервативного лечения, а также рецидивирующее течение данной патологии являются барьерами для эффективного лечения.

В последнее время во многих хирургических клиниках для кератопластики широко и успешно используют различные пластический материал (лиофилизированная роговица человека, амниотическая мембрана, аутоконъюнктив, политетрафторэтилен, аллопланты различных модификаций), а также консервированную различными способами донорскую роговицу. В частности, использование лиофилизированной роговицы практикуется уже многие годы, но данный способ хирургического лечения не всегда избавляет пациента от рецидивирующих состояний.

Изучение ультрафиолетового (УФА) кросслинkinга роговичного коллагена в сочетании с рибофлавином как способа укрепления интрастромальных связей показало, что данное воздействие и в эксперименте, и в клинической практике оказывает стимулирующий и восстанавливающий эффект на структуры роговицы при лечении поверхностных язв роговицы различного генеза [1–4]. Имеются также единичные упоминания об эффективности применения УФА-кросслинkinга при язвах кератотрансплантата [5]. В наших предыдущих исследованиях показано, что обработка силиковысушенной роговицы с помощью УФА в сочетании с рибофлавином по стандартному (Дрезденскому) протоколу приводит к повышению ее биомеханической и протеолитической стабильности, т. е. к более выраженному сопротивлению лизису [6, 7].

ЦЕЛЬ работы — изучить эффективность применения силиковысушенной роговицы, обработанной с помощью УФА-кросслинkinга роговичного коллагена, для ургентной кератопластики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением в отделе травматологии и реконструктивной хирургии НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца находилось 28 пациентов с диагнозом «перфорирующая язва роговицы». Пациенты были разделены на две аналогичные (по этиологии) группы по 14 человек в каждой: основная группа (9 мужчин и 5 женщин) и группа сравнения (7 мужчин и 7 женщин). Этиология перфорирующих язв была разнообразной и включала в себя язвы после герпетических, грибковых, бактериальных кератитов, а также постожоговые язвы роговицы. Всем пациентам была проведена кератопластика с органосохранной целью, в связи с чем критериями оценки явились сроки первичной эпителизации трансплан-

тата (первичная эпителизация), а также наличие/отсутствие рецидивов эрозий, язв и перфораций кератотрансплантата при динамическом наблюдении в течение 12 мес.

Основную группу составляли пациенты с перфорирующей язвой роговицы, которым была проведена сквозная кератопластика силиковысушенной роговицей, предварительно подвергнутой процедуре кросслинkinга роговичного коллагена по стандартному (Дрезденскому) протоколу — длина волны 370 нм, интенсивность — 3 мВт/см², экспозиция — 30 мин [1]. Группу сравнения составляли пациенты с перфорирующей язвой роговицы различной этиологии, которым была проведена кератопластика силиковысушенной роговицей без предварительной обработки. Сроки наблюдения составили 1, 3, 6 и 12 мес после операции. По имеющимся в литературе данным [8], основной пик возникновения эрозий и рецидивов язв кератотрансплантата при ургентной кератопластике наблюдается в сроки до года (наибольший процент рецидивов в срок до 6 мес), на чем и было акцентировано наше внимание.

Для статистического анализа полученных данных был выбран тест Фишера (Fisher's exact test), который применим как в случае больших, так и малых выборок. Чтобы провести анализ данных с помощью теста Фишера, была использована программа, разработанная на языке Maple, и программа OriginPro2021b (для дополнительной проверки). В рамках этих двух программ были получены идентичные результаты.

Следует отметить, что при статистическом анализе данных учитывали, что: 1) у 5 пациентов группы сравнения и 2 пациентов основной группы была не только язва, но и эрозия, 2) принимая во внимание малость исследуемых групп и наличие модифицирующих факторов (возраст, сопутствующие заболевания и т. д.), уровни статистической значимости в рамках примененного статистического анализа $p < 0,2$ можем рассматривать как приемлемые [9–11].

Использованные в расчетах данные: N — общее число пациентов в группе, N_s — число пациентов, у которых не было ни одного случая язвы и ни одного случая эрозии за интервал времени t , прошедший после операции ($t=0,1,3,6,12$ мес), N_r — число пациентов, у которых не было ни одного случая язвы за интервал времени t , прошедший после операции ($t=0,1,3,6,12$ мес), N_e — число пациентов, у которых был как минимум один случай эрозии за интервал времени t , прошедший после операции ($t=0,1,3,6,12$ мес).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты обеих групп были выписаны с полной эпителизацией кератотрансплантата. Так, первичная эпителизация в основной группе у 7 пациентов наступила в срок до 5 сут, еще у 7 пациентов полная эпителизация наблюдалась

на 6-е и 7-е сутки (3 и 4 пациента соответственно). В группе сравнения у 8 пациентов эпителизация наступила в срок до 5 сут, у 6 пациентов полная эпителизация наблюдалась на 6-е и 7-е сутки (3 и 3 пациента соответственно). В дальнейшем пациенты наблюдались по месту жительства с контрольным осмотром в отделе травматологии и реконструктивной хирургии в сроки 1, 3, 6 и 12 мес после операции.

Анализ результатов частоты возникновения эрозий и язв кератотрансплантата представлен ниже.

Величина N_S/N в основной группе демонстрирует тенденцию принимать большие значения, чем величина N_S/N в группе сравнения. Уровень статистической значимости для интервала времени $t = 1$ мес составляет $p = 0,5000$, для

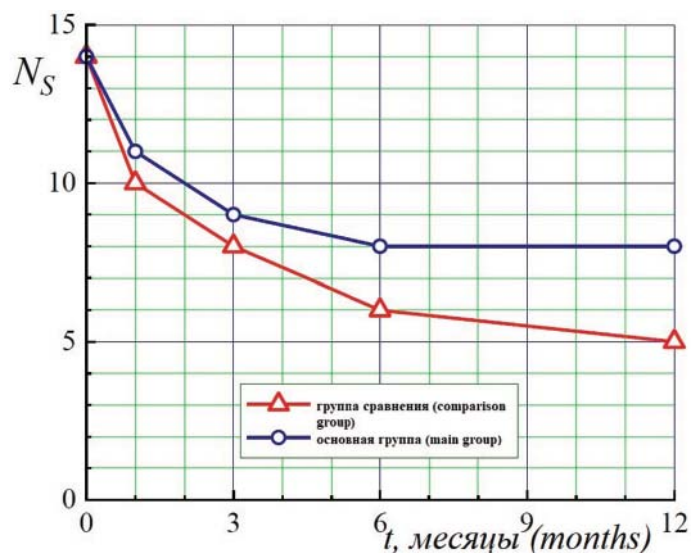


Рис. 1. Число пациентов N_S , у которых не было ни одного случая язвы и ни одного случая эрозии за интервал времени t , прошедший после операции

Fig. 1. Number of patients N_S who did not have a single case of ulcer and no case of erosion during the time interval t that elapsed after surgery

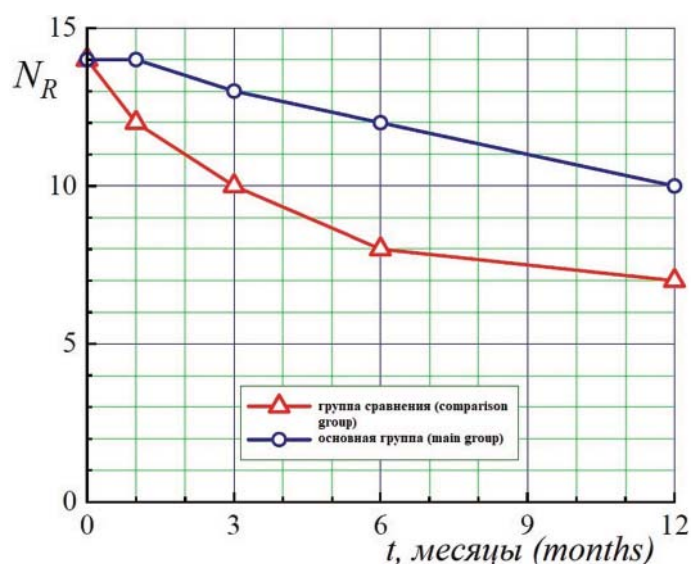


Рис. 2. Число пациентов N_R , у которых не было ни одного случая язвы за интервал времени t , прошедший после операции

Fig. 2. Number of patients N_R who did not have a single case of ulcer during the time interval t that passed after the operation

интервала времени $t = 3$ мес — $p = 0,5000$, для интервала времени $t = 6$ мес — $p = 0,3532$, для интервала времени $t = 12$ мес — $p = 0,2247$.

Величина N_R/N в основной группе также демонстрирует тенденцию принимать большие значения, чем величина N_R/N в группе сравнения. Уровень статистической значимости для интервала времени $t = 1$ мес составляет $p = 0,2407$, для интервала времени $t = 3$ мес — $p = 0,1630$, для интервала времени $t = 6$ мес — $p = 0,1044$, для интервала времени $t = 12$ мес — $p = 0,2200$.

В то же время величина N_E/N в группе сравнения имеет тенденцию принимать большие значения, чем величина N_E/N в основной группе. Уровень статистической значимости для интервала времени $t = 1$ мес составляет $p = 0,5000$, для интервала времени $t = 3$ мес — $p = 0,5000$, для интервала времени $t = 6$ мес — $p = 0,3532$, для интервала времени $t = 12$ мес — $p = 0,2247$.

Здесь интересно отметить следующее. Как следует из рисунка 1, в основной группе число пациентов N_S , у которых не было ни одного случая язвы и ни одного случая эрозии за прошедший после операции интервал времени t , выходит на стационарный уровень $N_S=8$ (что составляет 57% от общего числа пациентов в этой группе) к $t=6$ мес. В свою очередь, как следует из рисунка 1, в группе сравнения число пациентов N_S , у которых не было ни одного случая язвы и ни одного случая эрозии за прошедший после операции интервал времени t , устойчиво снижается в течение всего периода наблюдения и достигает значения $N_S=5$ (что составляет 36% от общего числа пациентов в этой группе) к $t=12$ мес (рис. 2, 3).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о более выраженной тенденции к снижению рецидивов эрозий и язв в основной группе в течение всего срока наблюдения, чем в группе сравнения.

Клинический случай 1. Пациент Л., 45 лет, в течение нескольких месяцев страдает язвой роговицы, возникшей на фоне кератита после ношения мягких контактных линз (МКЛ) по поводу миопии средней степени (рис. 4). На фоне консервативной терапии стойких рецидивов не было. В течение последних дней появилось обильное «слезотечение».

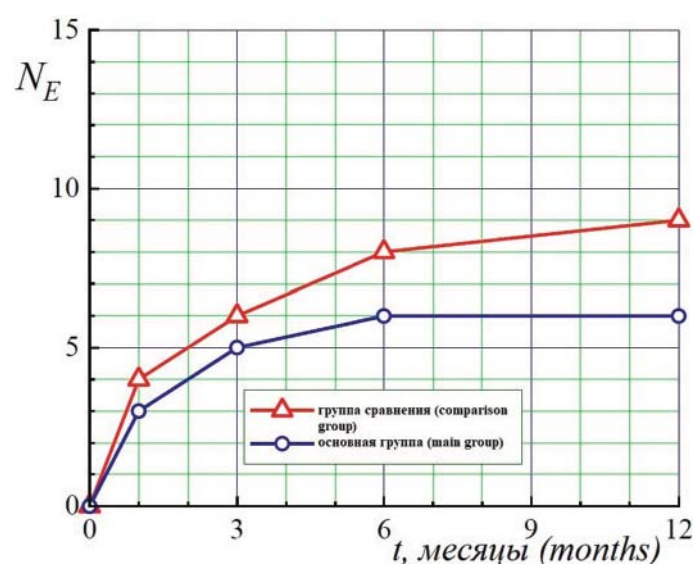


Рис. 3. Число пациентов N_E , у которых был как минимум один случай эрозии за интервал времени t , прошедший после операции

Fig. 3. Number of patients N_E who had at least one case of erosion during the time interval t that passed after the operation

Обратился к врачу по месту жительства, где был поставлен диагноз: «OS — перфоративная язва роговицы». Направлен в НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца.

При поступлении: Vis OD = 0,04 sph -4,75 = 1,0, внутриглазное давление (ВГД) = 16 мм рт. ст. (пневмотонометрия), Vis OS = счет пальцев у лица н/к, ВГД = -1 (пальпаторно). Блефароспазм, слезотечение. Глаз раздражен, выраженная смешанная инъекция, роговица тотально отечная, в нижнем отделе (в параоптической зоне) определяется язва роговицы с отечными, рыхлыми краями и перфорацией $\approx 1 \times 1$ мм (положительный тест Зейделя). Глубже лежащие среды детально не визуализируются из-за отека роговицы и блефароспазма.

В экстренном порядке проведена сквозная кератопластика силиковосушенной роговицей, подвергнутой процедуре кросслинкинга роговичного коллагена по стандартному протоколу. Консервативное лечение в раннем послеоперационном периоде заключалось в антибактериальной, противовоспалительной и репаративной терапии. Клинические симптомы (боль, слезотечение, светобоязнь, блефароспазм) прекратились на 3-и сутки. Полная эпителизация отмечена на 6-е сутки. При контрольном осмотре через 30 дней глаз спокойный, определяется полностью эпителизированный, полупрозрачный сквозной кератотрансплантат в параоптической зоне. Контроль осуществлялся в течение 12 мес (рис. 5). После снятия швов через 12 мес Vis OS = 0,02 sph -4,0 = 0,1. Направлен под наблюдение врача по месту жительства.

Клинический случай 2. Пациент Н., 54 года, страдает рецидивирующей трофической язвой роговицы на OD в течение нескольких лет с периодическими ремиссиями на срок не более 1–2 мес. Хирургическое лечение ранее не проводилось. Около 1 мес назад язва роговицы осложнилась перфорацией. По месту жительства была проведена операция на OD — конъюнктивальная пластика по Кунту. Направлен в НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца.

При поступлении: Vis OD = 0,01 н/к, ВГД = -1 (пальпаторно). Vis OS = 1,0, ВГД = 18 мм рт. ст. (пневмотонометрия). Умеренный блефароспазм, слезотечение. Глаз раздражен, выраженная смешанная инъекция, роговица полупрозрачная, отечная, в центральном отделе (в оптической зоне) конъюнктивальный лоскут, прикрывающий перфорацию роговицы, передняя камера щелевидная, просматривается частично по периферии. Глубже лежащие среды детально не визуализируются из-за конъюнктивального лоскута и отека роговицы.

Пациент госпитализирован по неотложным показаниям, проведена сквозная кератопластика силиковосушенной роговицей, подвергнутой процедуре кросслинкинга роговичного коллагена по стандартному протоколу. Консервативное лечение в раннем послеоперационном периоде заключалось в антибактериальной, противовоспалительной и репаративной терапии. Клинические симптомы (боль, светобоязнь) прекратились постепенно на 2–3-и сутки. Полная эпителизация отмечена на 7-е сутки. При контрольном осмотре через 30 дней глаз спокойный, определяется полностью эпителизированный, полупрозрачный сквозной кератотрансплантат. После снятия швов через 12 мес Vis OD = 0,1 н/к, ВГД = N (пальпаторно). Планируется кератопластика с оптической целью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют об эффективности применения кератотрансплантата, предварительно обработанного с помощью УФА-кросслинкинга, для urgentной кератопластики у пациентов с перфорацией роговицы.



Рис. 4. Перфорация. Язва роговицы на фоне неправильного ношения МКЛ

Fig. 4. Corneal ulcer on the background of improper wearing of contact lenses

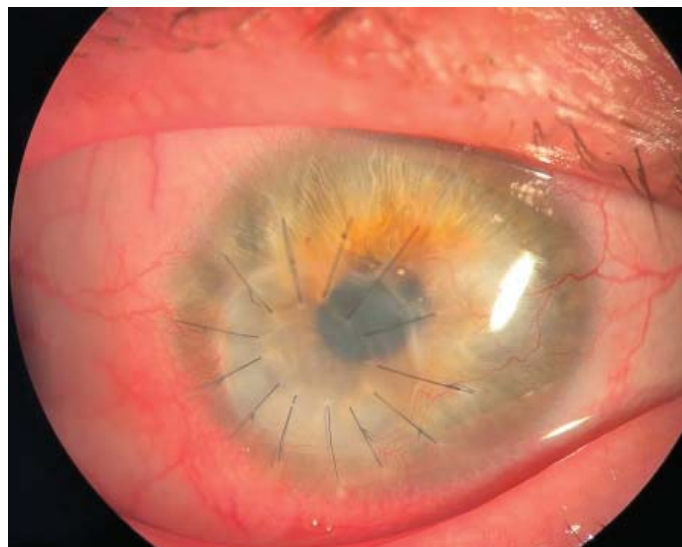


Рис. 5. Полупрозрачный сквозной кератотрансплантат, предварительно подвергнутый процедуре УФА-кросслинкинга, через 6 мес после кератопластики

Fig. 5. Translucent penetrating keratograft, previously subjected to the UVA cross-linking procedure, 6 months after keratoplasty

Хотя полная эпителизация после сквозной кератопластики как в основной группе, так и в группе сравнения наступала в среднем в одно и то же время, у пациентов основной группы отмечено статистически значимое снижение рецидивов эрозий и язв при динамическом наблюдении в сроки 3–12 мес. Можно заключить, что пациенты, которым была пересажена силиковосушенная роговица, предварительно подвергнутая

процедуре кросслинkinга роговичного коллагена, имеют более качественное приживление трансплантата в период наблюдения до одного года, чем пациенты, которым была пересажена силиковысушенная роговица без предварительного кросслинkinга. УФА-кросслинkinг приводит к укреплению интрастромальных связей в силиковысушенной донорской роговице [8], что подтверждает наш клинический опыт лечения тяжелого контингента пациентов с перфорацией роговицы различной этиологии. Результаты данного исследования дают нам основания для продолжения исследования в данном направлении.

Литература/References

1. Нероев В.В., Яни Е.В., Иомдина Е.Н. и др. Лечение язв роговицы с помощью локального ультрафиолетового кросслинkinга (экспериментальное исследование). *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (4): 48–57. [Neroev V.V., Yani E.V., Iomdina E.N., et al. Treatment of corneal ulcers by local ultraviolet crosslinking (an experimental study). *Russian Ophthalmological Journal*. 2020; 13 (4): 48–57 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-4-48-57
2. Ченцова Е.В., Вериге Е.Н., Макаров П.В., Хазамова А.И. Кросслинkinг в комплексном лечении язв роговицы и трансплантата. *Российский офтальмологический журнал*. 2017; 10 (3): 93–100. [Chentsova E.V., Verigo E.N., Makarov P.V., Khazamova A.I. Crosslinking in the complex treatment of corneal ulceration and corneal grafting. *Russian ophthalmological journal*. 2017; 10 (3): 93–100 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-3-93-100>
3. Яни Е.В., Иомдина Е.Н., Позднякова В.В., Голикова В.А., Селиверстова К.Е. Лечение язв роговицы затяжного течения с помощью ультрафиолетового кросслинkinга роговичного коллагена. Клинические случаи. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (3): 106–12. [Yani E.V., Iomdina E.N., Pozdnyakova V.V., Golikova V.A., Seliverstova K.E. Treatment of protracted corneal ulcers with ultraviolet crosslinking of corneal collagen. Clinical cases. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (3): 106–12 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2021-14-3-106-12
4. Мороз З.И., Малиогин Б.Э., Горохова М.В., Ковшун Е.В. Результаты кератопластики при фистулах роговицы с использованием УФ-кросслинkinга модифицированного донорского материала. *Офтальмохирургия*. 2014; 2: 29–32. [Moroz Z.I., Malyugin B.E., Gorokhova M.V., Kovshun E.V. UV cross-linked donor corneas for penetrating keratoplasties in corneal perforations. *Ophthalmosurgery*. 2014; 2: 29–32 (in Russ.)]
5. Флора С.В., Ченцова Е.В., Иомдина Е.Н. Кросслинkinг пластического материала «Биопласт» как средство повышения его биомеханической стабильности и эффективности кератопластики при язвах роговицы. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (2): 36–41. [Flora S.V., Chentsova E.V., Iomdina E.N. Crosslinking of the Bioplast plastic material as a means of increasing its biomechanical stability and the effectiveness of keratoplasty for corneal ulcers. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (2): 36–41 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-36-41>
6. Плесскова А.В., Катаргина Л.А., Иомдина Е.Н. и др. Первые результаты клинического применения ультрафиолетового кросслинkinга роговичного коллагена в лечении язвенных поражений роговицы и трансплантата у детей. *Офтальмология*. 2022; 19 (3): 692–8. [Pleskova A.V., Katargina L.A., Iomdina E.N., et al. First results of clinical application of ultraviolet corneal collagen crosslinking in the treatment of corneal and graft ulcers in children. *Oftal'mologiya*. 2022; 19 (3): 692–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-3-692-698>
7. Флора С.В., Иомдина Е.Н., Ченцова Е.В. Влияние УФА-кросслинkinга на биомеханические свойства лиофилизированной роговицы марки «Биопласт». *Современные технологии в офтальмологии*. 2020; 4 (35): 84–5. [Flora S.V., Iomdina E.N., Chentsova E.V. Effect of UVA crosslinking on the biomechanical properties of the lyophilized cornea «Bioplast». *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2020; 4 (35): 84–5 (In Russ.)]. doi: 10.25276/2312-4911-2020-4-84-85
8. Флора С.В., Ченцова Е.В., Иомдина Е.Н. Способ подготовки материала для сквозной кератопластики. Патент РФ № 2729927, опубл. 13.08.2020. [Flora S.V., Chentsova E.V., Iomdina E.N. Method for preparing material for penetrating keratoplasty. Patent RF 2729927, 13.08.2020 (In Russ.)].
9. Гаврилова Н.А., Ревисчин А.В., Борзенков С.А. и др. Патогенетические механизмы нарушения эпителизации и формирования персистирующих язв трансплантата у пациентов с деструктивными процессами роговицы после сквозной кератопластики. *Офтальмохирургия*. 2018; 2: 36–41. [Gavrilova N.A., Revishchin A.V., Borzenok S.A., et al. Pathogenetic mechanisms of epithelialization and formation of persistent ulcers of the graft in patients with destructive corneal processes after penetrating keratoplasty. *Ophthalmosurgery*. 2018; 2: 36–41 (In Russ.)]. doi: 10.25276/0235-4160-2018-2-36-41
10. Thiese MS, Ronna B, Ott U. P value interpretations and considerations. *J Thorac Dis*. 2016; 8 (9): E928–E931. doi: 10.21037/jtd.2016.08.16
11. Gómez-de-Mariscal E., Guerrero V., Sneider A., et al. Use of the p-values as a size-dependent function to address practical differences when analyzing large datasets. *Sci Rep*. 2021; 11, 20942. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00199-5>

Вклад авторов в работу: С.В. Флора — хирургические манипуляции, сбор данных и их интерпретация, написание статьи; Е.В. Ченцова — разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация данных, редактирование статьи; Т.В. Целяя — разработка дизайна исследования, сбор и интерпретация данных.

Authors' contribution: S.V. Flora — surgical procedures, data collection and interpretation, writing of the article; E.V. Chentsova — development of the concept and design of the study, data interpretation, editing of the article; T.V. Tselya — design of the study, data collection and interpretation.

Поступила: 23.03.2023. Переработана: 27.03.2023. Принята к печати: 28.03.2023
Originally received: 23.03.2023. Final revision: 27.03.2023. Accepted: 28.03.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Екатерина Валериановна Ченцова — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела травматологии и реконструктивной хирургии

Татьяна Валерьевна Целяя — аспирант отдела травматологии и реконструктивной хирургии, врач-офтальмолог

Для контактов: Сергей Витальевич Флора, srgflora@gmail.com

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

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

Ekaterina V. Chentsova — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of traumatology and reconstructive surgery

Tatyana V. Tselya — PhD student, department of traumatology and reconstructive surgery

For contacts: Sergey V. Flora, srgflora@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-97-104>



Современные диагностические возможности изучения структурных и функциональных изменений сетчатки и зрительного нерва у пациентов с рассеянным склерозом

А.Ж. Фурсова^{1, 2} ✉, М.Ю. Зубкова^{1, 2}, М.А. Васильева^{1, 2}, Ю.А. Гамза^{1, 2}, Н.А. Малкова^{2, 3}, А.И. Прокаева^{2, 3}, Ф.К. Работа²

¹ ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

³ Областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 128, Новосибирск, 630087, Россия

Цель работы — изучение значимых функциональных и структурных изменений сетчатки и внутриглазного отдела зрительного нерва (ЗН) у пациентов с рассеянным склерозом (РС) и анализ их взаимосвязей с электрофизиологическими изменениями зрительного анализатора. **Материал и методы.** В исследование включены 44 пациента (88 глаз): 1-я группа (26 глаз) — длительность РС ≤ 5 лет без оптического неврита (ОН) в анамнезе; 2-я группа (30 глаз) — длительность РС 6–15 лет без ОН в анамнезе; 3-я группа (32 глаза) — длительность РС ≤ 15 лет с ОН в анамнезе. Помимо полного офтальмологического обследования проведена оптическая когерентная томография, регистрация зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) и статическая автоматизированная периметрия. **Результаты.** Выявлено прогрессирующее снижение функциональных и структурных показателей, зависящее от длительности заболевания: максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) до $0,860 \pm 0,075$, максимальное снижение индекса светочувствительности MD — до $3,78 \pm 0,95$ дБ, силы амплитуды волны P100 — до $7,84 \pm 2,98$ мкВ, увеличение показателя латентности ЗВП — до $124,21 \pm 1,36$ мс, снижение средней толщины слоя ганглиозных клеток сетчатки и внутреннего плексиформного слоя (cpGCL+IPL) — до $65,69 \pm 7,85$ мкм, средней толщины слоя нервных волокон сетчатки (cpRNFL) — до $80,25 \pm 8,81$ мкм. При анализе топографии снижения GCL + IPL по секторам минимальное значение диагностировано в височном сегменте ($67,63 \pm 7,89$ мкм). Изменение RNFL по секторам от наибольшей толщины к наименьшей зарегистрировано в следующей последовательности: нижний → верхний → назальный → височный. Структурным и функциональным изменениям соответствовало увеличение глубины и снижение толщины решетчатой пластинки по мере прогрессии заболевания с минимальным значением в группе с перенесенным ОН ($239,00 \pm 11,93$ мкм). Выявлены высокие корреляционные связи во всех группах исследования между cpGCL + IPL и cpRNFL ($r = 0,69; 0,64; 0,88, p < 0,03$), cpGCL + IPL и МКОЗ ($r = 0,86; 0,75; 0,78, p < 0,05$), MD и cpGCL + IPL ($r = 0,52; 0,69; 0,71, p < 0,03$) и cpRNFL ($r = 0,67; 0,61; 0,66, p < 0,05$), между параметрами решетчатой пластинки и изучаемыми маркерами. **Заключение.** Выявлены значимые функциональные и структурные изменения сетчатки и ЗН, коррелирующие с длительностью заболевания и клиническими особенностями течения РС. Наличие ОН в анамнезе сопровождалось более выраженными изменениями, что может рассматриваться как один из важных дополнительных повреждающих факторов.

Ключевые слова: рассеянный склероз; оптическая когерентная томография; электрофизиологическое исследование; решетчатая пластинка; оптический неврит

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Фурсова А.Ж., Зубкова М.Ю., Васильева М.А., Гамза Ю.А., Малкова Н.А., Прокаева А.И., Работа Ф.К. Современные диагностические возможности изучения структурных и функциональных изменений сетчатки и зрительного нерва у пациентов с рассеянным склерозом. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 97-104. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-97-104>

Modern diagnostic potentials of studying structural and functional changes of the retina and the optic nerve in multiple sclerosis patients

Anzhella Zh. Fursova^{1, 2} ✉, Margarita Yu. Zubkova^{1, 2}, Maria A. Vasilyeva^{1, 2}, Yuliya A. Gamza^{1, 2}, Nadezhda A. Malkova^{2, 3}, Anna I. Prokaeva^{2, 3}, Fedor K. Rabota²

¹ Novosibirsk Regional Clinical Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

² Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

³ Regional Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Nervous System Diseases at Novosibirsk Regional Clinical Hospital, 128, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia
anzhellafursova@yandex.ru

Purpose: to study significant functional and structural changes in the retina and the intraocular section of the optic nerve in multiple sclerosis (MS) patients and analyze how they are interrelated with electrophysiological changes in the visual analyzer. **Materials and methods.** The study included 44 patients (88 eyes): group 1 (26 eyes) with MS duration ≤ 5 years and no history of optic neuritis (ON); group 2 (30 eyes) with MS duration from 6 to 15 years and no history of ON; and group 3 (32 eyes) with MS duration ≤ 15 years with a history of ON. All patients underwent a complete ophthalmological examination and optical coherence tomography and had visually evoked potentials (VEP) and static automated perimetry registered. **Results.** A decrease in functional and structural parameters progressing with the duration of MS was revealed. In particular, best corrected visual acuity (BCVA) fell to 0.860 ± 0.075 , the photosensitivity index MD maximally fell to -3.78 ± 0.95 dB, the strength of the P100 wave amplitude dropped to 7.84 ± 2.98 μ V, the latency index of VEP rose to 124.21 ± 1.36 ms, the thickness of GCL + IPL fell to 65.69 ± 7.85 μ m, and RNFL thickness averagely fell a low as to 80.25 ± 8.81 μ m. When analyzing the topography of GCL + IPL decrease by sectors, the maximum value was revealed in the upper temporal segment (67.63 ± 7.89 μ m). Sectoral changes in RNFL arranged in descending order of thickness showed the following sequence: lower $\rightarrow$ upper $\rightarrow$ nasal $\rightarrow$ temporal. As the disease progressed, structural and functional changes were accompanied by an increase in the depth and a decrease in the thickness of the lamina cribrosa, with a maximum value revealed in the group with prior ON (239.00 ± 11.93 μ m). Strong correlations were found in all study groups between (1) ave. GCL + IPL and ave. RNFL ($r = 0.69; 0.64; 0.88, p < 0.03$), (2) ave. GCL + IPL and BCVA ($r = 0.86; 0.75; 0.78, p < 0.05$), (3) MD and ave GCL + IPL ($r = 0.52; 0.69; 0.71, p < 0.03$), and (4) MD and ave. RNFL ($r = 0.67; 0.61; 0.66, p < 0.05$), as well as between the parameters of the lamina cribrosa and the markers under study. **Conclusion.** Significant functional and structural changes in the retina and the optic nerve were detected, correlating with the duration of the disease and with the clinical features of the course of multiple sclerosis. The presence of ON in history was accompanied by more pronounced changes, which can be considered as an important additional aggravating factor of the disease.

Keywords: multiple sclerosis; optical coherence tomography; electrophysiological testing; lamina cribrosa; optic neuritis

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: Fursova A.Zh., Zubkova M.Yu., Vasilyeva M.A., Gamza Yu.A., Malkova N.A., Prokaeva A.I., Rabota F.K. Modern diagnostic potentials of studying structural and functional changes of the retina and the optic nerve in multiple sclerosis patients. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4):97-104 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-97-104>

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы (ЦНС) с широким спектром клинических проявлений. Выраженность клинических проявлений РС обусловлена балансом между демиелинизацией, ремиелинизацией и повреждением/дегенерацией аксонов. Оптический неврит (ОН) является одним из наиболее распространенных клинических проявлений РС и более чем в 20% случаев наблюдается в дебюте заболевания [1]. Зрительный нерв (ЗН) в контексте РС можно рассматривать как одну из мишеней патологического процесса, а его изменения (особенности, степень выраженности, скорость развития атрофии) как до, так и после перенесенных эпизодов ОН представляют высокий диагностический интерес [2]. В настоящее время в связи с ростом заболеваемости, многообразием клинических форм, вариабельностью течения РС является серьезной медико-социальной проблемой, в связи с чем необходим поиск ранних, легкодоступных, неинвазивных биомаркеров,

способных помочь ранней и своевременной диагностике заболевания на начальных стадиях для эффективной терапии, возможности которой в последнее время расширились [3]. Современные методы мультимодальной диагностики, применяемые в офтальмологии, позволяют неинвазивно, быстро и безопасно выявить структурные и функциональные изменения зрительного анализатора, являющиеся в большинстве случаев ключевыми в ранней диагностике РС. Оптическая когерентная томография (ОКТ) — точный метод послойной прижизненной визуализации тканей глазного яблока, включая слои сетчатки и внутриглазного отдела ЗН с его ретикулярной, хориоидальной и решетчатой пластинками (lamina cribrosa — LC), а также ретроламинарным слоем. LC является частью фиброзной оболочки глаза, через ее перфорированную структуру проходят аксоны ганглиозных клеток сетчатки (ГКС), в связи с чем изменения ее структуры могут быть как причиной, так и следствием повреждения волокон ЗН. Оценка зрительных вызванных потенциалов

(ЗВП), характеризующих функциональную состоятельность зрительного анализатора, начиная с ГКС, формирующих зрительные пути, до высших корковых центров, считается одним из наиболее значимых методов диагностики ранних стадий РС. Показана высокая специфичность и чувствительность метода даже при бессимптомном течении [4, 5].

Кроме того, одним из важных методов диагностики функциональных изменений сетчатки и ЗН является статическая автоматизированная периметрия (САП) с определением показателя общего снижения светочувствительности сетчатки — mean deviation (MD).

ЦЕЛЬ работы — изучение значимых функциональных и структурных изменений сетчатки и внутриглазного отдела ЗН у пациентов с РС и анализ их взаимосвязей с электрофизиологическими изменениями зрительного анализатора.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проспективное исследование выполнено на базе офтальмологического отделения и областного центра рассеянного склероза ГБУЗ НСО «ГНОКБ». Обследованы 44 пациента (88 глаз) с установленным диагнозом РС длительностью до 15 лет включительно с ремиттирующим типом течения. Группы исследования были сопоставимы по возрасту, максимально скорректированной остроте зрения (МКОЗ) и степени функциональных нарушений, оцениваемой посредством использования расширенной шкалы статуса инвалидизации EDSS (Expanded Disability Status

Scale) с общепринятой градацией оценки от 1,0 до 10,0 балла. Пациенты не имели инвалидности, могли самостоятельно передвигаться и обслуживать себя (EDSS до 3 баллов), получали постоянную базисную терапию препаратами интерферона (интерферон бета-1а, интерферон бета-1б и пегилированный интерферон бета-1а).

Критериями исключения являлись выраженные помутнения хрусталика, МКОЗ $< 0,01$, сферозэквивалент более $\pm 2,0$ дптр, наличие глазных заболеваний любой этиологии, включая глаукому, патологию витреомакулярного интерфейса, неспособность получения адекватного качества ОКТ-изображения (оценка качества сканирования $< 6/10$ или наличие значимого артефакта), наличие других неврологических заболеваний и инвалидности по шкале EDSS.

Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от длительности и наличия в анамнезе ОН: 1-я группа (26 глаз, 29,54%) — длительность РС ≤ 5 лет, без ОН в анамнезе; 2-я группа (30 глаз, 34,1%) — длительность РС 6–15 лет, без ОН в анамнезе; 3-я группа (32 глаза, 36,36%) — длительность РС ≤ 15 лет, с ОН в анамнезе. Исходные клинико-демографические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

В рамках исследования проведено полное офтальмологическое обследование пациентов, включающее визометрию с определением рефракции (авторефрактокератометр URK-800F Unicos, Южная Корея) и МКОЗ, биомикроскопию, тонометрию по Маклакову, фоторегистрацию глазного дна (Торсон-TRC-50DX, Япония). САП проводили по

программе 24-2 SITA-Standard с использованием автоматического сферопериметра Humphrey Visual Field Analyzer HFA-745i (Carl Zeiss Meditec, Inc., США). Оптическая биометрия выполнялась на оптическом биометре Lenstar ls 900 (Haag-Streit Diagnostics, Швейцария, Кёниг). ОКТ проводили на аппарате Cirrus 5000 Angioplex (Carl Zeiss Meditec, США) с использованием протоколов сканирования: Macula cube 512×128 , Optic disk cube 200×200 , HD Radial — в области диска зрительного нерва (ДЗН) в режиме улучшенной глубины изображения (EDI-ОКТ). Оценивали следующие показатели: по протоколу Macula cube 512×128 — среднюю центральную толщину сетчатки (ЦТС) (от внутренней пограничной мембраны до слоя пигментного эпителия), среднюю толщину слоя ГКС и внутреннего плексиформного слоя сетчатки (Ganglion Cell Layer + Inner Plexiform Layer, cpGCL + IPL) и по секторам (верхний, верхненосовой, нижненосовой, нижний, нижневисочный, верхневисочный); по протоколу Optic disk cube 200×200 — среднюю толщину слоя нервных волокон сетчатки перипапиллярно (cpRNFL) и по секторам, показатели рассчитывались автоматически. Дополнительно оценивали центральную толщину хориоидеи (ТХ), глубину залегания решетчатой пластинки (lamina cribrosa depth — LCD) и ее толщину (lamina cribrosa thickness — LCT) по протоколу HD Radial (рис. 1). LC определялась как

Таблица 1. Исходные клинико-демографические характеристики пациентов
Table 1. Baseline clinical and demographic characteristics of patients

Показатели Indicators	Группа 1 Group 1 n = 13	Группа 2 Group 2 n = 15	Группа 3 Group 3 n = 16
Возраст, годы $\pm$ SD Age, years $\pm$ SD	32,22 $\pm$ 4,39	37,23 $\pm$ 8,39	34,10 $\pm$ 5,91
Мужчины/женщины Male/Female	5/8	8/6	8/9
Длительность заболевания, годы $\pm$ SD, [Me] Duration of the disease, years $\pm$ SD, [Me]	2,6 $\pm$ 1,2 [0,1–5,0]	9,56 $\pm$ 2,72 [6–14]	8,93 $\pm$ 2,54 [3–15]
EDSS $\pm$ SD	1,67 $\pm$ 0,83	2,07 $\pm$ 0,72	2,13 $\pm$ 0,69
МКОЗ $\pm$ SD BCVA $\pm$ SD	0,98 $\pm$ 0,27	0,95 $\pm$ 0,15	0,86 $\pm$ 0,19

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

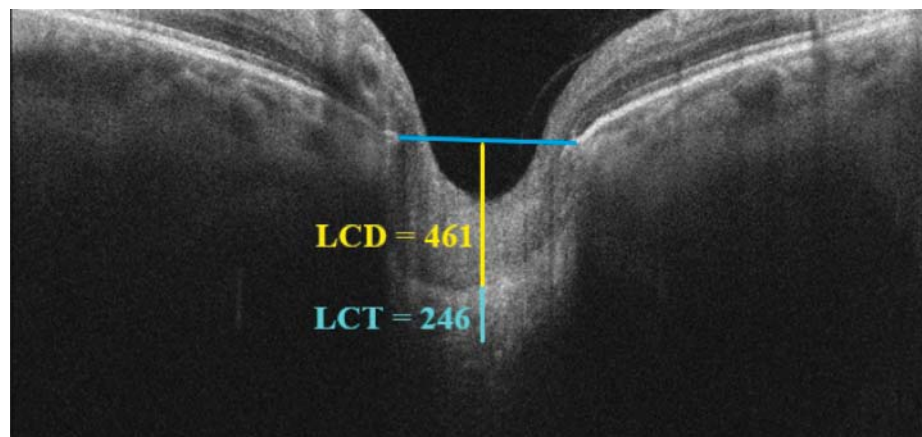


Рис. 1. Определение глубины (LCD) и толщины (LCT) решетчатой пластинки
Fig. 1. Determination of the depth (LCD) and thickness (LCT) of the lamina cribrosa

гиперрефлективная область, расположенная между менее гиперрефлективными преламинарной (сверху) и ретроламинарной (снизу) частями ЗН.

Определение LCD и LCT осуществлялось вручную — на горизонтальном скане протокола HD Radial, выполненном в области ДЗН: для определения LCD проводилась опорная линия, соединяющая края мембраны Бруха, от середины которой опускался перпендикуляр до передней поверхности LC. LCT определялась как перпендикуляр, опущенный от передней к задней поверхности LC.

Регистрация ЗВП выполнялась на электроретинографе Reticom (Roland Consult, Германия) согласно стандартному протоколу. Оценивались латентность (мс) и амплитуда (мкВ) компонента P100, в качестве эталона использовались референтные значения программного обеспечения (100–116 мс для латентности и 07–26 мкВ для амплитуды).

Для статистической обработки полученных данных использованы пакеты программ OfficeStd. 2007 (Excel 2007) и Statistica 6.0. Показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение при условии равенства дисперсий, выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна — Уитни. Статистические взаимосвязи изучали путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена (r). Сила взаимосвязи определялась как очень слабая при значении r от 0 до 0,3, слабая — при r от 0,3 до 0,5, средняя — при r от 0,5 до 0,7, высокая — при r от 0,7 до 0,9 и очень высокая — при r от 0,9 до 1,0. Статистические гипотезы проверяли при критическом уровне значимости, равном 0,05, т. е. различие считалось статистически достоверным при уровне значимости меньше 0,05.

Данное исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией на основании подписанного пациентом информированного добровольного согласия, одобренного этическим комитетом организации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Неврологический статус пациентов во всех группах исследования соответствовал минимальным значениям (до 3 баллов), что не ограничивало их функциональную и двигательную активность (см. табл. 1).

Анализ результатов проведенных функциональных исследований (табл. 2) показал статистически значимое различие между группами. Так, в группе с длительным течением РС и наличием ОН в анамнезе диагностировано наименьшее значение МКОЗ ($0,86 \pm 0,075$), чему соответствовало мак-

симальное снижение индекса светочувствительности MD ($-3,78 \pm 0,95$ дБ), что подтверждает влияние перенесенных эпизодов ОН на выраженность функциональных изменений. Средние значения латентности волны P100 при регистрации ЗВП определялись на уровне пороговых ($108,68 \pm 7,98$ мс) у пациентов с непродолжительной длительностью РС (группа 1), но по мере увеличения продолжительности заболевания вышли за рамки нормальных значений во 2-й группе ($117,41 \pm 11,93$ мс) и достигли максимальных значений при наличии ОН в анамнезе ($124,21 \pm 6,87$ мс). Во 2-й группе отмечено максимальное снижение амплитуды волны P100 по мере прогрессирования заболевания даже по сравнению с 3-й группой ($7,84 \pm 2,98$ и $9,46 \pm 1,77$ мкВ). Данная динамика во 2-й группе может объясняться более длительным течением РС, сопровождающимся постепенной прогрессирующей потерей аксонов зрительного пути и незначительным влиянием перенесенного ОН на данную характеристику ЗВП. Межгрупповой анализ толщины роговицы не выявил статистических различий и был проведен в первую очередь для выявления возможных зависимостей с другими рассматриваемыми биомаркерами (табл. 2).

Анализ наличия структурных изменений по данным ОКТ (табл. 3) не выявил значимых различий в значениях ЦТС между группами, они соответствовали диапазону средне-статистических норм. При этом заслуживает внимания тот факт, что у пациентов с большой длительностью заболевания (группа 2) отмечена наибольшая TX ($340,37 \pm 14,6$ мкм), статистически значимо отличающаяся от показателя в 1-й ($320,70 \pm 10,72$ мкм) и в 3-й ($327,31 \pm 21,20$ мкм) группах, что может быть косвенным проявлением вялотекущего хронического воспаления, лежащего в основе патогенеза заболевания, и подтверждением взаимосвязи выявленных изменений. При анализе структурных характеристик LC зарегистрировано значимое увеличение ее глубины и снижение толщины по мере прогрессии заболевания с максимальным значением в группе с перенесенным ОН ($377,06 \pm 12,37$ и $239,00 \pm 11,93$ мкм).

Максимальные значения толщины $spGCL + IPL$ зафиксированы в 1-й группе ($78,38 \pm 8,93$ мкм) с уменьшением по мере прогрессирования заболевания ($75,77 \pm 9,91$ мкм) и минимальным значением у пациентов с ОН в анамнезе в группе 3 ($65,69 \pm 7,85$ мкм). Анализ толщины RNFL также показал максимально низкие значения в 3-й группе ($80,25 \pm 8,81$ мкм), но не прослежено связи уменьшения толщины $spRNFL$ с длительностью заболевания ($92,81 \pm 7,69$ мкм в 1-й группе и $93,20 \pm 13,60$ мкм во 2-й группе). Полученные неоднозначные результаты средних значений $GCL + IPL$ и RNFL, вероятно, подчеркивают необходимость анализа сегментарной оценки локализации данных изменений. Так, в 3-й группе отмечены минимальные значения средней толщины $GCL + IPL$ во всех сегментах, с наибольшей выраженностью изменений в нижне-назальном сегменте ($63,44 \pm 9,12$ мкм), минимальной — в верхневисочном сегменте ($67,63 \pm 7,89$ мкм). При этом в группах без ОН максимальное истончение наблюдалось в нижнем сегменте ($76,88 \pm 9,56$ и $73,87 \pm 12,10$ мкм) с наибольшим сохранением толщины в нижневисочном сегменте ($79,38 \pm 11,51$ и $77,30 \pm 12,01$ мкм).

Анализ $spRNFL$ по сегментам выявил более четкую взаимосвязь: во всех группах максимальное снижение толщины наблюдалось в височном сег-

Таблица 2. Анализ функциональных показателей в группах исследования
Table 2. Analysis of functional indicators in study groups

Показатели Indicators	Группа 1 Group 1 n = 26	Группа 2 Group 2 n = 30	Группа 3 Group 3 n = 32
MD, дБ $\pm$ SD MD, db $\pm$ SD	$-1,48 \pm 0,91^{**}$	$-1,59 \pm 0,87^{*}$	$-3,78 \pm 0,95^{**}$
P100 латентность, мс $\pm$ SD P100 latency, ms $\pm$ SD	$108,68 \pm 7,98^{**}$	$117,41 \pm 11,93^{*}$	$124,21 \pm 6,87^{*}$
P100 амплитуда, мкВ $\pm$ SD P100 amplitude, μV	$19,09 \pm 7,90^{*}$	$7,84 \pm 2,98^{**}$	$9,46 \pm 1,77^{*}$

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$; n — количество глаз.

Note. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$; n — number of eyes.

менте, а наиболее сохранным оказался нижний сегмент. В целом прослеживается следующая последовательность топографических изменений RNFL (от наибольшей толщины к наименьшей): нижний → верхний → назальный → височный. Представляют клинический интерес не только выявленные особенности функциональных и структурных изменений, но и наличие возможных взаимосвязей с другими характеристиками и маркерами, являющимися важными в диагностике патологии зрительного анализатора при РС (табл. 4). Обращает на себя внимание выявленный высокий коэффициент корреляций между $\text{srGCL} + \text{IPL}$ и RNFL (рис. 2), а также $\text{srGCL} + \text{IPL}$ и МКОЗ во всех группах исследования.

Установлена также высокая корреляционная связь между MD и $\text{srGCL} + \text{IPL}$ и с srRNFL во всех группах. Представляют клинический интерес высокие коэффициенты корреляции структурных изменений и изучаемых показателей LCD и LCT. Для исключения системной тенденции снижения/увеличения толщины других структур рассчитаны коэффициенты корреляций с толщиной хориоидеи и роговицы, которые подтвердили отсутствие взаимозависимости последних как с изучаемыми маркерами, так и с параметрами LC.

ОБСУЖДЕНИЕ

Широкое многообразие клинических проявлений РС определяет сложность диагностики, стандартом которой являются критерии McDonald, разработанные группой MAGNIMS в 2010 г. и основанные на выявлении при магнитно-резонансной томографии локальных очагов в ЦНС, имеющих

Таблица 3. Сравнительный анализ основных структурных показателей в группах исследования

Table 3. Comparative analysis of the main indicators in study groups

Показатели Indicators	Группа 1 Group 1 n = 26	Группа 2 Group 2 n = 30	Группа 3 Group 3 n = 32
Центральная толщина сетчатки, мкм Central retinal thickness, μm	250,73 $\pm$ 14,76*	248,13 $\pm$ 19,11**	255,69 $\pm$ 14,20*
Толщина хориоидеи, мкм Choroid thickness, μm	320,70 $\pm$ 10,72*	340,37 $\pm$ 14,60*	327,31 $\pm$ 21,20**
Центральная толщина роговицы, мкм Central corneal thickness, μm	536,50 $\pm$ 15,87*	545,33 $\pm$ 18,44**	548,19 $\pm$ 17,69*
Глубина залегания решетчатой пластинки, мкм Lamina cribrosa depth, μm	340,00 $\pm$ 17,43*	354,73 $\pm$ 13,3**	377,06 $\pm$ 12,37**
Толщина решетчатой пластинки, мкм Lamina cribrosa thickness, μm	249,23 $\pm$ 14,90**	255,40 $\pm$ 12,98**	239,00 $\pm$ 11,93**
Средняя толщина GCL + IPL, мкм Average GCL+IPL thickness, μm	78,38 $\pm$ 8,93**	75,77 $\pm$ 9,91**	65,69 $\pm$ 7,85**
GCL + IPL верхний, мкм Superior, μm	78,92 $\pm$ 11,90***	76,53 $\pm$ 7,98***	66,56 $\pm$ 8,71**
GCL + IPL верхненазальный, мкм Superonasal, μm	79,15 $\pm$ 7,98**	76,83 $\pm$ 4,87*	64,81 $\pm$ 7,46**
GCL + IPL нижненазальный, мкм Inferonasal, μm	77,69 $\pm$ 8,94**	74,23 $\pm$ 8,50**	63,44 $\pm$ 9,12**
GCL + IPL нижний, мкм Inferior, μm	76,88 $\pm$ 9,56**	73,87 $\pm$ 12,10***	64,31 $\pm$ 5,80**
GCL + IPL нижневисочный, мкм Inferotemporal, μm	79,38 $\pm$ 11,51**	77,30 $\pm$ 12,01**	67,50 $\pm$ 9,67*
GCL + IPL верхневисочный, мкм Superotemporal, μm	78,15 $\pm$ 9,54**	76,33 $\pm$ 8,78*	67,63 $\pm$ 7,89***
Средняя толщина RNFL, мкм Average RNFL thickness, μm	92,81 $\pm$ 7,69**	93,20 $\pm$ 13,6**	80,25 $\pm$ 8,81*
RNFL верхний, мкм Superior, μm	116,58 $\pm$ 11,9**	113,13 $\pm$ 15,65**	100,94 $\pm$ 9,76**
RNFL назальный, мкм Nasal, μm	68,73 $\pm$ 7,10**	71,23 $\pm$ 7,88**	68,56 $\pm$ 9,76*
RNFL нижний, мкм Inferior, μm	122,12 $\pm$ 16,30**	116,07 $\pm$ 11,86**	102,00 $\pm$ 13,30**
RNFL височный, мкм Temporal, μm	62,88 $\pm$ 7,92**	60,63 $\pm$ 8,90**	50,69 $\pm$ 7,65***

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$; *** — $p < 0,001$, n — количество глаз.

Note. * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.005$; *** — $p < 0.001$, n — number of eyes.

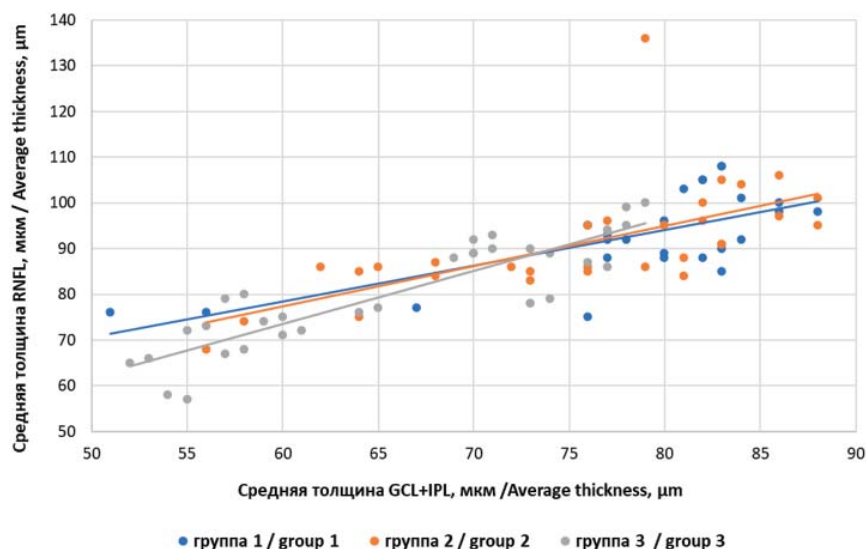


Рис. 2. График корреляционных взаимосвязей $\text{srGCL} + \text{IPL}$ и srRNFL в группах исследования

Fig. 2. Chart of correlation relationships between GCL + IPL and RNFL in study groups

Таблица 4. Корреляционные зависимости в группах исследования
Table 4. Correlation dependencies in study groups

Показатели Indicators	Группа 1 Group 1 n = 26		Группа 2 Group 2 n = 30		Группа 3 Group 3 n = 32	
	Коэффициент Спирмена Spearman Coefficient	p	Коэффициент Спирмена Spearman Coefficient	p	Коэффициент Спирмена Spearman Coefficient	p
Средняя толщина GCL + IPL, мкм Average GCL + IPL thickness, μm						
Исходная МКОЗ Baseline BCVA	0,86	0,01	0,75	0,04	0,78	0,03
MD, дБ MD, db	0,52	0,02	0,69	0,03	0,71	0,02
Средняя толщина RNFL, мкм Average RNFL thickness, μm	0,69	0,01	0,64	0,01	0,88	0,02
Толщина хориоидеи, мкм Choroid thickness, μm	0,43	0,01	0,53	0,01	0,53	0,02
Центральная толщина роговицы, мкм Central corneal thickness, μm	−0,3	0,01	0,27	0,02	−0,04	0,04
RNFL, средняя толщина, мкм Average RNFL thickness, μm						
Исходная МКОЗ Baseline BCVA	0,51	0,06	0,67	0,01	0,64	0,07
MD, дБ MD, db	0,67	0,01	0,61	0,01	0,66	0,04
Толщина хориоидеи, мкм Choroid thickness, μm	0,08	0,01	0,18	0,02	0,11	0,01
Центральная толщина роговицы, мкм Central corneal thickness, μm	0,22	0,01	0,2	0,02	0,08	0,03
Глубина залегания решетчатой пластинки, мкм Lamina cribrosa depth, μm						
Исходная МКОЗ Baseline BCVA	0,56	0,03	0,53	0,04	0,55	0,03
Средняя толщина GCL + IPL, мкм Average GCL+IPL thickness, μm	0,48	0,01	0,47	0,01	0,53	0,01
Средняя толщина RNFL, мкм RNFL average thickness, μm	0,64	0,02	0,77	0,01	0,79	0,02
P100 латентность, мс P100 latency, ms	0,49	0,07	0,44	0,06	0,82	0,05
P100 амплитуда, мкВ P100 amplitude, μV	0,5	0,06	0,75	0,05	0,71	0,05
Толщина хориоидеи, мкм Choroid thickness, μm	0,6	0,01	0,4	0,01	0,47	0,08
Центральная толщина роговицы, мкм Central corneal thickness, μm	0,08	0,01	0,27	0,01	0,03	0,00
Толщина решетчатой пластинки, мкм Lamina cribrosa thickness, μm						
Исходная МКОЗ Baseline BCVA	0,68	0,03	0,006	0,02	0,75	0,01
Средняя толщина GCL + IPL, мкм Average GCL + IPL thickness, μm	0,39	0,01	0,057	0,01	0,64	0,01
Средняя толщина RNFL, мкм Average RNFL thickness, μm	0,53	0,01	0,66	0,02	0,69	0,01
P100 латентность, мс P100 latency, ms	0,53	0,08	0,58	0,06	0,78	0,05
P100 амплитуда, мкВ P100 amplitude, μV	0,62	0,04	0,75	0,01	0,77	0,05
Толщина хориоидеи, мкм Choroid thickness, μm	0,18	0,01	0,41	0,03	0,45	0,01
Центральная толщина роговицы, мкм Central corneal thickness, μm	0,3	0,01	0,06	0,03	−0,37	0,01
Толщина хориоидеи, мкм Choroid thickness, μm						
Центральная толщина роговицы, мкм Central corneal thickness, μm	0,01	0,07	0,04	0,01	−0,55	0,08

Примечание. n — количество глаз.

Note. n — number of eyes.

типичную морфологию, тип распространения, эволюцию [6]. Однако вопрос прогнозирования течения РС и оценки степени выраженности функциональных и структурных изменений вследствие дегенерации аксонов ЗН в свете вошедших в клиническую практику современных возможностей мультимодальной диагностики требует дальнейшего изучения. ОН может быть как первым клиническим проявлением РС, так и развиваться в виде обострения заболевания после установления диагноза, что наблюдается в 50% случаев [1]. Изучение ОКТ-характеристик в группах пациентов с РС в нашем исследовании позволило подтвердить результаты ряда исследований об уменьшении толщины RNFL как возможного следствия дегенерации аксонов [7, 8]. Так, G. Cennamo и соавт. показали снижение RNFL у пациентов с РС, и эти результаты были связаны с нарушением зрения и прогрессированием заболевания [7]. Нами также установлено не только снижение толщины GCL + IPL и RNFL, но и сильные корреляции с функциональными показателями и длительностью течения заболевания. Максимальная выраженность выявленных структурных изменений у пациентов с наличием в анамнезе ОН может свидетельствовать о важности данного маркера для оценки состояния аксонов ЗН после ОН [2]. Нас заинтересовали исследования, показавшие повреждение LC и связанную с ним потерю RNFL [9–11]. Недавно опубликованные результаты М. Наматси и соавт. [12] показали изменение толщины LC в группах пациентов с РС, связь со снижением показателей ЗВП и наличие корреляций этих изменений с толщиной RNFL в носовом, нижнем и височном секторах. LC представляет собой важный слой глиальной ткани в виде паутины, поддерживающей аксоны ГКС и позволяющей доставлять питательные вещества и кислород. Известны данные об истончении LC у пациентов с глаукомной нейропатией ЗН [13]. Изучение толщины LC в группах наших пациентов подтвердило результаты предыдущих исследований: диагностировано значимое увеличение ее глубины и снижение толщины по мере прогрессирования заболевания с максимальным значением в группе с перенесенным ОН. При этом также обнаружены корреляции с патологическими значениями ЗВП, толщиной GCL + IPL и RNFL. Полученные результаты свидетельствуют о том, что параметры LC, через которую осуществляется транспорт питательных веществ и кислорода, могут быть полезны в качестве прогностических индикаторов течения нейродегенеративного процесса и дополнительного повреждающего действия ОН на течение РС. Рядом исследований обнаружена взаимосвязь выраженности инвалидизации по EDSS с функциональными и структурными изменениями ЗН и сетчатки у пациентов с РС [14, 15]. В нашей работе показатель EDSS не имел значимых корреляций ни с LCD, ни с LCT у пациентов с РС, что могло быть связано с тем, что у нас не было пациентов с показателем EDSS выше 3.

ЗВП в настоящее время считаются наиболее чувствительным и специфичным методом выявления ОН при РС, но данные о специфичности и чувствительности противоречивы. Изменение характеристик ЗВП диагностируется примерно у 65% пациентов с РС без симптомов перенесенного ОН [4]. Для исключения диагностических ошибок и усиления диагностической значимости маркера целесообразно учитывать наличие взаимосвязи последнего с другими функциональными и структурными показателями. М. Наматси и соавт. [12] констатировали диагностическую значимость регистрации ЗВП для диагностики ОН в комплексе с показателями LCT и LCD у пациентов с РС. Авторы продемонстрировали, что средний показатель LCT был самым низким у больных РС с патологией ЗВП и различия с другими

группами были статистически значимыми. В нашем исследовании мы выявили наиболее высокие корреляционные связи между параметрами LC и ЗВП в группе с ОН в анамнезе, что косвенно показывает перспективы изучения данного маркера в совокупности с другими показателями и в том числе с длительностью заболевания, количеством перенесенных ОН и рядом других параметров. Наше исследование ограничено небольшой выборкой пациентов, необходимо его продолжение, включающее изучение особенностей изменения показателей в зависимости от течения заболевания, применяемой терапии и степени инвалидизации пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Течение РС сопровождается значимыми функциональными и структурными изменениями сетчатки, ЗН и LC, коррелирующими с длительностью течения заболевания и показателями ЗВП. Наличие ОН в анамнезе является дополнительным повреждающим фактором, влияющим на выраженность этих изменений.

Литература/References

- Kale N. Optic neuritis as an early sign of multiple sclerosis. *Eye Brain*. 2016 Oct 26; 8: 195–202. doi: 10.2147/EB.S54131
- Кривошеева М.С., Иойлева Е.Э. Оценка диагностической и дифференциально-диагностической значимости методов спектральной оптической когерентной томографии и микропериметрии у пациентов со зрительными нарушениями вследствие рассеянного склероза. *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (3): 21–9. [Krivosheeva M.S., Ioyleva E.E. Evaluation of the diagnostic and differential diagnostic value of SOCT and microperimetry methods in patients with visual disturbances due to multiple sclerosis. *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (3): 21–9 (In Russ.)]. doi: 10.21516/2072-0076-2020-13-3-21-29
- Елисеева Е.К., Нероев В.В., Зуева М.В., Папенко И.В., Захарова М.Н. Оптический неврит на фоне рассеянного склероза (обзор литературы и результаты собственного исследования). *Точка зрения. Восток — Запад*. 2018; 2: 112–5. [Eliseeva E.K., Neroev V.V., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Zakharova M.N. Optic neuritis with multiple sclerosis (review of literature and own data). *Point of View. East — West*. 2018; 2: 112–5 (In Russ.)]. doi: 10.25276/2410-1257-2018-2-112-115
- Chan JW. Recent advances in optic neuritis related to multiple sclerosis. *Acta Ophthalmol*. 2012 May; 90 (3): 203–9. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02145.x
- Acar G, Ozakbas S, Cakmakci H, Idiman F, Idiman E. Visual evoked potential is superior to triple dose magnetic resonance imaging in the diagnosis of optic nerve involvement. *Int J Neurosci*. 2004 Aug; 114 (8): 1025–33. doi: 10.1080/00207450490461332
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb; 17 (2): 162–73. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2
- Cennamo G, Romano MR, Vecchio EC, et al. Anatomical and functional retinal changes in multiple sclerosis. *Eye (Lond)*. 2016 Mar; 30 (3): 456–62. doi: 10.1038/eye.2015.256
- Tátrai E, Simó M, Iljicsov A, et al. In vivo evaluation of retinal neurodegeneration in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2012; 7 (1): e30922. doi: 10.1371/journal.pone.0030922
- Lee SH, Kim TW, Lee EJ, Girard MJ, Mari JM. Diagnostic power of lamina cribrosa depth and curvature in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Feb 1; 58 (2): 755–62. doi: 10.1167/iovs.16-20802
- Strouthidis NG, Fortune B, Yang H, Sigal IA, Burgoyne CF. Longitudinal change detected by spectral domain optical coherence tomography in the optic nerve head and peripapillary retina in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Mar 2; 52 (3): 1206–19. doi: 10.1167/iovs.10-5599
- Burgoyne CF, Downs JC, Bellezza AJ, Hart RT. Three-dimensional reconstruction of normal and early glaucoma monkey optic nerve head connective tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Dec; 45 (12): 4388–99. doi: 10.1167/iovs.04-0022
- Hamatci M, Küçük B, Bayhan SA, Bayhan HA, İnan LE. Can lamina cribrosa indicate optic neuritis in multiple sclerosis? *Neurol India*. 2022 Nov-Dec; 70 (6): 2366–70. doi: 10.4103/0028-3886.364057. doi: 10.4103/0028-3886.364057
- Omodaka K, Takahashi S, Matsumoto A, et al. Clinical factors associated with lamina cribrosa thickness in patients with glaucoma, as measured with Swept Source Optical Coherence Tomography. *PLoS One*. 2016 Apr 21; 11 (4): e0153707. doi: 10.1371/journal.pone.0153707
- Saidha S, Syc SB, Durbin MK, et al. Visual dysfunction in multiple sclerosis correlates better with optical coherence tomography derived

estimates of macular ganglion cell layer thickness than peripapillary retinal nerve fiber layer thickness. *Mult Scler.* 2011 Dec; 17 (12): 1449–63. doi: 10.1177/1352458511418630

15. Андрияшина О.М., Рябцева А.А., Котов С.В., Якушина Т.И., Кучина Н.В. Мониторинг офтальмологических индикаторов у больных

рассеянным склерозом. *Альманах клинической медицины.* 2015; 36: 53–8. [Andryukhina O.M., Ryabtseva A.A., Kotov S.V., Yakushina T.I., Kuchina N.V. Monitoring of ophthalmological indicators in patients with multiple sclerosis. *Almanac of clinical medicine.* 2015; 36: 53–8 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2015-36-53-58

Вклад авторов в работу: А.Ж. Фурсова — концепция и дизайн исследования, научное редактирование, финальная подготовка статьи к публикации; М.Ю. Зубкова, А.И. Прокаева, Н.А. Малкова — сбор и обработка данных, написание и редактирование статьи; М.А. Васильева, Ю.А. Гамза, Ф.К. Работа — лабораторные исследования, анализ и статистическая обработка данных.

Authors' contribution: A.Zh. Fursova — concept and design of the study, scientific editing, final preparation of the article for publication; M.Yu. Zubkova, A.I. Prokaeva, N.A. Malkova — data collection and processing, writing and editing of the article; M.A. Vasil'eva, Yu.A. Gamza, F.K. Rabota — laboratory research, data analysis and statistical processing.

Поступила: 26.07.2023. Переработана: 16.08.2023. Принята к печати: 17.08.2023

Originally received: 26.07.2023. Final revision: 16.08.2023. Accepted: 17.08.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

³ Областной центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний нервной системы ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 128, Новосибирск, 630087, Россия

Анжелла Жановна Фурсова — д-р мед. наук, доцент, заведующая офтальмологическим отделением¹, заведующая кафедрой офтальмологии², ORCID 0000-0001-6311-5452

Маргарита Юрьевна Зубкова — врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии², ORCID 0000-0002-3071-3285

Мария Андреевна Васильева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии², ORCID 0000-0003-2974-9325

Юлия Александровна Гамза — канд. мед. наук, врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии², ORCID 0000-0003-1474-4468

Надежда Алексеевна Малкова — д-р мед. наук, профессор кафедры клинической неврологии и нейрогерiatrics², куратор центра рассеянного склероза³

Анна Ивановна Прокаева — аспирант кафедры клинической неврологии и нейрогерiatrics², врач-невролог³, ORCID 0000-0003-2541-9302

Федор Константинович Работа — клинический ординатор кафедры офтальмологии²

Для контактов: Анжелла Жановна Фурсова,
anzhellafursova@yandex.ru

¹ Novosibirsk Regional Clinical Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

² Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

³ Regional Center for Multiple Sclerosis and Other Autoimmune Nervous System Diseases at Novosibirsk Regional Clinical Hospital, 128, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

Anzhella Zh. Fursova — Dr. of Med. Sci., head of the ophthalmological department¹, head of chair of ophthalmology², ORCID 0000-0001-6311-5452

Margarita Yu. Zubkova — ophthalmologist¹, assistant of chair of ophthalmology², ORCID 0000-0002-3071-3285

Maria A. Vasil'eva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist¹, assistant of ophthalmology², ORCID 0000-0003-2974-9325

Yuliya A. Gamza — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist¹, assistant of chair of ophthalmology², ORCID 0000-0003-1474-4468

Nadezhda A. Malkova — Dr. of Med. Sci., professor of chair of clinical neurology and neurogeriatrics², curator of Center of Multiple Sclerosis³

Anna I. Prokaeva — PhD student², neurologist of chair of clinical neurology and neurogeriatrics³, ORCID 0000-0003-2541-9302

Fedor K. Rabota — Clinical Resident of chair of ophthalmology²

For contacts: Anzhella Zh. Fursova,
anzhellafursova@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-105-112>



Минимально инвазивная дифференциальная диагностика меланоцитарных внутриглазных новообразований

А.Ю. Цыганков^{1, 2} ✉, С.В. Саакян^{1, 2}, Е.Б. Мякошина^{1, 2}, А.М. Бурденный³, В.И. Логинов³

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 ФГБУН «НИИ общей патологии и патофизиологии», ул. Балтийская, д. 8, Москва, 125315, Россия

Цель работы — анализ частоты мутаций в генах *GNAQ/GNA11* в циркулирующей опухолевой ДНК и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* на большой выборке пациентов с внутриглазными меланоцитарными новообразованиями (ВМН). **Материал и методы.** В рамках открытого проспективного исследования в период 2015–2022 гг. обследовано 272 пациента с ВМН в возрасте от 28 до 87 лет (в среднем $58,3 \pm 12,6$ года), в том числе 68,8 % ($n = 187$) женщин, 31,2 % ($n = 85$) мужчин. Пациенты разделены на исследуемые группы в зависимости от характера опухолевого очага: группа I ($n = 141$) — меланомы хориоидеи прогрессирующие, группа II ($n = 67$) — стационарные, группа III ($n = 64$) невусы хориоидеи. **Результаты.** В группе I хотя бы одна мутация в генах *GNAQ/GNA11* выявлена у 134 (95,0 %) пациентов, из них две мутации — у 35 (24,8 %) пациентов, три мутации — у 16 (11,3 %) пациентов. В группе II одна мутация выявлена у 49 (73,1 %) больных, из них две мутации — у 3 (4,5 %) больных. В группе III одна мутация в генах *GNAQ/GNA11* выявлена у 13 (20,3 %) больных. Сравнение общей частоты мутаций в генах *GNAQ/GNA11* в группах I и II показало значимые различия ($OR = 7,03$ (от 2,77 до 17,86), $F = 0,000015$, $\chi^2 = 20,6$), при этом в группе I мутации определяли в 95 % случаев, а в группе II — в 73,1 %. Значимые различия получены и при сравнении частоты исследуемых мутаций в группах I и III ($OR = 75,1$ (от 28,36 до 198,86), $F = 0,0000001$, $\chi^2 = 121,15$) при частоте в группе III 20,3 %. В группе II мутации в генах *GNAQ/GNA11* определялись значимо чаще, чем в группе III ($OR = 10,68$ (от 4,73 до 24,1), $F = 0,0000001$, $\chi^2 = 36,64$). Частота гетерозиготных мутаций во всех 4 экзонах в группе I была значимо выше, чем в группах II и III, за исключением гена *GNAQ*₁₈₃ при сравнении групп I и II. В группе II гетерозиготные мутации во всех 4 экзонах определялись значимо чаще, чем в группе III. Гомозиготные мутации находили только у пациентов группы I, однако, несмотря на это, значимых различий с другими группами не выявлено. В группе I частота генотипа *CC* полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* была значимо меньше, чем в группе II, а частота генотипа *CT* — значимо больше, чем в группе II. **Заключение.** Анализ обобщенного опыта молекулярно-генетических исследований 272 пациентов с ВМН показал прямую зависимость частоты выявления мутаций в генах от размеров и характера опухолевого очага. Полученные результаты позволяют проводить как скрининг пациентов из групп риска, так и дифференцировать больных в зависимости от размеров и характера опухолевого очага.

Ключевые слова: увеальная меланома; невус хориоидеи; цоДНК; *GNAQ*; *GNA11*; *ABCB1*

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Цыганков А.Ю., Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Бурденный А.М., Логинов В.И. Минимально инвазивная дифференциальная диагностика меланоцитарных внутриглазных новообразований. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 105–112. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-105-112>

Minimally invasive differential diagnosis of melanocytic intraocular neoplasms

Alexander Yu. Tsygankov^{1, 2} ✉, Svetlana V. Saakyan^{1, 2}, Elena B. Myakoshina^{1, 2}, Alexey M. Burdennyi³, Vitaliy I. Loginov³

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

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

³ Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia

alextsygankov1986@yandex.ru

Purpose: to analyze the mutation frequency of the *GNAQ/GNA11* gene in circulating tumor DNA and genotypes of the polymorphic marker C3435T of the *ABCB1* gene in a large sample of patients with intraocular melanocytic neoplasms (IMN). **Material and methods.** In an open prospective study performed in 2015–2022, 272 IMN patients with intraocular melanocytic neoplasms aged 28 to 87 (ave. 58.3 ± 12.6), including 187 females (68.8 %) and 85 males (31.2 %), were divided into three groups depending on the nature of the tumor focus: Group I, $n = 141$, progressing choroidal melanomas; Group II, $n = 67$, stationary melanomas, and Group III, $n = 64$, choroidal nevi. **Results.** In Group I, at least one mutation in the *GNAQ/GNA11* gene was detected in 134 patients (95.0 %). Of these, 35 patients (24.8 %) revealed two mutations, and 16 patients (11.3 %) had 3 mutations. In Group II, one mutation was detected in 49 patients (73.1 %), of which three patients (4.5 %) had two mutations. In Group III, one mutation in the *GNAQ/GNA11* gene was detected in 13 patients (20.3 %). When comparing the overall frequency of mutations in the *GNAQ/GNA11* genes in Groups I and II, significant differences were obtained ($OR = 7.03$ (2.77 to 17.86), $F = 0.000015$, $\chi^2 = 20.6$), with Group I having mutations identified in 95 % of cases and Group II, in 73.1 %. Significant differences were also obtained when comparing the frequency of the studied mutations in Groups I and III ($OR = 75.1$ (28.36 to 198.86), $F = 0.0000001$, $\chi^2 = 121.15$) with a frequency of 20.3 % in Group III. The frequency of mutations in the *GNAQ/GNA11* genes was significantly higher in Group II than in Group III ($OR = 10.68$ (4.73 to 24.1), $F = 0.0000001$, $\chi^2 = 36.64$). The frequencies of heterozygous mutations in all 4 exons were significantly higher in Group I than in Groups II and III, except for the *GNAQ*₁₈₃ gene when comparing Groups I and II. Heterozygous mutations in all 4 exons were significantly more frequent in Group II than in Group III. Homozygous mutations were found only in Group I patients, but, in spite of this, no significant differences were detected when comparing them with other groups. The frequency of genotype CC of the polymorphic marker C3435T of *ABCB1* gene was significantly lower in Group I as compared to Group II, whilst the frequency of genotype CT was significantly higher than in group II. **Conclusion.** The general analysis of molecular genetic studies of 272 patients with intraocular melanocytic neoplasms showed a direct correlation between the frequency of detection of mutations in genes and the size and source of the tumor. The obtained results substantiate both screening of patients from risk groups and differentiation of patients depending on the size and source of the tumor.

Keywords: uveal melanoma; choroidal nevus; ctDNA; *GNAQ*; *GNA11*; *ABCB1*

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: Tsygankov A.Yu., Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Burdenny A.M., Loginov V.I. Minimally invasive differential diagnosis of melanocytic intraocular neoplasms. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 105-112 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-105-112>

Увеальная меланома (УМ) является наиболее распространенной первичной внутриглазной злокачественной опухолью у взрослых [1–3] и второй по распространенности формой меланомы после меланомы кожи [4]. Несмотря на относительную редкость, до 6–10 случаев на миллион населения [4], опухоль ассоциирована с высоким уровнем смертности [3]. Независимо от первичного лечения и эффективного локального контроля опухоли, примерно у 50 % пациентов развиваются метастазы, в основном в печень, путем гематогенного распространения [4]. Метастазы в печень приводят к летальному исходу у большинства пациентов, выживаемость которых оценивается в 6–12 мес после подтверждения метастазирования [4].

Предрасполагающие факторы риска развития УМ включают воздействие окружающей среды и генетические мутации (например, *GNAQ*, *GNA11*, *BAP1*, *CYSLTR2*, *PLCB4*) [5–10]. Для УМ характерна конститутивная активация сигнализации рецепторов, связанных с белками G, с мутацией «горячей точки» в субъединице белка G альфа Q (*GNAQ*) или альфа 11 (*GNA11*). Эти мутации являются пусковым со-

бытием при 90 % всех случаев УМ [8, 9]. Реже встречаются мутации в рецепторе цистеинил-лейкотриена 2 (*CYSLTR2*) или фосфолипазе С бета 4 (*PLCB4*) [11, 12]. Невусы хориоидеи являются потенциальными предшественниками УМ [13]. Интересно, что мутации *GNAQ/11* были также обнаружены при невусах хориоидеи [13], что позволяет предположить, что такие мутации могут быть необходимыми, но недостаточными для злокачественной трансформации. Невусы хориоидеи являются наиболее распространенными пигментными внутриглазными новообразованиями, распространенность которых, по разным данным, составляет от 4,6 до 7,9 % [14]. В связи с бессимптомностью невусов в значительном проценте случаев считается, что истинная распространенность может быть гораздо выше. Как правило, невус остается стабильным при длительном наблюдении [15]; однако сообщалось о частоте злокачественной трансформации в 2, 9 и 13 % через 1, 5 и 10 лет соответственно [16]. Хотя биопсия невусов хориоидеи не проводится, их клиническое наблюдение осуществляется на предмет признаков роста или злокачественной трансформации [16]. Факторы риска злокачественной

трансформации включают толщину опухоли более 2 мм, субретинальную жидкость, зрительные симптомы, наличие оранжевого пигмента (липофусцина), определение края опухоли в пределах 3 мм от диска зрительного нерва (так называемую перипапиллярную локализацию), ультразвунографическую «пустоту» и отсутствие ореола [16].

Более того, из-за бессимптомного характера УМ это заболевание часто выявляется во время стандартного офтальмологического осмотра, а его диагностика основывается на ультразвуковом исследовании [4], что делает УМ одной из немногих злокачественных опухолей, при которой биопсия для подтверждения диагноза обычно не используется [17]. Выявление классических проявлений УМ обычно позволяет поставить точный диагноз; однако клиническая диагностика невусов, имеющих клинические факторы риска, граничащие со злокачественностью, становится сложной задачей [18]. Кроме того, эту проблему усугубляет совпадение размеров начальных УМ и невусов хориоидеи [19]. Поэтому наличие количественного метода скрининга имеет решающее значение для дифференциации доброкачественных невусов хориоидеи и начальных меланом, поскольку и те и другие часто имеют ряд общих черт, таких как размер, цвет, расположение, наличие друз, оранжевого пигмента и субретинальной жидкости.

Выявлены важные прогностические факторы метастазирования, такие как хромосомные аномалии, определяемые цитогенетическими методами, профилирование экспрессии генов и наличие мутаций *BAP1* с потерей функции белка [20]. Однако биопсии тканей, помимо инвазивности, дают статичную картину опухоли, игнорируя пространственную и временную гетерогенность, и не позволяют исследовать диссеминированное заболевание, циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) или микрометастазы [21, 22]. Таким образом, диагностика УМ требует точного профилирования, правильной интерпретации невусов и/или правильной стратификации риска [19]. Учитывая высокую частоту метастазирования, ассоциированную с УМ, необходим более объективный мониторинг для определения оптимальных вариантов лечения. Альтернативный подход, не зависящий от биопсии и позволяющий неинвазивно взять образец опухолевого материала, был бы крайне важен, особенно для того, чтобы дифференцировать невусы хориоидеи с высоким риском злокачественной трансформации от начальных УМ, а также для выявления метастазов.

Жидкостная биопсия — это минимально инвазивный подход для выявления и мониторинга прогрессирования заболевания, рецидивов и ответа на лечение путем оценки характеристик опухоли с помощью различных биологических жидкостей, чаще всего крови, а также других, таких как моча [23], слюна [24] и плевральный выпот [25]. В глазу водянистая влага и стекловидное тело были предложены в качестве источников циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК) при ретинобластоме [26]. Ранее в ряде работ нами проведен анализ возможности выявления специфических мутаций в крови больных с начальной УМ и невусами хориоидеи [14, 27, 28], однако исследования проведены на ограниченном количестве пациентов и нуждаются в дополнении и расширении.

ЦЕЛЬ настоящей работы — анализ частоты мутаций в генах *GNAQ/GNA11* в циркулирующей опухолевой ДНК и генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* на большой выборке пациентов с внутриглазными меланоцитарными новообразованиями (ВМН).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках открытого проспективного исследования в период 2015–2022 гг. обследовано 272 пациента с ВМН.

Женщины составили 68,8 % ($n = 187$), мужчины — 31,2 % ($n = 85$). Возраст пациентов общей когорты варьировал от 28 до 87 лет (в среднем $58,3 \pm 12,6$ года). Во всех случаях проведено стандартное и инструментальное обследование. Инструментальное исследование включало ультразвуковое исследование (УЗИ) на многофункциональной ультразвуковой системе Voluson® 730Pro (General Electric, Healthcare, Германия) и спектральную оптическую когерентную томографию (СОКТ) в режиме улучшенного глубокого изображения EDI на ретиноангиотомографе HRA + OCT (Heidelberg, Германия) при толщине опухоли до 3,0 мм. Оптическую когерентную томографию — ангиографию (ОКТА) проводили с помощью OCT-Angiography Software for RS-3000 (Advance, Nidek, Япония) с применением алгоритма амплитудно-декорреляционной спектроскопии (SSADA) и En Face в режиме AngioRetina. Все пациенты находились под динамическим наблюдением, срок наблюдения составлял от 6 до 98 мес (в среднем $42,1 \pm 19,7$ месяца). У троих больных со стационарными невусами хориоидеи отмечено мультифокальное поражение (два невуса в одном глазу).

Пациенты разделены на группы в зависимости от характера опухолевого очага.

В группу I вошел 141 пациент с меланомой хориоидеи (141 очаг). Средний возраст пациентов в группе составил $56,9 \pm 10,9$ (32–81) года. В данной группе преобладали женщины: $n = 93$ (66 %) соответственно, мужчин было $n = 48$ (34 %). У 33 (23,4 %) пациентов отмечен отягощенный семейный анамнез по онкологическим заболеваниям различных локализаций.

Группу II составили 67 пациентов (67 очагов) с прогрессирующим невусом хориоидеи. Средний возраст пациентов в группе составил $54,7 \pm 10,8$ года (28–75 лет). Женщины составили 70,1 % ($n = 47$), мужчины — 29,9 % ($n = 20$). Отягощенный семейный анамнез по онкологической патологии определен у 25,4 % ($n = 17$) больных.

Пациенты со стационарными невусами хориоидеи 64 чел. (67 очагов) составили группу III. В данной группе средний возраст больных составлял $59,9 \pm 11,5$ (35–87) года. Как и в группах I и II, женщин было значительно больше ($n = 47$, 73,4 %), чем мужчин ($n = 17$, 26,6 %). В 23,4 % случаев ($n = 15$) определен отягощенный семейный анамнез по онкологическим заболеваниям.

Молекулярно-генетическое исследование проводили аналогично опубликованному нами ранее в 2020 г. на базе лаборатории патогеномики и транскриптомики НИИ общей патологии и патофизиологии [14]. От всех больных было получено добровольное информированное согласие на медицинские процедуры. В качестве контроля использовали группу из 91 человека без онкологических заболеваний в анамнезе и сопоставимых по полу и возрасту с основной когортой пациентов. Материалом исследования служила геномная цОДНК, выделенная из плазмы периферической крови с помощью протеиназы К с последующей фенольно-хлороформной экстракцией и осаждением этанолом. Выделенные образцы ДНК хранили при температуре -20°C . Качественную и количественную оценку ДНК проводили на спектрофотометре NanoDrop 1000 (NanoDrop, США). Изучение мутаций в генах *GNAQ/GNA11* и идентификацию аллелей полиморфного маркера *C3435T* (rs1045642) гена *ABCB1* выполняли с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США) методом анализа кривых плавления. Амплификацию проводили согласно протоколу для использованного набора и программным настройкам Bio-Rad CFX96 Real-Time PCR Detection System в 25 мкл реакционной смеси, содержащей

1х qPCRMix-HS SYBR, по 0,4 мкМ каждого праймера (табл. 1), 50–100 нг ДНК матрицы; в 96-луночных планшетах Optical Reaction Plate по следующей программе: предварительная денатурация: 1 цикл, 95 °С, 5 мин; ПЦР: 40 циклов {95 °С — 30 с; 60 °С — 30 с; 72 °С — 30 с}. Последовательности олигонуклеотидных праймеров и условия проведения ПЦР приведены в таблице 1 [14].

Плавление продуктов амплификации выполняли в диапазоне 55–95 °С с увеличением температуры на 0,5 °С каждые 10 с. Обработку полученных данных осуществляли в программной среде Precision Melt Analysis Software (Bio-Rad).

Статистическую обработку результатов при оценке полиморфизма и мутаций генов проводили с использованием закона генетического равновесия Харди — Вайнберга для аутосомных признаков. При сравнении частоты выявления применяли точный критерий Фишера. Комплексную оценку связей между исследуемыми группами проводили с использованием логистической регрессии, определяя отношение шансов (OR) с 95%-ным доверительным интервалом с уровнем значимости, равным 0,05. Проведен расчет среднего арифметического значения (М), стандартного отклонения от среднего арифметического значения (m.). Расчеты проводили в пакетах программ Microsoft Excel 2010, Statistica 10.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе I средняя максимальная скорректированная острота зрения (МКОЗ) до операции составила $0,76 \pm 0,27$ (от 0,02 до 1,0), внутриглазное давление — $15,4 \pm 3,1$ (от 8 до 23) мм рт. ст.; 67 (47,5 %) пациентов предъявляли жалобы на снижение зрения, появление «пелены» или «завесы», затуманивание. Во всех случаях (141 глаз) определяли один очаг в пораженном глазу. Опухоли выявляли в центральной зоне в 13,5 % (n = 19), парацентрально — в 17,7 % (n = 25), преэкваatorialно — в 24,1 % (n = 63) и постэкваatorialно — в 44,7 % (n = 63). При офтальмоскопии в большинстве случаев (54,6 %; n = 77) отмечали пигментированные опухоли, реже — неравномерно пигментированные (29,1 %; n = 41) и беспигментные (16,3 %; n = 23). Экссудацию определяли в 82,3 % (n = 116), очаги дистрофии на поверхности опухоли — в 63,8 % (n = 90), поля оранжевого пигмента — в 45,4 % (n = 64), друзы — в 29,1 % (n = 41) и перераспределение пигмента — в 13,5 % (n = 19) случаев. Средняя высота опухоли составила $3,1 \pm 2,2$ (от 0,5 до 10) мм, средний диаметр основания — $9,8 \pm 3,7$ (от 2,9 до 21,8) мм. По данным ульт-

развукового дуплексного сканирования в 90,8 % (n = 128) случаев определяли собственные сосуды, а в 9,2 % (n = 13) сосуды «нельзя исключить» в связи с небольшими размерами опухоли. ОКТ-признаки в данной группе соответствовали выявленным нами ранее: дугообразное изменение хориоретинального профиля, участок повышенной рефлексивности с эффектом тени подлежащих структур, конвекс-деформация сетчатки в связи с наличием в этой зоне опухоли в хориоиде, дезорганизация ретинального пигментного эпителия (РПЭ) в области патологического очага во всех глазах, щелевидная и локальная отслойка нейроэпителия, дезорганизация слоя фоторецепторов, интратретинальные кисты. По данным ОКТА выявляли гиперрефлексивную неравномерную сосудистую сеть гетерогенного характера, формирующую неправильный паутинообразный рисунок с локальными гиперрефлексивными зонами [14].

У пациентов группы II средняя МКОЗ до операции составила $0,98 \pm 0,1$ (от 0,2 до 1,0). Мультифокусное поражение ни у одного пациента не определено. Диагностировали очаги в центральной (11,9 %; n = 8), парацентральной (35,8 %; n = 24), преэкваatorialной (23,9 %; n = 16) и постэкваatorialной (28,3 %; n = 19) зоне. В 11,9 % (n = 8) диагностировали наличие очагов дистрофии, в 31,3 % (n = 21) — друзы на поверхности очага. Пигментированные и неравномерно пигментированные очаги определяли с практически одинаковой частотой (41,8 % (n = 28) и 43,3 % (n = 29) соответственно). Беспигментные очаги выявляли в 14,9 % (n = 10) случаев. Средняя высота очага составила $0,5 \pm 0,2$ (от 0,4 до 1,1) мм, средний диаметр основания — $5,2 \pm 1,7$ (от 2,1 до 6,7) мм. Морфометрические признаки включали описанные нами ранее участки повышенной рефлексивности с эффектом тени подлежащих структур, куполообразную конвекс-деформацию сетчатки за счет элевации хориоидального профиля в сторону стекловидного тела в связи с наличием в этой зоне опухоли, интратретинальные микрокисты, локальную отслойку нейроэпителия (НЭ), дезорганизацию слоя фоторецепторов, локальную отслойку РПЭ с оптически гипорефлексивным содержимым с четкими контурами и деформацией вышележащих слоев НЭ по контуру отслойки. По данным ОКТА определяли гипорефлексивную зону, окруженную кольцом гомогенно расширенных гиперрефлексивных хориокапилляров [14].

В группе III средняя МКОЗ была высокой и составила $0,99 \pm 0,06$ (от 0,6 до 1,0). У троих пациентов выявили по

Таблица 1. Характеристика праймеров и условий ПЦР

Table 1. Characterization of primers and PCR conditions

Ген/Мутация / Полиморфизм Gene/Mutation / Polymorphism	Структура праймеров Primer structure	T _{отжига} ¹ T _{annealing} Mg, мМ	Длина продукта, п. н. ² Product length, bp ²
GNAQ/G183A, Arg183Gln	F: TTTTCCCTAAGTTTGTAAGTAGTGTC	60	502
	R: AAGCCTATCTTGTTTGAAGCC		
GNAQ/A209C, Glu209Pro	F: TTTTCCCTAAGTTTGTAAGTAGTGTC	60	298
	R: CCCACACCCTACTTTCTATCATTTAC		
GNA11/C183T, Arg183Cys	F: GTGCTGTGTCCCTGTCCTG	60	249
	R: GGCAATGAGCCTCTCAGTG		
GNA11/A209T, Glu209Leu	F: GGTGGGAGCCGTCCTGGGAT	60	344
	R: GGCAGAGGGAATCAGAGGGGC		
ABCB1/rs1045642 (C3435T)	F: AGGTTTCACATCACCAAGATTCC	60	206
	R: TTCTCAGAAAGGAGTATGCCTTA		

Примечание. ¹ — время отжига; состав буферного раствора: 67 мМТрис-НCl, pH 9,3, 16,7 мМ (NH₄)₂ SO₄, 0,01 % Твин-20, 2,0 мМ MgCl₂; ² — пар нуклеотидов.

Note. ¹ — time of annealing; buffer solution composition: 67 мМТрис-НCl, pH 9.3, 16.7 мМ (NH₄)₂ SO₄, 0.01 % Tween-20, 2.0 мМ MgCl₂; ² — base pairs.

два очага в одном глазу. Центральная локализация опухолевого очага по данным офтальмоскопии определена в 7,5 % (n = 5), парацентральная — в 44,8 % (n = 30), презэкваториальная и постэкваториальная — по 23,9 % (n = 16 и n = 16 соответственно). В подавляющем большинстве случаев (82,1 %; n = 55) опухолевые очаги были пигментированными, реже — неравномерно пигментированными (16,4 %; n = 11) и беспигментными (1,5 %; n = 1). По данным УЗИ определяли уплотнение оболочек глаза. Морфометрические признаки по данным ОКТ включали ровный ретинохориоидальный профиль, где ниже комплекса «РПЭ — мембрана Бруха (МБ) определяли участок повышенной однородной высокой рефлексивности, вызывающий эффект экранирования подлежащих структур, а также умеренно рефлексивный материал, расположенный под волнообразным РПЭ и соответствующий зонам друз при офтальмоскопии. По данным ОКТА диагностировали гиперрефлексивное гомогенное расширение хориокапилляров более яркого свечения по сравнению с окружающими хориоидальными капиллярами» [14].

На рисунке представлена частота определения одной мутации в генах *GNAQ/GNA11* в исследуемых группах.

В группе I хотя бы одна мутация в генах *GNAQ/GNA11* выявлена у 134 (95,0 %) пациентов, из них две мутации — у 35 (24,8 %) пациентов, три мутации — у 16 (11,3 %) пациентов. В группе II одна мутация выявлена у 49 (73,1 %) больных, из них две мутации — у 3 (4,5 %) больных. В группе III одна мутация в генах *GNAQ/GNA11* выявлена у 13 (20,3 %) больных. При сравнении общей частоты мутаций в генах *GNAQ/GNA11* в группах I и II получены значимые различия (OR = 7,03 (2,77 до 17,86), F = 0,000015, χ^2 = 20,6), при этом в группе I мутации определяли в 95 % случаев, а в группе II — в 73,1 %. Значимые различия получены и при сравнении частоты исследуемых мутаций в группах I и III (OR = 75,1 (от 28,36 до 198,86), F = 0,0000001, χ^2 = 121,15) при частоте в группе III 20,3 %. В группе II частота мутаций в генах *GNAQ/GNA11* значимо выше, чем в группе III (OR = 10,68 (от 4,73 до 24,1), F = 0,0000001, χ^2 = 36,64). Таким образом, показана прямая взаимосвязь частоты определения мутаций в генах *GNAQ/GNA11* цДНК в крови больных с ВМН в зависимости от характера опухолевого очага.

Отдельно анализировали частоту выявления мутаций генов *GNAQ* и *GNA11* в группе меланом толщиной до 3,0 мм (n = 85) и более 3,0 мм (n = 56). В первой подгруппе указанные мутации выявлены в 81 (95,3 %) случае, во второй — в 53 (94,6 %) случаях. Различия между группами не были статистически значимыми (OR = 1,15 (от 0,25 до 5,33), F = 0,999999, χ^2 = 0,03).

В таблице 2 приведена частота мутаций генов *GNAQ* и *GNA11* в исследуемых группах в зависимости от экзона.

Частота гетерозиготных мутаций во всех 4 экзонах в группе I значимо выше, чем в группах II и III, за исключением гена *GNAQ*₁₈₃ при сравнении групп I и II. В группе II гетерозиготные мутации во всех 4 экзонах определяли значимо чаще, чем в группе III. Гомозиготные мутации находили только у пациентов группы I, однако, несмотря на это, значимых различий с другими исследуемыми группами не выявлено.

Частота генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* в исследуемых группах приведена в таблице 3.

В группе I частота генотипа СС полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* была значимо меньше, чем в группе II, а частота генотипа СТ — значимо больше, чем в группе II. Генотип ТТ ни в одной из исследуемых групп не выявлен.

Статистически значимых ассоциаций между мутациями в генах *GNAQ/GNA11*, полиморфизмом гена *ABCB1*

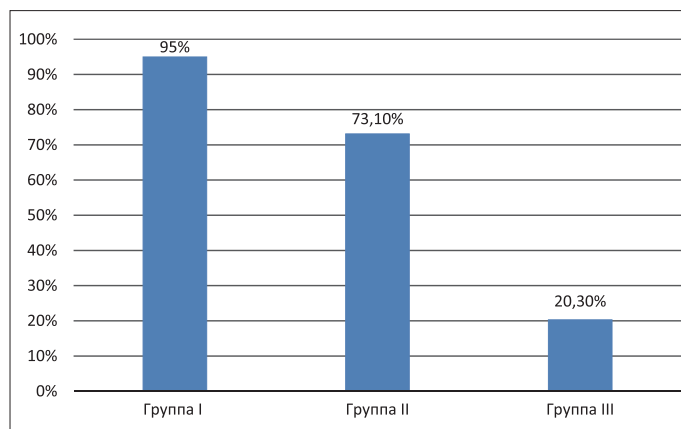


Рисунок. Частота мутаций в генах *GNAQ/GNA11* цДНК в исследуемых группах

Figure. Frequency of mutations in the *GNAQ/GNA11* genes in ctDNA in the study groups

в периферической крови и клинико-инструментальными параметрами внутриглазных меланоцитарных новообразований не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на свою редкость, УМ остается наиболее распространенным первичным внутриглазным злокачественным новообразованием у взрослых и ассоциируется с высокой смертностью [4]. Заболевание часто протекает бессимптомно и диагностируется после стандартного офтальмологического осмотра или в результате наблюдения за пациентами с невусами хориоидеи [1–3]. Это аргументирует необходимость разработки новых количественных инструментов для скрининга пациентов с риском развития заболевания [20]. Жидкостная биопсия на основе анализа биологических жидкостей, главным образом крови, предложена как один из возможных методов для обнаружения и мониторинга прогрессирования злокачественного новообразования, рецидивов и ответа на лечение [21]. Многие циркулирующие биологические материалы были предложены в качестве индикатора состояния опухоли, из которых большое внимание привлекла измененная цДНК [29, 30]. Наличие специфических генных мутаций, например в *GNAQ* и *GNA11*, предложено в качестве предрасполагающих факторов риска развития УМ [8, 9]. Поскольку цДНК присутствует на очень низком уровне, необходим высокочувствительный и специфичный анализ для выявления мутаций в генах *GNAQ* и *GNA11* в крови пациентов [31].

В работе Р. Bustamante и соавт. [32] использовали высокочувствительную цифровую капельную ПЦР (ddPCR) для количественного определения драйверных мутаций УМ (*GNAQ*, *GNA11*, *PLCβ4* и *CYSTLR2*) в бесклеточной ДНК (ктДНК). КтДНК анализировали в шести хорошо известных клеточных линиях УМ человека с известным мутационным статусом. КтДНК определяли в крови и водянистой влаге кроличьей модели УМ и в крови пациентов. Кроликам инокулировали человеческие клетки УМ в супрахориоидальное пространство, и измененную ктДНК количественно определяли в образцах периферической крови и водянистой влаги. Клинические образцы крови были получены от первичных пациентов с УМ (n = 14), пациентов с невусами хориоидеи (n = 16) и здоровых людей (n = 15). Авторы отмечают, что у пациентов с УМ уровень ктДНК значительно выше, чем у пациентов с невусами, при этом наблюдалась сильная кор-

Таблица 2. Частота мутаций онкогенов *GNAQ* и *GNAI1* в цДНК периферической крови у пациентов исследуемых групп в зависимости от экзона

Table 2. Frequency of *GNAQ* and *GNAI1* oncogenes mutations in peripheral blood cDNA in patients of the study groups depending on exon

Гены Genes	I группа I group n = 141	II группа II group n = 67	III группа III group n = 64
Гетерозиготная мутация в <i>GNAQ</i> (Arg183Gln) Heterozygous mutation in <i>GNAQ</i> (Arg183Gln)	0,31	0,24	0,05
I и II группы (I and II Groups): OR = 1,45 (0,74–2,81), F = 0,327052, χ^2 = 1,19 *I и III группы (I and III Groups): OR = 9,22 (2,74–31,01), F = 0,000009, χ^2 = 17,52 *II и III группы (II and III Groups): OR = 6,38 (1,76–23,13), F = 0,002294, χ^2 = 9,72			
Гетерозиготная мутация в <i>GNAQ</i> (Glu209Pro) Heterozygous mutation in <i>GNAQ</i> (Glu209Pro)	0,44	0,24	0,08
*I и II группы (I and II Groups): OR = 2,5 (1,3–4,8), F = 0,005771, χ^2 = 7,82 *I и III группы (I and III Groups): OR = 9,26 (3,5–24,47), F = 0,000000, χ^2 = 26,16 *II и III группы (II and III Groups): OR = 3,7 (1,27–10,81), F = 0,016399, χ^2 = 6,28			
Гетерозиготная мутация в <i>GNAI1</i> (Arg183Cys) Heterozygous mutation in <i>GNAI1</i> (Arg183Cys)	0,35	0,18	—
*I и II группы (I and II Groups): OR = 2,52 (1,23–5,14), F = 0,009759, χ^2 = 6,69 *I и III группы (I and III Groups): OR = 34,62 (4,66–257,16), F = 0,000000, χ^2 = 27,07 *II и III группы (II and III Groups): OR = 13,75 (1,73–109,13), F = 0,002211, χ^2 = 9,79			
Гетерозиготная мутация в <i>GNAI1</i> (Glu209Leu) Heterozygous mutation in <i>GNAI1</i> (Glu209Leu)	0,28	0,15	0,08
*I и II группы (I and II Groups): OR = 2,26 (1,05–4,85), F = 0,037752, χ^2 = 4,5 *I и III группы (I and III Groups): OR = 4,67 (1,75–12,5), F = 0,000878, χ^2 = 10,86 II и III группы (II and III Groups): OR = 2,07 (0,67–6,43), F = 0,274320, χ^2 = 1,63			
Гомозиготная мутация в <i>GNAQ</i> (Arg183Gln) Homozygous mutation in <i>GNAQ</i> (Arg183Gln)	0,007	—	—
I и II группы (I and II Groups): OR = 0,47 (0,03–7,65), F = 0,541527, χ^2 = 0,29 I и III группы (I and III Groups): OR = 0,45 (0,03–7,31), F = 0,527977, χ^2 = 0,33 II и III группы (II and III Groups): OR = 0,95 (0,06–15,59), F = 0,999999, χ^2 = 0			
Гомозиготная мутация в <i>GNAQ</i> (Glu209Pro) Homozygous mutation in <i>GNAQ</i> (Glu209Pro)	0,05	—	—
I и II группы (I and II Groups): OR = 3,45 (0,42–28,61), F = 0,441154, χ^2 = 1,48 I и III группы (I and III Groups): OR = 3,29 (0,4–27,33), F = 0,439419, χ^2 = 1,36 II и III группы (II and III Groups): OR = 0,95 (0,06–15,59), F = 0,999999, χ^2 = 0			
Гомозиготная мутация в <i>GNAI1</i> (Arg183Gln) Homozygous mutation in <i>GNAI1</i> (Arg183Gln)	—	—	—
NAN ¹			
Гомозиготная мутация в <i>GNAI1</i> (Glu209Pro) Homozygous mutation in <i>GNAI1</i> (Glu209Pro)	0,02	—	—
I и II группы (I and II Groups): OR = 1,43 (0,15–14,06), F = 0,999999, χ^2 = 0,1 I и III группы (I and III Groups): OR = 1,37 (0,14–13,43), F = 1,000000, χ^2 = 0,07 II и III группы (II and III Groups): OR = 0,95 (0,06–15,59), F = 0,999999, χ^2 = 0			
Мутации в генах <i>GNAQ</i> и <i>GNAI1</i> отсутствуют Mutations in genes <i>GNAQ</i> and <i>GNAI1</i> are absent	0,05	0,27	0,80
*I и II группы (I and II Groups): OR = 0,14 (0,06–0,36), F = 0,000015, χ^2 = 20,6 *I и III группы (I and III Groups): OR = 0,01 (0,01–0,04), F = 0,000000, χ^2 = 121,15 *II и III группы (II and III Groups): OR = 0,09 (0,04–0,21), F = 0,000000, χ^2 = 36,64			

Примечание. Здесь и в таблице 3: * — различия статистически значимы; ¹ — не определяется.

Note. * — differences are significant; ¹ — not a number.

Таблица 3. Частота генотипов полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* у пациентов исследуемых групп

Table 3. The frequency of genotypes of the *ABCB1 C3435T* polymorphism gene in studied groups

Ген Gene	Генотип Genotype	I группа I group n = 141	II группа II group n = 67	III группа III group n = 64
<i>ABCB1</i>	CC	0,57	0,75	0,64
	*I и II группы (I and II Groups): OR = 0,46 (0,24–0,87), F = 0,020901, χ^2 = 5,75 I и III группы (I and III Groups): OR = 0,76 (0,41–1,39), F = 0,443130, χ^2 = 0,8 II и III группы (II and III Groups): OR = 1,65 (0,78–3,5), F = 0,254821, χ^2 = 1,72			
	CT	0,43	0,25	0,36
	*I и II группы (I and II Groups): OR = 2,18 (1,14–4,15), F = 0,020901, χ^2 = 5,75 I и III группы (I and III Groups): OR = 1,32 (0,72–2,43), F = 0,443130, χ^2 = 0,8 II и III группы (II and III Groups): OR = 0,61 (0,29–1,28), F = 0,254821, χ^2 = 1,72			
	TT	—	—	—
NAN ¹				

реляция между уровнем ктДНК и характером опухолевого процесса [32]. В нашей работе также показана прямая зависимость частоты выявления мутаций в онкогенах *GNAQ* и *GNAQ/GNA11* от характера опухолевого очага.

В более ранней работе М. Vader и соавт. [13] исследовали 16 невусов из 13 глаз на наличие драйверных мутаций *GNAQ/GNA11* с помощью капельной цифровой ПЦР путем количественного определения фракций измененных клеток невусов. Иммуногистохимическое исследование проведено на 15 невусах для анализа активации *YAP*. В 15 из 16 невусов обнаружена мутация *GNAQ/GNA11*, хотя и с низкой частотой, медиана которой составила 13 %. В 14/15 невусах обнаружен ядерный *YAP*, транскрипционный ко-активатор в опухолевом супрессорном пути Hippo. Авторы предположили, что мутация в *GNAQ/GNA11* происходит в подмножестве клеток невуса хориоидеи [13]. Стоит отметить, что в вышеуказанной работе изучали ткань невуса, а в нашей работе выполнен минимально инвазивный забор венозной крови, и исследование проводили без применения тонкоигольной аспирационной биопсии.

В опубликованной нами ранее работе исследуемая группа включала 84 пациента с ВМН, разделенных на 3 группы: стационарные, прогрессирующие невусы и начальные меланомы хориоидеи. В группах пациентов с прогрессирующими невусами и начальными меланомами хориоидеи определена схожая частота мутаций в генах *GNAQ/GNA11*: 87,5 и 86%, соответственно в то время как у пациентов со стационарными невусами мутации выявляли значимо реже — в 40 % случаев [14]. В настоящей работе показано, что в группе меланом (включая не только начальные, но и больших размеров) частота выявления мутаций составляет 95 %, что значимо выше, чем у пациентов с прогрессирующими (73,1 %) и стационарными (20,3 %) невусами хориоидеи.

В 2014 г. нами опубликована пилотная работа о роли гена *ABCB1* в развитии УМ. На основании анализа результатов молекулярно-генетического исследования 30 пациентов с УМ и группы контроля мы заключили, что генотип СС полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* ассоциирован с неблагоприятными клинико-морфологическими признаками опухоли [33]. В дальнейшем в 2020 г. нами показана статистически значимая ассоциация генотипа СС с риском развития начальной меланомы хориоидеи у 26 пациентов и значимая связь генотипа ТТ гена *ABCB1* с низким риском развития опухоли. Выявлена достоверная ассоциация генотипа СТ полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* с наличием очагов оранжевого пигмента на поверхности опухоли и отягощенным онкологическим семейным анамнезом больных начальной меланомой хориоидеи [28]. В другой работе также показана значимая ассоциация генотипа СС с риском развития начальных меланом и прогрессирующих невусов хориоидеи [14]. В настоящем исследовании, с учетом данных молекулярно-генетического исследования 272 пациентов, роль генотипа СС не подтверждена, а в группе УМ показана более высокая частота выявления генотипа СТ полиморфного маркера *C3435T* гена *ABCB1* по сравнению с генотипом СС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе обобщен опыт молекулярно-генетических исследований 272 пациентов с ВМН. Показана прямая зависимость частоты выявления мутаций в генах *GNAQ/GNA11* от размеров и характера опухолевого очага. Гомозиготные мутации в генах *GNAQ/GNA11* определяли только у пациентов с УМ. Частота генотипа СТ гена *ABCB1* в группе УМ значимо выше, чем в группе прогрессирующих

невусов хориоидеи. Полученные результаты позволяют проводить как скрининг пациентов из групп риска, так и дифференцировать больных в зависимости от размеров и характера опухолевого очага.

Литература/References

- Kalirai H, Tsygankov AI, Thornton S, Saakyan SV, Coupland SE. Genetics of uveal melanoma. In: Khetan V, ed. *Intraocular Tumors*. Springer, Singapore; 2020. doi:10.1007/978-981-15-0395-5_7
- Smit KN, Jager MJ, de Klein A, Kili E. Uveal melanoma: towards a molecular understanding. *Prog Retin Eye Res*. 2020; 75: 100800. doi: 10.1016/j.preteyeres.2019.100800
- Bustamante P, Piquet L, Landreville S, Burnier JV. Uveal melanoma pathobiology: metastasis to the liver. *Semin Cancer Biol*. 2021; 71: 65–85. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.05.003
- Amaro A, Gangemi R, Piaggio F, et al. The biology of uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017; 36 (1): 109–140. doi: 10.1007/s10555-017-9663-3
- Hammer H, Oláh J, Tóth-Molnár E. Dysplastic nevi are a risk factor for uveal melanoma. *Eur J Ophthalmol*. 1996; 6 (4): 472–4. doi:10.1177/112067219600600423
- Shields CL, Kaliki S, Livesey M, et al. Association of ocular and oculodermal melanocytosis with the rate of uveal melanoma metastasis: analysis of 7872 consecutive eyes. *JAMA Ophthalmol*. 2013; 131 (8): 993–1003. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.129
- Abdel-Rahman MH, Pilarski R, Cebulla CM, et al. Germline BAP1 mutation predisposes to uveal melanoma, lung adenocarcinoma, meningioma, and other cancers. *J Med Genet*. 2011; 48 (12): 856–9. doi: 10.1136/jmedgenet-2011-100156
- Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю., Логинов В.И., Бурденный А.М. Мутации в онкогенах *GNAQ* и *GNA11* у больных увеальной меланомой. Молекулярная медицина. 2014; 2: 34–7. [Saakyan S.V., Amiryani A.G., Tsygankov A.Iu., Loginov V.I., Burdennyy A.M. Mutations in oncogenes *GNAQ* and *GNA11* in uveal melanoma patients. *Molecular medicine*. 2014; 2: 34–7 (in Russ.).]
- Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in *GNA11* in uveal melanoma. *N Engl J Med*. 2010; 363 (23): 2191–9. doi:10.1056/NEJMoa1000584
- Nayman T, Bostan C, Logan P, Burnier MN, Jr. Uveal melanoma risk factors: a systematic review of meta-analyses. *Curr Eye Res*. 2017; 42 (8): 1085–93. doi: 10.1080/02713683.2017.1297997
- Moore AR, Ceraudo E, Sher JJ, et al. Recurrent activating mutations of G-protein-coupled receptor *CYSLTR2* in uveal melanoma. *Nat Genet*. 2016; 48 (6): 675–80. doi:10.1038/ng.3549
- Johansson P, Aoude LG, Wadt K, et al. Deep sequencing of uveal melanoma identifies a recurrent mutation in *PLCB4*. *Oncotarget*. 2016; 7 (4): 4624–31. doi:10.18632/oncotarget.6614
- Vader MJC, Madigan MC, Versluis M, et al. *GNAQ* and *GNA11* mutations and downstream YAP activation in choroidal nevi. *Br J Cancer*. 2017; 117 (6): 884–7. doi:10.1038/bjc.2017.259
- Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Мякошина Е.Б. и др. Ассоциация клинико-инструментальных и молекулярно-генетических предикторов с риском развития и опухолевой прогрессии меланоцитарных внутриглазных новообразований. *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (4): 24–32. [Saakyan S.V., Tsygankov A.Yu., Myakoshina E.B., et al. Association of clinical, instrumental and molecular genetic predictors with the risk of development and tumor progression of melanocytic intraocular neoplasms. *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (4): 24–32 (In Russ.).] doi:10.21516/2072-0076-2020-13-4-24-32
- Marous CL, Shields CL, Yu MD, et al. Malignant transformation of choroidal nevi according to race in 3334 consecutive patients. *Indian J Ophthalmol*. 2019; 67 (12): 2035–42. doi: 10.4103/ijo.IJO_1217_19
- Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol*. 2009; 127 (8): 989–98. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.208
- Frizziero L, Midena E, Trainiti S, et al. Uveal melanoma biopsy: A review. *Cancers (Basel)*. 2019 Jul 30; 11 (8): 1075. doi: 10.3390/cancers11081075
- Mccannel T. Choroidal melanoma: updates for a challenging disease. *Retin Physician*. 2014; 12: 35–7. <https://www.retinalphysician.com/issues/2014/march-2014/choroidal-melanoma-updates-for-a-challenging-dise>
- Augsburger JJ, Correa ZM, Trichopoulos N, Shaikh A. Size overlap between benign melanocytic Choroidal nevi and Choroidal malignant melanomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49 (7): 2823–8. doi: 10.1167/iov.07-1603
- Shields CL, Say EAT, Hasanreisoglu M, et al. Personalized prognosis of Uveal melanoma based on cytogenetic profile in 1059 patients over an 8-year period: the 2017 Harry S. Gradle Lecture. *Ophthalmology*. 2017; 124 (10): 1523–31. doi:10.1016/j.ophtha.2017.04.003
- Pantel K., Alix-Panabieres C. Liquid biopsy and minimal residual disease — latest advances and implications for cure. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019; 16 (7): 409–24. doi: 10.1038/s41571-019-0187-3

22. Bande Rodriguez MF, Fernandez Marta B, Lago Baameiro N, et al. Blood biomarkers of uveal melanoma: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2020; 14: 157–69. doi:10.2147/OPTH.S199064
23. Yu H, Han L, Yuan J, Sun Y. Circulating tumor cell free DNA from plasma and urine in the clinical management of colorectal cancer. *Cancer Biomark*. 2020; 27 (1): 29–37. doi:10.3233/CBM-182344
24. Wang Y, Springer S, Mulvey CL, et al. Detection of somatic mutations and HPV in the saliva and plasma of patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Sci Transl Med*. 2015; 7 (293): 293ra104. doi:10.1126/scitranslmed.aaa8507
25. Zhang P, Wu X, Tang M, Nie X, Li L. Detection of EGFR gene mutation status from pleural effusions and other body fluid specimens in patients with lung adenocarcinoma. *Thorac Cancer*. 2019; 10 (12): 2218–24. doi: 10.1111/1759-7714.13201
26. Jin E, Burnier JV. Liquid biopsy in Uveal melanoma: are we there yet? *Ocular Oncol Pathol*. 2021; 7 (1): 1–16. doi: 10.1159/000508613
27. Саакян С.В., Хлгатын М.Р., Цыганков А.Ю. и др. Морфометрические и генетические предикторы опухолевой трансформации при меланоцитарных внутриглазных новообразованиях. *Голова и шея. Российский журнал*. 2020; 8 (4): 8–16. [Saakyan S.V., Khlgatyan M.R., Tsygankov A.Yu., et al. OCT-morphometric and genetic predictors of the malignant transformation in melanocytic intraocular tumor. *Head and neck. Russian journal*. 2020; 8 (4): 8–16 (In Russ.)]. doi: 10.25792/HN.2020.8.4.8–16
28. Саакян С.В., Хлгатын М.Р., Цыганков А.Ю., Бурденный А.М., Логинов В.И. Роль полиморфного маркера C3435T гена ABCB1 в развитии начальной меланомы хориоидеи. *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (1): 51–8. [Saakyan S.V., Khlgatyan M.R., Tsygankov A.Yu., Burdennyi A.M., Loginov V.I. The role of the C3435T polymorphic marker of the ABCB1 gene in the development of early choroidal melanoma. *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (1): 51–8 (In Russ.)]. doi:10.21516/2072-0076-2020-13-1-51-58
29. Heitzer E, Aunger L, Speicher MR. Cell-free DNA and apoptosis: how dead cells inform about the living. *Trends Mol Med*. 2020; 26 (5): 519–28. doi: 10.1016/j.molmed.2020.01.012
30. Siravegna G, Mussolin B, Venesio T, et al. How liquid biopsies can change clinical practice in oncology. *Ann Oncol*. 2019; 30 (10): 1580–90. doi: 10.1093/annonc/mdz227
31. Busser B, Lupo J, Sancey L, et al. Plasma circulating tumor DNA levels for the monitoring of melanoma patients: landscape of available technologies and clinical applications. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 5986129. doi:10.1155/2017/5986129
32. Bustamante P, Tsering T, Coblenz J, et al. Circulating tumor DNA tracking through driver mutations as a liquid biopsy-based biomarker for uveal melanoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021; 40 (1): 196. doi: 10.1186/s13046-021-01984-w.oa
33. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. и др. Ассоциация гена ABCB1 с риском развития увеальной меланомы. *Архив патологии*. 2014; 76 (2): 3–7. [Saakyan S.V., Amiryani A.G., Tsygankov A.Yu., et al. Association of the ABCB1 gene with risk for uveal melanoma. *Arkhiv patologii*. 2014; 76 (2): 3–7 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: А.Ю. Цыганков — сбор, статистическая обработка и анализ данных, написание статьи; С.В. Саакян — концепция исследования, набор материала, научное редактирование статьи; Е.Б. Мякошина — сбор и обработка данных, написание статьи; А.М. Бурденный, В.И. Логинов — проведение молекулярно-генетических исследований.

Authors' contribution: A.Yu. Tsygankov — data collection, processing and analysis, writing of the article; S.V. Saakyan — study concept, data collection, editing of the article; E.B. Myakoshina — data collection and analysis, writing of the article; A.M. Burdennyi, V.I. Loginov — molecular genetic studies.

Поступила: 12.04.2023. Переработана: 10.05.2023. Принята к печати: 11.05.2023

Originally received: 12.04.2023. Final revision: 10.05.2023. Accepted: 11.05.2023

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

Александр Юрьевич Цыганков — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, ассистент кафедры глазных болезней²

Светлана Владимировна Саакян — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, заведующая учебной частью кафедры глазных болезней²

Елена Борисовна Мякошина — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии¹, старший лаборант кафедры глазных болезней²

ФГБУН «НИИ общей патологии и патофизиологии», ул. Балтийская, д. 8, Москва, 125315, Россия

Алексей Михайлович Бурденный — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики

Виталий Игоревич Логинов — канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патогеномики и транскриптомики

Для контактов: Александр Юрьевич Цыганков, alextsygankov1986@yandex.ru

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

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

Alexander Yu. Tsygankov — Cand. of Med. Sci., researcher of ocular oncology and radiology department¹, assistant of chair of eye diseases²

Svetlana V. Saakyan — corresponding member of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, head of ocular oncology and radiology department¹, deputy head of chair of eye diseases²

Elena B. Myakoshina — Dr. of Med. Sci., senior researcher of ocular oncology and radiology department¹, senior research assistant of chair of eye diseases²

Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8, Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia

Alexey M. Burdennyi — Cand. of Biol. Sci., senior researcher, laboratory of pathogenomics and transcriptomics

Vitaliy I. Loginov — Cand. of Biol. Sci., leading researcher, laboratory of pathogenomics and transcriptomics

For contacts: Alexander Yu. Tsygankov, alextsygankov1986@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-113-121>



Регенераторные эффекты иммобилизованных ферментов гиалуронидазы и субтилизина на экспериментальных моделях химической и механической травмы роговицы

В.Е. Забанова^{1, 2, 3} ✉, К.И. Ершов^{1, 2}, Н.П. Леонов², А.Ж. Фурсова^{1, 3}, П.Г. Мадонов^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

² Институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Института цитологии и генетики СО РАН, ул. Тимакова, д. 2, Новосибирск, 630117, Россия

³ ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

Цель работы — в условиях эксперимента изучить регенераторный потенциал препаратов иммобилизованных ферментов гиалуронидазы и субтилизина на моделях химической и механической травмы роговицы. **Материал и методы.** Исследование выполнено на 28 беспородных кроликах массой 3,5–4,0 кг, разделенных на 4 группы для изучения моделей репарации при каждом виде травмы (химическая и механическая) в зависимости от препарата и метода его введения. Для исследований использованы пегелированные по технологии электронно-лучевого синтеза гиалуронидаза (ПЭГ-гиалуронидаза) и субтилизин (ПЭГ-субтилизин). Состояние роговицы оценивали через 24 ч после нанесения травмы, затем производилась энуклеация глаз с последующим гистологическим исследованием. **Результаты.** В группах химической травмы при аппликации ПЭГ-гиалуронидазы выявлено уменьшение площади раны в среднем на 36,6 мм², а при субконъюнктивальном введении — на 36,08 мм²; при аппликации ПЭГ-субтилизина зарегистрировано увеличение площади дефекта роговицы в среднем на 11,63 мм² (зарегистрирован один случай перфорации), а при субконъюнктивальном введении ПЭГ-субтилизина площадь уменьшилась на 27,42 мм². В группах механической травмы наблюдалась аналогичная картина: при инстиляции ПЭГ-субтилизина площадь раны составила в среднем 53,63 мм² и зарегистрирован один случай перфорации, а при субконъюнктивальном введении площадь раны сократилась до 28,76 мм²; при применении ПЭГ-гиалуронидазы в виде инстилляций зарегистрировано достоверное уменьшение площади раны на 36 мм², при субконъюнктивальном введении площадь раневой поверхности сократилась на 70,3%. Более высокие показатели прозрачности роговицы в оптической зоне и более слабая воспалительная реакция (по результатам гистологической оценки) наблюдались при применении ПЭГ-гиалуронидазы. **Заключение.** Показано благоприятное влияние ПЭГ-гиалуронидазы, а именно усиление регенеративных процессов в ране при химическом и механическом воздействии. ПЭГ-субтилизин не продемонстрировал положительных эффектов, что может быть связано с его высокой фибринолитической активностью.

Ключевые слова: травма роговицы; регенерация роговицы; пегелированные ферменты; пегелированная гиалуронидаза; пегелированный субтилизин

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Забанова В.Е., Ершов К.И., Леонов Н.П., Фурсова А.Ж., Мадонов П.Г. Регенераторные эффекты иммобилизованных ферментов гиалуронидазы и субтилизина на экспериментальных моделях химической и механической травмы роговицы. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4):113–21. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-113-121>

Regenerative effects of immobilized hyaluronidase and subtilisin enzymes in experimental models of chemical and mechanical corneal trauma

Victoria E. Zabanova^{1, 2, 3} ✉, Konstantin I. Ershov^{1, 2}, Nikolay P. Leonov², Anzhella Zh. Fursova^{1, 3}, Pavel G. Madonov^{1, 2}

¹ Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

² Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 2, Timakov St., Novosibirsk, 630117, Russia

³ Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia
vikazabanova@gmail.com

Purpose: to study the regenerative potential of immobilized hyaluronidase and subtilisin enzymes preparations in experimental models of chemical and mechanical corneal trauma. **Material and methods.** The study involved 28 mongrel rabbits weighing 3.5 to 4 kg, divided into 4 groups for separate studies of repair models according to different types of injury (chemical vs. mechanical), and different drugs and the methods of administration thereof. Hyaluronidase (PEG-hyaluronidase) and subtilisin (PEG-subtilisin) pegylated by electron beam synthesis technology were used. The condition of the cornea was assessed 24 hours after the injury had been inflicted, whereupon the eyes were enucleated and histologically examined. **Results.** The chemical trauma groups treated by PEG-hyaluronidase revealed a decrease in the wound area by an average of 36.6 mm², while those given a subconjunctival injection showed a 36.08 mm² decrease. If PEG-subtilisin was applied, the area of the corneal defect revealed an average increase of 11.63 mm² (with a case of perforation registered). In subconjunctival injection of PEG-subtilisin, the wound area decreased by 27.42 mm². In the mechanical trauma groups, a similar pattern was observed: with the instillation of PEG-subtilisin, the wound area averaged 53.63 mm² and 1 case of perforation was registered, whilst with subconjunctival administration, the wound area decreased to 28.76 mm². With PEG-hyaluronidase instillations, a significant wound area decrease of 36 mm² was noted, and with subconjunctival administration, the wound area decreased by 70.3%. A higher corneal transparency in the optical zone and a weaker inflammatory reaction with the use of PEG hyaluronidase were revealed by histological testing. **Conclusion.** A positive effect of PEG-hyaluronidase, specifically concerning the enhancement of regenerative processes in the wound in chemical and mechanical wounds could be seen. PEG-subtilisin showed no positive effects, which may be associated with high fibrinolytic activity.

Keywords: corneal injury; corneal regeneration; pegylated enzymes; pegylated hyaluronidase; pegylated subtilisin

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Zabanova V.E., Ershov K.I., Leonov N.P., Fursova A.Zh., Madonov P.G. Regenerative effects of immobilized hyaluronidase and subtilisin enzymes on experimental models of chemical and mechanical corneal trauma. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 113-21 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-113-121>

Заболелания роговицы являются одной из наиболее распространенных, четвертой по значимости, причин слепоты в мире, на их долю приходится примерно 5% случаев. В мире около 2,2 млрд человек живут с той или иной формой нарушения зрения, из них 6,17 млн человек — с помутнением роговицы [1]. Спектр причин поражения роговицы достаточно широк и многообразен и включает инфекционные, воспалительные и дегенеративные состояния, часто приводящие к помутнению роговицы и тем самым к потере трудоспособности и инвалидности, что является тяжелым социально-экономическим бременем как для пациентов, так и для общества в целом.

Повреждения роговицы в основном лечат консервативно, а при неэффективности такого лечения или угрозе перфорации используют хирургические методы. В настоящее время в РФ наиболее широко используются препараты на основе декспантенола 5% и депротеинизированного диализата (ДД) крови здоровых молочных телят. Декспантенол 5% содержит пантотеновую кислоту, которая является компонентом коэнзима А, стимулирует митоз путем усиления пролиферативной активности эпителиальных клеток, ускоряет их миграцию, способствуя более быстрой эпителизации раневого дефекта [2]. Гель на основе ДД содержит

широкий спектр естественных низкомолекулярных веществ: нуклеозиды, нуклеотиды, гликолипиды, аминокислоты, олигопептиды, незаменимые микроэлементы, электролиты и промежуточные продукты углеводного и жирового обмена, за счет чего участвует в активизации аэробных метаболических процессов и окислительного фосфорилирования, активизирует транспорт глюкозы в клетки, находящиеся в условиях гипоксии, стимулирует пролиферацию и миграцию клеток, повышает синтез коллагена [3]. Перспективным направлением в изучении воздействия на регенерацию роговицы является использование обогащенной тромбоцитами плазмы с общепринятым в клинической практике названием PRP (Platelet-Rich Plasma). Показано, что PRP содержит цитокины (PF4 и CD40L), многочисленные факторы роста: PDGF (тромбоцитарный фактор роста), TGF (трансформирующий фактор роста) β 1 и β 2, IGF (инсулиноподобный фактор роста) 1, VEGF, EGF, FGF-2 и IGF [4]. Факторы роста стимулируют синтез коллагена и регенерацию, ускоряют пролиферацию эпителия роговицы и снижают активность апоптоза, в совокупности обеспечивая репарацию роговицы в случаях тяжелого ее повреждения. Одной из широко применяемых хирургических методик является трансплантация амниотической мембраны (AM), обладающей антифибротическими

свойствами за счет содержания ингибиторов протеаз тяжелой цепи 1 интер- α -трипсина и гиалуронан/пентраксин-3 (НС-НА/ПТХ3), способствующих противовоспалительному, противорубцовому и антиангиогенному эффекту. Структура и коллагеновый состав базальной мембраны АМ очень схожи по структуре с базальной мембраной конъюнктивы и роговицы, что позволяет ей служить субстратом для деления эпителиальных клеток [5]. В последнее время показана эффективность лиофилизированного амниона, насыщенного обогащенной тромбоцитами плазмой, стимулирующими рост клеток без нарушения их структурной целостности. Для стабильной регенерации роговичного эпителия разработан ряд хирургических методов, основанных на пересадке ауто- и аллотрансплантатов из зоны лимба. Представляет интерес изучение влияния культивированных и некультивированных (минимально манипулированных) аутологических клеток буккального эпителия в составе комбинированной биоконструкции на процессы регенерации и репарации роговицы при лимбально-клеточной недостаточности [6].

Несмотря на приоритетность и эффективность хирургических методов, их проведение требует достаточной специализации хирурга и оснащенности медицинского учреждения. Консервативное лечение остается наиболее доступным и востребованным, что определяет актуальность поиска и разработки новых препаратов и лекарственных форм для эффективного лечения повреждений роговицы. Одним из важных и приоритетных направлений лечения является не только ускорение эпителизации дефектов роговицы, но и возможность сохранения ее прозрачности, в связи с чем изучение препаратов на основе ферментов представляет клинический интерес. В офтальмологической практике применение ферментных препаратов достаточно ограничено. Имея белковую структуру, ферменты несут потенциальную опасность в виде высокой иммуногенности и риска развития аллергических реакций. Для повышения эффективности, снижения иммуногенности и токсичности лекарственных препаратов белковой природы предложена их модификация на основе физико-химической трансформации за счет соединения белковой молекулы с полимерным носителем. Процесс присоединения молекулы полиэтиленгликоля к другой молекуле носит название «пегилирование» [7]. Преимуществами пегилированных препаратов являются повышенная водорастворимость, устойчивость к действию разрушающих агентов, возможность адресной доставки [8], увеличение длительности периода полувыведения. Интерес для изучения представляют два пегилированных препарата: гиалуронидаза и субтилизин. Гиалуронидаза — фермент, расщепляющий гиалуроновую кислоту путем ее распада до глюкозамина и глюкуроновой кислоты за счет разрушения гликозидной связи β 1,4 [9]. При этом эффект определяется молекулярной массой фрагментов гиалуроновой кислоты: высокомолекулярные полимеры обладают антиангиогенными свойствами, повышенной способностью связывать фибриноген, противовоспалительным и иммуносупрессивным действием, а низкомолекулярные фрагменты — провоспалительной активностью и способствуют ангиогенезу. Барьерная функция роговицы обеспечивается особенностями анатомического строения, а ее регенерация с формированием помутнения сопровождается избыточной экспрессией и миграцией в строму TGF- β и PDGF, активацией миофибробластов и формированием фибропролиферативного ответа.

В офтальмологии описано применение гиалуронидазы в сочетании с местными анестетиками с целью их лучшего проникновения в ткани и пролонгирования действия мест-

ной анестезии [10] в виде субконъюнктивальных инъекций с целью профилактики избыточного рубцевания, снижения воспаления и пролиферативной активности в зоне фильтрации после антиглаукомных операций [11]. В экспериментальном исследовании W. Zhi-Liang и соавт. изучались эффекты фармакологического витреолиза с использованием плазмина и гиалуронидазы у мышей с диабетом [12]. Субтилизин — фермент, производимый *Bacillus subtilis*, обладает протеолитической активностью. В настоящее время в РФ зарегистрирован лекарственный препарат Тромбовазим, содержащий пегилированный субтилизин, обладающий большой степенью тромболитической активности с высоким уровнем безопасности. Опубликованы данные о применении тромбовазима для лечения послеоперационного гемофтальма, как в виде монотерапии, так и в сочетании с лазерными методами [13], и фибриноидного синдрома после хирургии катаракты [14].

Высокая противовоспалительная, иммуномодулирующая, регенеративная и антифибротическая активность гиалуронидазы, возможность ее воздействия на сложный патофизиологический каскад деструктивных процессов и минимизация процесса рубцевания, протеолитическая и противовоспалительная активность субтилизина служат стимулом для более масштабных экспериментальных и клинических исследований по разработке новых методов лечения офтальмологических заболеваний с применением ферментных препаратов.

ЦЕЛЬ работы — в условиях эксперимента изучить регенераторный потенциал препаратов иммобилизованных ферментов гиалуронидазы и субтилизина на моделях химической и механической травмы роговицы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для исследований использованы пегилированные по технологии электронно-лучевого синтеза гиалуронидаза (ПЭГ-гиалуронидаза) и фибринолитический фермент субтилизин (ПЭГ-субтилизин) производства АО «СЦФБ» (Новосибирск, Россия). Электронно-лучевое пегилирование происходило на полиэтиленоксиде («Макрогол 1500») под пучком ускоренных электронов в дозе 1,5 МРад, создаваемым импульсным линейным ускорителем ИЛУ-10 (Институт ядерной физики им. Г.И. Будкера СО РАН, Новосибирск). ПЭГ-субтилизин представляет собой лиофилизированный порошок светло-желтого цвета с ферментативной активностью 5400 ЕД в грамме сухого вещества, легкорастворимый в кристаллоидных и коллоидных растворах, экспериментальная доза — 300 ЕД/мл. ПЭГ-гиалуронидаза представляет собой лиофилизированный порошок светло-серого цвета с ферментативной активностью 2800 ЕД в грамме сухого вещества, легкорастворимый в кристаллоидных и коллоидных растворах, экспериментальная доза — 150 ЕД/мл.

Исследование выполнено на 28 беспородных кроликах массой 3,5–4,0 кг. Содержание животных осуществлялось в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986) и ГОСТ 33216-2014 Межгосударственный стандарт, а также Руководства по содержанию и уходу за лабораторными животными, Правилами содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами от 2016-07-01; ГОСТ 33215-2014 Межгосударственный стандарт, Правилами оборудования помещений и организации процедур от 2016-07-01. Выведение животных из эксперимента осуществлялось через 24 ч в соответствии с современными методами эвтаназии лабораторных животных (согласно Директиве 2010/63/EU по охране животных, используемых в научных

целях, Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г.) с последующей энуклеацией обоих глаз.

Методология экспериментов. Выделено 4 группы животных для изучения моделей репарации при каждом виде травмы (химическая и механическая) в зависимости от метода введения и препарата. Первая группа (7 глаз, 12,5%) — инстилляций ПЭГ-субтилизины, 2-я группа (7 глаз, 12,5%) — инстилляций ПЭГ-гиалуронидазы, 3-я группа (7 глаз, 12,5%) — субконъюнктивальное введение (0,1 мл) ПЭГ-субтилизины, 4-я группа (7 глаз, 12,5%) — субконъюнктивальное введение (0,1 мл) ПЭГ-гиалуронидазы. В каждой группе правый глаз животного был исследуемым, а левый глаз использовался как контроль, где применялся 0,9% раствор NaCl в виде инстилляций или в виде субконъюнктивальных инъекций.

Химическую травму роговицы моделировали по методу J. Obenberger [15]. В экспериментах использовали диск фильтровальной бумаги диаметром 8 мм, пропитанный 2,5% раствором гидроксида натрия (NaOH), который посредством аппликации наносился на роговицу кролика. Время экспозиции составляло 5 с, после чего конъюнктивальная полость промывалась физиологическим раствором (0,9% NaCl). Все эксперименты проводили в условиях комбинированной анестезии телазолом 0,5 мг/кг, ксилазином 2 мг/кг внутримышечно и местной анестезии 0,4% раствором оксибупрокаина гидрохлорида. Изучение действия препаратов проводилось через 4 ч после травмы. Инстилляций на поверхность роговицы по 0,1 мл выполнялись 8-кратно с интервалом 2 ч, субконъюнктивальная инъекция 0,1 мл препарата выполнялась однократно. Механическую травму производили по методу C. Nappa и соавт. [16]. При помощи вакуумного регулируемого трепана One Morgia (Франция) (диаметр поршня — 8 мм) посредством его легкого прижатия к роговице наносили метку, окрашенную 0,1% раствором флюоресцеина натрия. В пределах метки лезвием проводили деэпителизацию роговицы до боуеновой мембраны. Дефект эпителия повторно окрашивали раствором флюоресцеина для четкой визуализации формы и размера эрозии роговицы. Манипуляции выполнялись под контролем непрямого бинокулярного налбного офтальмоскопа Heine Omega 100 (Германия). Дизайном эксперимента предусматривалось фиксирование летальных исходов и случаев полного повреждения глаза. При перфорации глазного яблока площадь раны роговицы не измеряли. Через 24 ч после нанесения травмы оценивали состояние роговицы: 1) площадь деэпителизированной поверхности роговицы (после инстилляций 1% раствора флюоресцеина натрия); 2) прозрачность роговицы в оптической зоне согласно 10-балльной шкале Войно-Ясенецкого: 1–2 балла — прозрачная, 3 балла — почти прозрачная, 4–5 балла — полупрозрачная, 6–10 баллов — мутная [17].

После энуклеации глаза выполнялось гистологическое исследование. Полученный биоматериал фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина, на ротационном микроскопе изготавливали срезы толщиной до 5 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином по стандартной методике. При гистологическом исследовании оценивали состояние эпителиального слоя роговицы, структуру коллагеновых волокон, наличие инфильтрации роговицы воспалительными клетками.

Для оценки изменения площади раны применен метод подсчета в программе Adobe Photoshop CC 2019 с помощью функций Histogram и Lasso Tool с использованием фотокамеры Sony α65 с объективом 18-55 SAM (Sony,

Япония). Диафрагма F5,0 была неподвижно закреплена штативом на дистанции 10 см до роговицы, постоянное фокусное расстояние — 18 см. Для отчетливой визуализации роговицы, определения формы и размера эрозии использовали направленный свет лампы с кобальтовым синим фильтром.

Статистический анализ данных проведен с использованием программ MedCalc v. 11.3.3 (MedCalc Software), STATISTICA версии 8 (StatSoft, Inc.) и Microsoft Office Excel 2007. Количественные данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение и как медиана (межквартильный диапазон). Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критерия Шапиро — Уилка (для $p < 60$). Для данных, имеющих нормальное распределение, использовался F-тест для проверки предположения об однородности дисперсий. Для межгруппового сравнения повторных измерений использован дисперсионный анализ RM-ANOVA. Перед проведением дисперсионного анализа повторных измерений выполнена оценка коэффициента сферичности Гринхауса — Гейссера. Учитывая однородность дисперсий парных разностей сравниваемых подгрупп (коэффициент сферичности Гринхауса — Гейссера — более 0,75), применили поправочный коэффициент Хюина — Фельдта к степеням свободы для расчета р-значения для наблюдаемого значения F. Результаты RM-ANOVA представлены как межгрупповой эффект — BSE (разница между группами) и внутригрупповые эффекты — WSE (F — разница между измерениями и GF — разница между измерениями в зависимости от принадлежности к группе). После проведения RM-ANOVA при наличии значимых ($p < 0,05$) межгрупповых и внутригрупповых эффектов выполнен post-hoc-анализ с использованием поправки Бонферрони (р-значение). Т-тест (для парных выборок) применен для внутригруппового анализа повторных измерений. Для межгруппового анализа количественных показателей при нормальном распределении данных в подгруппах и гомогенности их дисперсий использован однофакторный дисперсионный анализ, при невыполнении данных условий — тест Крускала — Уоллиса. Post-hoc-анализ для теста Крускала — Уоллиса выполнен с помощью теста Коновера — Имана, для которого р-значения скорректированы с помощью процедуры коэффициента ложных открытий (FDR) Бенджамини — Хохберга.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе эксперимента летальных исходов у лабораторных животных не было. Зарегистрировано 2 случая перфорации роговицы после местного применения ПЭГ-субтилизины (по одному при каждом механизме травмы). Полученное осложнение может быть связано с высокой фибринолитической активностью субтилизины, воздействие которого на фибриновый сгусток, формирующийся в первые часы в зоне повреждения роговицы, блокирует репаративные процессы. При этом модификация формы фермента путем его пегилирования усиливает фибринолитический и противовоспалительный эффекты, реализация которых происходит активнее и быстрее за счет активного проникновения в ткани из-за высокой биодоступности.

Показатели площади раны роговицы в группах как при химической, так и механической травмах на этапах исследования имели нормальное распределение, различий показателей на первом этапе исследования по результатам однофакторного дисперсионного анализа подгруппы не выявлено ($F = 0,51$, $p < 0,001$), что является доказательством сравнимости групп и подгрупп исследования.

Химическая травма роговицы. Динамика площади химической раны роговицы представлена в таблице 1. По результатам дисперсионного анализа повторных измерений выявлены различия площади роговицы между группами исследования (BSE-G: $F = 126,04$, $p < 0,001$), внутри групп (WSE-F: $F = 3544,74$, $p < 0,001$), а также в зависимости от принадлежности к подгруппе (WSE-FG: $F = 148,84$, $p < 0,001$). На этапе анализа результатов экспериментального исследования выявлены различия площади раны роговицы между подгруппами ($df = 7$ $N = 37,61$ $p < 0,0001$).

Анализ результатов исследования не выявил положительного репаративного действия инстилляций ПЭГ-субтилизина, зарегистрировано увеличение площади дефекта роговицы в среднем на $11,63 \text{ мм}^2$ от исходной площади повреждения (наибольший размер составил $63,63 \text{ мм}^2$) ($p = 0,0006$). Применение ПЭГ-гиалуронидазы в виде инстилляций сопровождалось уменьшением площади раневой поверхности в среднем на $36,6 \text{ мм}^2$ ($72,85\%$), что статистически значимо отличалось от показателей контрольной группы (уменьшение на 29 мм^2 ($57,8\%$)). Средняя площадь повреждения была достоверно меньше и составила $13,65 \text{ мм}^2$ ($p < 0,0001$). При субконъюнктивальном введении ПЭГ-субтилизина площадь дефекта уменьшилась на $27,42 \text{ мм}^2$ ($54,55\%$), что было сопоставимо с контрольной группой ($55,4\%$). Субконъюнктивальное введение ПЭГ-гиалуронидазы сопровождалось результатом, аналогичным инстилляционному применению препарата: сокращением дефекта раневой поверхности на $36,08 \text{ мм}^2$ ($71,8\%$, $54,5\%$ в контрольной группе $p < 0,0001$). Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии преимуществ субконъюнктивального введения и биодоступности препарата при инстилляционном воздействии. Наименьшая площадь

раны роговицы на этапе 2 была в группах с введением ПЭГ-гиалуронидазы (рис. 1, табл. 1).

Более высокие показатели прозрачности роговицы в оптической зоне отмечены при применении ПЭГ-гиалуронидазы во 2-й и 4-й группах — 4 балла [3; 5], при использовании ПЭГ-субтилизина — в 1-й и 3-й группах — 6 баллов [5; 7].

При гистологическом исследовании как при применении ПЭГ-гиалуронидазы, так и ПЭГ-субтилизина выявлена воспалительная реакция различной степени выраженности. При аппликации ПЭГ-субтилизина наблюдался выраженный отек, диффузная клеточная инфильтрация, а также дезорганизация коллагеновых волокон в строме роговицы (рис. 2, А). При форсированных инстилляциях ПЭГ-гиалуронидазы признаки воспалительной реакции были значительно менее выражены: клеточная инфильтрация представлена единичными воспалительными клетками, архитектура коллагеновых волокон практически не нарушена.

При субконъюнктивальном введении исследуемых препаратов у всех животных выявлены сходные признаки экссудативного воспаления в виде отека, диффузно-очаговой воспалительной инфильтрации клеточных структур. В препаратах роговиц при субконъюнктивальном введении ПЭГ-субтилизина наблюдалась избыточная инфильтрация и отек всех слоев, преимущественно стромы, в одном из препаратов выявлен участок изъязвления роговицы с диффузной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией с массивной имбицией эозинофилами (рис. 2, Б). При субконъюнктивальном применении ПЭГ-гиалуронидазы выявлены аналогичные изменения меньшей степени выраженности.

Механическая травма роговицы. По результатам дисперсионного анализа повторных измерений выявлены

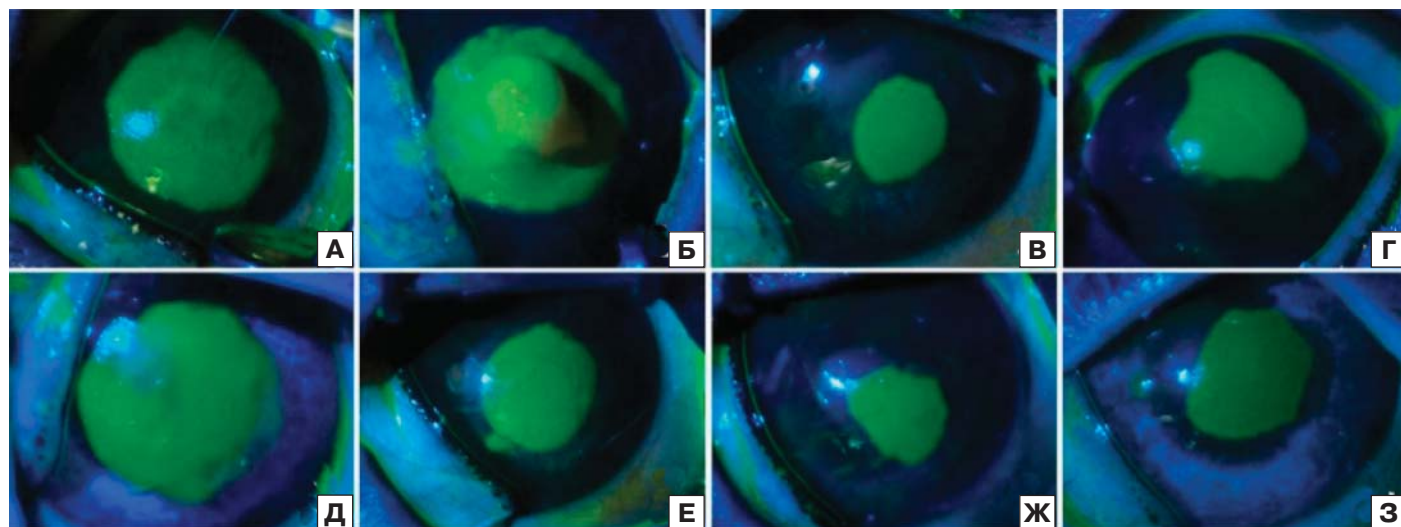


Рис. 1. А — окраска дефекта роговицы 1% раствором флюоресцеина сразу после нанесения химической травмы. Б — перфорация роговицы через сутки после травмы при инстилляциях ПЭГ-субтилизина. В — дефект роговицы через сутки после травмы при инстилляциях ПЭГ-гиалуронидазы. Г — дефект роговицы через сутки после травмы при инстилляциях 0,9% раствора NaCl. Д — окраска дефекта роговицы 1% раствором флюоресцеина сразу после нанесения химической травмы. Е — дефект роговицы через сутки после травмы при субконъюнктивальной инъекции ПЭГ-субтилизина. Ж — дефект роговицы через сутки после травмы при субконъюнктивальной инъекции ПЭГ-гиалуронидазы. З — дефект роговицы через сутки после травмы при субконъюнктивальной инъекции 0,9% раствора NaCl

Fig. 1. А — staining of a corneal defect with 1% fluorescein solution immediately after chemical trauma. Б — perforation of the cornea 1 day after injury in the case of instillation of PEG-subtilisin. В — corneal defect 1 day after injury in the case of instillation of PEG-hyaluronidase. Г — corneal defect 1 day after injury in the case of instillation of a 0.9% NaCl solution. Д — staining of the corneal defect with 1% fluorescein solution immediately after chemical trauma. Е — corneal defect 1 day after injury in the case of subconjunctival injection of PEG-subtilisin. Ж — corneal defect 1 day after injury in the case of subconjunctival injection of PEG-hyaluronidase. З — corneal defect 1 day after injury in the case of subconjunctival injection of 0.9% NaCl solution

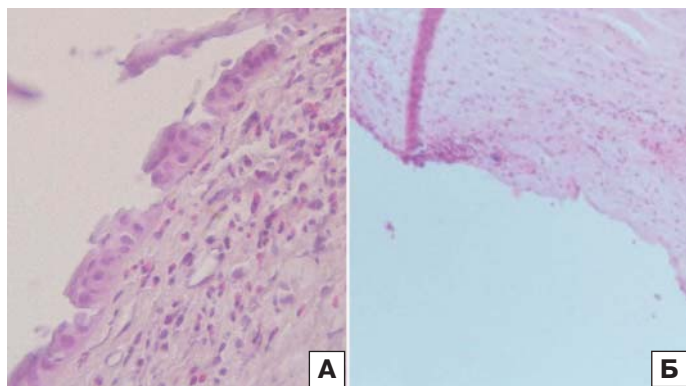


Рис. 2. А — аппликации ПЭГ-субтилизина (выраженный отек, диффузная клеточная инфильтрация, а также дезорганизация коллагеновых волокон в строме). Б — субконъюнктивальное при-
менение ПЭГ-субтилизина (изъязвление роговицы, диффузная воспалительная инфильтрация)

Fig. 2. A — applications of PEG-subtilisin (severe edema, diffuse cellular infiltration, as well as disorganization of collagen fibers in the stroma). Б — subconjunctival application of PEG-subtilisin (corneal ulceration, diffuse inflammatory infiltration)

Таблица 1. Площадь зоны химического повреждения роговицы на этапах исследования
Table 1. Area of cornea chemical injury at the stages of the study

Группа Group		Площадь раны роговицы, мм ² Corneal wound area, mm ²	
		этап 1 stage 1	этап 2 stage 2
1	Правый глаз — инстилляцией ПЭГ-субтилизина; этап 1: n = 7, этап 2: n = 6 Right eye — PEG-subtilisin instillation; stage 1: n = 7, stage 2: n = 6	50,264 мм ²	~ 61,9 мм ² (min 59,69, max 63,63)
2	Левый глаз — инстилляцией 0,9% NaCl; этап 1: n = 7, этап 2: n = 7 Left eye — instillation 0.9% NaCl; stage 1: n = 7, stage 2: n = 7	50,264 мм ²	~ 22,7 мм ² (min 21,03, max 24,04)
3	Правый глаз — инстилляцией ПЭГ-гиалуронидазы; этап 1: n = 7, этап 2: n = 7 Right Eye — PEG hyaluronidase instillation; stage 1: n = 7, stage 2: n = 7	50,264 мм ²	~ 13,65 мм ² (min 11,9, max 15,89)
4	Левый глаз — инстилляцией 0,9% NaCl; этап 1: n = 7, этап 2: n = 7 Left eye — 0.9% NaCl instillation; stage 1: n = 7, stage 2: n = 7	50,264 мм ²	~ 21,21 мм ² (min 18,76, max 24,04)
5	Правый глаз — субконъюнктивальное введение ПЭГ-субтилизина; этап 1: n = 7, этап 2: n = 7 Right eye — subconjunctival PEG-subtilisin injection; stage 1: n = 7, stage 2: n = 7	50,264 мм ²	~ 22,84 мм ² (min 19,46, max 25,6)
6	Левый глаз — субконъюнктивальное введение 0,9% NaCl; этап 1: n = 7, этап 2: n = 7 Left eye — 0.9% NaCl subconjunctival injection; stage 1: n = 7, stage 2: n = 7	50,264 мм ²	~ 22,38 мм ² (min 20,8, max 24,07)
7	Правый глаз — субконъюнктивальное введение ПЭГ-гиалуронидазы; этап 1: n = 7, этап 2: n = 7 Right eye — PEG-hyaluronidase subconjunctival injection; stage 1: n = 7, stage 2: n = 7	50,264 мм ²	~ 14,18 мм ² (min 12,72, max 14,93)
8	Левый глаз — субконъюнктивальное введение 0,9% NaCl; этап 1: n = 7, этап 2: n = 7 Left eye — 0.9% NaCl subconjunctival injection; stage 1: n = 7, stage 2: n = 7	50,264 мм ²	~ 22,85 мм ² (min 19,06, max 24,08)

Примечание. Здесь и в таблице 2: n — количество животных.

Note. Here and in the table 2: n — number of animals.

Таблица 2. Площадь зоны механического повреждения роговицы на этапах исследования
Table 2. Area of corneal mechanical injury zone at the stages of the study

Группа Group		Площадь раны роговицы, мм ² Corneal wound area, mm ²	
		этап 1 stage 1	этап 2 stage 2
1	Правый глаз — инстилляцией ПЭГ-субтилизина; этап 1: n = 7, этап 2: n = 6 Right eye — instillations of PEG-subtilisin; stage 1: n = 7, stage 2: n = 6	50,264 мм ²	~ 53,63 мм ² (min 52,42, max 55,03)
2	Левый глаз — инстилляцией 0,9% NaCl; этап 1: n = 7, этап 2: n = 7 Left eye — 0.9% NaCl instillation; stage 1: n = 7, stage 2: n = 7	50,264 мм ²	~ 23,02 мм ² (min 20,38, max 25,51)
3	Правый глаз — инстилляцией ПЭГ-гиалуронидазы; этап 1: n = 7, этап 2: n = 7 Right eye — PEG hyaluronidase instillation; stage 1: n = 7, stage 2: n = 7	50,264 мм ²	~ 14,23 мм ² (min 12,01, max 16,89)
4	Левый глаз — инстилляцией 0,9% NaCl; этап 1: n = 7, этап 2: n = 7 Left eye — 0.9% NaCl instillation; stage 1: n = 7, stage 2: n = 7	50,264 мм ²	~ 23,61 мм ² (min 20,38, max 25,52)
5	Правый глаз — субконъюнктивальное введение ПЭГ-субтилизина; этап 1: n = 7, этап 2: n = 7 Right eye — PEG-subtilisin subconjunctival injection; stage 1: n = 7, stage 2: n = 7	50,264 мм ²	~ 28,76 мм ² (min 24,12, max 31,93)
6	Левый глаз — субконъюнктивальное введение 0,9% NaCl; этап 1: n = 7, этап 2: n = 7 Left eye — 0.9% NaCl subconjunctival injection; stage 1: n = 7, stage 2: n = 7	50,264 мм ²	~ 21,22 мм ² (min 19,5, max 22,3)
7	Правый глаз — субконъюнктивальное введение ПЭГ-гиалуронидазы; этап 1: n = 7, этап 2: n = 7 Right eye — PEG-hyaluronidase subconjunctival injection; stage 1: n = 7, stage 2: n = 7	50,264 мм ²	~ 14,71 мм ² (min 13,67, max 16,63)
8	Левый глаз — субконъюнктивальное введение 0,9% NaCl; этап 1: n = 7, этап 2: n = 7 Left eye — 0.9% NaCl subconjunctival injection; stage 1: n = 7, stage 2: n = 7	50,264 мм ²	~ 21,33 мм ² (min 19,5, max 22,31)

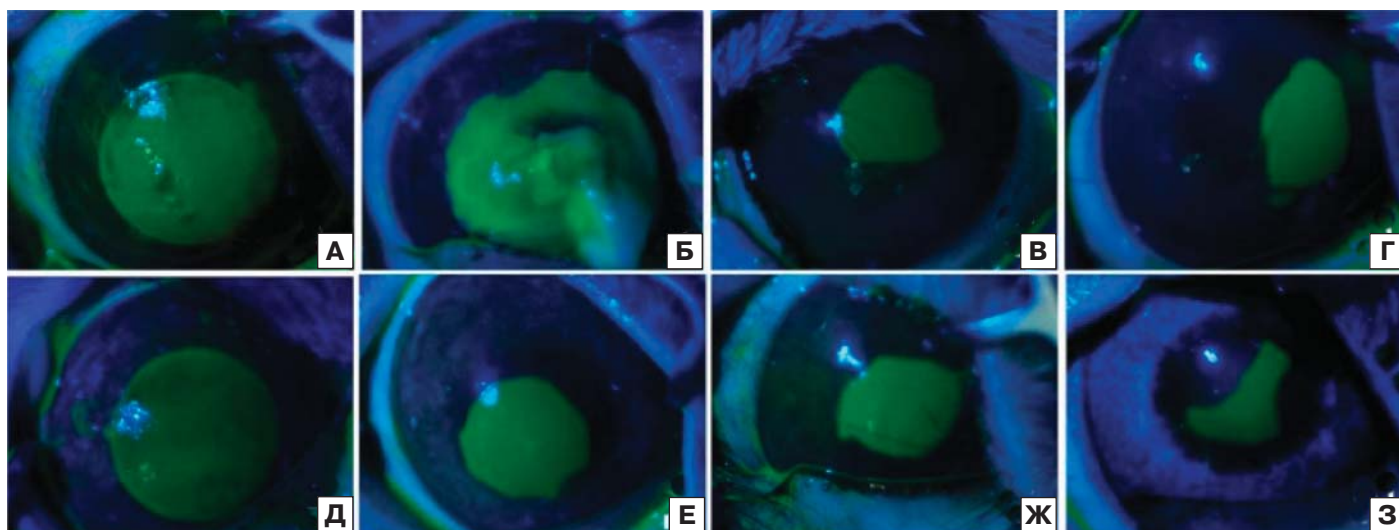


Рис. 3. А — окраска дефекта роговицы 1% раствором флюоресцеина сразу после нанесения механической травмы. Б — перфорация роговицы через сутки после травмы при инстилляцией ПЭ-субтилизина. В — дефект роговицы через сутки после травмы при инстилляцией ПЭГ-гиалуронидазы. Г — дефект роговицы через сутки после травмы при инстилляцией 0,9% раствора NaCl. Д — окраска дефекта роговицы 1% раствором флюоресцеина сразу после нанесения механической травмы. Е — дефект роговицы через сутки после травмы при субконъюнктивальной инъекции ПЭГ-субтилизина. Ж — дефект роговицы через сутки после травмы при субконъюнктивальной инъекции ПЭГ-гиалуронидазы. З — дефект роговицы через сутки после травмы при субконъюнктивальной инъекции 0,9% раствора NaCl

Fig. 3. А — staining of the corneal defect with a 1 % fluorescein solution immediately after mechanical trauma. Б — perforation of the cornea 1 day after injury in the case of instillation of PEG-subtilisin. В — corneal defect 1 day after injury in the case of instillation of PEG-hyaluronidase. Г — corneal defect 1 day after injury in the case of instillation of a 0.9 % NaCl solution. Д — staining of the corneal defect with a 1 % fluorescein solution immediately after mechanical trauma. Е — corneal defect 1 day post-injury in the case of subconjunctival injection of PEG-subtilisin. Ж — corneal defect 1 day post-injury in the case of subconjunctival injection of PEG-hyaluronidase. З — corneal defect 1 day post-injury in the case of subconjunctival injection of 0.9 % NaCl solution

различия в площади раны роговицы между группами исследования (BSE-G: $F = 126,04$, $p < 0,001$), внутри групп (WSE-F: $F = 3544,74$, $p < 0,001$), а также в зависимости от принадлежности к подгруппе (WSE-FG: $F = 148,84$, $p < 0,001$). На этапе анализа результатов экспериментального исследования выявлены различия в площади раны роговицы между подгруппами ($df = 7$, $N = 37,61$, $p < 0,0001$).

Динамика площади механической раны роговицы представлена в таблице 2. Результаты проведенного эксперимента подтвердили негативное влияние на регенераторный потенциал как инстилляций ПЭГ-субтилизина — площадь раны увеличилась и составила в среднем $53,63 \text{ mm}^2$ ($p = 0,014$), был зарегистрирован один случай перфорации роговицы, так и при субконъюнктивальном введении — несмотря на сокращение площади до $28,76 \text{ mm}^2$, ее значение статистически достоверно превышало значение контрольной группы $21,22 \text{ mm}^2$ ($p < 0,0001$). При аппликации ПЭГ-гиалуронидазы аналогично химической травме зарегистрировано достоверное уменьшение площади раны на 36 mm^2 (71,56%, 53,02% в контрольной группе), и в среднем она составила $14,23 \text{ mm}^2$ (в группе контроля — $23,61 \text{ mm}^2$), $p < 0,0001$). Субконъюнктивальное применение характеризовалось значимой положительной динамикой (уменьшением площади на 70,3% — до $14,71 \text{ mm}^2$ ($p < 0,0001$)). Динамика площади раны роговицы после химической травмы представлена на рисунке 3.

Изучение прозрачности роговицы показало сходную с химической травмой динамику: при использовании ПЭГ-субтилизина прозрачность соответствовала в 1-й и 3-й группах 5 баллам [4; 6], а при применении ПЭГ-гиалуронидазы во 2-й и 4-й группах — 4 баллам [3; 5].

При гистологическом исследовании роговицы как при инстилляцией ПЭГ-субтилизина, так и при его субконъюнктивальном введении обнаружена выраженная воспалитель-

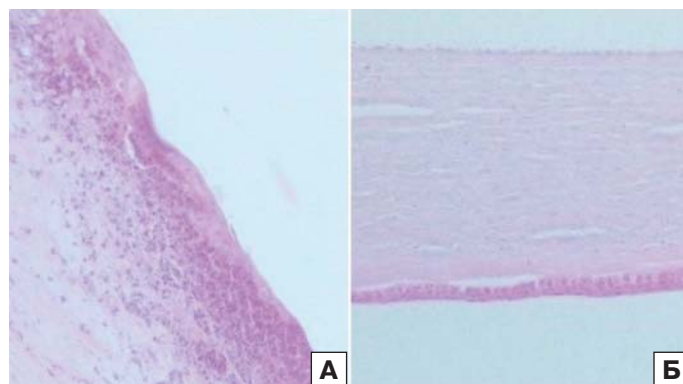


Рис. 4. А — препарат роговицы при аппликации ПЭГ-субтилизина (изъязвление эпителия, диффузная воспалительная инфильтрация). Б — препарат роговицы при аппликации ПЭГ-гиалуронидазы (отек и инфильтрация стромы роговицы)

Fig. 4. А — corneal preparation in the case of application of PEG-subtilisin (epithelial ulceration, diffuse inflammatory infiltration). Б — corneal preparation in the case of application of PEG-hyaluronidase (swelling and infiltration of the corneal stroma)

ная клеточная инфильтрация в поврежденной части роговицы. В области инфильтрата определялось значительное количество лимфоцитов, плазмочитов, небольшое количество эозинофилов и нейтрофилов (рис. 4, А). При применении ПЭГ-гиалуронидазы независимо от способа применения локальная воспалительная реакция была менее выражена, характеризовалась отеком и инфильтрацией стромы и эпителия, наличием единичных лимфоцитов, плазмочитов и эозинофилов, без изменения структуры коллагеновых волокон. Десцеметова мембрана и эндотелиальный слой

оставались интактными и прослеживались неизменными на всем протяжении роговицы (рис. 4, Б).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальное изучение фармакологического воздействия ПЭГ-гиалуронидазы показало ее положительное влияние на активность регенеративных процессов в области раневого повреждения при химическом и механическом воздействии. Применение в виде инстилляций характеризовалось сходным с субконъюнктивальным введением положительным эффектом — уменьшением площади раневого дефекта и минимальной выраженностью воспалительной реакции, что может свидетельствовать о биодоступности данной формы препарата. Отсутствие положительного репаративного эффекта ПЭГ-субтилизины, зарегистрированное увеличение площади раневого повреждения, случаи перфорации из-за высокой фибринолитической активности, генерирующей избыточный гидролиз поврежденных белковых структур, являются противопоказаниями к его использованию. Анализ степени прозрачности роговицы также показал преимущество использования ПЭГ-гиалуронидазы. Необходимо проведение дальнейших исследований для изучения регенераторного потенциала препаратов иммобилизованных ферментов, учитывая их высокую противовоспалительную, иммуномодулирующую, регенеративную и антифибротическую активность, возможность воздействия на сложный патофизиологический каскад деструктивных процессов и минимизацию процесса рубцевания, которое ведет к необратимому снижению зрительных функций.

Литература/References

1. Всемирный доклад о проблемах зрения. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2020. Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [World Report on Vision Problems (World report on vision). Geneva: World Health Organization; 2020. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO (In Russ.)].
2. Рыбакова Е.Г., Егорова Г.Б., Калинин Н.И. Корнерегель — новый стимулятор репаративной регенерации. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2001; 4: 162–4. [Rybakova E.G., Egorova G.B., Kalinich N.I. Korneregel — a new stimulator of reparative regeneration. *Clinical ophthalmology*. 2001; 4: 162–4 (In Russ.)].
3. Кадышев В.В., Кадышева Л.В. Применение стимуляторов регенерации роговицы при травматических повреждениях. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2011. 4: 153–5. [Kadyshev V.V., Kadyшева L.V. The use of corneal regeneration stimulators in traumatic injuries. *Clinical ophthalmology*. 2011; 4: 153–5 (In Russ.)].

4. Castillo TN, Pouliot MA, Kim HJ, Dragoo JL. Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems. *Am J Sports Med*. 2011 Feb; 39 (2): 266–71. doi: 10.1177/0363546510387517
5. Walkden A. Amniotic membrane transplantation in ophthalmology: An updated perspective. *Clin Ophthalmol*. 2020 Jul 22; 14: 2057–72. doi: 10.2147/OPHTN.S208008
6. 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. Biological effect of 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
7. Duncan R, Spreafico F. Polymer conjugates. Pharmacokinetic considerations for design and development. *Clin Pharmacokinet*. 1994 Oct; 27 (4): 290–306. doi: 10.2165/00003088-199427040-00004
8. Khandare J, Minko T. Polymer-drug conjugates: Progress in polymeric prodrugs. *Progress in Polymer Science*. 2006; 31 (4), 359–97. doi:10.1016/j.progpolymsci.2005.09.004
9. Lv S-H, Rong S-F, Cai B-G, Guan S-M, Li Q-Q. Property and current clinical applications of mammal hyaluronidase. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Oct; 19 (20): 3968–76. PMID: 26531287.
10. Atkinson WS. Use of hyaluronidase with local anesthesia in ophthalmology; Preliminary report. *Arch Ophthalmol*. 1949 Nov; 42 (5): 628–33. doi: 10.1001/archophth.1949.00900050638012
11. Шмырева В.Ф., Иванова А.С., Федоров А.А., Петров С.Ю., Макарова А.С. Медико-биологическое исследование лонгидазы. Часть 1. *Глаукома*. 2011; 4: 5–10. [Shmyreva V.F., Ivanova A.S., Fedorov A.A., Petrov S. Yu., Makarova A.S. Medico-biological study of longidase. Part 1. *Glaucoma*. 2011; 4: 5–10 (In Russ.)].
12. Zhi-Liang W, Wo-Dong S, Min L, Xiao-Ping B, Jin J. Pharmacologic vitreolysis with plasmin and hyaluronidase in diabetic rats. *Retina*. 2009 Feb; 29 (2): 269–74. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181923ff0
13. Гндоян И.А. Комбинированное лечение (лазерное и ферментативное) послеоперационного гемофтальма. *Вестник ВолГМУ*. 2012; 1 (41): 48–51. [Gndoyan I.A. Combined treatment (laser and enzymatic) of postoperative hemophthalmos. *Bulletin of VolGМУ*. 2012; 1 (41): 48–51 (In Russ.)].
14. Гндоян И.А. Применение фибринолитического препарата Тромбовазим в лечении фибриноидного синдрома после экстракции катаракты. *Вестник ВолГМУ*. 2012; 2 (42): 28–32. [Gndoyan I.A. The use of fibrinolytic drug Thrombovasim in the treatment of fibrinoid syndrome after cataract extraction. *Bulletin of VolgSMU*; 2012; 2 (42): 28–32 (In Russ.)].
15. Obenberger J. Paper strips and rings as simple tools for standardization of experimental eye injuries. *Ophthalmic Res*. 1975 May; 7 (5): 363–7. doi: 10.1159/000264772
16. Hanna C, Bicknell D.S., O'Brien J.E. Cell turnover in the adult human eye. *Arch Ophthalmol*. 1961 May; 65: 695–8. doi: 10.1001/archophth.1961.01840020697016
17. Войно-Ясенецкий В.В. Разрастание и изменчивость тканей глаза при его заболеваниях и травмах. Киев: Вища школа; 1979. [Voyno-Yasensky V.V. Proliferation and variability of eye tissues in its diseases and injuries. Kiev: Vishcha shkola; 1979 (In Russ.)].

Вклад авторов в работу: В.Е. Забанова — работа с экспериментальными животными, сбор, обработка данных, написание текста, редактирование; К.И. Ершов — работа с экспериментальными животными, анализ и статистическая обработка данных; Н.П. Леонов — анализ и статистическая обработка данных; А.Ж. Фурсова — концепция и дизайн исследования, научное редактирование, финальная подготовка статьи к публикации; П.Г. Мадонов — концепция и дизайн исследования, научное редактирование, анализ и статистическая обработка данных. **Authors' contribution:** V.E. Zabanova — work with experimental animals, data collection and processing, text writing, editing; K.I. Ershov — work with experimental animals, data analysis and statistical processing; N.P. Leonov — data analysis and statistical processing; A.Zh. Fursova — concept and design of the study, scientific editing, final preparation of the article for publication; P.G. Madonov — concept and design of the study, scientific editing, data analysis and statistical processing.

Поступила: 01.09.2023. Переработана: 23.09.2023. Принята к печати: 24.09.2023
Originally received: 01.09.2023. Final revision: 23.09.2023. Accepted: 24.09.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный пр-т, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

² Институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал Института цитологии и генетики СО РАН, ул. Тимакова, д. 2, Новосибирск, 630117, Россия

³ ГБУЗ Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

Виктория Евгеньевна Забанова — ассистент кафедры офтальмологии¹, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической фармакологии², врач-офтальмолог³, ORCID 0000-0001-9879-8986

Константин Игоревич Ершов — канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины¹, научный сотрудник лаборатории фармацевтических технологий², ORCID 0000-0003-4139-036X

Николай Петрович Леонов — старший научный сотрудник лаборатории фармацевтической технологии², ORCID 0000-0002-4364-8937

Анжелла Жановна Фурсова — д-р мед. наук, доцент, заведующая кафедрой офтальмологии¹, заведующая офтальмологическим отделением³, ORCID 0000-0001-6311-5452

Павел Геннадьевич Мадонов — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины¹, руководитель отдела экспериментальной фармакологии², ORCID 0000-0002-1093-8938

Для контактов: Виктория Евгеньевна Забанова,
vikazabanova@gmail.com

¹ Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

² Institute of Clinical and Experimental Lymphology — Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 2, Timakov St., Novosibirsk, 630117, Russia

³ Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

Victoriya E. Zabanova — assistant of chair of ophthalmology¹, junior researcher of the laboratory of experimental and clinical pharmacology², ophthalmologist³, ORCID 0000-0001-9879-8986

Konstantin I. Ershov — Cand. of Biol. Sci., associate professor of chair of pharmacology, clinical pharmacology and evidence-based medicine¹, researcher, laboratory of pharmaceutical technologies², ORCID 0000-0003-4139-036X

Nikolay P. Leonov — senior researcher at the laboratory of pharmaceutical technology², ORCID 0000-0002-4364-8937

Anzhella Zh. Fursova — Dr. of Med. Sci., associate professor, head of chair of ophthalmology¹, head of the ophthalmology department³, ORCID 0000-0001-6311-5452

Pavel G. Madonov — Dr. of Med. Sci., associate professor, head of chair of pharmacology, clinical pharmacology and evidence-based medicine¹, head of the department of experimental pharmacology², ORCID 0000-0002-1093-8938

For contacts: Zabanova Victoriya Evgenievna,
vikazabanova@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-122-126>



Использование твердофазного варианта иммуноферментного анализа для этиологической диагностики эндогенных увеитов

А.Ю. Конькова¹ , Э.С. Горовиц¹, Т.В. Гаврилова¹, М.В. Черешнева², Е.В. Афанасьевская¹

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, ул. Петропавловская, д. 26, Пермь, 614990, Россия

² ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения РАН, ул. Первомайская, д. 106, Екатеринбург, 620041, Россия

*Иммуноферментный анализ (ИФА) традиционно используется для диагностики инфекционных заболеваний, в том числе и офтальмологических. Однако исследователи, как правило, ограничиваются дифференцированным выявлением специфических иммуноглобулинов (Ig) различных классов, тогда как ИФА позволяет регистрировать более широкий спектр возникающих иммунных реакций. Цель работы — оценить эффективность твердофазного варианта ИФА для этиологической диагностики эндогенных увеитов. Материал и методы. С помощью ИФА по традиционной методике обследовано 107 пациентов (114 глаз) в возрасте от 19 до 83 лет (в среднем $45,2 \pm 2,8$ года) с различными клиническими формами эндогенных увеитов. Наряду с определением специфических Ig изучали avidность IgG, а также исследовали «парные» сыворотки. Результаты. При первичном серологическом обследовании специфические IgG обнаружены практически у всех пациентов (к вирусам простого герпеса в 100 %, к цитомегаловирусам — в 96,3 %), специфические IgM регистрировали в 3,7 % случаев. Специфические IgG к *T. gondii* регистрировали у 44,9 % обследованных, а у 2 человек — IgM. Специфические IgG к *S. trachomatis* обнаружены у 23 пациентов, а в двух случаях — IgM. При исследовании avidности антител этиология была дополнительно расшифрована в 1,9 % случаев. Изучение «парных» сывороток позволило определить этиологию заболевания еще у 16 пациентов. Заключение. Интегральный подход с использованием всех диагностических возможностей ИФА, в частности дифференцированного определения специфических Ig различных классов и avidности специфических IgG, а также исследования «парных» сывороток, дал возможность значительно повысить диагностические возможности ИФА — как следствие, этиология была расшифрована у 26 (24,3 %) пациентов.*

Ключевые слова: этиология; эндогенные увеиты; иммуноферментный анализ

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Конькова А.Ю., Горовиц Э.С., Гаврилова Т.В., Черешнева М.В., Афанасьевская Е.В. Использование твердофазного варианта иммуноферментного анализа для этиологической диагностики эндогенных увеитов. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 122-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-122-126>

Using a solid-phase variant of enzyme immunoassay for the etiological diagnosis of endogenous uveitis

Anna Yu. Kon'kova¹ ✉, Eduard S. Horowitz¹, Tatiana V. Gavrilova¹, Margarita V. Cheresheva², Elizaveta V. Afanasyevskaya¹

¹ Academician E.A. Wagner Perm State Medical University, 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

² Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 106, Pervomayskaya St., Ekaterinburg, 620041, Russia
nu_86@mail.ru

*Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) has traditionally been used to diagnose infectious diseases, including ophthalmic ones. As a rule, however, investigators are only focused on differentiated detection of specific immunoglobulins (Ig) of varied classes, despite the fact that ELISA is able to register a wider range of emerging immune responses. Our purpose is to assess the effectiveness of the solid-phase version of ELISA for the etiological diagnosis of endogenous uveitis. **Material and methods.** 107 patients (114 eyes) aged 19 to 83 (ave. 45.2 ± 2.8 yrs) with various clinical forms of endogenous uveitis were examined by the traditional ELISA method. Along with the detection of specific Ig, the avidity of IgG and "paired" sera were studied. **Results.** In the primary serological examination, specific IgG were found in almost all patients (to herpes simplex viruses in 100 %, and to cytomegaloviruses in 96,3 %). Specific IgM were revealed in 3.7 % of cases. Specific IgG to *T. gondii* were found in 44.9 % of the patients and in 2 people, IgM. Specific IgG to *C. trachomatis* were found in 23 patients, and in two cases, IgM. By studying the avidity of antibodies, etiology was additionally deciphered in 1.9 % of patients. The study of "paired" sera helped determine the etiology of the disease in another 16 people. **Conclusion.** An integral approach using all diagnostic capabilities of ELISA, in particular the differentiated definition of specific Ig of various classes and the avidity of specific IgG, as well as the study of "paired" sera, made it possible to significantly increase the diagnostic capabilities of ELISA. As a result, the etiology was deciphered in 26 patients (24,3 %).*

Keywords: etiology; endogenous uveitis; enzyme-linked immunosorbent assay

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Kon'kova A.Yu., Horowitz E.S., Gavrilova T.V., Cheresheva M.V., Afanasyevskaya E.V. Using a solid-phase variant of enzyme immunoassay for the etiological diagnosis of endogenous uveitis. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 122-6 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-122-126>

Иммуноферментный анализ (ИФА) — широко распространенный и доступный метод этиологической диагностики различных инфекционных заболеваний, характеризующийся высокой чувствительностью и специфичностью. С его помощью можно проводить обнаружение как антигенов возбудителя, так и специфических иммуноглобулинов (Ig) к ним. ИФА применяется для диагностики вирусных, бактериальных, грибковых и паразитарных инфекций. Этот метод получил особенно широкое распространение в диагностике заболеваний, при которых затруднены прямые методы детекции возбудителя [1–7]. Наряду с этим серологические исследования в некоторых случаях остаются единственным методом скрининговой диагностики ряда инфекций [2–4]. В связи с доступностью в методическом отношении и экспрессным характером получения результатов этот метод внесен в стандарты обследования пациентов с офтальмопатологией, в том числе и с эндогенными увеитами [8–10].

Имеется достаточное количество работ, посвященных применению ИФА для определения этиологии различных заболеваний глаз [11–20], однако, как правило, исследователи ограничиваются лишь констатацией факта наличия специфических Ig различных классов, тогда как все диагностические возможности ИФА в полной мере не реализовываются. В то же время использование ИФА позволяет оценить весь спектр гуморальных иммунных

реакций, возникающих в ответ на инфекционный агент. В частности, не только определить наличие специфических Ig различных классов, но и проследить динамику титра антител, нарастающих в процессе заболевания, а также avidность специфических IgG. Именно такой интегральный подход к оценке результатов обследования повышает возможности диагностики заболеваний.

ЦЕЛЬ работы — оценить эффективность твердофазного варианта иммуноферментного анализа для этиологической диагностики эндогенных увеитов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 107 пациентов (114 глаз), в том числе 57 (53 %) мужчин и 50 (47 %) женщин, в возрасте от 19 до 83 лет (в среднем $45,2 \pm 2,8$ года), из них 82 (77 %) человека трудоспособного возраста, с различными клиническими формами эндогенных увеитов. Пациенты проходили лечение в трех офтальмологических отделениях ГБУЗ ПК «Пермская Ордена «Знак почета» краевая клиническая больница», а также в отделении № 7 ГБУЗ ПК «Клинический фтизиопульмонологический медицинский центр». Диагноз увеитов верифицировали на основании совокупности клинико-анамнестических данных и результатов стандартных офтальмологических, лабораторных и инструментальных методов обследования. Серологические исследования выполняли

в первые сутки после поступления пациентов в стационар. Применяли твердофазный вариант ИФА с дифференцированным выявлением специфических Ig различных классов к основным возможным возбудителям эндогенных увеитов небактериальной природы: Herpes simplex virus I, II типов (HSV I, II типов), Citomegalovirus (CMV), а также к атипичным бактериям *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) и простейшим — *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*). Оценку результатов ИФА проводили в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя тест-систем («ВЕКТОР-Бест», Новосибирск). Авидность выявленных антител определяли традиционным методом [3, 5, 6]. У 62 больных были обнаружены специфические IgG с высокой авидностью, у них исследовали «парные сыворотки» с интервалом в 10–14 сут.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2016 MSO (© Microsoft, 2016) и авторского (© В.С. Шелудько, 2001–2016) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) Stat2015 [21]. Для анализа количественных признаков использовали среднюю арифметическую (M) величину и ошибку репрезентативности (стандартная ошибка) средней арифметической (m). Для анализа качественных признаков применяли абсолютные частоты встречаемости, показатели распределения (%) и стандартную ошибку относительных долей (m).

В таблицах полученные на выборке средние и относительные величины представлены (с целью распространения выводов на генеральные совокупности) в виде доверительных интервалов: средние величины — $M \pm 2m$, относительные величины — $\% \pm 2m$. При оценке статистической достоверности различий (p) использовали t -критерий Стьюдента и критерий Хи-квадрат (χ^2). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Суммарные данные серологического обследования 107 пациентов с увеитами представлены в таблице 1.

Хроническую инфицированность вирусами группы

герпеса выявили практически у всех пациентов (HSV I, II типов — 100 %, CMV — 96,3%), в четырех случаях обнаружены IgM к CMV (в трех случаях в титре 1:200, в одном — 1:400). Специфические IgG к *T. gondii* регистрировали практически у половины обследованных (44,9 %), а у 2 человек — IgM (в концентрации 15,2 и 27,4 МЕ/мл). Специфические IgG к *C. trachomatis* обнаружены у 23 пациентов, а в двух случаях — IgM (коэффициент позитивности — 1:3,2 и 1:3,6). Поскольку у подавляющего большинства серопозитивных пациентов регистрировали специфические IgG к HSV I, II типов, CMV, *T. gondii*, то в соответствии с существующими методическими рекомендациями определена их авидность (табл. 2).

Во всех случаях, кроме двух (к HSV I, II типов — 1; к CMV — 1), обнаружили высокоавидные специфические IgG к вирусам группы герпеса и токсоплазмам, что является свидетельством хронического инфицирования.

Таким образом, первичное серологическое обследование позволило установить этиологию эндогенного увеита у 10 (9,4 %) пациентов из 107: вирусная этиология — у 6 (5,6 %) больных (герпетическая — 1, цитомегаловирусная — 5), токсоплазмозная — у 2 (1,9 %), хламидийная — у 2 (1,9 %).

Поскольку в результате серологического обследования пациентов практически во всех случаях были обнаружены лишь специфические IgG, а показатели индекса авидности антител, как правило, свидетельствовали о хроническом процессе, то у ряда больных проведено исследование «парных» сывороток. Серологическое обследование в динамике с интервалом 10–14 сут на указанные инфекции выполнено 62 пациентам, у которых не были обнаружены IgM или низкоавидные IgG. Во второй пробе сыворотки у 5 (8,1 %) человек регистрировали четырехкратное нарастание титра антител к HSV I типа, у одного (1,6 %) — к CMV, возрастание коэффициента позитивности к *C. trachomatis* — у 4 (6,5 %) человек и увеличение количества МЕ/мл к *T. gondii* — у 4 (6,5 %) человек. У двух (3,2 %) пациентов выявлено четырехкратное нарастание титра антител к HSV I типа и возрастание коэффициента позитивности к *C. trachomatis*. Результаты обследования 16 пациентов, у которых зарегистрировали на-

Таблица 1. Количество случаев выявления специфических иммуноглобулинов у пациентов с эндогенными увеитами
Table 1. Number of cases of specific immunoglobulins detection among the patients with uveitis

Возбудители The infectious agent	Частота выявления специфических Ig* Frequency of specific Ig detection*			
	IgM		IgG	
	абс. abs.	% $\pm 2m$	абс. abs.	% $\pm 2m$
HSV I, II типов	0	0,0	107	100,0
CMV	4	3,7 $\pm 3,6$	103	96,3 $\pm 3,6$
<i>T. gondii</i>	2	1,8 $\pm 1,8$	48	44,9 $\pm 9,6$
<i>C. trachomatis</i>	2	1,8 $\pm 1,8$	23	21,5 $\pm 7,9$

Примечание. * — положительными считали результаты согласно инструкциям по применению соответствующих тест-систем.

Note. * — the results were considered positive according to the instructions for use of the corresponding test systems.

Таблица 2. Результаты изучения авидности специфических IgG, выделенных у пациентов с эндогенными увеитами
Table 2. Results of the avidity index assesment of specific IgG isolated in patients with endogenous uveitis

Инфекционный агент The infectious agent	Авидность сыворотки Avidity of serum				Среднее значение показателя авидности IgG The average value of the avidity index IgG
	высокая high		низкая low		
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	
HSV I, II типов	106	99,1	1	0,9	92,9 ± 15,9
CMV	103	99,0	1	1,0	88,3 ± 16,5
<i>T. gondii</i>	48	100	0	0	75,1 ± 38,7

Таблица 3. Титры специфических IgG к различным возбудителям при двукратном обследовании пациентов с эндогенными увеитами
Table 3. Titers of specific IgG to various pathogens during a double examination of patients with endogenous uveitis

Пациент Patient	Титр специфических IgG Titer of specific IgG		CMV		Коэффициент позитивности Positivity coefficient		Международные единицы, мл International units, ml	
	HSV I типа HSV I type				<i>C. trachomatis</i>		<i>T. gondii</i>	
	1	2	1	2	1	2	1	2
К.	1:200	1:800	1:800	1:800	0	0	172,2	192,1
Б.	1:200	1:800	1:800	1:800	1:3,3	1:12,3	0	0
В.	1:400	1:1600	1:800	1:800	0	0	0	0
С.	1:400	1:1600	1:800	1:400	0	0	0	0
Л.	1:800	1:800	1:800	1:800	1:5,5	1:23,3	0	0
Ш.	1:400	1:800	1:400	1:400	1:4,1	1:22,6	132,5	145,3
Б.	1:400	1:1600	1:400	1:400	0	0	190	184,2
Г.	1:800	1:800	1:800	1:800	1:3,5	1:29,1	0	0
К.	1:200	1:800	1:800	1:800	0	0	0	0
Б.	1:400	1:1600	1:800	1:400	1:3,2	1:15,3	0	0
Ш.	1:800	1:800	1:800	1:400	0	0	45,1	189,2
А.	1:800	1:1600	1:800	1:800	0	0	15,4	88,2
К.	1:800	1:1600	1:800	1:800	1:4,2	1:27,5	157,2	180
П.	1:1600	1:800	1:200	1:800	0	0	0	0
Б.	1:400	1:800	1:400	1:400	0	0	34,5	140,1
Ш.	1:800	1:1600	1:400	1:800	1:8,3	1:3,3	21,9	97,8

растание титра специфических IgG, приведены в таблице 3.

Таким образом, в результате исследования «парных» сывороток этиология заболевания определена еще у 16 пациентов (15 %), причем у двух больных выявлена смешанная инфекция.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании целенаправленного серологического обследования (с дифференцированным определением специфических Ig различных классов, avidности специфических IgG и исследованием «парных» сывороток) этиология эндогенных увеитов была расшифрована в общей сложности у 26 пациентов, в 24,3 % случаев. Эта достаточно высокая доля положительных результатов получена в результате использования всех диагностических возможностей ИФА. При изучении динамики иммунного ответа («парных» сывороток) диагноз установлен у 16 (15 %) пациентов. При определении специфических Ig различных классов этиология заболевания была расшифрована только у 8 (7,5 %) пациентов. У остальных пациентов, у которых выявляли специфические IgG, они были высокоавидными. Дополнительное определение avidности специфических IgG позволило установить этиологию еще у 2 (1,9 %) пациентов.

Следует отметить, что у всех пациентов, у которых обнаруживали специфические IgM к CMV (4 человека) и к *T. Gondii* (2 человека), в сыворотке крови регистрировали и наличие специфических IgG. Однако во всех случаях они присутствовали в низких титрах и были высокоавидными. В то же время у двух лиц, серопозитивных по специфическим IgM к *C. trachomatis*, специфические IgG не выявили. Это представляется логичным, поскольку при инфицировании *C. trachomatis* специфические IgM обычно сменяются специфическими IgA, а только затем появляются специфические IgG.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате обследования установлено, что в качестве этиологических агентов преобладали вирусы группы герпеса — 12 (11,2 %) человек, у 6 (5,6 %) больных это были хламидии, у 6 (5,6 %) — токсоплазмы. В двух (1,9 %) случаях имела место смешанная инфекция, обусловленная герпесом и хламидиями. Важно подчеркнуть, что этиологический диагноз увеитов ставили на основании результатов комплексного обследования: данных анамнеза, клинических проявлений и лабораторного подтверждения.

При этом каждый вариант использования ИФА для серологического обследования (исследование «парных» сывороток, наличие специфических IgM, определение avidности специфических IgG), как правило, дополнял друг друга. Именно такой интегральный подход к изучению гуморального иммунитета при эндогенных увеитах является оптимальным. Достоверность полученных результатов этиологической диагностики подтверждает и эффективность специфической этиотропной терапии, которая наряду с базовой позволила ускорить выздоровление практически всех пациентов.

Литература/References

1. Анцилевич Л.М., Ягудина Л.А. Практическое применение иммуноферментного анализа в диагностике заболеваний. *Практическая медицина*. 2014; 3 (79): 28–34. [Ancilevich L.M., Yagudina L.A. Practical application of enzyme immunoassay in disease diagnosis. *Prakticheskaya medicina*. 2014; 3 (79): 28–34 (In Russ.).]
2. Белая О.Ф., Пак С.Г. Пути совершенствования лабораторной диагностики инфекционных заболеваний. *Вестник РАМН*. 2010.; 11: 50–3. [Belaya O.F., Pak S.G. Ways to improve laboratory diagnostics of infectious diseases. *Vestnik RAMN*. 2010.; 11: 50–3 (In Russ.).]
3. Долгих Т.И., ред. Современные возможности лабораторной диагностики инфекционных заболеваний (методы, алгоритмы, интерпретация результатов). Омск; 2005. [Dolgih T.I., ed. Modern capabilities of laboratory diagnostics of infectious diseases (methods, algorithms, interpretation of results). Omsk; 2005 (In Russ.).]

4. Долгов В.В., Ракова Н.Г., Колупаев В.Е., Рытикова Н.С. Иммуноферментный анализ в клинико-диагностических лабораториях. М.-ТВЕРЬ: Триада; 2007. [Dolgov V.V., Rakova N.G., Kolupaev V.E., Rytikova N.S. Enzyme immunoassay in clinical diagnostic laboratories. Moscow-TVER: Triada; 2007 (In Russ.).]
5. Лабинская А.С., Блинкова Л.П., Ещина А.С. Общая и санитарная микробиология с техникой микробиологических исследований. Москва: Медицина; 2004. [Labinskaya A.S., Blinkova L.P., Eshchina A.S. General and sanitary microbiology with microbiological research technique. Moscow: Medicina; 2004 (In Russ.).]
6. Меньшиков В.В., ред. Методики клинических лабораторных исследований: Справочное пособие. Клиническая микробиология. Бактериологические исследования. Микологические исследования. Паразитологические исследования. Инфекционная иммунодиагностика. Молекулярные исследования в диагностике инфекционных заболеваний. Москва: Лабора; 2009; Т. 3. [Men'shikov V.V., ed. Clinical Laboratory Techniques: Reference Manual. Clinical microbiology. Bacteriological studies. Mycological research. Parasitological studies. Infectious immunodiagnostics. Molecular studies in the diagnosis of infectious diseases. Moscow: Labora; 2009; V. 3 (In Russ.).]
7. Обрядина А.П., Копнина Е.О. Авидность антител в диагностике инфекционных заболеваний. *Лабораторная диагностика инфекционных заболеваний*. 2007; 4: 35–41. [Obryadina A.P., Koptina E.O. Avidity of antibodies in the diagnosis of infectious diseases. *Laboratornaya diagnostika infektsionnykh zabolevaniy*. 2007; 4: 35–41 (In Russ.).]
8. Панова И.Е., Дроздова Е.А. Увеиты. Руководство для врачей. Москва: Медицинское информационное агентство; 2014. [Panova I.E., Drozdova E.A. Uveity. Guidelines for doctors. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2014 (In Russ.).]
9. 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): 32–37. [Chernakova G.M., Maichuk D.Yu., Malysheva Z.G., et al. A. Results of enzyme-linked immunosorbent assay of the blood serum in patients with infectious and inflammatory diseases of the anterior segment of the eye. *Vestnik Oftal'mologii*. 2020; 136 (2): 32–37 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/oftalma202013602132>
10. Foster C.S., Vitale A.T. Diagnosis and Treatment of Uveitis. 2nd Ed. Jaypee Brothers Medical Publishers; 2013.
11. Гулямова М.Д., Камиллов Х.М., Файзиева У.С. Клинико-лабораторные особенности герпес-вирусных микст-инфекций глаза. *РМЖ*. 2005; 4: 139–42. [Gulyamova M.D., Kamilov H.M., Fajzieva U.S. Clinical-laboratory features of herpesvirus mixed eye infections. *RMZH*. 2005; 4: 139–42 (In Russ.).]
12. Конькова А.Ю., Горовиц Э.С., Гаврилова Т.В., Черешнева М.В. Опыт серологического обследования пациентов с увеитами с целью расшифровки этиологии заболевания. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014; 9 (2): 181–3. [Kon'kova A.Yu., Horovitz E.S., Gavrilova T.V., Cheresheva M.V. Experience of serological examination of patients with uveitis in order to decipher the etiology of the disease. *Meditsinskij vestnik Bashkortostana*. 2014; 9 (2): 181–3 (In Russ.).]
13. Лебедев О.И., Суров А.В., Аментьева Е.В. Особенности верификации воспалительных заболеваний глаз (на примере субъекта Федерации). *Офтальмологические ведомости*. 2014; 7 (2): 13–7. [Lebedev O.I., Surov A.V., Akentieva E.V. Features of inflammatory eye diseases verification (Russian region case-study). *Oftalmologicheskie vedomosti*. 2014; 7 (2): 13–7 (In Russ.).]
14. Максимов В.Ю., Дмитриева О.Г., Евсеев С.Ю., Александрова Н.М. Диагностика и лечение увеитов герпес-вирусной и хламидийной этиологии. *Клиническая офтальмология*. 2003; 4: 168–71. [Maksimov V.Yu., Dmitrieva O.G., Evseev S.Yu., Aleksandrova N.M. Diagnosis and treatment of uveitis herpesvirus and chlamydia etiology. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2003; 4: 168–71 (In Russ.).]
15. Мальханов В.Б., Зайнутдинов Г.Х., Шевчук Н.Е. Роль герпетических инфекций при передних эндогенных увеитах и оптимизация серологической диагностики. *Российский офтальмологический журнал*. 2012; 1: 46–50. [Mal'hanov V.B., Zajnutdinov G.H., Shevchuk N.E. The role of herpetic infections in anterior endogenous uveitis and optimization of serological diagnosis. *Russian ophthalmological journal*. 2012; 1: 46–50 (In Russ.).]
16. Светлова Е.В., Слепова О.С., Денисова Е.В. и др. Результаты лабораторной диагностики ВГЧ-6-инфекции при разных формах заболеваний глаз. *Российский офтальмологический журнал*. 2016; 9 (1): 73–7. [Svetlova E.V., Slepova O.S., Denisova E.V., et al. Results of laboratory diagnostics of the human herpes virus type 6 in various forms of eye diseases. *Russian ophthalmological journal*. 2016; 9 (1): 73–7 (In Russ.).]
17. Ченцова О.Б., Межевова И.Ю., Качков И.А. Этиология, патогенез, клинические формы, диагностика и лечение офтальмохламидиоза. *Клиническая офтальмология*. 2004; (1): 35–8. [Chentsova O.B., Mezheva I.Yu., Kachkov I.A. Etiology, pathogenesis, clinical forms, diagnosis and treatment of ophthalmochlamydia. *Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2004; (1): 35–8 (In Russ.).]
18. Чернакова Г.М., Аржиматова Г.Ш., Клещева Е.А., Семенова Т.Б. Герпес-вирусы в офтальмологии. *Вестник офтальмологии*. 2014; 130 (4): 127–31. [Chernakova G.M., Arzhimatova G. Sh., Kleshcheva E.A., Semenova T.B. Herpesviruses in ophthalmology. *Vestnik oftal'mologii*. 2014; 130 (4): 127–31 (In Russ.).]
19. 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.).] <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-1-90-97>
20. Van Gelder RN. Ocular pathogens for the twenty-first century. *American Journal of ophthalmology*. 2010; 150 (5): 595–7.
21. Шелудько В.С., Девяткова Г.И. Теоретические основы медицинской статистики (статистические методы обработки и анализа материалов научно-исследовательских работ). Изд. 3-е. Пермь: ФГБОУ ВО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России; 2016. [Shelud'ko V.S., Devyatкова G.I. Theoretical foundations of medical statistics (statistical methods of processing and analysis of research materials). 3rd ed. Perm: FSBEI HE "Academician E. A. Wagner Perm State Medical University"; 2016 (In Russ.).]

Вклад авторов в работу: А.Ю. Конькова — сбор, статистическая обработка и анализ данных, написание статьи; Э.С. Горовиц — концепция и дизайн исследования, научное редактирование; Т.В. Гаврилова — критический пересмотр статьи в части содержания, М.В. Черешнева — научное редактирование; Е.В. Афанасьевская — сбор и анализ данных.

Authors' contribution: A.Yu. Kon'kova — data collection, statistical processing and analysis, writing of the article; E.S. Horowitz — concept and design of the study, scientific editing of the article; T.V. Gavrilova — critical revision of the article content; M.V. Cheresheva — scientific editing of the article; E.V. Afanasievskaya — data collection and analysis.

Поступила: 10.10.2022. Переработана: 07.11.2022. Принята к печати: 07.11.2022
Originally received: 10.10.2022. Final revision: 07.11.2022. Accepted: 07.11.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, ул. Петропавловская, д. 26, Пермь, 614990, Россия

Анна Юрьевна Конькова — канд. мед. наук, ассистент кафедры офтальмологии

Эдуард Семенович Горовиц — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии

Татьяна Валерьевна Гаврилова — член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии, ORCID 0000-0003-2071-9322

Елизавета Викторовна Афанасьевская — канд. мед. наук, доцент кафедры микробиологии и вирусологии

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения РАН, ул. Первомайская, д. 106, Екатеринбург, 620041, Россия

Маргарита Владимировна Черешнева — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии, ORCID 0000-0002-6169-7978

Для контактов: Анна Юрьевна Конькова,
 nu_86@mail.ru

Academician E. A. Wagner Perm State Medical University, 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

Anna Yu. Kon'kova — Cand. of Med. Sci., teaching assistant of the department of ophthalmology

Eduard S. Horowitz — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of microbiology and virology

Tatiana V. Gavrilova — Corresponding member of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, head of ophthalmology department, ORCID 0000-0003-2071-9322

Elizaveta V. Afanasievskaya — Cand. of Med. Sci., associate professor of the department of microbiology and virology

Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 106, Pervomayskaya St., Ekaterinburg, 620041, Russia

Margarita V. Cheresheva — Dr. of Med. Sci., professor, principal researcher, laboratory of immunopharmacology and immunopharmacology, ORCID 0000-0002-6169-7978

For contacts: Anna Yu. Kon'kova,
 nu_86@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-127-132>

Двухэтапный расчет силы интраокулярной линзы при помутнениях хрусталика, исключающих измерение аксиальной длины глазного яблока с помощью оптической биометрии. Клинический случай

А.Н. Куликов, Е.В. Даниленко , Н.В. Невин, Е.Ю. Кожевников

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, 194044, Россия

Основной источник ошибок в расчете силы интраокулярной линзы (ИОЛ) при факосмульсификации (ФЭ) — погрешность измерения передне-задней оси глаза (ПЗО) в условиях невозможности проведения оптической биометрии. **Цель работы** — описать оригинальный способ двухэтапного расчета силы ИОЛ при помутнениях хрусталика без исходного измерения ПЗО с помощью оптической биометрии. **Материал и методы.** Пациенту С. (71 год) с двусторонней незрелой катарактой проведена ФЭ без имплантации ИОЛ на правом глазу. Затем ПЗО была измерена в состоянии афакии при прозрачных оптических средах и использована в сочетании с дооперационными данными биометрии переднего отрезка для расчета силы ИОЛ. На втором этапе имплантирована выбрана линза с увеличенной глубиной фокуса. **Результат.** Пациент был осмотрен и выписан на второй день после операции с остротой зрения OD 0,3 sph +0,25 cyl -0,75 ax150 = 0,5 и с признаками умеренной кератопатии. Через 2 нед острота зрения составила уже 0,9 и не поддавалась коррекции с помощью очковых линз; пациент поступил для хирургического лечения катаракты на левом глазу и прооперирован также по двухэтапной схеме. Величина ПЗО, измеренная оптическим методом в состоянии афакии, была на 0,31 мм меньше измеренной до операции. Через 6 мес после ФЭ с имплантацией ИОЛ острота зрения обоих глаз для дали составила 1,2, пациент бинокулярно справлялся с чтением и работой на персональном компьютере без затруднений. **Заключение.** Двухэтапный подход к расчету силы ИОЛ оправдан при выраженном снижении прозрачности хрусталика, особенно в осложненных случаях, например при миопии высокой степени или необходимости имплантации премиальной линзы, при использовании которой пациенты особенно требовательны к достижению рефракции цели, хотя это и связано с необходимостью отсрочить имплантацию линзы, чтобы провести ее после уточнения длины ПЗО в условиях афакии.

Ключевые слова: расчет силы интраокулярной линзы; оптическая биометрия; погрешность расчета

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Куликов А.Н., Даниленко Е.В., Невин Н.В., Кожевников Е.Ю. Двухэтапный расчет силы интраокулярной линзы при помутнениях хрусталика, исключающих измерение аксиальной длины глазного яблока с помощью оптической биометрии. Клинический случай. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 127–32. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-127-132>

Double-step calculation of the intraocular lens power in lens opacities excluding the measurement of axial eye length by optical biometry. A clinical case

Aleksey N. Kulikov, Ekaterina V. Danilenko ✉, Nikolay V. Nevin, Evgeny Yu. Kozhevnikov

S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, Academician Lebedev St., St. Petersburg, 194044, Russia
danilka83@list.ru

*The main source of intraocular lens (IOL) power calculation errors in phacoemulsification (PE) is axial length (AL) measurement inaccuracy in cases if optical biometry cannot be used. **Purpose:** to describe an original double-step method of IOL power calculation in lens opacities which exclude AL measurement with optical biometry. **Material and methods.** Patient S. (male, 71) with a bilateral immature cataract underwent right eye phacoemulsification (PE) with no IOL implantation. After that, AL was measured in the aphakic state with transparent optical media and used in combination with preoperative anterior segment biometry data to calculate the IOL power. In the second stage, a selected lens with an extended focus range was implanted. **Results.** The patient was examined and discharged on the second day after surgery with visual acuity OD 0.3 sph +0.25 cyl -0.75 ax 150 = 0.5 and signs of moderate postoperative keratopathy. After 2 weeks, uncorrected visual acuity was as high as 0.9 and could not be further corrected by spectacle lenses. The patient was admitted for surgical treatment of the left eye cataract and also operated in two stages. The AL measured by the optical method in the aphakic state, was 0.31 mm less than that measured before the operation. Six months after PE with IOL implantation, distance visual acuity in both eyes was 1.2, the patient could use binocular vision for reading and PC work with no difficulty. **Conclusion.** The double-step approach to IOL power calculation is justified in cases of strong decrease of crystalline lens transparency, especially in complicated cases, for example, in high myopia or "premium" lens implantation, in which patients are especially sensitive to correct target refraction, even though this approach requires a delayed IOL implantation, which should take place after a precise calculation of AL taken in the aphakic state.*

Keywords: intraocular lens power calculation; optical biometry; calculation error

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: Kulikov A.N., Danilenko E.V., Nevin N.V., Kozhevnikov E.Yu. Double-step calculation of the intraocular lens power in lens opacities excluding the measurement of axial eye length by optical biometry. A clinical case. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 127-32 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-127-132>

В современной хирургии катаракты доля случаев, когда проведение оптической биометрии невозможно по причине снижения прозрачности глазных сред из-за помутнения хрусталика, достигает 16–20% [1]. Для измерения аксиальной длины глаза в подобной ситуации приходится использовать ультразвуковую биометрию, имеющую значительно меньшую точность в связи с особенностями метода [2, 3]. Таким образом, риск погрешности при определении аксиальной длины глаза значительно возрастает, делая высокой вероятность отклонения послеоперационной рефракции от запланированной [4]. Серьезные трудности могут возникнуть в глазах с высокой аксиальной миопией и изменением витреомакулярного интерфейса, а также в геометрии заднего полюса глаза [5]. Отсутствие данных оптической биометрии исключает возможность использования современных формул расчета, таких как Barrett Universal II, Olsen, RBF-Hill Calculator, Kane и проч. [6–8]. Высокие требования к ожидаемой остроте зрения в послеоперационном периоде, пожелания пациентов относительно имплантации линз со сложным оптическим дизайном делают проблему неточного измерения передне-задней оси глаза (ПЗО) в условиях невозможности выполнения оптической биометрии весьма актуальной [9].

ЦЕЛЬ работы — представить оригинальный способ двухэтапного расчета силы интраокулярной линзы (ИОЛ)

при помутнениях хрусталика, исключающих измерение аксиальной длины глаза с помощью оптической биометрии, на примере клинического случая.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациент С. (71 год) обратился в клинику офтальмологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова в 2021 г. При осмотре выявлена двусторонняя незрелая катаракта, при которой на правом глазу измерение ПЗО оптическим методом было невозможно. В режиме плотной катаракты при увеличении числа измерений ПЗО левого глаза составила 24,15 мм по данным Lenstar LS900. Биометрия проводилась трижды, с использованием трех разных биометров (IOLMaster500, IOLMaster700 и Lenstar LS900), однако данные о длине ПЗО левого глаза удалось получить только один раз, что вызывало сомнения в достоверности результата.

Пациент планировал работу на персональном компьютере и настаивал на интраокулярной коррекции пресбиопии ИОЛ с технологией увеличенной глубины фокуса. В связи с нестандартной ситуацией и большим желанием избавиться от очковой коррекции был предложен способ двухэтапного расчета силы имплантируемой ИОЛ.

На дооперационном этапе фиксировались показатели роговицы и глубины передней камеры на приборах Lenstar LS900 (Haag-Streit, Швейцария), Pentacam (Oculus,

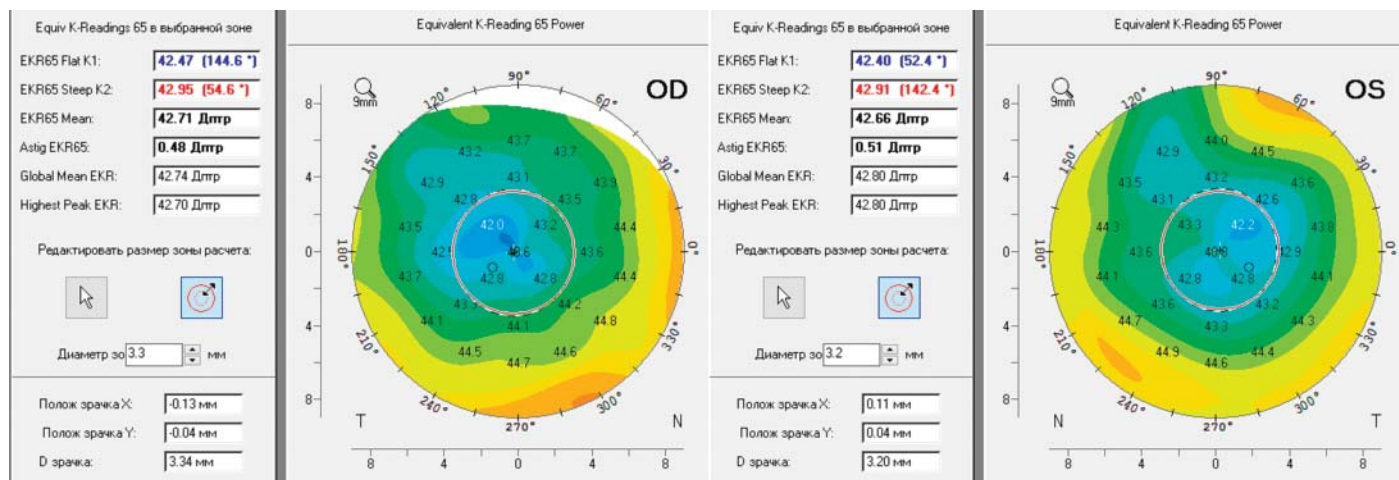


Рис. 1. Данные кератотопографии Pentacam HR
Fig. 1. Keratotomy data of Pentacam HR

Германия) и Galilei G6 (Ziemer, Швейцария), а также проводился подсчет плотности клеток эндотелия с помощью Nidek CEM-530, Nidek (Япония). По данным кератотопографов оценивались параметры передней и задней роговичной поверхности для уточнения величины общего роговичного астигматизма с целью включения торического компонента в интраокулярную коррекцию пресбиопии при необходимости (рис. 1). Толщина хрусталика была недоступна для измерения вследствие резкого снижения его прозрачности на правом глазу, на левом составила 4,63 мм.

Далее была проведена фактоэмульсификация (ФЭ) через роговичный доступ 2,2 мм на аппарате Infinity® Vision System (Alcon, США) на правом глазу. Операция завершена без имплантации ИОЛ. В течение 20 мин после вмешательства при высокой прозрачности сред выполнено измерение ПЗО в режиме афакии, длина составила 23,99 мм (рис. 2, А). Полученные данные использованы для расчета силы ИОЛ по формуле Barrett Universal II и другим формулам, поддерживаемым программным обеспечением Lenstar LS900 (рис. 2, Б). Проведена также офтальмоскопия, при которой подтверждено отсутствие патологии заднего дна, явившейся бы противопоказанием к имплантации ИОЛ подобного оптического дизайна. Следует обратить внимание, что точность оптической биометрии на порядок превышает точность ультразвукового метода, в том числе и иммерсионной технологии. Посегментное измерение внутриглазных структур при низкокогерентной

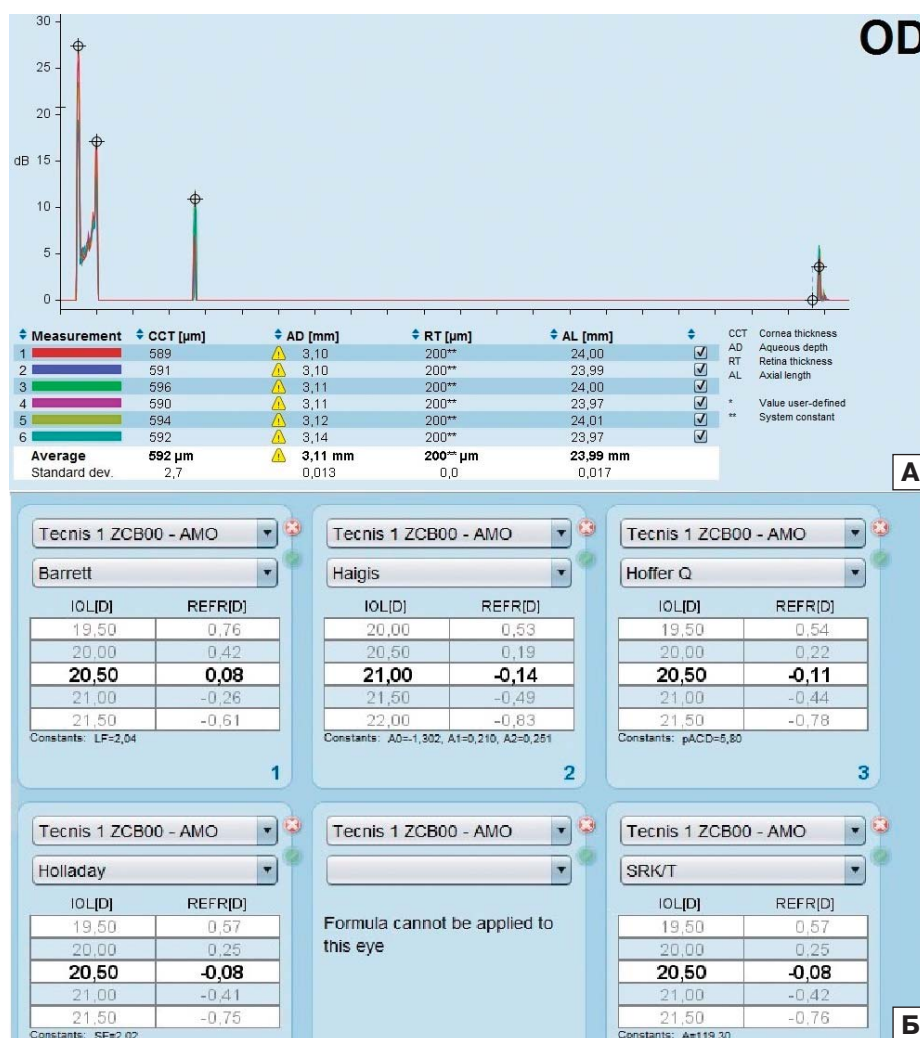


Рис. 2. А — биометрия правого глаза пациента С. в состоянии афакии после ФЭ. Б — расчет силы ИОЛ с использованием величины ПЗО, измеренной после ФЭ и показателей биометрии переднего отрезка, полученных накануне операции
Fig. 2. А — patient S. right eye biometry in aphakia mode after phacoemulsification. Б — IOL power calculation protocol provided with axial length value measured after cataract extraction and anterior segment biometry parameters, received before surgery

рефлектометрии дает снижение погрешности, связанной с разным показателем преломления сред. Большим преимуществом оптической биометрии является возможность использования полученной аксиальной длины глаза в современных формулах расчета, применяющих прогнозирование эффективной позиции линзы и распознавание паттернов нейросетью, что значительно увеличивает шансы на достижение запланированной рефракции цели и получение высокой некорригированной отроты зрения на запланированных дистанциях.

Для имплантации была выбрана линза TECNIS™ Symphony® (Johnson & Johnson Vision, США) с технологией увеличенной глубины фокуса EDOF (Extended Range of Vision IOL) силой 21,0 дптр. На следующий день после стандартной подготовки проведена вторичная имплантация линзы в капсульный мешок.

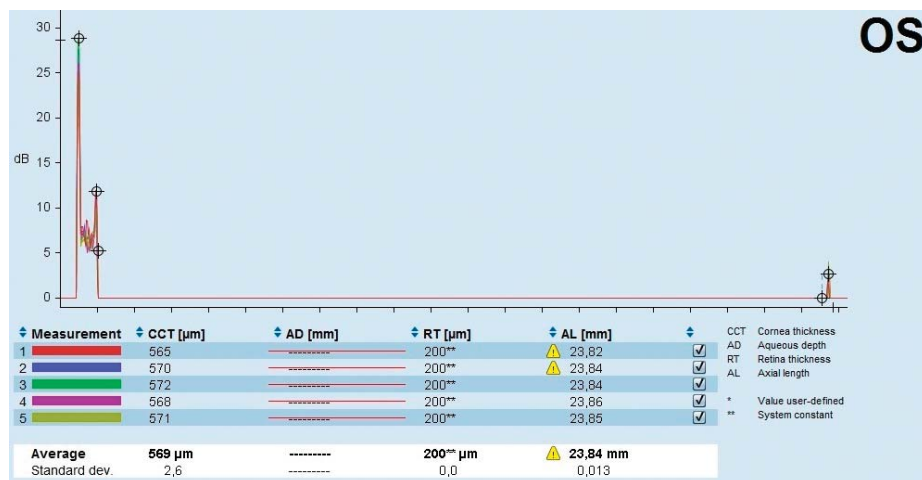


Рис. 3. Биометрия левого глаза пациента С. в состоянии афакии после ФЭ
Fig. 3. Biometry results of patient's S. left eye in the aphakia state after phacoemulsification

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациент осмотрен и выписан на второй день после операции с остротой зрения 0,3 sph +0,25 cyl -0,75 ax150 = 0,5 с признаками умеренной кератопатии, развившейся после ультразвукового удаления катаракты высокой плотности. Воспалительной реакции со стороны переднего и заднего отрезка глаза не отмечено.

Через 2 нед пациент поступил для хирургического лечения катаракты на левом глазу — также по алгоритму двухэтапного расчета силы имплантированной линзы. На момент второй госпитализации острота зрения правого глаза составила уже 0,9 и не поддавалась коррекции с помощью очковых линз. После ФЭ при измерении в состоянии афакии с помощью Lenstar LS900 на левом глазу ПЗО составила 23,84 мм (рис. 3), что на 0,31 мм меньше ПЗО, измеренной до операции. Таким образом, рефракционная ошибка могла

быть более 1 дптр при использовании данных с сомнительной точностью (рис. 4, А). Противопоказаний для имплантации ИОЛ с технологией EDOF не выявлено, выбрана TECNIS™ Symphony® силой 21,5 дптр (рис. 4, Б). Пациент выписан через 2 дня с остротой зрения 1,0 на левом глазу, также без признаков воспалительных изменений.

Через 6 мес после ФЭ с имплантацией ИОЛ у пациента отмечалась высокая острота зрения. Для дали она составила 1,2 для каждого глаза при проверке с помощью проектора знаков. По таблице Головина — Сивцева на расстоянии 40 см двумя глазами пациент читает текст № 4 (острота зрения — 0,7) и утверждает, что справляется с чтением и работой на персональном компьютере без затруднений, не ощущающая потребности в очковой коррекции.

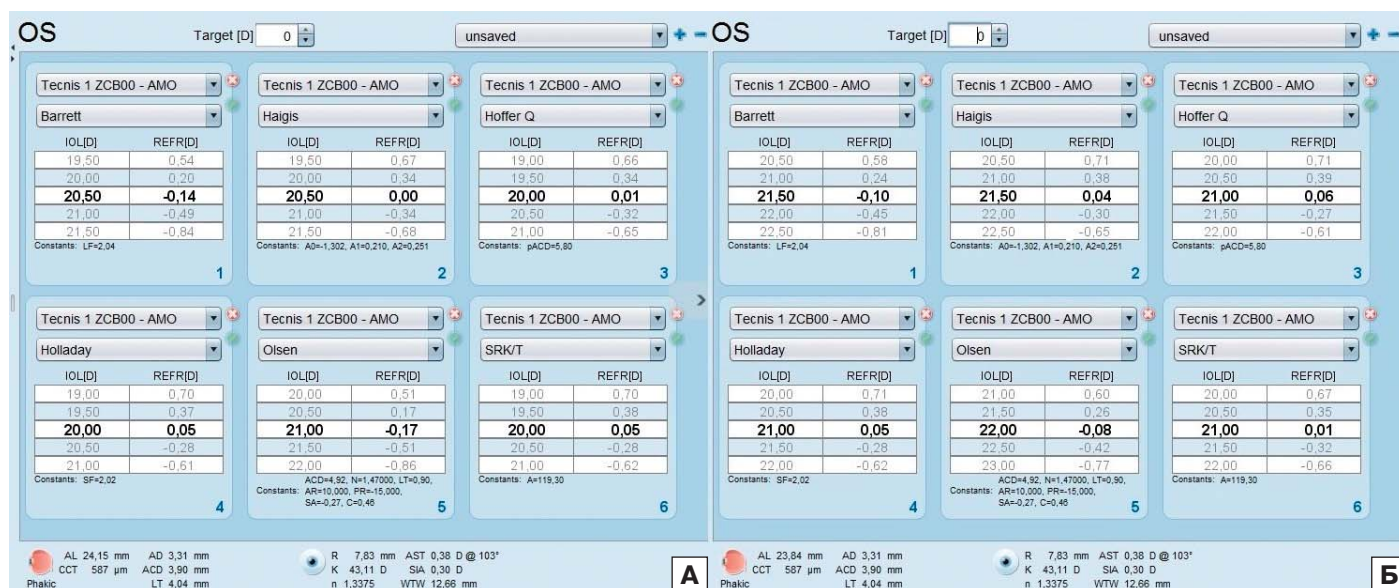


Рис. 4. А — расчет силы ИОЛ для левого глаза с использованием величины ПЗО, измеренной до ФЭ в режиме плотных катаракт. Б — расчет силы ИОЛ для левого глаза с использованием величины ПЗО, измеренной после ФЭ в режиме афакии, и показателей биометрии переднего отрезка, полученных накануне операции

Fig. 4. А — left eye IOL power calculation protocol with axial length value, measured in dense cataract mode before phacoemulsification. Б — left eye IOL power calculation protocol with axial length value, measured in aphakia mode after phacoemulsification and anterior segment parameters, obtained before surgery

Острота зрения на расстоянии 60 см составила 0,6 бинокулярно. Состояние переднего отрезка представлено на рисунке 5. Обе ИОЛ центрированы, децентрация справа составила 0,11 мм, слева — 0,18 мм по данным оптического когерентного томографа переднего отрезка Cassia II, (Tomey, Япония), имеют минимальный наклон (справа 4,7°, слева 5,1°), на всем протяжении задней поверхности оптической части контакта с задней капсулой не наблюдается. Потеря эндотелиальных клеток составила на правом глазу 5,2% (с 2573 до 2439 кл/мм²), на левом глазу — 6,7% (с 2745 до 2560 кл/мм²) за полгода, что сопоставимо со среднестатистическими показателями, по данным литературы [10], особенно при высокой плотности оперируемой катаракты.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей публикации вниманию читателей предлагается способ двухэтапного расчета силы ИОЛ при помутнениях хрусталика, исключая измерение аксиальной длины глаза с помощью оптической биометрии [11]. Он заключается в том, что на дооперационном этапе фиксируются анатомические показатели переднего отрезка глаза пациента. Это глубина передней камеры, сила роговицы в основных меридианах и положение их осей, а при наличии соответствующих опций в измерительном приборе — толщина роговицы, нативного хрусталика (если позволяет его прозрачность), диаметр роговичного сегмента. Далее выполняется стандартная ФЭ без имплантации ИОЛ. Сразу после операции, до развития возможной послеоперационной кератопатии и нарушений офальмотонуса, проводится оптическая биометрия в режиме афакии. Получаются точные значения длины ПЗО вдоль зрительной оси с контролем качества сигнала и фиксации взора. Становится возможным также проведение офтальмоскопии, оптической когерентной томографии макулярной области и других уточняющих исследований для выявления возможных противопоказаний к имплантации линз сложного оптического дизайна, где фирмой-производителем рекомендуется отсутствие перечня заболеваний органа зрения.

Далее результат измерения ПЗО, полученный в состоянии афакии, вместе с данными дооперационной биометрии переднего сегмента используется для расчета силы ИОЛ. При этом вычисление силы имплантируемой линзы производится без учета ранних послеоперационных изменений роговицы вследствие выполненных разрезов и кератопатии. Таким образом, для расчета силы ИОЛ становятся доступными современные формулы, такие как Barrett Universal II, Olsen, Hill-RBF, Kane и прочие, что существенно снижает риски отклонения от запланированной рефракции и связанного с этим снижения некорректированной остроты зрения и неполноценной коррекции пресбиопии.

Необходимо минимизировать разрыв между первым и вторым этапом хирургии в случае отсутствия выраженных изменений роговицы, препятствующих хорошей визуализации деталей капсульного мешка при имплантации. В случае послеоперационного снижения прозрачности оптических сред, затрудняющих имплантацию, следует дождаться улучшения визуализации, для чего обычно достаточно 7–10 дней.

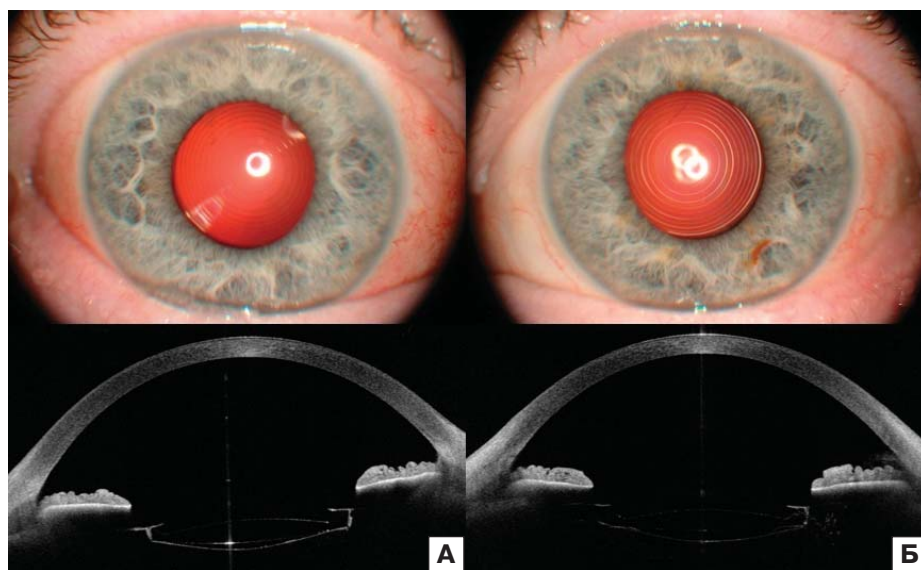


Рис. 5. Состояние глаза после операции. Фото переднего отрезка и оптическая когерентная томография положения ИОЛ «Cassia II» (Tomey, Япония). А — правый глаз. Б — левый глаз пациента

Fig. 5. Eye status after surgery. Anterior segment foto and optical coherent tomography of the IOL position in Cassia II (Tomey, Japan). А — right eye. Б — left eye of the patient

При надлежащей подготовке операционного поля, санации очагов хронической параокулярной инфекции инфекционные риски двухэтапной хирургии минимальны. За 6 лет использования разработанного метода в клинике при высоких рисках ошибочной биометрии или принципиальных требованиях пациентов о достижении конкретной рефракции цели воспалительной реакции, превышающей таковую при однократной хирургии, случаев острого послеоперационного переднего увеита, эндофтальмита не наблюдалось.

Таким образом, такой подход позволяет при непрозрачных средах вследствие помутнения хрусталика провести измерение ПЗО с помощью оптической биометрии. А следовательно, и применить современные формулы расчета для определения оптической силы ИОЛ. Кроме того, разрешаются сомнения, связанные с невозможностью исключить патологию стекловидного тела, сетчатки и зрительного нерва до операции при непрозрачном хрусталике, которые могут стать противопоказанием к имплантации линзы сложного оптического дизайна. Суммарная травма двух вмешательств практически соответствует ФЭ с имплантацией ИОЛ. Описываемый метод имеет преимущества перед интраоперационной aberрометрией [12, 13], поскольку оперирует данными дооперационных измерений глубины передней камеры и толщины хрусталика, влияющих на прогноз эффективного положения линзы [14], а также показателями преломления роговицы до нанесения ей повреждений. При планировании интраокулярной коррекции пресбиопии двухэтапный метод с применением данных оптической биометрии о величине ПЗО для расчета ИОЛ будет иметь существенные преимущества перед одномоментной имплантацией ИОЛ, рассчитанной на основании аксиальной длины глаза, полученной ультразвуковым методом на дооперационном этапе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Двухэтапный подход к расчету силы ИОЛ при выраженном снижении прозрачности хрусталика, особенно в осложненных случаях, например при миопии высокой степени или необходимости имплантации премиальной линзы, при использовании которой пациенты особенно требовательны

к достижению рефракции цели, оправдывает необходимость отсрочить имплантацию линзы и провести ее после уточнения размеров ПЗО в условиях афакии. Явлений, осложняющих или утяжеляющих течение послеоперационного периода и реабилитации у таких пациентов, по сравнению с классической ФЭ и одномоментной имплантацией ИОЛ, нами не отмечено.

Литература/References

1. Tehrani M, Krummenauer F, Blom E, Dick HB. Evaluation of the practicality of optical biometry and applanation ultrasound in 253 eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2003; 29: 741–6. doi: 10.1016/S0886-3350(02)01740-6
2. Fercher AF, Mengedoh K, Werner W. Eye-length measurement by interferometry with partially coherent light. *Opt Lett.* 1988 Mar 1; 13 (3): 186–8. doi: 10.1364/ol.13.000186
3. Rajan MS, Keilhorn I, Bell JA. Partial coherence laser interferometry vs conventional ultrasound biometry in intraocular lens power calculations. *Eye (Lond).* 2002 Sep; 16 (5): 552–6. doi: 10.1038/sj.eye.6700157
4. Даниленко Е.В. Источники ошибок при расчете силы интраокулярных линз. *Офтальмохирургия.* 2012; 1: 85–8. [Danilenko E.V. Sources of errors in calculation of intraocular lens power. Review of Literature. *Oftalmokhirurgiya.* 2012; 1: 85–8 (In Russ.).]
5. Curtin BJ, Karlin DB. Axial length measurements and fundus changes of the myopic eye. I. The posterior fundus. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1970; 68: 312–34. PMID: 5524211
6. Melles RB, Holladay JT, Chang WJ. Accuracy of intraocular lens calculation formulas. *Ophthalmology.* 2018; 125 (2): 169–78. doi: 10.1016/j.optha.2017.08.027
7. Cooke DL, Cooke TL. Comparison of 9 intraocular lens power calculation formulas. *J Cataract Refract Surg.* 2016; 42: 1157–64. doi: 10.1016/j.jcrs.2016.06.029
8. Savini G, Taroni L, Hoffer KJ. Recent developments in intraocular lens power calculation methods — update 2020. *Annals of Translational Medicine.* 2020; 8 (22): 1553–62. doi: 10.21037/atm-20-2290
9. Малиugin Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция на современном этапе развития офтальмохирургии. *Вестник офтальмологии.* 2014; 6: 80–8. [Malyugin B.E. State-of-the-art cataract surgery and intraocular optical correction. *Vestnik oftal'mologii.* 2014; 6: 80–8 (In Russ.).]
10. Yu Y, Chen X, Hua H, et al. Comparative outcomes of femtosecond laser-assisted cataract surgery and manual phacoemulsification: a six-month follow-up. *Clin Exp Ophthalmol.* 2016; 44 (6): 472–80. doi: 10.1111/ceo.12695
11. Куликов А.Н., Даниленко Е.В., Невин Н.В. Способ выбора силы имплантируемой интраокулярной линзы. Патент РФ № 2021131218; 2022. [Kulikov A.N., Danilenko E.V., Nevin N.V. Method for selecting the power of an implantable intraocular lens. Patent RF 2021131218; 2022 (In Russ.).]
12. Hemmati HD, Gologorsky D, Pineda R 2nd. Intraoperative wavefront aberrometry in cataract surgery. *Semin Ophthalmol.* 2012 Sep–Nov; 27 (5–6): 100–6. doi: 10.3109/08820538.2012.708809
13. Kane JX, Chang DF. Intraocular lens power formulas, biometry, and intraoperative aberrometry: A review. *Ophthalmology.* 2021; 128 (11): e94–e114. doi: 10.1016/j.optha.2020.08.010
14. Куликов А.Н., Кокарева Е.В., Дзилихов А.А. Эффективная позиция линзы. Обзор. *Офтальмохирургия.* 2018; 1: 92–8. [Kulikov A.N., Kokareva E.V., Dzilikhov A.A. Effective lens position. A review. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery.* 2018; 1: 92–8. doi: 10.25276/0235-4160-2018-1-92-97]

Вклад авторов в работу: А.Н. Куликов — концепция и дизайн исследования, утверждение статьи для публикации; Е.В. Даниленко — концепция и дизайн исследования, сбор, анализ и обработка данных, написание и редактирование статьи; Н.В. Невин — сбор, анализ и обработка данных, редактирование статьи; Е.Ю. Кожевников — сбор, анализ и обработка данных.

Authors' contribution: A.N. Kulikov — concept and design of the study, final preparation of the article for publication; E.V. Danilenko — concept and design of the study, data collection, analysis and processing, writing and editing of the article; N.V. Nevin — data collection, analysis and processing, writing and editing of the article; E.Yu. — Kozhevnikov data collection, analysis and processing.

Поступила: 22.10.2022. Переработана: 24.11.2022. Принята к печати: 28.11.2022

Originally received: 22.10.2022. Final revision: 24.11.2022. Accepted: 28.11.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, ул. Академика Лебедева, д. 6, Санкт-Петербург, 194044, Россия
Алексей Николаевич Куликов — д-р мед. наук, профессор, начальник кафедры офтальмологии им. В.В. Волкова, ORCID 0000-0002-5274-6993

Екатерина Владимировна Даниленко — канд. мед. наук, начальник отделения хирургии катаракты клиники офтальмологии, ORCID 0000-0002-8211-6327

Николай Викторович Невин — врач-офтальмолог отделения хирургии катаракты клиники офтальмологии, ORCID 0000-0002-6913-4619

Евгений Юрьевич Кожевников — слушатель ординатуры кафедры офтальмологии им. В.В. Волкова, ORCID 0000-0001-8016-0394

Для контактов: Екатерина Владимировна Даниленко, danilka83@list.ru

S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, Academician Lebedev St., St. Petersburg, 194044, Russia

Aleksey N. Kulikov — Dr. of Med. Sci, professor, head of ophthalmology chair named after professor V.V. Volkov, ORCID 0000-0002-5274-6993
Ekaterina V. Danilenko — Cand. of Med. Sci., head of cataract surgery department, clinic of ophthalmology, ORCID 0000-0002-8211-6327

Nikolay V. Nevin — ophthalmologist of cataract surgery department, clinic of ophthalmology, ORCID 0000-0002-6913-4619

Evgeny Yu. Kozhevnikov — resident at ophthalmology chair named after professor V.V. Volkov, ORCID 0000-0001-8016-0394

For contacts: Ekaterina V. Danilenko, danilka83@list.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-133-140>

Поражение органа зрения у пациента с коинфекцией сифилис/ВИЧ. Клинический случай

О.К. Лосева^{1, 2} ✉, Р.Г. Туаева², О.В. Жукова², Т.П. Бессараб³, Е.А. Клещева^{4, 5}, Г.Ш. Сафина⁵

¹ ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» (РОСБИОТЕХ), Волоколамское ш., д. 11, Москва, 125080, Россия

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии, Ленинский пр-т, д. 17, Москва, 119071, Россия

³ Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом, 8-я ул. Соколиной Горы, д. 15, корп. 5, Москва, 105275, Россия

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Россия

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

В последние годы в литературе обсуждаются вопросы диагностики и тактики ведения пациентов с поражением органа зрения при коинфекции сифилис/ВИЧ. В статье приводится клинический случай сифилитического увеита при третьей реинфекции сифилиса на фоне длительно существующей ВИЧ-инфекции. Анализируются причины недостаточной эффективности лечения.

Ключевые слова: вторичный сифилис; сифилитический увеит; поражение органа зрения при коинфекции сифилис/ВИЧ
Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Лосева О.К., Туаева Р.Г., Жукова О.В., Бессараб Т.П., Клещева Е.А., Сафина Г.Ш. Поражение органа зрения у пациента с коинфекцией сифилис/ВИЧ. Клинический случай. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 133-40. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-133-140>

Eye damage in a patient with syphilis/HIV coinfection. A clinical case

Olga K. Loseva^{1, 2} ✉, Renata G. Tuaeva², Olga V. Zhukova², Timur P. Bessarab³, Elena A. Kleshcheva^{4, 5}, Gul'nara Sh. Safina⁵

¹ Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), 11, Volokolamsk Hgwy, Moscow, 125080, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, 17, Leninsky Prospect, Moscow, 119071, Russia

³ Moscow City Center for the Prevention and Control of AIDS; 15, Bldg. 5, 8th Sokolinyaya Gora St., Moscow, 105275, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

⁵ S.P. Botkin City Clinical Hospital, 5, 2nd Botkinsky Drive., Moscow, 125284, Russia

loseva_ok@mail.ru

In recent years, the literature has been discussing the issues of diagnosis and managing damaged eye patients who suffer from syphilis/HIV coinfection. We present a clinical case of syphilitic uveitis in the patient's third reinfection of syphilis, which occurred during a long-term HIV infection. The causes for insufficient treatment effectiveness are analyzed.

Keywords: secondary syphilis; syphilitic uveitis; eye damage during syphilis/HIV coinfection

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Loseva O.K., Tuaeve R.G., Zhukova O.V., Bessarab T.P., Klesheva E.A., Safina G.Sh. Eye damage in a patient with syphilis/HIV coinfection. A clinical case. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 133-40 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-133-140>

В последние годы в литературе обсуждаются вопросы диагностики и лечения пациентов со специфическим поражением органа зрения при сифилисе [1–4], ВИЧ-инфекции [5] и коинфекции сифилис/ВИЧ [6–10]. Связь между сифилисом и ВИЧ достаточно известна, так как сифилис повышает риск передачи и заражения ВИЧ-инфекцией, а ВИЧ-инфекция в свою очередь изменяет «естественное» течение сифилиса, затрудняя диагностику последнего. Сифилис (известный также как «великий имитатор») способен «мимикрировать» под многие заболевания благодаря широкому спектру клинических проявлений. Глазной сифилис сам по себе также разнообразен и вариателен, однако наиболее часто офтальмологи имеют дело с увеальным воспалением с симптомами различной степени интенсивности (от скрытых вялотекущих до генерализованных). Частота сифилитических увеитов при вторичном сифилисе оценивается в различных публикациях по-разному: от 6,0 и 7,9% случаев до 56,3% [4, 11, 12]. Известно, что сопутствующая ВИЧ-инфекция способствует развитию нейросифилиса у пациентов с коинфекцией [11, 13], в связи с чем у таких пациентов чаще обнаруживается патология в ликворе, т. е. диагностируется нейросифилис, в том числе и в сочетании с поражением органа зрения. Ниже представлен клинический случай сифилитического увеита на фоне третьей по счету реинфекции сифилиса (во вторичной стадии) и длительно существующей ВИЧ-инфекции с регулярным приемом антиретровирусной терапии (АРТ).

Для лучшего понимания обсуждаемого клинического случая приводим краткое пояснение диагностической значимости серологических тестов при сифилисе. Серологические тесты делятся на нетрепонемные (НТТ) и трепонемные (ТТ). К НТТ относятся: РМП (реакция микропреципитации), РПР (реакция быстрых плазменных реагинов) и ряд других. Это неспецифические тесты, которые ставят с кардиолипновым антигеном (антиген нетрепонемного происхождения). Кардиолипин — аналог липидов клеточной стенки *Treponema pallidum*, антигена к которому присутствуют в крови человека, больного сифилисом. Данные исследования характеризуют активность процесса через высоту титров антител и используются при диагностике и прослеживании эффективности лечения через снижение титров и последующую негативацию.

ТТ ставят со специфическими антигенами бледной трепонемы, они подтверждают специфичность процесса, имеют высокие количественные показатели при диагностике и снижение этих показателей при успешном лечении. К трепонемным тестам относятся: РПГА (реакция пассивной гемагглютинации), ИФА (иммуноферментный анализ), РИФ (реакция иммунофлуоресценции), РИБТ (реакция иммобилизации бледных трепонем). Трепонемные тесты длительно сохраняют позитивность, вплоть до пожизненной, в том числе после лечения. РПГА становится позитивной в конце первичного периода заболевания, снижает титры после лечения и остается положительной с низкими титрами до конца жизни. ИФА служит для скрининга в форме ИФА (IgM + IgG) — ИФА суммарные, где выявляются антитела к

бледной трепонеме как класса IgM (ранние), так и IgG (поздние). Эта реакция выявляет сифилис начиная с 3-й недели инкубационного периода и затем пожизненно, независимо от лечения. Ранние формы сифилиса (первичный, вторичный, ранний скрытый) характеризуются позитивностью ИФА (IgM), поздние — ИФА (IgG). Позитивность ИФА (IgM) у пациента с леченым сифилисом в анамнезе указывает на новое заражение (реинфекцию). РИФ и РИБТ — это высокочувствительные и высокоспецифичные тесты, используемые для подтверждения диагноза.

Описание клинического случая. Пациент В., 26.02.1952 г. р., обратился в апреле 2022 г. за консультацией в Московский городской офтальмологический центр ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина (МГОЦ) с жалобами на снижение зрения обоих глаз и плавающие «мушки» перед глазами. Из анамнеза заболевания удалось выяснить, что жалобы (меньшей интенсивности, нежели на момент осмотра) появились несколько недель назад (в декабре 2021 г.). Пациент наблюдался у офтальмолога поликлиники с диагнозом «двусторонний иридоциклит» с периодами улучшений на местном противовоспалительном лечении и рецидивами в отсутствие терапии. В течение последней недели до визита к офтальмологу МГОЦ пациент отметил значительное ухудшение остроты зрения и снижение качества жизни вследствие невозможности ухода за собой (передвигался с сопровождением). Во время визита пациента проведена совместная консультация пациента врачом-офтальмологом консультативного отделения МГОЦ и доцентом кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАПО.

В анамнезе жизни пациента — миопия высокой степени с детства. Офтальмохирургические вмешательства в 1977 г. — двусторонняя склеропластика; 1978 г. — ОУ кератотомия; 2014 г. — фактоэмульсификация катаракты с имплантацией ИОЛ на оба глаза. Пациент гомосексуальной ориентации. ВИЧ-инфицирован с 1996 г. и находится на АРТ с 1997 г. Со слов пациента, в 1986 и 1996 гг. получал терапию по поводу первичного сифилиса.

Офтальмологический статус при обращении. Острота зрения обоих глаз — 0,03, не корригирует. Внутриглазное давление (ВГД), измеренное пневмотонометром, составило 26–28 мм рт. ст., критическая частота слияния мельканий: OD = 35 Гц, OS = 32 Гц. Биомикроскопия переднего отдела глаза: ОУ — конъюнктива розовая, слизистое отделяемое, кератотомические рубцы, преципитаты на эндотелии роговицы, локализованные в нижней трети в виде треугольника Арльта. Ваялая реакция зрачков на свет. ИОЛ локализуется по центру. Имеется взвесь грубых помутнений в передних отделах стекловидного тела по типу «снежков» и крупных конгломератов (рис. 1).

В связи с выраженным помутнением стекловидного тела глазное дно визуализировали за флером: диски зрительного нерва (ДЗН) бледные, границы ступены; артерии сужены, вены извиты. Просматриваются белесовато-желтые очаги по периферии сетчатки.

Эхография: ОУ — гиперэхогенные включения в стекловидном теле (рис. 2). Оптическая когерентная томография (ОКТ) макулярной области и зрительного нерва: на фоне сниженной визуализации структур сетчатки вследствие

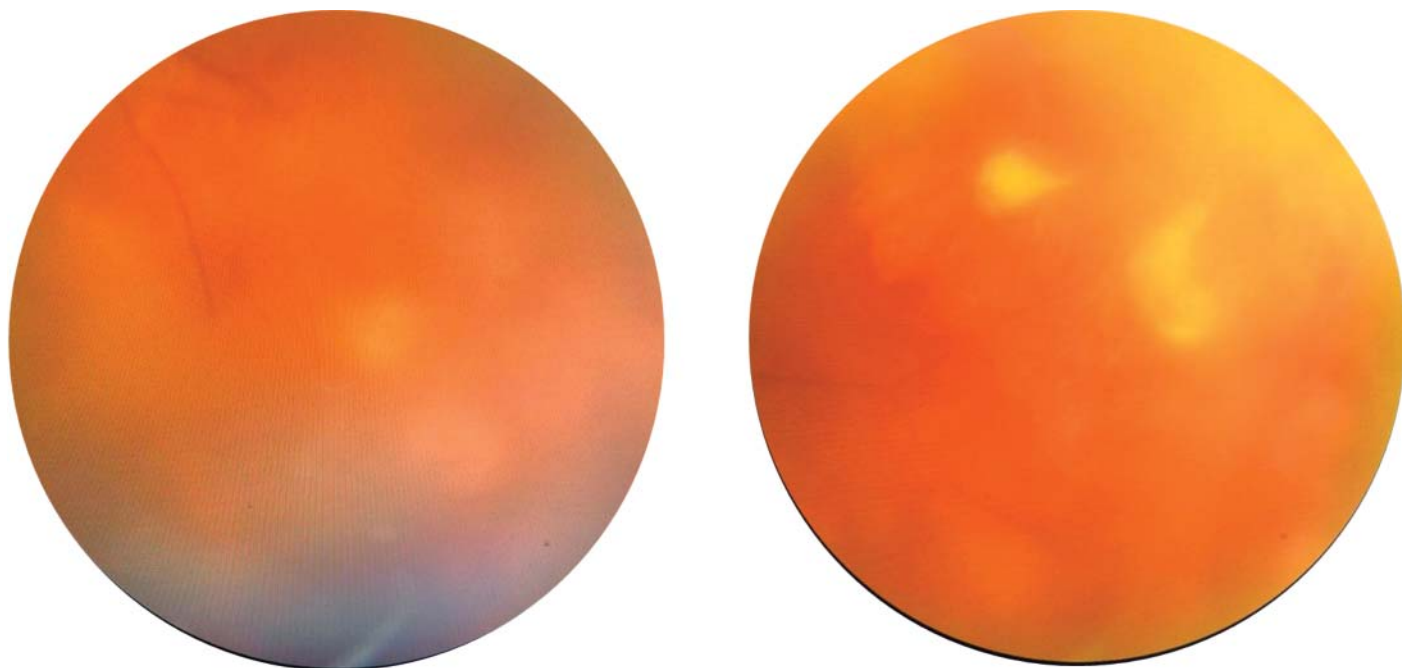


Рис. 1. Агрегаты воспалительных клеток и клеточного детрита в стекловидном теле по типу «снежков» у пациента В.
Fig. 1. Aggregates of inflammatory cells and cellular detritus in the vitreous body by the type of “snowballs” in patient B.

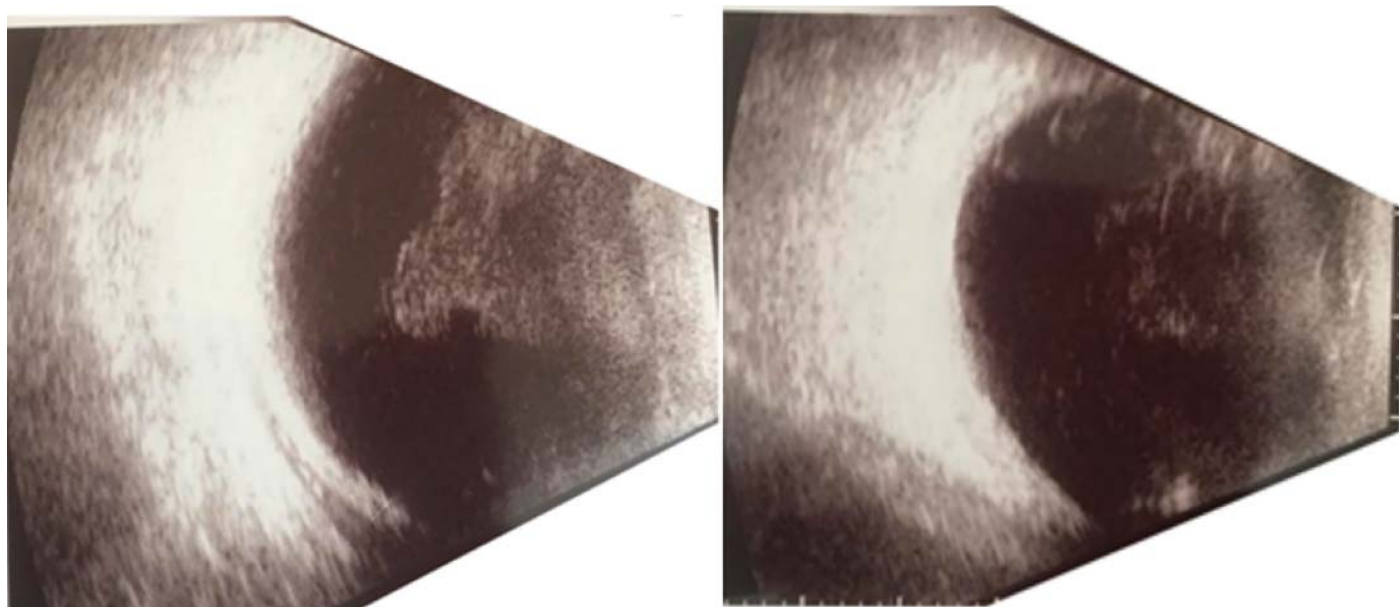


Рис. 2. Данные эхографии стекловидного тела (ОУ): свежий выпот и деструкция стекловидного тела у пациента В.
Fig. 2. Echography of vitreous body (OU): fresh discharge of vitreous body and vitreous body destruction in patient B.

выраженной деструкции стекловидного тела удастся обнаружить кистозный отек в макуле справа (рис. 3). Слева не удалось получить снимков с хорошим разрешением.

На основании жалоб пациента, анамнеза заболевания и жизни, клинической картины и инструментальных методов исследования установлен диагноз: «двусторонний генерализованный увеит с офтальмогипертензией неясной этиологии». Сопутствующий диагноз: «двусторонняя артифакция, кератотомические рубцы».

С целью определения этиологии заболевания назначена лабораторная диагностика герпетической инфекции. Лабораторные тесты выявили ДНК вируса Эпштейна — Барр и герпес-вируса человека 6-го типа (ВЭБ-/ГВЧ6-инфекция

в стадии репликации вируса) в биологических жидкостях пациента (табл. 1).

Полученные данные активности герпетической инфекции позволили совместно с врачом-инфекционистом назначить системную противогерпетическую и иммунную терапию: фамцикловир в постепенно снижающейся дозировке, человеческий иммуноглобулин в/в, лонгидаза в/м. Местное лечение сопровождалось назначением комбинированного препарата Флоас-Т® (фторметолон + тобрамицин, SENTISS), нестероидного противовоспалительного препарата Броксинак® (бромфенак, SENTISS), мидриатика Мидримакс® (тропикамид + фенилэфрин, SENTISS) и гипотензивного средства Бринекс®-М (бринзоламид 1%, SENTISS).

Выбор фторметолон (Флоас-Т®) как глюкокортикостероида в комплексной терапии пациента был сделан по ряду причин. Во-первых, в сравнении с дексаметазоном фторметолон в достоверно меньшей степени влияет на повышение ВГД [14]. С учетом того факта, что у пациента диагностирована офтальмогипертензия, а использование дексаметазона может привести к ятрогенному повышению ВГД, выбор более «мягкого» глюкокортикостероида становится очевидным в данном клиническом случае. Во-вторых, известен факт влияния фторметолон на экспрессию трансмембранных и секреторных муцинов, что может благоприятно сказываться на состоянии глазной поверхности на фоне сохраняющегося воспаления и длительного воздействия лекарственных препаратов на структуры переднего отдела глаза. Важная роль воспаления в патогенезе синдрома сухого глаза (ССГ) обуславливает необходимость в период активной противовоспалительной терапии использовать препараты с наименьшим цитотоксическим эффектом и риском развития посттерапевтического ССГ. Кроме того, отсутствие влияния фторметолон на уровень pH слезы делает назначение данного препарата более предпочтительным в сравнении с другими глюкокортикостероидами [15].

В рамках первого визита пациента в консультативное поликлиническое отделение МГОЦ было обращено внимание на сифилис в анамнезе пациента и с учетом этого рекомендовано исследовать сыворотку крови на ИФА (IgM) к *Treponema pallidum* с целью исключения реинфекции. Данный тест может быть положительным только при недавнем инфицировании, у пациента с ранней формой сифилиса. ИФА (IgM) оказался положительным, после чего пациент был направлен в Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии (МНПЦ ДК) для прохождения дальнейшего обследования и лечения.

Консультация врача-дерматовенеролога. Пациент В. шел по коридору в сторону кабинета консультанта медленно, осторожно, с закрытыми глазами, простукивая дорогу впереди себя тростью. Пациента сопровождала молодая помощница (племянница).

Анамнестические данные. Пациент гомосексуальной ориентации, последние контакты — в октябре-ноябре 2021 г.

Таблица 1. Результаты ПЦР-диагностики герпес-вирусной инфекции у пациента В.: концентрация копий ДНК вируса простого герпеса (ВПГ), вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ) и герпес-вируса человека (ГВЧ) 6-го типа в биологических жидкостях (вирус/мл)

Table 1. Results of PCR diagnostics of herpesvirus infection in patient B: concentration of DNA copies of herpes simplex virus (HSV), Epstein — Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV) and human herpesvirus (HV) type 6 in patient biological fluids (virus/ml)

Материал Material	ВПГ 1-, 2-го типа HSV type 1, 2	ВЭБ EBV	ЦМВ CMV	ГВЧ 6-го типа HV type 6
Кровь Blood				
Моча Urine	Не выявлено Not revealed	Не выявлено Not revealed	Не выявлено Not revealed	Не выявлено Not revealed
Слюна Spittle	Не выявлено Not revealed	2800	Не выявлено Not revealed	34 000

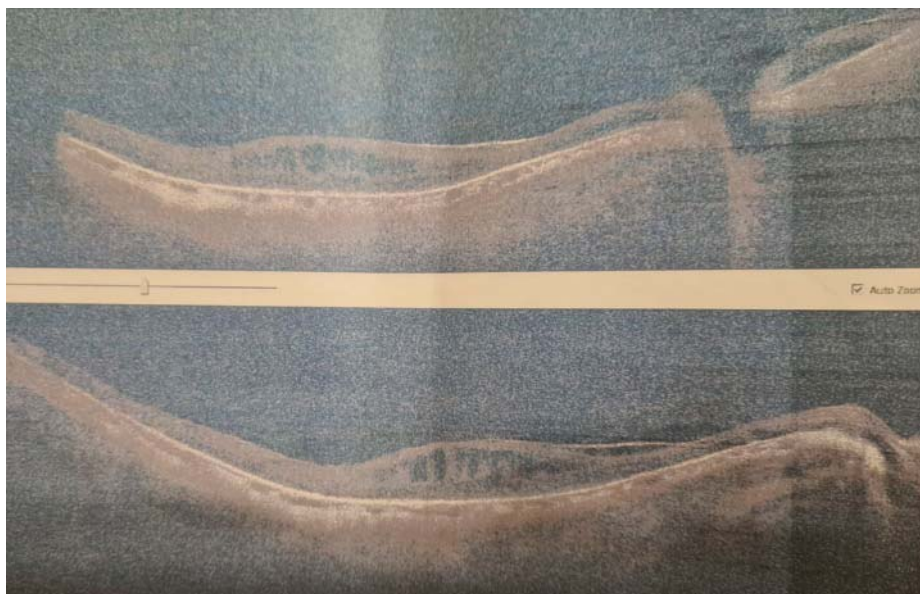


Рис. 3. ОКТ. Кистозный макулярный отек OD у пациента В.

Fig. 3. OCT. Cystoid macular edema OD in patient B.

АРТ принимает регулярно. Стадия ВИЧ-инфекции 4А, ремиссия на АРТ. Иммунный статус от 01.02.2022: CD4 — 364 кл/мкл (20%), CD8 — 645 кл/мкл (36%), CD4/CD8 = 0,56. Исследование крови на наличие РНК ВИЧ методом ПЦР — менее 20 коп/мл.

В 1986 г. у пациента диагностирован сифилис (по описанию — первичный), получал антибиотикотерапию в кожно-венерологическом диспансере г. Дзержинского Московской области, был на клинико-серологическом контроле после лечения, затем снят с учета. В 1996 г. вновь наблюдался и получал терапию бициллином по поводу первичного сифилиса в Научном центре дерматовенерологии.

Осмотр врача-дерматовенеролога: пациент с пониженной массой тела (рост — 169 см, вес — 58 кг). На слизистой нижней губы — две папулы размером до 1 см, с опаловой поверхностью, на слизистой верхней губы — аналогичные элементы в стадии регресса.

Папулезные высыпания на слизистой полости рта — одно из частых проявлений вторичного сифилиса. Опаловая поверхность папулы обусловлена мацерацией и разрыхлением патологического элемента. Вследствие отторжения мацерированного эпителия, травматизации элементов может сформироваться эрозивно-папулезный или папулезно-язвенный сифилид. Других проявлений на коже и слизистых пациента не обнаружено.

Результаты лабораторных серологических методов исследования от 25.04.2022 представлены в таблице 2.

Данные результаты серологического исследования сыворотки крови пациента свидетельствуют о реинфекции сифилиса. На основании полученных результатов клинического и лабораторного обследования пациента установлен диагноз: «вторичный сифилис кожи и слизистых оболочек (шифр МКБ-10: A51.3)» — и рекомендована госпитализация в филиал МНПЦДК «Клиника им. В.Г. Короленко».

Таблица 2. Результаты серологической диагностики сифилиса у пациента В. при первом обращении к врачу-дерматовенерологу и динамика показателей серологических исследований на фоне терапии
Table 2. Results of serologic diagnostics of syphilis in patient B. at the first visit to a dermatovenerologist and the dynamics of serologic tests during the therapy

Метод исследования Test method	Результат Result 25.04.2022	Результат Result 06.10.2022	Результат Result 23.12.2022	Результат Result 12.05.2023
РМП Microprecipitation reaction	4+, титр titre 1:64	4+, титр titre 1:16↓	4+, титр titre 1:8↓	3+, титр↓ titre 1:2
РПГА Treponemal immobilization test	4+, титр titre 1:163840	4+, титр titre 1:20480↓	4+, титр titre 1:5120↓	4+, титр titre 1:5120↓
ИФА суммарные Enzyme-linked immunoassay	КП = 17,0 Positivity coefficient	—	—	—
ИФА (IgM) Enzyme-linked immunoassay (IgM)	КП = 8,9 Positivity coefficient	КП = 2,7↓ Positivity coefficient	КП = 2,5↓ Positivity coefficient	КП = 2,1↓ Positivity coefficient
ИФА (IgG) Enzyme-linked immunoassay (IgG)	КП = 8,2 Positivity coefficient	КП = 8,2 Positivity coefficient	КП = 8,2 Positivity coefficient	КП = 10,0↑ Positivity coefficient

Диагноз при поступлении пациента в клинику 04.05.2022: «Сифилис вторичный кожи и слизистых оболочек, реинфекция (изъязвленная папула на слизистой нижней губы, подчелюстной лимфаденит). OU — генерализованный увеит инфекционного генеза. Сопутствующие: OU — кератотомические рубцы, офтальмогипертензия, артифакция».

Учитывая активный воспалительный процесс в оболочках глаза с вовлечением сетчатки, зрительного нерва и хориоидеи, наличие ВИЧ-инфекции в сочетании с реинфекцией сифилиса, данному пациенту провели ликвородиагностику нейросифилиса. Результаты ликворологического обследования показали активность инфекционного процесса в структурах головного мозга, что позволило поставить пациенту диагноз «асимптомный нейросифилис» (табл. 3).

Микст-инфекция, по-видимому, определила более тяжелое течение офтальмовоспаления у нашего пациента (двусторонний процесс, генерализованное воспаление). По литературным данным, глазной сифилис встречается у пациентов как ВИЧ-инфицированных, так и без ВИЧ-инфекции. Однако клиническая картина офтальмосифилиса может быть различной в зависимости от ВИЧ-статуса. Некоторые исследователи отмечают тесную связь развития нейросифилиса и офтальмосифилиса у пациентов с ВИЧ-инфекцией, а также наблюдают более тяжелое течение воспаления оболочек глаза с нередким развитием генерализованного увеита, оптического неврита, с вовлечением двух глаз одновременно, что мы и наблюдали в нашем клиническом случае [6, 7, 11].

В период пребывания в стационаре (май 2022 г.) пациенту проведен первый курс лечения бензилпенициллином по 12 млн ед внутривенно капельно 2 раза в сутки, а в июне 2022 г. — второй аналогичный курс. На фоне проведенной терапии наблюдали положительную динамику серологических показателей крови (см. табл. 2), а пациент отметил улучшение зрительных функций.

Консультация офтальмолога в сентябре 2022 г. Острота зрения обоих глаз — 0,03, с коррекцией сферическими линзами (−7,0) — 0,2. Биомикроскопия переднего отдела глаза: OU — спокойны, конъюнктивы розовая, патологического отделяемого нет, кератотомические рубцы, старые пигментные преципитаты на эндотелии роговицы. Осмотр глазного дна доступен: OU — ДЗН бледный, границы четкие, артерии сужены, вены расширены, «золотистый» рефлекс макулярной зоны, ватообразные дистрофические очаги на периферии сетчатки. ОКТ зрительного нерва и сетчатки выявила атрофию слоя нервных волокон сетчатки и зрительного нерва. По данным эхографии оболочек глаза отмечено снижение интенсивности помутнения стекловидного тела (рис. 4).

Таблица 3. Результаты ликвородиагностики нейросифилиса в динамике у пациента В.
Table 3. Results of liquor diagnostics of neurosyphilis in patient B.

Метод исследования Test method	Результат Result 05.05.2022	Результат Result 18.01.2023
РМП Microprecipitation reaction	4+, титр titre 1:16	Отр. ↓ Negative
РИБТ, % Treponemal immobilization test, %	56	53↓
РИФ Immunofluorescence reaction	Отр. Negative	3+↑
Белок, г/л Protein, g/l	0,71	0,37↓
Цитоз Cytosis	124 × 10 ⁶ /л	1,0 × 10 ⁶ /л↓

Исходя из полученных результатов обследования поставлен следующий диагноз: «OU — хронический промежуточный увеит генерализованный (ремиссия). Нисходящая частичная атрофия зрительного нерва. Периферическая дистрофия сетчатки. Артифакция. Вторичная компенсированная глаукома. Оперированная миопия высокой степени. Кератотомические рубцы».

Консультация врача-дерматовенеролога в октябре 2022 г. Пациент пришел на прием к дерматовенерологу самостоятельно, без сопровождения. Отмечает улучшение зрения. Результаты серологических тестов (от 06.10.2022) показали положительную динамику в течении заболевания. Однако спустя месяц (в ноябре 2022 г.) на приеме у офтальмолога пациент вновь отметил снижение зрительных функций (Visus OD = 0,01 н/к; Visus OS = 0,03 н/к). Клиническая картина заболевания соответствовала вялотекущему увеиту и прогрессирующей атрофии слоя нервных волокон сетчатки и зрительного нерва (по-видимому, нисходящего характера). Назначенная местная неспецифическая терапия с применением нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов (в т. ч. ретробульбарное введение бетаметазона № 3 с промежутком в 10 дней), антибактериальных средств не привела к значимой положительной динамике. Пациенту рекомендовано обратиться за консультацией к дерматовенерологу с целью исключения реактивации сифилиса. Контрольное обследование у дерматовенеролога с проведением ликвородиагностики, результаты которой приведены в таблице 3, показало позитивацию РИФ (3+). Учитывая ухудшение зрительных функций пациента на

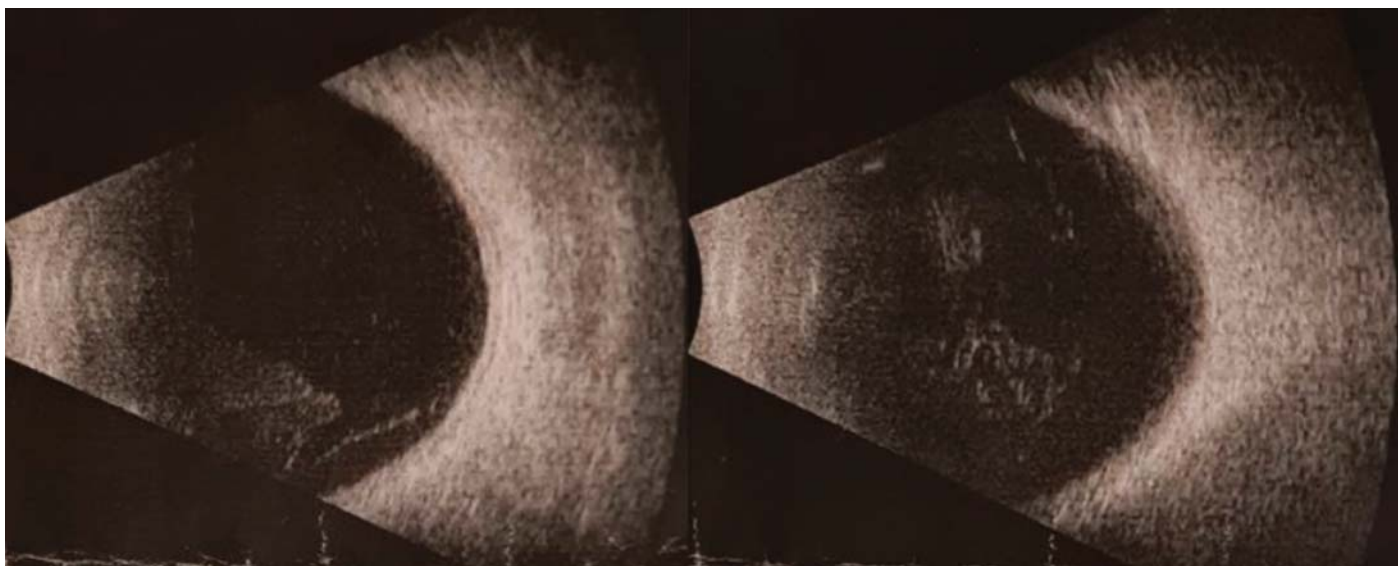


Рис. 4. Данные эхографии стекловидного тела пациента В. OU после лечения: уменьшение интенсивности помутнения стекловидного тела
Fig. 4. Echography data of vitreous body of patient B. OU after treatment: decreased intensity of vitreous body opacity

фоне обострения увеального воспаления, результаты серологического и ликворологического обследования, а также неблагоприятный анамнез (третья реинфекция!), пациенту решили назначить дополнительное специфическое лечение пенициллином внутривенно. Лечение проведено в условиях стационара с 12.02.2023 по 06.04.2023 (2 курса пенициллина в/в по 12 млн ед 2 раза в сутки, по 20 дней на курс).

Консультация офтальмолога после специфической антибиотикотерапии сифилиса (25.04.2023). Острота зрения правого глаза — 0 (ноль), левого — 0,04 sph +2,25 cyl -0,75 ax120 = 0,08. Пневмотонометрия: OD = 20 мм рт. ст., OS = 18 мм рт. ст. КЧСМ OD = 0 Гц, OS = 18 Гц.

Биомикроскопия переднего отдела глаза: OU — конъюнктивита спокойна, патологического отделяемого нет. Кератотомические рубцы на роговице. Незначительная запотелость эндотелия роговицы в нижней трети, старые пигментные преципитаты. Влага передней камеры прозрачная. Взвесь помутнений в стекловидном теле.

Офтальмоскопия: OU — ДЗН бледно-серые, границы четкие, расширенная экскавация (0,9). Артерии узкие, вены полнокровны, извиты. Вдоль сосудов множественные обширные очаги атрофии с пигментом, свежие очаги отека сетчатки.

Эхография: OU — неинтенсивный свежий выпот в задних отделах стекловидного тела, старые помутнения (деструкция) в передних отделах стекловидного тела.

ОКТ: OU — обширные по площади участки истончения ганглиозного комплекса сетчатки. Кистозный отек в макулярной зоне.

Периферическое поле зрения: OD — не определяется. OS — представлено на рисунке 5.

Диагноз: «OU — вялотекущий периферический сифилитический увеит, осложненный кистозным макулярным отеком. Нисходящая атрофия зрительного нерва. Вторичная увеальная глаукома (компенсированная). Периферическая хориоретинальная дистрофия».

В настоящее время пациент находится на длительной местной терапии препаратом Броксинак® (бромфенак, SENTISS) по 1 капле 1 раз в день. Выбор противовоспалительного средства связан с низким цитотоксическим эффектом молекулы бромфенака в отношении ткани переднего

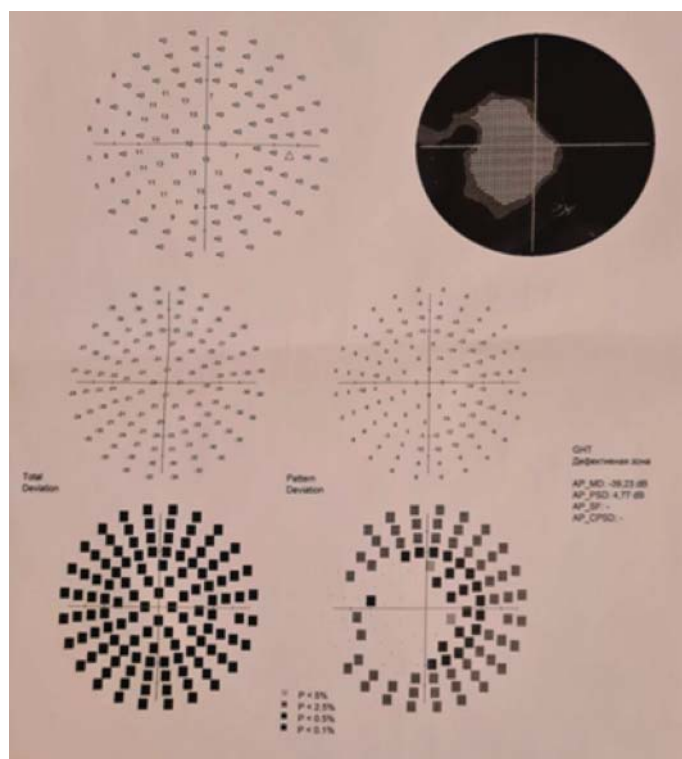


Рис. 5. Концентрическое сужение поля зрения OS пациента В.
Fig. 5. Concentric narrowing of patient B. OS visual field

отдела глаза при продолжительном использовании (более месяца). В представленном клиническом случае данный факт имеет особое значение в связи с наличием кератотомических рубцов и длительностью местной терапии (более года). Кроме того, биодоступность бромфенака позволяет использовать его в лечении не только передних увеитов, но и воспалительной патологии заднего отдела глаза. Так, в исследовании J. Saade и соавт. [16] показан положительный эффект 0,09% раствора бромфенака в лечении осложненного макулярного отека у пациентов с передними увеитами. Авторы показали значимое уменьшение толщины сетчатки в

макулярной области у обследуемых, получающих бромфенак как в качестве монотерапии, так и в комплексном лечении другими противовоспалительными препаратами.

ОБСУЖДЕНИЕ

Описанный клинический случай представляется довольно сложным, поскольку имеет место коинфекция ВИЧ + сифилис с развитием глазного воспаления. Важнейшим моментом явилось предположение офтальмолога о возможности специфической природы глазной патологии, что привело к установлению правильного диагноза и проведению адекватного лечения. В этом случае патология зрения возникла в сочетании с асимптомным нейросифилисом, что можно отнести к отягощающему влиянию ВИЧ-инфекции. Проведенное специфическое лечение позволило добиться определенного улучшения зрительной функции. Однако это улучшение оказалось временным и сменилось снова снижением зрения. Что же могло быть причиной ухудшения?

Сохраняющееся офтальмовоспаление (вялотекущее) после специфической антибактериальной терапии можно связать с несколькими факторами. Во-первых, с непосредственным воздействием вируса иммунодефицита человека на структуры глаза, в частности на сосудистую оболочку глаза, сетчатку и зрительный нерв, сохраняющимся после инактивации бактериального агента (*Treponema pallidum*). Ряд исследователей установили, что ВИЧ способен накапливаться в биологических жидкостях и структурах глаза (влаге передней камеры, стекловидном теле, субретинальной жидкости, сетчатке и т. д.) и повреждать ткани, вызывая воспаление.

Во-вторых, сохраняется риск активации оппортунистических инфекций и вовлечение в связи с этим в воспалительный процесс оболочек глаза. У данного пациента в инфекционном анамнезе выявлена герпетическая инфекция: обнаружена ДНК ВЭБ и ГВЧ 6-го типа в биологических жидкостях (апрель 2022 г.). В связи с этим можно предположить, что неблагоприятный исход воспаления сосудистой оболочки глаза и зрительного нерва связан с активной репликацией вирусов, в том числе и в оболочках глаза. В рамках данного предположения следует упомянуть о так называемом воспалительном синдроме восстановления иммунной системы. Это состояние нерегулируемого гипervоспалительного иммунного ответа, которое проявляется прогрессирующим клиническим ухудшением состояния пациента, развитием новых или рецидивом ранее пролеченных инфекционных заболеваний на фоне эффективной АРТ [17]. Характеризуется данный синдром практически бесконтрольным выбросом цитокинов, дисрегуляцией иммунного ответа и, как следствие, развитием коинфекций (микобактериальных, цитомегаловирусных, герпетических и др.) с повреждением различных органов и тканей, в том числе структур глаза. Необходимо отметить, что частой мишенью воспалительного синдрома восстановления иммунной системы становится центральная нервная система (ЦНС), а следовательно, и зрительный нерв (развитие ретробульбарного неврита с последующей атрофией зрительного нерва, что мы наблюдали у данного пациента).

И наконец, в-третьих, внутриглазное воспаление у ВИЧ-позитивных пациентов может быть связано с токсическим воздействием лекарственных препаратов, применяемых при лечении ВИЧ-инфекции, на структуры глаза (в частности, на сосудистую оболочку), что отмечено рядом авторов.

В качестве менее вероятной причины повторного ухудшения зрения можно предположить развитие у пациента «глазного» варианта реакции обострения Яриша —

Герксгеймера. Причиной реакции Яриша — Герксгеймера считают массивную гибель и распад трепонем в начале специфического лечения сифилиса. Так как реакция клинически сходна с эндотоксическим шоком, первоначально считалось, что после гибели трепонем выделяются эндотоксины. В настоящее время основную роль в развитии реакции отводят цитокинам, высвобождающимся при стимуляции мононуклеарных клеток продуктами распада трепонем. В случае с нашим пациентом, возможно, подобные процессы были запущены в структурах глаза, вызвав увеличение интенсивности симптомов воспаления и поражение всех анатомических отделов сосудистой оболочки (развитие симптомов переднего, промежуточного и заднего увеита — панuveита).

ВЫВОДЫ

1. Увеит — нередкая патология зрения при вторичном сифилисе. Все пациенты с клиникой увеита должны быть обследованы на сифилис с использованием двух серологических тестов: РМП и ИФА сум.

2. Течение и исходы сифилитического увеита отягощают три фактора: сопутствующая ВИЧ-инфекция, запоздалая этиологическая диагностика и неадекватная антибиотикотерапия (внутримышечная вместо внутривенной).

3. Изменение остроты зрения у ВИЧ-инфицированных гомосексуальных мужчин должно стать поводом для немедленного обследования на глазной сифилис, поскольку промедление в диагностике и лечении может привести к необратимой потере зрения.

4. Чем раньше выявлена специфическая природа увеита и проведено адекватное (внутривенное) лечение антибиотиком (пенициллином или цефтриаксоном), тем более благоприятным будет исход увеита.

Литература/References

- Охотимская С.А., Согреева Е.Н., Лавров А.Ю., Тактамышева Э.Ш. Сифилитический увеит. *Вестник офтальмологии*. 1998; 114 (3): 52–4. [Okhotsimskaya S.A., Sogreeva E.N., Lavrov A.Yu., Taktamysheva E.Sh. Syphilitic uveitis. *Vestnik oftalmologii*. 1998; 114 (3): 52–4 (In Russ.).]
- Dutta Majumder P, Chen EJ, Shah J, et al. Ocular Syphilis: An Update. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019; 27 (1): 117–25. <https://doi.org/10.1080/09273948.2017.1371765>
- Oliver S, Sahi Sh, Tantalo BS. Molecular typing of *Treponema pallidum* in ocular syphilis. *Sex Trans. Dis*. 2016; 8 (43): 524–7. <https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000478>
- Parc CE, Chahed S, Patel SV, Salmon-Ceron D. Manifestations and treatment of ocular syphilis during an epidemic in France. *Sex. Transm. Dis*. 2007; 34 (8): 553–6. <https://doi.org/10.1097/01.olq.0000253385.49373.1a>
- Wons J, Kempen J, Garweg JG. HIV-induced retinitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020; 28 (8): 1259–68. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1808225>
- Орлова И.А., Теличко С.И., Смирнова И.О. и др. Диагностическая значимость оториноларингологической и офтальмологической патологии у пациентов, страдающих нейросифилисом, инфицированных вирусом иммунодефицита человека. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2020; 2 (70): 23–6. [Orlova I.A., Telichko S.I., Smirnova I.O., et al. Diagnostic significance of otorhinolaryngological and ophthalmic pathology in patients suffering from neurosyphilis infected with human immunodeficiency virus. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2020; 2 (70): 23–6 (In Russ.).] <https://doi.org/10.17816/brmma50040>
- Balba GP, Kumar PN, James AN, et al. Ocular syphilis in HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Am J Med*. 2006; 119 (5): 448. e21–448.e25. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.11.016>
- Browning DJ. Posterior segment manifestations of active ocular syphilis, their response to a neurosyphilis regimen of penicillin therapy, and the influence of human immunodeficiency virus status on response. *Ophthalmology*. 2000; 107 (11): 2015–23. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(00\)00457-7](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00457-7)
- McLeish WM, Pulido JS, Holland S, Gulbertson WW, Winward K. The ocular manifestations of syphilis in the human immunodeficiency virus type 1-infected host. *Ophthalmology*. 1990; 97 (2): 196–203. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(90\)32605-2](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(90)32605-2)
- Thami GP, Kaur S, Gupta R, Kanwar AJ, Sood S. Syphilitic panuveitis and

- asymptomatic neurosyphilis: a marker of HIV-infection. *Int J STD AIDS*. 2001; 12 (11): 754–6. <https://doi.org/10.1258/0956462011924146>
11. Красносельских Т.В., Манашева Е.Б., Гезей М.А. и др. Нейросифилис у пациентов с ВИЧ-инфекцией: трудности диагностики. *Клиническая дерматология и венерология*. 2019; 18 (1): 64–70. [Krasnoselskikh T.V., Manasheva E.B., Gezei M.A., et al. Neurosyphilis in patients with HIV infection: difficulties in diagnostics. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2019; 18 (1): 64–70 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/klinderma20191801164>
 12. Торшина И.Е., Могилевцев В.В., Луговая А.А. К проблеме диагностики сифилитического поражения органа зрения. *Вестник офтальмологии*. 2011; 127 (1): 52–6. [Torshina I.E., Mogilevtsev V.V., Lugovaya A.A. On a problem of syphilitic damage of the eye. *Vestnik oftal'mologii*. 2011; 127 (1): 52–6 (In Russ.)].
 13. Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Современные стандарты диагностики сифилиса: сравнение российских и зарубежных клинических рекомендаций (сообщение I). *Вестник дерматологии и венерологии*. 2015; 91 (2): 11–22. [Krasnoselskikh T.V., Sokolovskiy E.V. Current standards for diagnosis of syphilis: comparing the russian and foreign guidelines (part I). *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2015; 91 (2): 11–22 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2015-91-2-11-22>
 14. Al Hanaine AT, Hassanein DH, Abdelbaky SH, El Zawahry OM. Steroid-induced ocular hypertension in the pediatric age group. *Eur J Ophthalmol*. 2018; 28 (4): 372–7. <https://doi.org/10.1177/1120672118757434>
 15. Taniguchi J, Sharma A. Fluorometholone modulates gene expression of ocular surface mucins. *Acta Ophthalmol*. 2019; 97 (8): e1082–e1088. <https://doi.org/10.1111/aos.14113>
 16. Saade JS, Istambouli R, AbdulAal M, Antonios R, Hamam RN. Bromfenac 0.09% for the treatment of macular edema secondary to noninfectious uveitis. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2021; 25; 28 (2): 98–103. https://doi.org/10.4103/meajo.meajo_134_21
 17. Свентицкая А.Л., Веселова Е.И., Каминский Г.Д. Воспалительный синдром восстановления иммунной системы у лиц, живущих с ВИЧ: поиск биомаркеров для прогнозирования, профилактики и лечения. *Лечебное дело*. 2022; (3–4): 103–6. [Sventitskaya A.L., Veselova E.I., Kaminskii G.D. Immune reconstitution inflammatory syndrome in persons with hiv: searching for biomarkers for prognosis, prevention, and treatment. *Lechebnoe delo*. 2022; (3–4): 103–6 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2022-12924>

Вклад авторов в работу: О.К. Лосева — сбор и интерпретация данных, написание и финальная подготовка статьи к публикации; Р.Г. Туаева — написание и финальная подготовка статьи к публикации; О.В. Жукова — подготовка и написание статьи; Т.П. Бессараб — редактирование статьи; Е.А. Клещева — сбор и интерпретация данных, финальная подготовка статьи к публикации; Г.Ш. Сафина — сбор и интерпретация данных.

Authors' contribution: O.K. Loseva — data collection and interpretation, writing and final preparation of the article for publication; R.G. Tuaevea — writing and final preparation of the article for publication, O.V. Zhukova — preparation and writing of the article; T.P. Bessarab — article editing; E.A. Kleshcheva — data collection and interpretation, final preparation of the article for publication; G.Sh. Safina — data collection and interpretation.

Поступила: 12.04.2023. Переработана: 10.05.2023. Принята к печати: 11.05.2023
Originally received: 12.04.2023. Final revision: 10.05.2023. Accepted: 11.05.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет» (РОСБИОТЕХ), Волоколамское ш., д. 11, Москва, 125080, Россия

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии, Ленинский пр-т, д. 17, Москва, 119071, Россия

Ольга Казимировна Лосева — д-р мед. наук, профессор¹, врач-дерматовенеролог², ORCID 0000-0002-5033-2746

Рената Грантиковна Туаева — врач-дерматовенеролог², ORCID 0000-0002-6892-4838

Ольга Валентиновна Жукова — д-р мед. наук, профессор, главный врач², ORCID 0000-0001-5123-6573

Московский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом, 8-я ул. Соколиной Горы, д. 15, корп. 5, Москва, 105275, Россия

Тимур Петрович Бессараб — канд. мед. наук, заведующий отделением профилактики ВИЧ-инфекции, ORCID 0000-0001-6565-7407

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Россия

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

Елена Александровна Клещева — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии⁴, офтальмолог⁵, ORCID 0000-0002-1392-3432

Гульнара Шамильевна Сафина — врач-офтальмолог⁵

Для контактов: Ольга Казимировна Лосева,
loseva_ok@mail.ru

¹ Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH), 11, Volokolamsk Hgwy, Moscow, 125080, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninsky Prospect, Moscow, 119071, Russia

Olga K. Loseva — Dr. of Med. Sci., professor¹, dermatovenereologist², ORCID 0000-0002-5033-2746

Renata G. Tuaevea — dermatovenereologist², ORCID 0000-0002-6892-4838

Olga V. Zhukova — Dr. of Med. Sci., professor, chief medical officer², ORCID 0000-0001-5123-6573

Moscow City Center for the Prevention and Control of AIDS; 15, Bldg. 5, 8th Sokolinyaya Gora St., Moscow, 105275, Russia

Timur P. Bessarab — Cand. of Med. Sci., head of department of the prevention of AIDS, ORCID 0000-0001-6565-7407

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

⁵ S.P. Botkin City Clinical Hospital, 5, 2nd Botkinsky Drive, Moscow, 125284, Russia

Elena A. Kleshcheva — Cand. of Med. Sci., associate professor department of ophthalmology⁴, ophthalmologist⁵, ORCID 0000-0002-1392-3432

Gul'nara Sh. Safina — ophthalmologist⁵

For contacts: Olga K. Loseva,
loseva_ok@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-141-146>

Применение нового противоаллергического препарата Эпинепта® в терапии сезонного аллергического конъюнктивита. Клинические случаи

Е.В. Яни

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

Цель работы — изучение результатов применения нового противоаллергического препарата Эпинепта® в терапии сезонного аллергического конъюнктивита на материале клинических случаев. **Материал и методы.** Пациенты (37 человек: 22 мужчин и 15 женщин) с аллергическим конъюнктивитом находились под наблюдением в период весеннего обострения: с середины марта по конец июня. Четко фиксировались показатели динамики субъективных жалоб, длительности лечения, клинической эффективности, легкости отмены препарата при нормализации состояния глазной поверхности. **Результаты.** Выделены четыре группы пациентов в зависимости от характера течения заболевания, клинических проявлений и ответа на терапию эпинастином. В качестве иллюстрации представлен разбор наиболее яркого клинического случая в каждой группе. **Заключение.** Использование в данных клинических случаях инстилляций эпинастина позволило добиться быстрого и стойкого уменьшения зуда, дискомфорта в глазах, а также нормализации клинического состояния конъюнктивы.

Ключевые слова: сезонный аллергический конъюнктивит; эпинастин; эпинепта

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Яни Е.В. Применение нового противоаллергического препарата Эпинепта® в терапии сезонного аллергического конъюнктивита. Клинические случаи. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16(4): 141-6.
<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-141-146>

Using a new antiallergic drug Epinepta® in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. Clinical cases

Elena V. Yani

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

Purpose: to evaluate the effect of a new antiallergic drug epinastine in the treatment of seasonal conjunctivitis as manifested in clinical cases. **Materials and methods.** 37 people (22 men and 15 women) were observed during spring exacerbation of the allergic conjunctivitis, from mid-March to the end of June. Indicators of the dynamics of subjective complaints, duration of treatment, clinical effectiveness, were thoroughly recorded; we also assessed how easy it was to stop using the treatment when the condition of the ocular surface returned to normal.

Results. We identified four groups of patients depending on the course of the disease, clinical manifestations, and response to epinastine therapy. For each group, we analyze a most informative clinical case. **Conclusions.** In all of the cases, epinastine instillations brought about a quick and stable reduction of itching and eye discomfort, as well as normalization of the clinical condition of the conjunctiva.

Keywords: seasonal allergic conjunctivitis; epinastine; Epinepta

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Yani E.V. Using a new antiallergic drug Epinepta® in the treatment of seasonal allergic conjunctivitis. Clinical cases. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4):141-6 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-141-146>

Аллергические заболевания глаз остаются одной из наиболее часто возникающих причин развития блефаритов, конъюнктивитов и кератитов. В большинстве случаев в офтальмологической практике врачи сталкиваются с сезонным или круглогодичным аллергическим конъюнктивитом, на долю которых приходится не менее 95 % всех аллергических заболеваний глаз. Причем сезонным аллергическим конъюнктивитом (САК) страдают 90 %, а круглогодичным аллергическим конъюнктивитом — 5 % больных [1]. САК чаще подвержены дети школьного или препубертатного возраста, преимущественно мужского пола. Причинами САК могут быть различные виды пыльцы, разнообразие и превалирование которой зависит от региона и времени года.

САК (как одно из проявлений поллиноза, крайне редко — единственное) представляет собой аллергическую реакцию организма, относящуюся к ответу немедленного типа, характерной особенностью которого является четкая, повторяющаяся в определенные времена года сезонность. Это заболевание имеет три максимальных всплеска активности: первый — весенний — протекает с апреля до конца мая и связан с пылением деревьев. Второй — летний (июнь-июль) — вызывается пылью луговых злаковых трав, третий — летне-осенний (июль-сентябрь) — связан с цветением сорных трав, а в Краснодарском и Ставропольском краях обусловлен цветением амброзии [1, 2].

САК имеет сложную этиологию, которая включает в себя как гиперреактивность по отношению к аллергенам, так и к разным другим раздражителям окружающей среды, например солнечному свету, ветру и пыли. Микробиом глазной поверхности также вовлечен в процесс развития САК, что подтверждается наличием в соскобах с конъюнктивы эозинофильной инфильтрации и тучных клеток, а также воспалительных цитокинов.

При патогенном воздействии на конъюнктиву развивается острая воспалительная реакция, характеризующаяся отеком (хемозом), чаще локализующимся в переходной складке и области бульбарной конъюнктивы. Под воздействием медиаторов воспаления происходит дилатация конъюнктивальных сосудов с развитием инъекции различной степени выраженности [3].

Клиническая картина САК отличается характерными особенностями и часто сочетается с системными проявлениями, такими как бронхоспазм (першение в горле, приступы удушья), кожные проявления (экзема, крапивница) и головная боль. Следует обратить внимание на выраженность клинических проявлений и увеличение жалоб пациентов в утренние и дневные часы, обусловленные наиболее высокой концентрацией пыльцы в воздухе. Отделяемое из глаз может представлять собой слезотечение, пенистое, серозное и слизисто-нитчатое отделяемое. Регистрируется отек и гиперемия век, а также мацерация кожи век. Клиническая картина со стороны конъюнктивы проявляется отеком (легкой степени,

средней степени, хемозом), симптомами «апельсиновой корки», инъекцией сосудов конъюнктивы различной степени выраженности, а также фолликулярной реакцией конъюнктивы нижнего свода с формированием разнокалиберных, хаотично расположенных фолликулов. Характерным признаком, более присущим весеннему кератоконъюнктивиту, является формирование сосочковой гипертрофии по типу «булыжной мостовой» или крупнопиллярной реакции [2]. Со стороны лимба отмечается васкуляризация, появление узелков Горнера — Трантаса — поверхностных точечных паралимбальных инфильтратов, а при весеннем кератоконъюнктивите — развитие щитовидной язвы роговицы.

Общие принципы терапии САК включают в себя использование базисных противоаллергических препаратов, глюкокортикоидов (ГК), а также применение средств дополнительной терапии, таких как нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), комбинированные противовоспалительные препараты, репаративные и кератопротекторные средства, слезозаместительные, иммунотропные и антисептические препараты. При тяжелом течении показано назначение системной противоаллергической терапии.

Группу базисных противоаллергических препаратов составляют стабилизаторы тучных клеток (кромогликат натрия); антигистаминные препараты + стабилизаторы тучных клеток (эпинастин, азеластин, олопатадин) и комбинированные препараты антигистаминного и сосудосуживающего действия (антазолин + ксилометазолин). Все перечисленные препараты длительное время используются в офтальмологической практике и доказали свою эффективность в терапии аллергических заболеваний глаз. Эпинастин 0,05 % впервые в нашей стране появился в 2022 г. в форме нового антигистаминного препарата двойного действия Эпинепта®, показанного для применения при сезонном аллергическом конъюнктивите [4].

Эпинепта® относится к классу антигистаминных препаратов второго поколения, а также является стабилизатором мембран тучных клеток. Он проявляет антилейкотриеновую, анти-PAF и антибрадикининную активность, которые усиливают противоаллергическое действие. Препараты данной группы уже много лет применяются в мире для лечения различных аллергических состояний. В настоящее время в США эпинастин одобрен FDA (Food and Drug Administration) для лечения аллергического конъюнктивита — общий термин, включающий круглогодичный аллергический конъюнктивит, САК, весенний кератоконъюнктивит, атопический кератоконъюнктивит [5].

Эпинепта® снижает воспаление различными путями. Как стабилизатор мембран тучных клеток вызывает прекращение дегрануляции, стабилизируя их и уменьшая воспаление. Как антигистаминный агент блокирует действие гистамина путем конкурентного ингибирования его рецепторов или действует как обратный агонист — предотвращает связывание гистамина с рецепторами H1 и H2. В результате

прекращается высвобождение провоспалительных медиаторов и, следовательно, сама воспалительная реакция.

Пациенты могут использовать глазные капли эпинастина до исчезновения симптомов в течение всего сезона аллергии. Глазные капли Эпинепта® применяются местно по 1 капле 2 раза в день. Препарат обладает достаточно быстрым терапевтическим эффектом: начало действия регистрируется в течение 3 мин, а продолжительность действия длится не менее 8 ч после однократного закапывания [6]. Эпинастин является безопасным и хорошо переносимым препаратом [7]. Не проникает через гематоэнцефалический барьер, что снижает риск развития системных побочных эффектов, связанных с центральной нервной системой, не оказывает кардиотоксического и тератогенного действия даже в высоких дозах. Использование препарата во время беременности не является противопоказанием, однако возможно только в том случае, если назначение эпинастина оправдывает пользу по сравнению с потенциальным риском. Важной особенностью молекулы эпинастина является минимальное влияние на слезопродукцию за счет отсутствия холинергической активности, в результате чего снижается риск развития или усугубления сухости глаза на фоне терапии [5, 6, 8].

Поскольку САК — основное показание к назначению глазных капель Эпинепта®, в рамках неинтервенционной исследовательской работы в отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз НМИЦ ГБ им. Гельмгольца была набрана группа из 37 пациентов с САК (22 мужчины и 15 женщин), получивших лечение глазными каплями Эпинепта®. Период наблюдения весеннего обострения аллергического конъюнктивита составил с середины марта по конец июня. В данной работе четко фиксировались показатели динамики субъективных жалоб, клинической эффективности, длительности лечения, легкости отмены препарата при нормализации состояния глазной поверхности. Учитывались и анализировались также природные особенности весеннего сезона аллергии 2023 г.: позднее начало цветения, малое количество солнечных дней, отсутствие дождей и др. В исследование были включены как пациенты с сезонной аллергией в анамнезе, так и с первой манифестацией процесса. Клинически оценивали тяжесть глазного зуда, а также выраженность гиперемии пальпебральной и бульбарной конъюнктивы.

Выраженность офтальмологических аллергических симптомов оценивали по балльной системе: глазной зуд — от 0 баллов при полном отсутствии до 4 баллов при непрерывном зуде. Гиперемия конъюнктивы оценивалась от 0 баллов — норма до 3 баллов — тотальная гиперемия пальпебральной/бульбарной конъюнктивы. Отдельные кровеносные сосуды не дифференцировали.

По результатам исследования выделены 4 группы пациентов, объединенных подобием течения заболевания, клиническими проявлениями и ответом на терапию эпинастином. Каждая группа проиллюстрирована наиболее ярким клиническим случаем.

1. Пациенты с первой манифестацией САК.

Пациент Б., 24 года, обратился на амбулаторный прием 04.04.2023 с жалобами на отек и покраснение век, глаз, слезотечение, выраженный зуд, ощущение жжения и инородного тела. Заболевание началось остро, 3 дня на-

зад, сопровождалось чиханием и периодически заложенным носом. Состояние глаз постепенно ухудшалось. Ранее воспалительных заболеваний глаз у пациента не отмечалось. По месту жительства поставлен диагноз: «OU — острый конъюнктивит» — и назначено лечение: инстилляцией антибактериальных глазных капель, на фоне которого состояние глаз ухудшилось, и пациент обратился в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца.

Соматически пациент здоров, аллергоанамнез не отягощен. При обращении: оценка жалоб на зуд — 3 балла; оценка гиперемии — 2 балла. Острота зрения: OD = 0,4 с sph -1,0 = 0,6; OS = 0,3 с sph -1,0 = 0,6. Биомикроскопия OU (рис. 1): веки умеренно отечны, гиперемизированы. Конъюктива век и глазного яблока умеренно гиперемизирована, выраженный отек бульбарной конъюнктивы, множественные мелкие, хаотично расположенные фолликулы в нижнем своде. Роговица без особенностей, поверхность не окрашивается флюоресцеином. По данным анамнеза и клинической картины у пациента диагностирован САК (манифестация). Назначена терапия: эпинастин в инстилляциях по 2 кап. 2 раза в день; слезозаместительная терапия по 2 кап. 4–6 раз в день; антигистаминные препараты внутрь. Контрольный осмотр проводился каждые 5 дней. На 2-м визите пациент отмечал значимое уменьшение симптомов, в частности показатель жалобы на зуд снизился до 1 балла. Клинически оценка гиперемии также уменьшилась до 1 балла и при биомикроскопии зарегистрировано уменьшение отека и гиперемии век. Конъюктива век и глазного яблока слегка гиперемизирована, отмечен легкий отек бульбарной конъюнктивы, фолликулярная реакция в нижнем своде частично резорбировалась. Роговица без особенностей, поверхность не окрашивается флюоресцеином. На 3-м визите (10-й день) от начала терапии пациент отметил значительное улучшение состояния глаз, показатель жалобы на зуд снизился до 0. Оценка гиперемии оставалась на уровне 1 балла, хотя при биомикроскопии отмечалась нормализация состояния век, конъюктива век и глазного яблока оставалась слегка гиперемизированной с легким отеком бульбарной конъюнктивы. В то же время фолликулярная реакция в нижнем своде полностью резорбировалась. Учитывая выраженную положительную динамику, следующий визит был назначен через 10 дней с продолжением рекомендованной топической терапии и отменой системных антигистаминных препаратов. На 4-м визите (20-й день лечения) на фоне отмены системных антигистаминных препаратов состояние пациента продолжало улучшаться — субъективных жалоб нет (0 баллов). Биомикроскопия OU: веки не изменены, конъюктива век и глазного яблока спокойна, легкий отек бульбарной конъюнктивы. Роговица без особенностей, поверхность не окрашивается флюоресцеином.

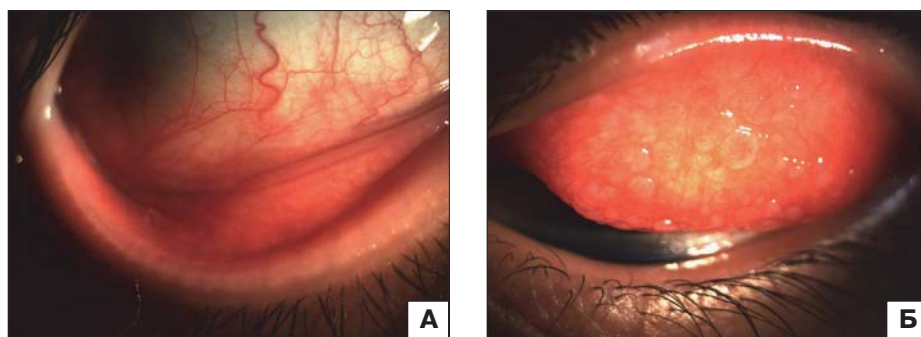


Рис. 1. Пациент Б., 24 года, биомикроскопия до лечения (А, Б)
Fig. 1. Patient B., 24 y. o., biomicroscopy before treatment (A, B)

Учитывая отсутствие жалоб и нормализацию клинического состояния конъюнктивы, но возможность дальнейшего воздействия аллергена, пациенту рекомендовали продолжить терапию эпинастином еще в течение 14 дней с последующей его отменой и дальнейшим использованием слезозаместительных препаратов 3 раза в день. Контрольный визит назначен через 10 дней после отмены эпинастина. При заключительном, 5-м визите 17.05.2023 пациент жалоб не предъявлял, после отмены эпинастина ухудшения состояния не отмечено (рис. 2). При осмотре: острота зрения OD = 0,4 с sph -1,0 = 0,7; OS = 0,3 с sph -1,0 = 0,8. Биомикроскопия OU: веки не изменены, конъюнктивит век и глазного яблока спокоен. Роговица без особенностей, поверхность не окрашивается флюоресцеином. Диагностические пробы: проба Ширмера OD = 12 мм за 5 мин, OS = 14 мм за 5 мин; проба Норна OU = 9 с; высота слезного мениска OU = 0,5 мм. Учитывая отсутствие жалоб, клиническую картину, а также отсутствие данных о снижении слезопродукции, назначение препаратов искусственной слезы отменили, пациент завершил курс лечения. Рекомендована консультация аллерголога.

II. Пациенты с САК, протекающим в легкой форме.

Пациентка С., 19 лет, наблюдается в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца в течение 5 лет по поводу САК. Обострения риноконъюнктивита обычно начинаются с середины апреля и продолжаются 4–6 нед. Настоящее обострение с 17.04.2023 проявлялось жалобами на отек и покраснение век, глаз, слезотечение, выраженный зуд, ощущение жжения и инородного тела. Офтальмологические симптомы сопровождались чиханием и заложенностью носа. Принимала системные антигистаминные препараты, но состояние глаз ухудшалось, и пациентка пришла на амбулаторный прием в Центр.

Соматически пациентка здорова, аллергоанамнез: риноконъюнктивит на пыльцу березы, тополя (подтвержден положительными кожными пробами). При обращении: оценка жалоб на зуд — 3 балла; оценка гиперемии — 2 балла. Острота зрения: OD = 1,0; OS = 1,0. Биомикроскопия OU (рис. 3): веки отечны, гиперемизованы, конъюнктивит век и глазного яблока гиперемизован, выраженный отек бульбарной конъюнктивы, множественные мелкие, хаотично расположенные фолликулы в нижнем своде, сосочковая гипертрофия конъюнктивы верхнего века по типу «бульбарной мостовой». Роговица без особенностей, поверхность не окрашивается флюоресцеином. По данным анамнеза и клинической картины у пациентки диагностирован САК. Назначена следующая терапия: эпинастин в инстилляциях по 2 кап. 2 раза в день; слезозаместительная терапия по 2 кап. 4–6 раз в день; антигистаминные препараты внутрь. Контрольный осмотр проводился каждые 5 дней.

На 2-м визите пациентка отмечала значительное улучшение состояния глаз, уменьшение субъективных симптомов, в частности показатель жалоб на зуд снизился до 1 балла. Клинически оценка гиперемии уменьшилась до 2 баллов, и при биомикроскопии отмечено уменьшение отека и гиперемии век, уменьшение гиперемии конъюнктивы век и глазного яблока, легкий отек бульбарной конъюнктивы, фолликулярная реакция в нижнем своде частично резорбировалась, сосочки конъюнктивы верхнего века стали немного более плоскими. Роговица без особенностей, поверхность не окрашивается флюоресцеином. На 3-м визите (10-й день) от начала терапии отмечено дальнейшее улучшение состояния глаз, показатель жалоб на зуд снизился до 0. Клинически оценка гиперемии оставалась на уровне 1 балла, при биомикроскопии отмечена нормализация состояния век, легкая гиперемия конъюнктивы век и глазного яблока, легкий отек бульбарной конъюнктивы. Фолликулярная реакция в нижнем своде полностью резорбировалась. Учитывая выраженную положительную динамику, следующий визит назначили через 10 дней с продолжением рекомендованной топической терапии и отменой системных антигистаминных препаратов. На 4-м визите (20-й день лечения) на фоне отмены системных антигистаминных препаратов состояние пациентки продолжало улучшаться — субъективных жалоб нет (0 баллов). Биомикроскопия OU: веки не изменены, конъюнктивит век и глазного яблока спокоен. Роговица без особенностей, поверхность не окрашивается флюоресцеином. Учитывая возможность дальнейшего воздействия аллергена, пациентке рекомендовали продолжить терапию эпинастином еще в течение 10 дней с последующей отменой, но с дальнейшим использованием слезозаместительных препаратов 3 раза в день. Контрольный визит назначен через 10 дней после отмены эпинастина.

При заключительном, 5-м визите 16.05.2023 пациентка жалоб не предъявляла, после отмены эпинастина ухудшения состояния не отмечено. При осмотре: острота зрения OD = 1,0; OS = 1,0. Биомикроскопия OU (рис. 4): веки не изменены, конъюнктивит век и глазного яблока спокоен. Роговица без особенностей, поверхность не окрашивается флюоресцеином. Диагностические пробы: проба Ширмера OD = 15 мм за 5 мин, OS = 17 мм за 5 мин; проба Норна OU = 12 с; высота слезного мениска OU > 0,5 мм. Учитывая отсутствие жалоб, клиническую картину, а также отсутствие данных о снижении слезопродукции, препараты искусственной слезы отменили, пациентка завершила курс лечения.

III. Пациенты, страдающие САК легкой и средней степени тяжести в течение нескольких лет. Ранее использовали глазные капли Олопатадин, Левокабастин и системные анти-

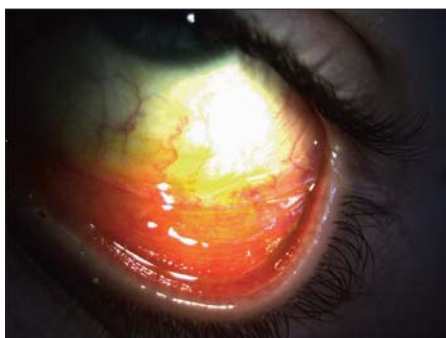


Рис. 2. Пациент Б., 24 года, биомикроскопия после лечения

Fig. 2. Patient B., 24 y. o., biomicroscopy after treatment

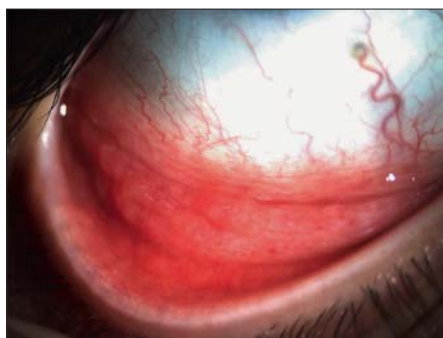


Рис. 3. Пациентка С., 19 лет, биомикроскопия до лечения

Fig. 3. Patient S., 19 y. o., biomicroscopy before treatment

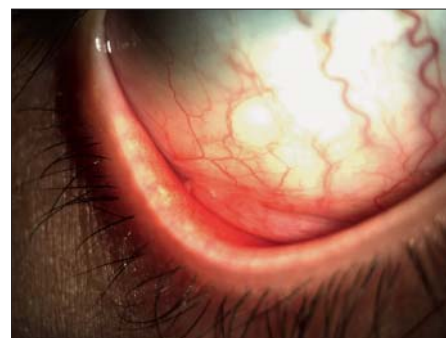


Рис. 4. Пациентка С., 19 лет, биомикроскопия после лечения

Fig. 4. Patient S., 19 y. o., biomicroscopy after treatment

гистаминные препараты. Применение местных глюкокортикоидов отрицают.

Пациент Л., 32 года, наблюдается в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца с 2018 г. по поводу САК. 20.04.2023 пришел на амбулаторный прием с жалобами на отек, покраснение и мацерацию кожи век, покраснение глаз, слезотечение, выраженный зуд, ощущение жжения и инородного тела. Заболевание началось 5 дней назад, состояние постепенно ухудшалось. Соматически пациент здоров. Аллергоанамнез: риноконъюнктивит на пыльцу ольхи, березы, тополя (подтвержден положительными кожными пробами). При обращении: оценка жалоб на зуд — 4 балла; оценка гиперемии — 3 балла. Острота зрения: OD = 1,0; OS = 1,0. Биомикроскопия OU (рис. 5): выраженный отек и гиперемия век, мацерация кожи верхнего века, конъюнктивит век и глазного яблока раздражена, гиперемирована, выраженный отек бульбарной конъюнктивы, множественные разнокалиберные, хаотично расположенные фолликулы в нижнем своде, васкуляризация сосудов лимба. Роговица без особенностей, поверхность не окрашивается флуоресцеином.

По данным анамнеза и клинической картины у пациента диагностирован САК. Назначена следующая терапия: эпинеприн в инстилляциях по 2 кап. 2 раза в день; слезозаместительная терапия по 2 кап. 4–6 раз в день; антигистаминные препараты внутрь, туалет век ватным тампоном, смоченным пиклоксидином, 2 раза в день. Контрольный осмотр проводился каждые 5 дней. На 2-м визите, через 5 дней, пациент отмечал уменьшение субъективных жалоб — показатель жалобы на зуд снизился до 3 баллов. Оценка гиперемии уменьшилась до 2 баллов. При биомикроскопии: отек и гиперемия век, мацерация уменьшились. Конъюнктивит век и глазного яблока гиперемирован, умеренный отек бульбарной конъюнктивы, фолликулярная реакция в нижнем своде слегка резорбировалась. Васкуляризация сосудов лимба слегка уменьшилась. Роговица без особенностей, поверхность не окрашивается флуоресцеином. На 3-м визите (на 11-й день от начала терапии) показатель жалоб на зуд снизился до 2 баллов. Оценка гиперемии оставалась на уровне 2 баллов, хотя при биомикроскопии отмечалась нормализация состояния век, фолликулярная реакция в нижнем своде продолжала резорбироваться. Сосуды лимба запусевают. Роговица без особенностей, поверхность не окрашивается флуоресцеином. На 5-м визите, 22-й день лечения, пациент жалоб не предъявлял (зуд — 0 баллов). Острота зрения OD = 1,0; OS = 1,0. Биомикроскопия OU (рис. 6): веки не изменены, конъюнктивит век и глазного яблока спокойна. Роговица без особенностей, поверхность не окрашивается флуоресцеином. Диагностические пробы: проба Ширмера OD = 5 мм за 5 мин, OS = 7 мм за 5 мин; проба Норна OU = 4 с; высота слезного мениска OU = 0,3 мм.

Учитывая отсутствие жалоб и клиническую картину, препарат Эпинепта® пациенту отменили, применение препаратов искусственной слезы 3–4 раза в день рекомендовано продолжить 1,5–2,0 мес. По прошествии данного промежутка времени ухудшения клинического состояния глаз не отмечено, пациент за консультацией не обращался.

IV. Пациенты, ранее получавшие аллергенспецифическую иммунотерапию (АСИТ).

В процессе исследования возникла необходимость выделения группы из 18 пациентов, которые проводили АСИТ в 2018–2019 гг. и не смогли продолжить курс в период пандемии 2020 г. Эта группа пациентов характеризовалась более яркой клинической картиной обострения САК в 2021 г. и нарастанием клинической картины весной 2022 и 2023 гг. Все пациенты отмечали утяжеление течения сезонной аллергии. Прием антигистаминных препаратов внутрь и стандартные методы терапии не приносили ожидаемых результатов.

Пациентка У., 23 года, наблюдается в Центре с 2016 г. по поводу САК. 26.04.2023 обратилась на амбулаторный прием с жалобами на отек, покраснение кожи век, покраснение глаз, слезотечение, выраженный зуд, ощущение жжения, песка и инородного тела. Заболевание началось постепенно, 7 дней назад. Привычная терапия с использованием глазных капель димедрол + нафазолин 2 раза в день и антигистаминных препаратов внутрь положительной динамики не дала. Для решения вопроса о назначении топических ГК пациентка обратилась за консультацией в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца. Соматически здорова. Аллергоанамнез: страдает сезонной аллергической реакцией — риноконъюнктивитом — с 12 лет. Имеет доказанную IgE-зависимость природы заболевания: уровень специфических IgE 3-го класса. В 2019 г. проведен курс предсезонной АСИТ (сублингвальная форма). В 2020 г. в связи с пандемией провести повторный курс АСИТ пациентка не смогла. Весной 2021 и 2022 гг. обострения протекали тяжелее, самостоятельно применяла ГК в инстилляциях до 3 нед. При обращении: оценка жалоб на зуд — 4 балла; оценка гиперемии — 3 балла. Острота зрения OD = 0,9 н/к; OS = 1,0.

Биомикроскопия OU (рис. 7): выраженный отек и гиперемия век, конъюнктивит век и глазного яблока раздражена, гиперемирована, выраженный отек бульбарной конъюнктивы, множественные разнокалиберные, хаотично расположенные фолликулы в нижнем своде, сосочковая гипертрофия конъюнктивы верхнего века, слизисто-нитчатое отделяемое. Роговица без особенностей, поверхность не окрашивается флуоресцеином. Передняя камера средней глубины, влага ее прозрачна. По данным анамнеза и клинической картины у пациентки диагностирован САК.



Рис. 5. Пациент Л., 32 года, биомикроскопия до лечения

Fig. 5. Patient L., 32 y. o., biomicroscopy before treatment

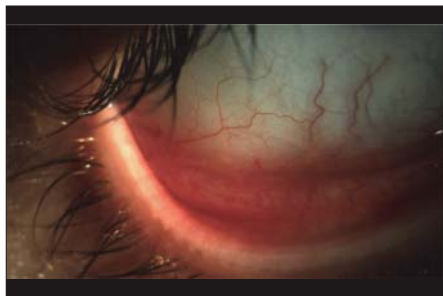


Рис. 6. Пациент Л., 32 года, биомикроскопия после лечения

Fig. 6. Patient L., 32 y. o., biomicroscopy after treatment

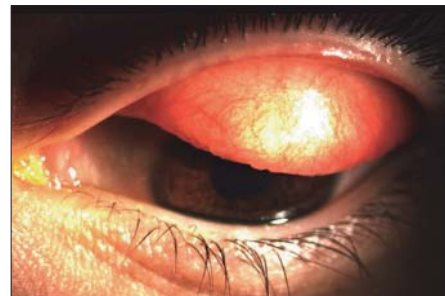


Рис. 7. Пациентка У., 23 года, биомикроскопия до лечения

Fig. 7. Patient U., 23 y. o., biomicroscopy before treatment

Назначена следующая терапия: эпинастин в инстилляциях по 2 кап. 2 раза в день; слезозаместительная терапия по 2 кап. 4–6 раз в день; пиклоксидин по 2 кап. 3 раза в день; антигистаминные препараты внутрь. Контрольный осмотр проводился каждые 5 дней. На 2-м визите пациентка не отмечала ни уменьшения субъективных жалоб, ни улучшения клинической картины. Показатель жалоб на зуд сохранялся на уровне 4 баллов. Клинически оценка гиперемии также соответствовала 3 баллам, и при биомикроскопии зарегистрировано сохранение отека и гиперемии век. Конъюнктивита век и глазного яблока гиперемирована, выражен отек бульбарной конъюнктивы, фолликулярная реакция в нижнем своде, отделяемого нет. Роговица без особенностей, поверхность не окрашивается флюоресцеином. Учитывая жалобы пациентки и клиническую картину, рекомендовали добавить к лечению инстилляции дексаметазона 0,1 % по 2 кап. 3 раза в день сроком на 10 дней с последующим контрольным визитом. На 3-м визите (15-й день от начала терапии) пациентка отметила улучшение состояния глаз, показатель жалобы на зуд снизился до 2 баллов. Оценка гиперемии оставалась на уровне 2 баллов, хотя при биомикроскопии отмечалась нормализация состояния век, но конъюнктивита век и глазного яблока оставалась гиперемированной с умеренным отеком бульбарной конъюнктивы. Фолликулярная реакция в нижнем своде слегка резорбировалась, сосочки стали немного более плоскими. Роговица без особенностей, поверхность не окрашивается флюоресцеином. Рекомендовано отменить инстилляции пиклоксидина и уменьшить кратность закапывания дексаметазона 0,1 % до 2 раз в день 7 дней и до 1 раза в день — 7 дней. Контрольный осмотр назначен через 10 дней.

На 4-м визите, в 25-й день от начала лечения, состояние пациентки продолжало улучшаться: жалобы на зуд — 1 балл. Сохранялись легкий отек и гиперемия конъюнктивы (1 балл), а также легкая сосочковая гипертрофия, фолликулярная реакция в нижнем своде почти полностью резорбировалась. Учитывая нормализацию клинического состояния глаз и субъективное улучшение, рекомендовали оставить терапию без изменений. На 5-м визите, на 35-й день лечения, пациентка жалоб не предъявляла (зуд — 0 баллов). Биомикроскопия ОУ (рис. 8): веки не изменены, конъюнктивита век и глазного яблока спокойна. Роговица без особенностей, поверхность не окрашивается флюоресцеином. Диагностические пробы: проба Ширмера OD = 3 мм за 5 мин.; OS = 2 мм за 5 мин.; проба Норна OU = 3 с; высота слезного мениска OU = 0,1 мм.

Учитывая отсутствие жалоб и клиническую картину, препарата Эпинепта® отменили, рекомендовано продолжить инстилляции препаратов искусственной слезы 3–4 раза в день 1,5–2,0 мес. По прошествии данного промежутка

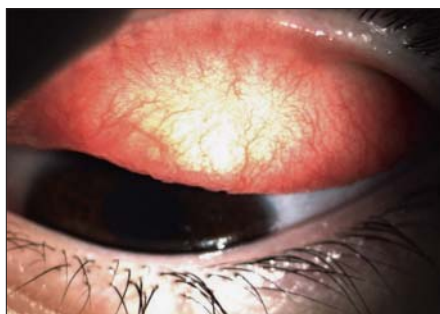


Рис. 8. Пациентка У., 23 года, биомикроскопия после лечения

Fig. 8. Patient U., 23 y. o., biomicroscopy after treatment

времени ухудшения клинического состояния глаз не отмечено, пациентка за консультацией не обращалась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные клинические случаи подтвердили, что использование препарата Эпинепта® эффективно как у пациентов с дебютом САК, так и при длительном, более тяжелом течении процесса и позволяет добиться быстрого и стойкого уменьшения зуда, дискомфорта в глазах, а также нормализации клинического состояния конъюнктивы. В случаях длительного течения САК и незавершенного курса

АСИТ, когда использование монотерапии может быть недостаточным, терапия может быть дополнена топическими ГК.

Эпинепта® (эпинастин 0,05 %) — новый оригинальный для РФ антигистаминный препарат двойного действия для лечения симптомов САК. За счет быстрого наступления эффекта, а также длительности действия препарат превосходит по эффективности другие лекарственные средства из группы блокаторов гистаминовых рецепторов и стабилизаторов мембран тучных клеток. Важной особенностью препарата Эпинепта® является его минимальное влияние на объем слезной жидкости, что сопряжено с меньшим риском развития синдрома сухого глаза на фоне терапии. В силу высокой эффективности и хорошей переносимости, а также возможности использования с 12 лет препарат Эпинепта® имеет хорошие перспективы дальнейшего применения в российской офтальмологической практике.

Литература/References

1. Терехова Е.П. Аллергический конъюнктивит: учебное пособие. ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». Москва: ГБОУ ДПО РМАПО, 2014. [Terekhova E.P. Allergic conjunctivitis: textbook. GBOU DPO «Russian Medical Academy of Postgraduate Education». Moscow: GBOU DPO RMAPO, 2014 (In Russ.).]
2. Нероев В.В., Вахова Е.С. Заболевания конъюнктивы. Национальное руководство по офтальмологии. ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Neroev V.V., Vakhova E.S. Diseases of the conjunctiva. National Guide for Ophthalmology. GEOTAR-Media, 2017 (In Russ.).]
3. Tasaka K, Akagi M, Izushi K, Aoki I. Antiallergic effect of epinastine: the elucidation of the mechanism. *Pharmacometrics*. 1990; 39: 365–73.
4. Fujishima H, Ohashi Y, Takamura E. Efficacy of epinastine hydrochloride ophthalmic solution in allergic conjunctivitis by conjunctival cedar pollen allergen challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014; 113: 476–81. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2014.07.007>
5. Bacman S, Berra A, Sterin-Borda L, Borda E. Muscarinic acetylcholine receptor antibodies as a new marker of dry eye Sjögren syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Feb; 42 (2): 321–7. PMID: 11157861.
6. Bielory L, Lien KW, Bigelsen S. Efficacy and tolerability of newer antihistamines in the treatment of allergic conjunctivitis. *Drugs*. 2005; 65 (2): 215–28. doi: 10.2165/00003495-200565020-00004
7. Villareal AL, Farley W, Pflugfelder SC. Effect of topical ophthalmic epinastine and olopatadine on tear volume in mice. *Eye Contact Lens*. 2006 Dec; 32 (6): 272–6. doi: 10.1097/01.icl.0000224360.10319.b1
8. Wolff SC, Brubaker K, Navratil T, et al. Evaluation of muscarinic receptor antagonism by antihistamines. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007; 119 (1): S153. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.11.535>

Поступила: 11.09.2023. Переработана: 11.10.2023. Принята к печати: 13.10.2023

Originally received: 11.09.2023. Final revision: 11.10.2023. Accepted: 13.10.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ/INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

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

Елена Владимировна Яни — канд. мед. наук, руководитель отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз

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.

For contacts: Elena V. Yani,
e_yani@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-147-151>

Перспективы нейроретинопротекторной терапии глаукомы

А.Е. Апрелев, Е.О. Сукманюк✉

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Советская, д. 6, Оренбург, 460000, Россия

Результаты современных исследований патогенеза глаукомы как нейродегенеративного заболевания не оставляют сомнений в необходимости ее нейропротекторной терапии. Доказано, что достижение целевого внутриглазного давления с помощью гипотензивных средств не всегда приводит к стабилизации глаукомного процесса, о чем говорит дальнейшее снижение зрительных функций и гибель ганглионарных клеток сетчатки. В настоящее время исследования сосредоточены на поиске новых препаратов, способных замедлить повреждение нервных волокон зрительного нерва и предотвратить апоптотическую гибель нейронов. В данном обзоре представлены результаты последних экспериментальных и клинических разработок наиболее перспективных нейропротекторных препаратов.

Ключевые слова: глаукома; нейропротекция; глаукомная оптиконеуропатия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Апрелев А.Е., Сукманюк Е.О. Перспективы нейроретинопротекторной терапии глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 147-51. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-147-151>

Prospects for neuroretinoprotective therapy of glaucoma

Alexander E. Aprelev, Ekaterina O. Sukmanyuk✉

Orenburg State Medical University, 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia
katerinas.k@mail.ru

The results of present-day research into the pathogenesis of glaucoma as a neurodegenerative disease, leave no doubt that neuroprotective therapy of the condition is needed. It has been proven that achieving the target intraocular pressure does not always lead to the stabilization of the glaucoma process, as evidenced by a further decrease in visual functions and the death of retinal ganglion cells. Currently, research is focused on finding new drugs that can slow down the damage to the nerve fibers of the optic nerve and prevent apoptotic neuronal death. This literature review presents the results of recent experimental and clinical studies of the most promising neuroprotective drugs.

Keywords: glaucoma; neuroprotection; glaucomatous optic neuropathy

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Aprelev A.E., Sukmanyuk E.O. Prospects for neuroretinoprotective therapy of glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 147-51 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-147-151>

Глаукома — одна из ведущих причин необратимой потери зрения во всем мире, она занимает 2-е место среди патологий органа зрения, приводящих к полной слепоте [1]. В настоящее время глаукома считается нейродегенеративным заболеванием, которое характеризуется повреждением зрительного нерва и медленной прогрессирующей гибелью ганглионарных клеток сетчатки (ГКС) [2, 3]. Согласно European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma 2017, глаукома — это «хроническая прогрессирующая оптическая нейропатия, которая объединяет группу заболеваний с характерными морфологическими изменениями головки зрительного нерва (экскавация) и слоя нервных волокон сетчатки при отсутствии другой офтальмопатологии». Согласно этому определению, гипотензивная терапия, хотя и является необходимой терапевтической стратегией лечения глаукомы, не должна быть единственной, ведь в прогрессировании глаукомной оптиконейропатии (ГОН) участвуют и другие патогенетические факторы [4]. Это окислительный (оксидативный) стресс (ОС), митохондриальная дисфункция, токсическая активность глутамата, нарушение аксоплазматического тока, реактивный глиоз, местное асептическое воспаление, отложение бета-амилоида и, как следствие, физиологически запрограммированная гибель клеток, т. е. апоптоз [3, 5, 6]. Именно на эти каскадные механизмы направлен поиск новых эффективных и безопасных нейропротекторных препаратов.

ЦЕЛЬЮ данного обзора является анализ современных данных отечественной и зарубежной литературы по теме нейропротекторной терапии первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ).

В обзоре представлены отечественные и зарубежные публикации по вопросам нейропротекторного лечения глаукомы за последние 5 лет. Поиск проведен в базах данных PubMed, Scopus, eLibrary.ru по ключевым словам, соответствующим данной теме.

Как известно, одним из ведущих факторов прогрессирования ГОН является эксайтотоксичность глутамата. В качестве одного из препаратов, блокирующих NMDA-рецепторы, долгое время изучался мемантин. Однако, несмотря на положительные результаты многих экспериментальных исследований, клиническая эффективность мемантина оказалась недостаточной [7]. В настоящее время в качестве перспективного ингибитора NMDA-рецепторов рассматривается таурин. В эксперименте было доказано, что таурин участвует в поддержании структурной целостности мембран нейронов, регулирует кальциевый обмен, выступает в роли центрального нейромедиатора опосредованно с гамма-аминомасляной кислотой, регулирует выработку нейротрофических факторов роста (НТФ) [8]. Подавление эксайтотоксичности таурином может реализоваться за счет усиления потребления митохондриями ионов кальция, увеличения экспрессии транспортеров глутамата в глиальные клетки, блокады NMDA-рецепторов путем воздействия на GluN1-/GluN2B-рецепторы, а также подавления активности эндотелина-1 [8, 9]. Экспериментально подтверждены его антиоксидантный (снижение митохондриальной дисфункции, модуляция уровня глутатиона, активных форм кислорода (АФК) и азота) и антиапоптотический (блокада каспаз-1, -3, кальпаинов) эффекты [10, 11]. Таким образом, таурин — нейропротекторный препарат с множеством точек приложения, который может применяться в терапии пациентов с ГОН как пищевая добавка, что особенно важно для людей, придерживающихся вегетарианской или веганской диеты [9]. Однако для подтверждения его клинической эффективности и безопасности необходимы дальнейшие исследования.

Среди молекул, обладающих нейропротекторным действием, значительное внимание уделяется цитиколину, известному как цитидин 5'-дифосфоколин. Ранее цитиколин активно использовался в дополнительной терапии нейродегенеративных заболеваний (болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, деменции) [12]. В последние годы все больше исследований нацелено на клиническую оценку применения препаратов цитиколина у пациентов с ПОУГ. В Европейском союзе и США цитиколин официально разрешен в качестве пищевой добавки (2014/423/ЕС), а в Италии одобрен министерством здравоохранения в качестве биологически активной добавки к пище непосредственно у пациентов с глаукомой [13]. В исследовании L. Rossetti и соавт. [14] пациенты получали 2 % раствор цитиколина в каплях ОМК1 (Omikron Italia) в течение 3 лет. Результаты показали, что потеря слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) оказалась значительно меньшей (1,86 мкм за 3 года), чем в группе плацебо (2,99 мкм за 3 года), что может говорить именно о структурном эффекте цитиколина как нейропротектора [14]. Результаты 2-летнего клинического исследования перорального приема 500 мг цитиколина продемонстрировали положительную динамику у пациентов основной группы по данным периметрии (через 18 мес, $p < 0,039$ и 24 мес, $p < 0,006$) и ОКТ (увеличение толщины СНВС через 12 и 24 мес). Авторы подчеркнули, что пероральный прием цитиколина эффективен на любой стадии ПОУГ и должен рассматриваться врачами как препарат длительного применения [15]. Для оценки функциональных показателей сетчатки на фоне лечения цитиколином в Италии проводилось исследование препарата ОМК-1 (Omikron Italia). В течение 4 мес пациенты получали ОМК-1 по 1 капле 3 раза в сутки. Результаты выявили усиление биоэлектрических реакций сетчатки (увеличение амплитуды паттерн-электро-ретинограммы) с последующим улучшением биоэлектрической активности зрительной коры [16]. В настоящее время ведутся разработки новых и более эффективных комбинаций цитиколина и других нейропротекторных средств. Так, в исследовании P. Magino и соавт. [17] пероральный прием цитиколина, гомоаурина и витамина Е на фоне гипотензивной терапии бримонидином/бринзоламидом показал улучшение полей зрения и отсутствие отрицательной динамики по данным ОКТ за 2 года мониторинга. Кроме того, уже через 4 мес приема данной фиксированной комбинации отмечилось улучшение качества жизни пациентов, что немаловажно для получения желаемого результата терапии глаукомы.

ОС выступает как причина и как следствие проапоптотических механизмов гибели ГКС [18]. Известно, что витамины являются важными компонентами антиоксидантной системы организма человека. В работах И.А. Лоскутова и А.В. Корнеевой рассматривается функция ниацина и его производных как активных соединений в борьбе с ОС, дисрегуляцией сосудистого эндотелия, а также в восстановлении аксонального транспорта путем улучшения синаптической пластичности и роста аксонов [19, 20]. Недавние исследования на мышах продемонстрировали положительный эффект никотинамида на сетчатку. Так, в работе P. Williams и соавт. [21, 22] у 70 % мышей не обнаруживалось прогрессирования нейродегенерации после введения минимальной дозы никотинамида. Авторы приходят к выводу, что данный препарат может стать хорошим кандидатом для профилактики глаукомы в группах риска. Hui Flora и соавт. [23] оценили состояние сетчатки у пациентов с глаукомой на фоне терапии никотинамидом (6 нед — 1,5 г/день, затем 6 нед — 3,0 г/день). По данным электроретинографии и периметрии

положительная динамика в большей степени отмечалась у участников, получавших никотинамид, чем в группе плацебо. В настоящее время зарегистрирован комбинированный препарат Цитофлавин, в состав которого входят янтарная кислота, никотинамид, рибофлавин и инозин. В исследовании М.А. Карпиловой и А.Д. Полуяновой [4] особое внимание уделяется оценке показателей антиоксидантной защиты (по эритроцитарной активности супероксиддисмутазы). Результаты показали значительную активацию антиоксидантной системы и достоверное подавление перекисного окисления липидов уже к концу 3-го месяца приема препарата.

Коэнзим Q10 (CoQ10) — митохондриальный антиоксидант, играющий важную роль в функционировании цепи переноса электронов. Основная функция CoQ10 заключается в стабилизации мембранного потенциала митохондрий, АФК и эксайтотоксичности [24]. В исследовании глазной гипертензии на мышинной модели экспериментальным путем доказан нейропротекторный эффект совместного применения CoQ10 с витамином Е. Авторы полагают, что данная комбинация может оказаться особенно эффективной у пациентов с резкими всплесками внутриглазного давления (ВГД) [25]. В настоящее время в Италии проводится крупное клиническое исследование нейропротекторных свойств препарата CoQun (100 мг CoQ10, 500 мг витамина Е), у пациентов с ПОУГ. Цель заключается в определении времени от первого визита пациента до начала прогрессирования ПОУГ при местном применении препарата CoQun [26]. Еще одно исследование глазных капель CoQun проводилось у пациентов с псевдоэкзофталмической глаукомой после операции факэмульсификации катаракты. Результаты показали более низкий уровень супероксиддисмутазы в водянистой влаге передней камеры пациентов, получающих препарат, по сравнению с группой контроля, что подтверждает антиоксидантный эффект комбинации CoQ10 и витамина Е [27]. Проведенные исследования показали многообещающие результаты применения CoQ10 в сочетании с витамином Е у пациентов с глаукомой.

Особое внимание в лечении глаукомы необходимо уделять гипотензивным препаратам с нейропротекторными свойствами. Доказано, что аналоги простагландинов (АПГ) обладают прямым защитным эффектом, не связанным со снижением ВГД [28]. Латанопрост — препарат первого выбора при назначении гипотензивной терапии. Нейропротекторные свойства латанопроста связаны со способностью снижать активность циклооксигеназы-2, синтазы оксида азота, уменьшать накопление лактата в сетчатке [29]. Известен антиапоптотический эффект АПГ за счет блокады кальциевых каналов и ингибирования каспазы-3. Предполагают, что АПГ косвенно снижают токсичность глутамата за счет активации белка Klotho, который играет ключевую роль в предотвращении нейродегенеративных процессов головного мозга [30]. Развивающимся направлением терапии глаукомы является применение ингибиторов Rho-киназы (ROCK-1, ROCK-2). Препарат Нетарсудил одобрен в США в 2017 г. в качестве антиглаукомного препарата [31]. Особое внимание привлекает фиксированная комбинация нетарсудил/латанопрост. Отмечено усиление гипотензивного эффекта препаратов (снижение ВГД более 30 % от исходного при однократном закапывании) по сравнению с отдельным применением [32]. В области нейропротекции данная комбинация интересна тем, что, во-первых, латанопрост обладает доказанным защитным действием на ГКС, во-вторых, предполагается наличие дополнительного нейропротекторного эффекта ингибиторов Rho-киназы, обусловленного улучшением перфузии сетчатки и зрительного

нерва, стимулированием аксональной регенерации и роста аксонов, ингибированием эксайтотоксичности [33, 34]. Для подтверждения терапевтической эффективности нетарсудил/латанопроста требуется проведение дальнейших как лабораторных, так и клинических испытаний.

Другой гипотензивный препарат — высокоселективный альфа-2-агонист бримонидин. В слое ганглионарных клеток и внутреннем ядерном слое сетчатки обнаружены альфа-адренорецепторы [35]. Бримонидин, как нейропротектор, имеет несколько точек приложения, в том числе он способен тормозить глутаматную эксайтотоксичность и ОС [36]. В экспериментальном исследовании на мышцах с моделированием ситуации «ишемия-реперфузия» доказано, что бримонидин замедляет гибель ГКС, снижая экспрессию провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли, ИЛ-10), стимулируя выработку нейротрофического фактора роста и регулируя активность глии [37]. Доказаны антиапоптотические свойства бримонидина за счет снижения продукции β -амилоида и его белка-предшественника путем стимуляции неамилоидогенного пути [38]. На сегодняшний день бримонидин — единственный антиглаукоматозный препарат с доказанной нейропротекторной эффективностью не только в лабораторных, но и клинических исследованиях [39]. Так, бримонидин достоверно препятствует сужению полей зрения [40], улучшает светочувствительность сетчатки [41], снижает потерю СНВС [42].

Эффективным нейропротектором зарекомендовал себя природный экстракт *Ginkgo biloba* (гинкго билоба). Препарат активно используется в неврологии, психиатрии, в лечении некоторых системных заболеваний. Тесная связь ГОН и дегенеративных заболеваний головного мозга побудила рассмотреть применение *ginkgo biloba* в офтальмологической практике. Нейропротективные свойства препарата связаны со способностью ингибировать апоптоз нейронов, подавлять эксайтотоксичность и нейровоспаление [43, 44]. За счет ингибирования синтазы-NO, эндотелина-1 и снижения продукции ренина экстракт *гинкго билоба* регулирует глазной и мозговой кровоток [45]. Клинические исследования доказывают усиление глазного кровотока сетчатки и ретробульбарного сосудистого русла, а также морфологические изменения перипапиллярных сосудов и увеличение их плотности по данным ОКТ у пациентов, получавших пищевую добавку экстракта *ginkgo biloba* [46, 47].

В нашей стране большое внимание уделяется изучению пептидных биорегуляторов. К ним относятся такие препараты, как Ретиналамин, Церебролизин, Кортескин, Семаск [48]. Ретиналамин — тканеспецифичный препарат, разработанный непосредственно для нейропротекторного лечения пациентов с ПОУГ. Ряд отечественных и зарубежных исследований подтверждают нейропротекторные свойства ретиналамина с помощью периметрии, электрофизиологических показателей, а также показателей ОКТ [49–52]. В недавних клинических исследованиях пациентам проводилось тМЛК (трофическая модифицированная лазеркоагуляция) с ежедневным введением препарата Ретиналамин. Выявлено достоверное увеличение остроты зрения уже на 8-й день лечения, положительная динамика данных периметрии, а также уменьшение фовеолярной аваскулярной зоны по данным ОКТ-ангио на 16,8 % через 6 мес, что говорит об активации кровотока в спавшихся капиллярах парафовеальной сосудистой сети. При этом контрольная группа не показала положительной динамики ни по одному критерию [53, 54].

В последние годы ведется разработка методов трансплантации стволовых клеток. В качестве источников предлагают использовать эмбриональные стволовые клетки,

индуцированные плюрипотентные стволовые клетки и мезенхимальные стволовые клетки [55]. К сожалению, до сих пор не решены такие проблемы, как низкая выживаемость клеток, этические вопросы, риск онкогенного эффекта, ауто-иммунная реакция организма. В литературе появляется все больше доказательств того, что мезенхимальные стволовые клетки способны оказывать нейропротекторный эффект путем секреции экзосом. Экзосомы — внеклеточные везикулы эндоцитарного происхождения, состоящие из белков, липидов и РНК, окруженные двойным слоем фосфолипидов [56]. Проникая в другие клетки, молекулы РНК встраиваются в мембрану, доставляют свое содержимое к эндоплазматической сети и запускают трансляцию новых белков. По сравнению со стволовыми клетками они обладают рядом преимуществ: могут быть легко изолированы, отсутствуют этические проблемы, простые методы хранения, в связи с малыми размерами могут легко доставляться из стекловидного тела к сетчатке, иммунологически инертны [57]. Так, в эксперименте интравитреальные инъекции везикул, полученных из мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, на двух моделях глаукомы у крыс выявили защитный эффект СНВС [58]. Еще одно исследование продемонстрировало нейропротекторный эффект экзосом, полученных из мезенхимальных стволовых клеток пуповины, в эксперименте поражения зрительного нерва крыс. Авторы пришли к выводу, что данные экзосомы оказывают именно нейропротекторный эффект, способствуя выживанию ГКС, но не влияют на регенерацию аксонов [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время нейропротекторная терапия глаукомы имеет широкие перспективы. Проведено большое количество лабораторных исследований разных групп препаратов *in vivo* и *in vitro*. Однако данных клинических испытаний недостаточно. Именно поэтому для успешного внедрения нейропротекторных препаратов в практическую медицину требуется проведение большего количества преclinical и клинических исследований, оценка их эффективности, безопасности и влияния на качество жизни пациентов с глаукомой.

Литература/References

- GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators, Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021; 9 (2): 44–160. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30489-7
- Chan JW, Chan NCY, Sadun A.A. Glaucoma as Neurodegeneration in the Brain. *Eye Brain*. 2021; 13: 21–8. doi: 10.2147/EB.S293765
- Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Газизова И.Р. Первичная открытоугольная глаукома: нейродегенерация и нейропротекция. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Egorov E.A., Alekseev V.N., Gazizova I.R. Primary open-angle glaucoma: neurodegeneration and neuroprotection. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (In Russ.)].
- Карпилова М.А., Полуянова А.Д. Антиоксидантные нутрицевтики при глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2020; 136 (4): 317–23. [Karpilova M.A., Poluyanov A.D. Antioxidant nutraceuticals for glaucoma. *Vestnik of ophthalmology*. 2020; 136 (4): 317–23 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma2020136042317
- Cvenkel B, Kolk M. Current medical therapy and future trends in the management of glaucoma treatment. *Journal of ophthalmology*. 2020; 6138132. doi:10.1155/2020/6138132
- Vernazza S, Oddone F, Tirendi S, Bassi A.M. Risk factors for retinal ganglion cell distress in glaucoma and neuroprotective potential intervention. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (15): 7994. doi: 10.3390/ijms22157994
- Аветисов С.Э., Еричев В.П., Яременко Т.В. Обоснование нейропротекции при глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18 (1): 85–94. [Avetisov S.E., Eriчев V.P., Yaremenko T.V. Rationale for neuroprotection in glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2019; 18 (1): 85–94 (In Russ.)]. doi: 10.25700/NJG.2019.01.10
- Arfuzir N.N., Agarwal R, Iezhitsa I, et al. Taurine protects against retinal and optic nerve damage induced by endothelin-1 in rats via antioxidant effects. *Neural regeneration research*. 2018; 13: 2014. doi: 10.4103/1673-5374.239450
- Iezhitsa I, Agarwal R. New solutions for old challenges in glaucoma treatment: is taurine an option to consider? *Neural regeneration research*. 2021; 16 (5): 967–71. doi: 10.4103/1673-5374.297059
- Lambuk L, Iezhitsa I, Agarwal R, et al. Antipapillary effect of taurine against NMDA-induced retinal excitotoxicity in rats. *Neurotoxicology*. 2019; 70: 62–71. doi:10.1016/j.neuro.2018.10.009
- Jafri A, Agarwal R, Iezhitsa I, et al. Protective effect of magnesium acetyltaurate and taurine against NMDA-induced retinal damage involves reduced nitrosative stress. *Molecular vision*. 2018; 24: 495–508. doi:10.1016/j.jtemb.2016.09.005
- Adornetto A, Rombolà L, Morrone LA, et al. Natural products: Evidence for neuroprotection to be exploited in glaucoma. *Nutrients*. 2020; 12 (10): 3158. doi: 10.3390/nu12103158
- Gandolfi S, Marchini G, Caporossi A, et al. Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline): Evidence for a neuroprotective role in glaucoma. *Nutrients*. 2020; 12 (3): 793. doi: 10.3390/nu12030793
- Rossetti L, Iester M, Tranchina L, et al. Can Treatment With Citicoline Eyedrops Reduce Progression in Glaucoma? The Results of a Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. *Journal of glaucoma*. 2020; 29 (7): 513–20. doi: 10.1097/IJG.0000000000001565
- Lanza M, Gironi Carnevale UA, Mele L, et al. Morphological and functional evaluation of oral Citicoline therapy in chronic open-angle glaucoma patients: A pilot study with a 2-year follow-up. *Frontiers in pharmacology*. 2019; 10: 1117. doi: 10.3389/fphar.2019.01117
- Parisi V, Oddone F, Roberti G, et al. Enhancement of retinal function and of neural conduction along the visual pathway induced by treatment with Citicoline eye drops in liposomal formulation in open angle glaucoma: A pilot electrofunctional study. *Advances in therapy*. 2019; 36 (4): 987–96. doi: 10.1007/s12325-019-0897-z
- Marino PF, Rossi G, Campagna G, Capobianco D, Costagliola C, on behalf of Qualicos Study Group. Effects of Citicoline, Homotaurine, and vitamin E on contrast sensitivity and visual-related quality of life in patients with primary open-angle glaucoma: A preliminary study. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2020; 25 (23): 5614. doi: 10.3390/molecules25235614
- Dammak A, Huete-Toral F, Carpena-Torres C, et al. From oxidative stress to inflammation in the posterior ocular diseases: Diagnosis and treatment. *Pharmaceutics*. 2021; 13 (9): 1376. doi: 10.3390/pharmaceutics13091376
- Лоскутов И.А., Корнеева А.В. Роль витаминов группы В в предупреждении прогрессирования глаукомной оптической нейропатии. *Национальный журнал глаукома*. 2021; 20 (3): 87–101. [Loskoutov I.A., Korneeva A.V. The role of B vitamins in preventing the progression of glaucomatous optic neuropathy. *National journal glaucoma*. 2021; 20 (3): 87–101 (In Russ.)]. doi: 10.25700/2078-4104-2021-20-3-87-101
- Корнеева А.В., Куроедов А.В., Газизова И.Р. и др. Влияние никотинамида на течение глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2020; 19 (3): 75–81. [Korneeva A.V., Kuroyedov A.V., Gazizova I.R., et al. Influence of nicotinamide on glaucoma patients. *National journal glaucoma*. 2020; 19 (3): 75–81 (In Russ.)]. doi: 10.25700/NJG.2020.03.08
- Williams PA, Harder JM, John SWM. Glaucoma as a metabolic optic neuropathy: Making the case for nicotinamide treatment in glaucoma. *Journal of glaucoma*. 2017; 26 (12): 1161–8. doi: 10.1097/IJG.0000000000000767
- Williams PA, Harder JM, Cardozo BH, Foxworth NE, John SWM. Nicotinamide treatment robustly protects from inherited mouse glaucoma. *Communicative & integrative biology*. 2018; 11 (1): 1356956. doi: 10.1080/19420889.2017.1356956
- Hui Flora, Tang J, Williams PA, et al. Improvement in inner retinal function in glaucoma with nicotinamide (vitamin B3) supplementation: A crossover randomized clinical trial. *Clinical & experimental ophthalmology*. 2020; 48 (7): 903–14. doi: 10.1111/ceo.13818
- Lee D, Shim MS, Kim K Y, et al. Coenzyme Q10 inhibits glutamate excitotoxicity and oxidative stress-mediated mitochondrial alteration in a mouse model of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55 (2): 993–1005. doi: 10.1167/iovs.13-12564
- Davis BM, Tian K, Pahlitzsch M, et al. Topical Coenzyme Q10 demonstrates mitochondrial-mediated neuroprotection in a rodent model of ocular hypertension. *Mitochondrion*. 2017; 36: 114–23. doi: 10.1016/j.mito.2017.05.010
- Quaranta L, Riva I, CoQun Study Group, et al. Evaluating the effects of an ophthalmic solution of Coenzyme Q10 and vitamin E in open-angle glaucoma patients: A study protocol. *Advances in therapy*. 2019; 36 (9): 2506–14. doi: 10.1007/s12325-019-01023-3
- Ozates S, Elgin KU, Yilmaz NS, et al. Evaluation of oxidative stress in pseudo-exfoliative glaucoma patients treated with and without topical coenzyme Q10 and vitamin E. *European journal of ophthalmology*. 2019; 29 (2): 196–201. doi: 10.1177/1120672118779486
- Егоров Е.А., Егорова Е.А., Еричев В.П., ред. Национальное руководство по глаукоме. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Egorov E.A., Egorova E.A., Eriчев V.P., eds. National guidelines for glaucoma. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (In Russ.)].
- Егоров А.Е., Глазко Н.Г., Мовсисян А.Б. Гипотензивная и нейропротективная терапия глаукомы: реалии и перспективы. *Клиническая офтальмология*. 2019; 19 (3): 128–35. [Egorov A.E., Glazko N.G., Movsisyan A.B. Hypotensive and neuroprotective therapy of glaucoma: realities and prospects. *Clinical ophthalmology*. 2019; 19 (3): 128–35 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2311-7729-2019-19-3-128-135
- Курешева Н.И. Долгосрочное применение латанопроста в лечении глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2020; 136 (2): 125–32. [Kuryshcheva N.I. Long-term use of

- latanoprost in the treatment of glaucoma. *Vestnik Oftal'mologii*. 2020; 136 (2): 125–32 (In Russ.)). doi: 10.17116/oftalma202136021125
31. Erb C, Konieczka K. Rho-Kinase-Hemmer als neue lokale Therapieoption beim primären Offenwinkelglaukom. *Ophthalmologe*. 2021; 118 (5): 449–60 (in German). doi: 10.1007/s00347-020-01303-2
 32. Asrani S, Robin AL, Serle JB, et al. Netarsudil/Latanoprost fixed-dose combination for elevated intraocular pressure: Three-month data from a randomized phase 3 trial. *Am J Ophthalmol*. 2019; 207: 248–57. doi: 10.1016/j.ajo.2019.06.016
 33. Tanna AP, Johnson M. Rho Kinase inhibitors as a novel treatment for glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2018; 125 (11): 1741–56. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.04.040
 34. Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Аналоги простагландинов: прошлое, настоящее и будущее. *Офтальмологические ведомости*. 2017; 10 (1): 40–52. [Astakhov J.S., Nepochorenko P.A. Prostaglandin analogues: past, present and future. *Oftalmologicheskie vedomosti*. 2017; 10 (1): 40–52 (In Russ.)). doi:https://doi.org/10.17816/OV10140-52
 35. Doozandeh A, Yazdani S. Neuroprotection in glaucoma. *Journal of ophthalmic & vision research*. 2016; 11 (2): 209–20. doi: 10.4103/2008-322X.183923
 36. Lee D, Kim KY, Noh YH, et al. Brimonidine blocks glutamate excitotoxicity-induced oxidative stress and preserves mitochondrial transcription factor a in ischemic retinal injury. *PLoS One*. 2012; 7 (10): 47098. doi: 10.1371/journal.pone.0047098
 37. Conti F, Romano GL, Eandi CM, et al. Brimonidine is neuroprotective in animal paradigm of retinal ganglion cell damage. *Frontiers in pharmacology*. 2021; 12: 705405. doi: 10.3389/fphar.2021.705405
 38. Nizari S, Guo L, Davis BM, et al. Non-amyloidogenic effects of $\alpha 2$ adrenergic agonists: implications for brimonidine-mediated neuroprotection. *Cell death & disease*. 2016; 7 (12): 2514. doi: 10.1038/cddis.2016.397
 39. Михайлова Т.Н. Нейропротекторные свойства бримонидина. Офтальмохирургия. 2019; 3: 78–91. [Mikhailova T.N. Neuroprotective properties of brimonidine. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2019; 3: 78–91 (In Russ.)). doi: https://doi.org/10.25276/0235-4160-2019-3-78-91
 40. Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, et al. A randomized trial of brimonidine versus timolol in preserving visual function: results from the Low-Pressure Glaucoma Treatment Study. *Am J Ophthalmol*. 2011; 151 (4): 671–81. doi: 10.1016/j.ajo.2010.09.026
 41. Evans DW, Hosking SL, Gherghel D, Bartlett JD. Contrast sensitivity improves after brimonidine therapy in primary open angle glaucoma: a case for neuroprotection. *Br J Ophthalmol*. 2003; 87 (12): 1463–5. doi: 10.1136/bjo.87.12.1463
 42. Tsai JC, Chang HW. Comparison of the effects of brimonidine 0.2 % and timolol 0.5 % on retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive patients: a prospective, unmasked study. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics: the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2005; 21 (6): 475–82. doi: 10.1089/jop.2005.21.475
 43. Захаров В.В., Бакулин И.С. Биллобил интенс — нейропротективный препарат растительного происхождения: спектр применения в неврологии. *Нервные болезни*. 2017; 1: 15–22. [Zakharov V.V., Bakulin I.S. Bilobil intense — a neuroprotective herbal drug: a range of applications in neurology. *Nervous diseases*. 2017; 1: 15–22 (In Russ.)).
 44. Nguyen T, Alzahrani T. Ginkgo Biloba. Treasure Island (FL); StatPearls Publishing: 2021.
 45. Labkovich M, Jacobs EB, Bhargava S, Pasquale LR, Ritch R. Ginkgo Biloba Extract in ophthalmic and systemic disease, with a focus on normal-tension glaucoma. *Asia-Pacific journal of ophthalmology*. 2020; 9 (3): 215–25. doi: 10.1097/APO.0000000000000279
 46. Harris A, Gross J, Moore N, et al. The effects of antioxidants on ocular blood flow in patients with glaucoma. *Acta ophthalmologica*. 2018; 96 (2): 237–e241. doi: 10.1111/aos.13530
 47. Sabaner MC, Dogan M, Altin SS, et al. Ginkgo Biloba affects microvascular morphology: a prospective optical coherence tomography angiography pilot study. *International ophthalmology*. 2021; 41 (3): 1053–61. doi: 10.1007/s10792-020-01663-3
 48. Миронова Е.С., Линькова Н.С., Попович И.Г., Козина Л.С., Хавинсон В.Х. Нейропротекторные эффекты пептидов. *Успехи геронтологии*. 2020; 33 (2): 299–306. [Mironova E.S., Linkova N.S., Popovich I.G., Kozina L.S., Khavinson V.Kh. Neuroprotective effects of peptides. *Advances in gerontology*. 2020; 33 (2): 299–306 (In Russ.)).
 49. Страхов В.В., Ярцев А.В., Алексеев В.В. и др. Структурно-функциональные изменения слоев сетчатки при первичной глаукоме и возможные пути ретинопротекции. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135 (2): 70–82. [Strakhov V.V., Yartsev A.V., Alekseev V.V., et al. Structural and functional changes in the layers of the retina in primary glaucoma and possible ways of retinoprotection. *Vestnik oftal'mologii*. 2019; 135 (2): 70–82 (In Russ.)).
 50. Дорофеев Д.А., Кирилик Е.В., Климова А.В., Соловьева О.Б. Влияние ретинопротекторной терапии на показатели оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (пилотное исследование). *Вестник офтальмологии*. 2021; 137 (1): 60–7. [Dorofeev D.A., Kirilik E.V., Klimova A.V., Solovieva O.B. Effect of retinoprotective therapy on the performance of optical coherence tomography with angiography function (pilot study). *Vestnik oftal'mologii*. 2021; 137 (1): 60–7 (In Russ.)).
 51. Алексеев В.Н., Мартынова Е.Б., Малеванная О.А., Левко М.А., Нуреддине Ж. Оценка результатов длительного наблюдения за больными первичной глаукомой при комплексном лечении с применением пептидных биорегуляторов. РМЖ. *Клиническая офтальмология*. 2017; 17 (4): 201–4. [Alekseev V.N., Martynova E.B., Malevannaya O.A., Levko M.A., Nuredinne Zh. Evaluation of the results of long-term follow-up of patients with primary glaucoma in complex treatment using peptide bioregulators. *Clinical ophthalmology*. 2017; 17 (4): 201–4 (In Russ.)).
 52. Апрелев А.Е., Барбос Ю.А., Муханько И.Ж. и др. Эффективность нейропротекторной терапии у пациентов с глаукомой. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018; 14 (4): 828–31. [Aprelev A.E., Barbos Yu.A., Mukhanko I.Zh., et al. Efficiency of neuroprotective therapy in patients with glaucoma. *Saratov scientific medical journal*. 2018; 14 (4): 828–31 (In Russ.)).
 53. Глазко Н.Г., Егоров А.Е. Мониторинг эффективности нейропротекторной терапии глаукомной оптической нейропатии по данным ОКТ-ангиографии. *Клиническая офтальмология*. 2020; 20 (1): 2–7. [Glazko N.G., Egorov A.E. Monitoring the effectiveness of neuroprotective therapy for glaucomatous optic neuropathy according to OCT angiography. *Clinical ophthalmology*. 2020; 20 (1): 2–7 (In Russ.)). doi: 10.32364/2311-7729-2020-20-1-2-7
 54. Глазко Н.Г., Егоров А.Е. Анализ состояния микроциркуляторного русла центральной зоны сетчатки у больных глаукомой при проведении нейроретинопротекторной терапии. *Клиническая офтальмология*. 2021; 21 (1): 3–8. [Glazko N.G., Egorov A.E. Analysis of the state of the microvasculature of the central zone of the retina in patients with glaucoma during neuroretinoprotective therapy. *Clinical ophthalmology*. 2021; 21 (1): 3–8 (In Russ.)). doi: 10.32364/2311-7729-2021-21-1-3-8
 55. Rahić O, Tucak A, Omerović N, et al. Novel drug delivery systems fighting glaucoma: Formulation obstacles and solutions. *Pharmaceutics*. 2020; 13 (1): 28. doi: 10.3390/pharmaceutics13010028
 56. Mead B, Tomarev S. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells-derived exosomes promote survival of retinal ganglion cells through miRNA-Dependent Mechanisms. *Stem Cells Transl Med*. 2017; 6 (4): 1273–85. doi: 10.1002/sctm.16-0428
 57. Nuzzi R, Marolo P, Nuzzi A. What is new in glaucoma: From treatment to biological perspectives. *J Ophthalmol*. 2021. doi: 10.1155/2021/5013529
 58. Mead B, Amaral J, Tomarev S. Mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicles promote neuroprotection in rodent models of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59 (2): 702–14. doi: 10.1167/jovs.17-22855
 59. Pan D, Chang X, Xu M, et al. UMSC-derived exosomes promote retinal ganglion cells survival in a rat model of optic nerve crush. *J Chem Neuroanat*. 2019; 96: 134–9. doi: 10.1016/j.jchemneu.2019.01.006

Вклад авторов в работу: А.Е. Апрелев — идея и концепция обзора, анализ научной литературы, редактирование статьи; Е.О. Сукманюк — поиск и анализ литературы, написание и финальная подготовка статьи к публикации.

Author's contribution: A.E. Aprelev — idea and concept of the review, literature data analysis, editing of the article; E.O. Sukmanyuk — data collection and analysis, writing of the article and its final preparation for publication.

Поступила: 27.04.2022. Переработана: 30.04.2022. Принята к печати: 08.05.2022

Originally received: 27.04.2022. Final revision: 30.04.2022. Accepted: 08.05.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Советская, д. 6, Оренбуржье, 460000, Россия

Александр Евгеньевич Апрелев — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой офтальмологии, ORCID 0000-0001-6661-1099

Екатерина Олеговна Сукманюк — ординатор кафедры офтальмологии

Для контактов: Екатерина Олеговна Сукманюк,
katerinas.k@mail.ru

Orenburg State Medical University, 6, Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia

Alexander E. Aprelev — Dr. of Med. Sci., assistant professor, head of chair of ophthalmology

Ekaterina O. Sukmanyuk — intern of chair of ophthalmology

For contacts: Ekaterina O. Sukmanyuk,
katerinas.k@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-152-158>



Иммунная привилегия в субретинальном пространстве и перспективы трансплантации ретинального пигментного эпителия при дегенеративных заболеваниях сетчатки

Н.В. Нероева, Н.В. Балацкая, Л.А. Катаргина, А.Г. Бриллиантова ✉

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

Поражение ретинального пигментного эпителия (РПЭ) лежит в основе патогенеза дегенеративно-дистрофических заболеваний сетчатки, в частности возрастной макулярной дегенерации (ВМД) — одной из ведущих причин необратимого снижения центрального зрения, слепоты и инвалидизации среди пожилого населения. Варианты терапии поздних стадий ВМД ограничены и представлены ингибиторами ангиогенеза при влажной форме заболевания; эффективного лечения географической атрофии не существует, так как клетки РПЭ не способны к регенерации. Развитие биомедицинских наук, прогресс витреоретинальной хирургии инициировали поиск новых, высокотехнологичных способов лечения дегенеративных заболеваний сетчатки, направленных на восстановление РПЭ. Заместительная трансплантация индуцированными плюрипотентными стволовыми клетками (ИПСК), дифференцированными в РПЭ, представляется наиболее перспективным подходом для замены поврежденных элементов сетчатки и улучшения остроты зрения, а особенности глаза как иммунопривилегированного органа создают, по мнению ряда исследователей, относительно безопасные условия для субретинального введения ИПСК РПЭ. В обзоре систематизированы данные литературы, посвященной изучению иммунной привилегии в заднем отрезке глаза, а также результаты исследований в области субретинальной трансплантации СК; обсуждаются условия и возможные механизмы, запускающие отторжение трансплантата, методы, направленные на предотвращение реакции тканевой несовместимости.

Ключевые слова: дегенеративные заболевания сетчатки; ретинальный пигментный эпителий; иммунная привилегия субретинального пространства; трансплантация; иммуносупрессия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероева Н.В., Балацкая Н.В., Катаргина Л.А., Бриллиантова А.Г. Иммунная привилегия в субретинальном пространстве и перспективы трансплантации ретинального пигментного эпителия при дегенеративных заболеваниях сетчатки. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 152–8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-152-158>

Immune privilege in the subretinal space and prospects of retinal pigment epithelium transplantation in degenerative diseases of the retina

Natalia V. Neroeva, Natalia V. Balatskaya, Ludmila A. Katargina, Angelina G. Brilliantova ✉

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

Damage of the retinal pigment epithelium (RPE) underlies the pathogenesis of degenerative-dystrophic diseases of the retina, in particular, age-related macular degeneration (AMD) — one of the leading causes of irreversible loss of central vision, blindness and elderly population disability. Advanced AMD treatment options are limited to angiogenesis inhibitors in the wet form of the disease; there is no effective treatment for geographic atrophy, since RPE cells are unable to regenerate. The advances of biomedicine and the progress of vitreoretinal surgery gave rise to searching new high-technology methods of degenerative retinal disease treatment, aimed at restoring RPE. Replacement transplantation with induced pluripotent stem cells (iPSCs) specifically oriented at RPE seems to be the most promising approach for replacing damaged retinal elements and improving visual acuity, while, as some researchers believe, the fact that the eye is an immune-privileged organ ensures relatively safe conditions for subretinal administration of iPSC-RPE. The review systematizes the literature data on immune privilege in the posterior eye segment, as well as the results of studies in the field of subretinal stem cells transplantation. The conditions and possible mechanisms that trigger graft rejection, methods aimed at preventing tissue incompatibility reactions are also discussed.

Keywords: degenerative diseases of the retina; retinal pigment epithelium; ocular immune privilege of subretinal space; transplantation immunosuppression

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: Neroeva N.V., Balatskaya N.V., Katargina L.A., Brilliantova A.G. Immune privilege in the subretinal space and prospects of retinal pigment epithelium transplantation in degenerative diseases of the retina. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 152-8 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-152-158>

Дегенеративно-дистрофические заболевания сетчатки представляют собой гетерогенную и многофакторную группу, к которой относятся возрастная макулярная дегенерация (ВМД), наследственные дистрофии сетчатки, такие как пигментный ретинит (ПР), болезнь Штаргардта, болезнь Беста и некоторые другие формы. Данные заболевания имеют разную этиологию, однако их общей характеристикой является прогрессирующий деструктивно-дегенеративный процесс, вовлекающий все клеточные элементы сетчатки с нарушением ее целостности и ведущий к необратимому снижению зрительных функций [1].

При ВМД патологические изменения развиваются в макулярной области, поражая ретинальный пигментный эпителий (РПЭ), мембрану Бруха и фоторецепторы, что в итоге приводит к потере центрального зрения и значительному снижению качества жизни пациентов пожилого возраста [2].

Существенное нарушение зрительных функций наступает при поздней стадии заболевания, существующей в двух формах: «влажной» — хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) и «географической атрофии» (ГА) и «сухой» формы ВМД — атрофии РПЭ [3].

ХНВ составляет только 10–15% случаев ВМД; замедлить ее прогрессирование возможно ингибиторами ангиогенеза (анти-VEGF), однако при их длительном применении отмечено развитие вторичных атрофических изменений РПЭ [2]. Эффективного лечения ГА не существует, так как клетки РПЭ не способны к регенерации [4].

Глаз, подобно головному мозгу и репродуктивной системе, обладает иммунной привилегией (ИП) — комплексом регуляторных механизмов, направленных на предотвращение повреждающего воспаления с целью защиты и сохранения специализированных функций органа.

Понятие ИП в 1948 г. ввел П. Медавар для обозначения особых свойств органов, при пересадке в которые чужеродного материала не происходит его отторжения при условии изоляции места трансплантации гистогематическим барьером и отсутствия дренирующего лимфооттока [5].

В настоящее время ИП глаза рассматривается как трехуровневая система защиты его внутренних отделов — передней камеры (ПК) в комплексе с роговицей, полости стекловидного тела (СТ), сетчатки и субретинального пространства (СРП), которая обеспечивает: 1) изоляцию от системного иммунологического надзора гематофтальмическим барьером (ГОб) и отсутствием полноценных лимфатических

сосудов; 2) подавление локальной воспалительной реакции посредством синтеза и продукции иммуносупрессивных растворимых и мембраносвязанных факторов; 3) защиту от инокулированных чужеродных агентов через выраженное антигенспецифическое ингибирование системного иммунного ответа Th1 («иммунное отклонение» — от англ. Immune deviation), в частности гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), и параллельную стимуляцию синтеза не связывающих комплемент IgG1 с образованием цитотоксических Т-лимфоцитов [6, 7].

Иммунная регуляция в заднем отрезке глаза и СРП. Гематоретинальный барьер (ГРБ) играет одну из главных ролей в обеспечении иммунного гомеостаза сетчатки, изолируя ее от контакта с кровью и циркулирующими клетками иммунной системы при помощи пассивного механизма селективного транспорта веществ и активной экспрессии молекул, передающих сигналы к развитию апоптоза [6].

Механизм высокоселективной проницаемости — пассивная изоляция сетчатки — реализуется за счет уникальных структурных особенностей ГРБ — плотных контактов (запирающих пластинок), соединяющих соседние клетки РПЭ в наружной области барьера и эндотелия ретинальных сосудов во внутренней части [6].

При нарушении механизма, контролирующего проницаемость во внешней области ГРБ, в случае индукции Т-лимфоцитов, способных распознать и пролиферировать в ответ на антигены ретинальной ткани, в частности при моделировании экспериментального аутоиммунного увеоретинита (ЭАУ), миграция иммунокомпетентных клеток (ИКК) в сетчатку предотвращается своеобразным активным механизмом иммунологической изоляции — конститутивной секрецией клетками РПЭ мембраноассоциированных форм апоптогенных молекул FasL (CD95L), TRAIL, PD-L1 [8].

В момент преодоления ГРБ лейкоцитами продуцируемый РПЭ FasL запускает апоптоз активированных клеток через взаимодействие с Fas-рецептором (CD 95) на их поверхности [9].

Подобный сигнал программируемой клеточной гибели передает TRAIL (связанный с TNF лиганд, индуцирующий апоптоз — TNF-related apoptosis-inducing ligand) через рецептор DR5 [9]. Кроме того, в работе S. Sugita и соавт. показано, что клетки РПЭ способны к индуцибельной экспрессии

костимулирующей молекулы PD-L1 (лиганд запрограммированной смерти 1 (programmed death-ligand 1)) при обработке их IFN γ *in vitro* [10].

Конститутивная секреция апоптотических молекул, согласно определению Н. Wenkel и J. Streilein [11] (основоположением учения об иммунной привилегии тканей), характеризует РПЭ как самостоятельную иммунопривилегированную ткань, которая при пересадке в различные органы может сохранять жизнеспособность на протяжении длительного времени.

Действительно, в 1993 г. Q. Jiang и соавт. [12] показали, что при трансплантации в СРП здорового глаза клетки неонатальной сетчатки способны к длительному выживанию и дифференцировке. Позднее, в отчетах J. Weisz и соавт. [13], выполнивших субретинальную трансплантацию фетального РПЭ в клинике, были отмечены невысокое число осложнений, стабилизация и улучшение зрительных функции пациентов.

Секретируя в здоровом глазу большое количество молекул, обладающих разнообразными биологическими эффектами, в частности способствуя образованию клеточных регуляторных факторов, РПЭ, помимо активной иммунологической изоляции, обеспечивает иммуносупрессивную и противовоспалительную среду субретинального пространства (второй уровень ИП), контролируя активность системы комплемента, глиальных макрофагов и лейкоцитов в случае проникновения последних в нейральную ткань (например, при поражении сосудистой сети сетчатки, воспалении увеального тракта и т. д.).

Так, в условиях нормы регуляция системы комплемента (автономный синтез практически всех ее компонентов обнаружен в глазу) в сетчатке осуществляется белками CFH, C1INH, CD46, CD55, CD59, продуцируемыми РПЭ и в незначительной степени — клетками Мюллера и нейронами [14].

Важным для гомеостаза сетчатки является поддержание физиологической активности микроглии, поскольку ее элементы — микроглиальные макрофаги — являются клетками врожденного иммунитета и способны при контакте (особенно продолжительном) с молекулярными патогенными (PAMPs) и связанными с повреждением паттернами (DAMPs) через распознающие их рецепторы (PRRs) к запуску воспалительных ответов с продукцией IL-1 β , IL-6, TNF α и хемоаттрактантных факторов [15].

В регуляции нормального функционирования микроглиоцитов, их противовоспалительного фенотипа главным образом принимают участие нейроны посредством прямых контактных нейрон-микроглиальных взаимодействий и проведения регуляторных сигналов CD200/CD200R и CD47-SIRP (CD172), а также продукции в клеточное микроокружение ряда растворимых молекул, таких как Fractalkine/CX3CL1 (фракталин), TGF β 1, NGF (фактор роста нервов), TSP-1 (тромбоспондин-1), эндоканнабиноиды [16–19].

Способность к экспрессии мембраноассоциированного белка CD200 и продукции TSP-1 демонстрируют также клетки РПЭ, что не исключает возможности реализации «аварийного» нейропротекторного механизма как через прямой CD200/CD200R контакт, так и тромбоспондин-1-опосредованное влияние на микроглию (при ее активации и миграции в СРП в условиях воспаления) [20, 21].

Среди локальных иммуносупрессивных факторов, способствующих формированию клеточных регуляторов воспаления (толерогенных антигенпрезентирующих клеток (АПК) и регуляторных ИКК) в сетчатке, следует отметить факторы семейства TGF β 1/2, TSP-1, α -MSH (α -меланоцит-

стимулирующий гормон), SOM (соматостатин), простагландин E₂, RA (ретиновую кислоту) и CTLA-2 α (цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-2 α) [22–26].

TGF β 2 является важнейшим супрессивным цитокином в СРП, выполняет ключевую роль в формировании иммунорегуляторных Т-лимфоцитов, антиген (АГ) специфическое ингибирование системного иммунного ответа на введенный во внутренние камеры глаза антиген (см. ниже) и контроль интраокулярного воспаления [27].

В сетчатке TGF β 2 конститутивно продуцируется РПЭ (на апикальной стороне) и находится в латентном состоянии, так же как и в системном кровотоке. Для проявления биологических эффектов данного цитокина необходима активация протеиназами [22]. В интраокулярной среде изоформы TGF β активирует TSP-1, также продуцируемый РПЭ.

Помимо вышеперечисленных факторов, конститутивно экспрессируемых РПЭ, следует отметить регуляторные нейропептиды, среди которых важную роль в формировании внутриглазной иммуносупрессивной среды отводят α -меланоцитстимулирующему гормону (α -MSH) [22].

Известно, что α -MSH способен модулировать воспалительные реакции у млекопитающих: его воздействие на ИКК осуществляется через рецепторы меланокортина MCR на их поверхности [28].

Конститутивная продукция нейропептида определена во влаге передней камеры (ВПК) здоровых людей, а также в кондиционированной среде культур клеток РПЭ в концентрациях, демонстрирующих выраженный противовоспалительный эффект [29].

Показано, что α -MSH подавляет продукцию IFN- γ CD4⁺ Т-лимфоцитами, генерируя Treg-клетки (CD25⁺FoxP3⁺), секретирующие TGF β 1 [30].

Клетки РПЭ конститутивно секретируют CTLA-2 α и ретиновую кислоту (RA), присутствие которых (помимо TGF β 2 и TSP-1) является необходимым для формирования фенотипа регуляторных Т-клеток (Tregs). Так, культуры РПЭ от мышей с дефицитом RA не способны индуцировать Foxp3⁺ Tregs [31].

Н. Keino и соавт. [31] впервые представили доказательства того, что для генерации Tregs (CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Treg), продуцирующих высокие уровни TGF β 1 и способных ингибировать активность аутоиммунных Т-лимфоцитов в модели ЭАУ, требуется одновременная секреция факторов TGF β 2, TSP-1, CTLA-2 α (ингибитор катепсина L) и ретиновой кислоты (RA) клетками РПЭ.

Следует отметить, что вышеперечисленные механизмы иммунной привилегии СРП и сетчатки (ГРБ, иммуносупрессивные и противовоспалительные свойства локальной микросреды) не гарантируют ее полной изоляции, существует дополнительный уровень защиты, состоящий в АГ-специфическом ингибировании системного иммунного ответа (гиперчувствительности замедленного типа, ГЗТ) в случае инокуляции АГ непосредственно в камеры глаза [31]. Данный феномен детально изучен при экспериментах в переднем отрезке глаза и получил название ACAID (anterior chamber associated immune deviation) — иммунное отклонение, связанное с ПК глаза [7].

ACAID является формой иммунологической толерантности к АГ, проникающим в ПК, и характеризуется выраженным АГ-специфическим подавлением ГЗТ с одновременной стимуляцией продукции не связывающих комплемент IgG1 и цитотоксических Т-лимфоцитов [7, 32–34].

В эксперименте на грызунах показано, что F4/80+ АПК (радужной оболочки, цилиарного тела), захватывая АГ, введенный в ПК, мигрируют через шлеммов канал в

системный кровоток, достигают краевой зоны селезенки, где при взаимодействии с CD4⁺ Т-лимфоцитами, $\gamma\delta$ Т-, В- и НКТ-клетками генерируют, согласно данным Н. Keino и соавт. [31], три типа АГ-специфических Treg-клеток.

Одна из образованных Treg-популяций состоит из CD4⁺ Т-лимфоцитов, известных как «афферентные регуляторы», поскольку они способны подавлять первоначальную активацию и дифференцировку «наивных» Т-клеток в эффекторные Th1. Второй тип представлен CD8⁺ Т-лимфоцитами — «афферентными регуляторами», ингибирующими Th1-зависимую реакцию ГЗТ. Третья популяция Treg включает CD8⁺ Т-клетки, препятствующие переключению В-клеток на изотип IgG, фиксирующий комплемент. Афферентные CD8⁺ Treg действуют на периферии (в том числе в глазах), тогда как афферентные CD4⁺ Treg функционируют во вторичных лимфоидных органах [31].

Позднее было обнаружено, что ACAID-подобный ответ также формируется при инокуляции АГ в СРП, а также в СТ [6].

В детальных исследованиях данного феномена установлено, что его индукция требует присутствия активного TGF β 2 и является TSP-1-зависимой [8, 23]: так, у мышей с нокаутом гена, кодирующего TSP-1, отменялось АГ-специфическое ингибирование реакции ГЗТ на введенный во внутренние камеры глаза ретинальный АГ; при этом развившийся ЭАУ не разрешался самостоятельно, как это происходило у мышей дикого типа [23].

Особенности глаза как иммунопривилегированного органа, по мнению целого ряда исследователей, создают относительно безопасные условия для субретинальной трансплантации стволовых клеток (СК), которая считается на сегодняшний день наиболее перспективным подходом для замены поврежденных элементов сетчатки и улучшения остроты зрения [35, 36].

Источниками для получения РПЭ являются эмбриональные СК (ЭСК) и индуцированные плюрипотентные СК (ИПСК) [37].

ИПСК по своим морфофункциональным свойствам являются эквивалентными ЭСК, способны к самообновлению и дифференцировке в различные типы клеток взрослого организма, их применение в клинической практике не вызывает этических вопросов [38].

В 2012 г. Y. Li и соавт. [39] впервые представили убедительные доказательства, что ИПСК дифференцируются в РПЭ (экспрессируют его специфические маркеры) при субретинальной трансплантации и способны улучшить показатели электроретинографии в модели пигментного ретинита у мышей. С этого времени проводятся исследования двух способов доставки ИПСК-РПЭ в СРП: введения в виде клеточной суспензии и трансплантации предварительно сформированного монослоя клеток на мембране [40].

В зарубежной литературе накоплено достаточное число публикаций, демонстрирующих результаты экспериментальных исследований субретинальных трансплантаций на здоровых глазах, подтвердивших гипотезу о том, что клетки ИПСК-РПЭ способны функционировать *in vivo* после введения в СРП и поэтому являются потенциальным альтернативным источником РПЭ для заместительной клеточной терапии.

Так, R. Davis и соавт. [41] представили доказательства восстановления зрения у крыс после субретинальной инъекции суспензии ИПСК-РПЭ. По данным B. Stanzel и соавт. [42], ИПСК-РПЭ после трансплантации в СРП выжили и сохраняли свою полярность в сетчатке кролика.

Приживление трансплантата в СРП приматов было достигнуто также Z. Liu и соавт. [43], выполнившими доставку ИПСК-РПЭ в виде клеточного монослоя на мембране с использованием иммуносупрессивной терапии. На протяжении 3 мес после операции не наблюдалось серьезных осложнений. Однако, несмотря на длительное выживание, материал, трансплантированный субретинально, по данным целого ряда научных публикаций, подвержен деструкции и гибели. Так, отторжение аллогенного трансплантата наблюдали при введении клеток РПЭ у макак-резусов [44].

K. Rezaei и соавт. показали, что ксенотенная трансплантация клеток РПЭ инициирует воспалительный ответ в СРП экспериментальных животных: например, субретинальная пересадка листка ЭСК человека вызвала тяжелое воспаление хориоидеи [45] и отторжение ксенотрансплантата у кроликов [46].

Известно, что отторжение трансплантатов является результатом активации и развития как врожденного, так и адаптивного (антигенспецифического) иммунного ответа [47]. Раннее острое отторжение трансплантированного материала происходит в течение первой недели и вызывается клетками врожденного иммунитета, распознающими посредством своих рецепторов PRRs молекулярные паттерны DAMPs, высвобождаемые в результате хирургического вмешательства [48, 49].

Инфильтрация мононуклеарных фагоцитов (МНФ), включающих воспалительные клетки, мигрирующие из костного мозга, и собственно тканевые макрофаги (ТМ), является характерным признаком отторжения при трансплантации солидных органов. Наличие большого количества макрофагов костного мозга, по данным K. Tinskam и соавт. [50], свидетельствует о худшем клиническом исходе, и напротив, уменьшение их количества, как показывает исследование F. Ma и соавт. [51], улучшает выживаемость аллотрансплантата.

K. Kennelly и соавт. [48] показали, что отторжение аллогенного РПЭ (линии DH01, полученной от здоровых мышей C57BL/10.RIP-H-2r), наблюдаемое в течение первой недели после субретинальной трансплантации (без применения иммуносупрессии) у мышей, обусловлено клетками врожденного иммунитета, экспрессирующими маркеры CD11b (макрофагами костного мозга), F4/80 (глиальными макрофагами) и Gr1 Ly-6G (нейтрофилами). Подобную острую реакцию отторжения трансплантата РПЭ у приматов описали также T. McGill и соавт. [44]. Авторы вышеприведенных работ считают, что макрофаги костного мозга и микроглии играют важную роль в трансплантационном ответе, развиваемом в СРП, о чем свидетельствует наличие большого количества этих клеток в воспалительном инфильтрате отторгнутого трансплантата РПЭ [40, 44, 48].

Как уже было отмечено выше, клетки микроглии представляют собой тканевые макрофаги, осуществляют фагоцитоз клеточного дебриса, регуляцию нейроваскулярных взаимодействий, располагаясь в здоровой сетчатке во внутреннем и внешнем плексиформных слоях, и не присутствуют в СРП [52–54]. Глиальный макрофаг, будучи клеткой врожденного иммунитета, в условиях патологии быстро активируется, приобретает амебоидный фенотип и способность к миграции. Так, в моделях светоиндуцированной дегенерации продемонстрирована способность глиальных макрофагов мигрировать в СРП [55].

Эксперименты *in vitro* показали, что DAMPs, высвобождаемые в результате трансплантации, связываются с TLR, вызывают активацию микроглии и ее переход в фенотип M1, секретирующий TNF α , IL-1 β , IL-6, оксид азота и активные

формы кислорода, способствуя распространению воспаления и повреждению нейральной сетчатки [56, 57]. Напротив, противовоспалительный фенотип M2 продуцирует TGF-beta, IL-10, IL-13, [54, 58, 59], нейрогенный opcomodulin (ОСМ), инсулинподобный фактор роста IGF-1, фактор роста эндотелия сосудов VEGF, восстанавливая гомеостаз сетчатки [60, 61].

По мнению С. Petrash и соавт. [36], трансплантация аллогенного РПЭ без использования иммуносупрессии приводит к доминированию патологически активированной M1-микроглии, способствующей отторжению трансплантата, в то время как при адекватном иммуносупрессивном лечении достигается переход в M2-фенотип.

Помимо травмы, вызванной хирургическим вмешательством, к формированию активированного фенотипа M1-микроглиальных макрофагов приводит дисфункция и повреждение РПЭ, вызванное воздействием патогенных и повреждающих стимулов инфекционных агентов, облучением ультрафиолетом, накоплением токсических веществ — активных форм кислорода. Действие негативных факторов самостоятельно инициирует и поддерживает продукцию ряда медиаторов, ответственных за поддержание устойчивой патологической активации микроглии, хемотаксиса клеток воспаления и развитие иммунного ответа и т. д. [62].

Так, повышенная экспрессия генов, кодирующих провоспалительные цитокины IL-1 β , IL-18, макрофагальный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), была обнаружена В.В. Нероевым и соавт. [63–65] в сетчатке при моделировании атрофии РПЭ. Авторы показали, что у 27,7% экспериментальных животных дегенеративное поражение сетчатки ассоциировалось с увеличением мРНК IL β и в 69,6% случаев — усилением локальной экспрессии мРНК MCP-1/CCL2 — ключевых медиаторов воспаления, способствующих повышению проницаемости гематоретинального барьера и отмене иммунной привилегии в СРП.

Полагают, что фармакологическое управление переходом M1-активированной микроглии в M2-антивоспалительный фенотип в комплексе с иммуносупрессивной терапией может быть эффективной стратегией для снижения противотрансплантационного иммунного ответа, а также улучшения функции сетчатки [36].

В зарубежной литературе активно обсуждается вопрос о видах и режимах введения иммунопрепаратов при субретинальной трансплантации. S. Fujii и соавт. [66] считают, что эффективность использования как системной, так и локальной иммуносупрессии может быть зависимой от типа трансплантируемых клеток (ИПСК или ЭСК) и вида трансплантации (аутологичной, аллогенной или ксеногенной).

Наиболее часто при субретинальной трансплантации применяются кортикостероидные препараты и циклоспорин А (ЦсА) — традиционные средства выбора в офтальмологической практике при пересадках роговицы и несколько реже — такролимус и микрофенолата мофетил (ММФ) [67]. Так, при трансплантации РПЭ приматам локальное применение триамцинолона способствовало выживаемости и сохранению трансплантатов в сетчатке [66], а использование триамцинолона в комплексе с ЦсА при субретинальной трансплантации у обезьян циномоглусов, по данным В. Xian и В. Huang [68], улучшало жизнеспособность

ксеногенных ИПСК-РПЭ, в то время как в группе животных, не получавших иммуносупрессивную терапию, наблюдались явления отторжения трансплантата.

ЦсА был применен S. Crafoord и соавт. [69] в эксперименте при аллогенной пересадке РПЭ у кроликов. Авторы показали, что системное введение препарата не предотвращало разрушения донорского материала в СРП, и выдвинули предположение, что деструкция аллотрансплантата РПЭ может происходить посредством неспецифических иммунологических механизмов, которые не подавляются ЦсА.

S. Schwartz и соавт. [70] использовали ММФ и такролимус в первой фазе клинических исследований у пациентов с сухой формой ВМД и болезнью Штаргардта. Производилась ксенотрансплантация ЭСК-РПЭ в виде суспензии в СРП. ММФ применялся в дозе 2 г в день за неделю перед трансплантацией и на протяжении 6 нед после операции совместно с такролимусом. В дальнейшем, после отмены такролимуса, в течение 6 нед пациенты получали ММФ. Предложенная схема лечения, по данным авторов, приводила к длительному выживанию ксенотрансплантата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие клеточных технологий, прогресс витреоретинальной хирургии инициировали поиск новых, высокотехнологических способов лечения дегенеративных заболеваний сетчатки, направленных на восстановление РПЭ. Заместительная трансплантация ИПСК, дифференцированными в РПЭ, на сегодняшний день представляется наиболее перспективным подходом для замены поврежденных элементов сетчатки и улучшения остроты зрения. РПЭ играет ключевую роль в реализации иммунной привилегии сетчатки, являясь ГРБ, обеспечивающим ее пассивную и активную иммунологическую изоляцию от контакта с клетками крови, и одновременно продуцентом молекулярных факторов, поддерживающих антивоспалительную и иммуносупрессивную микросреду СРП. Благодаря активно развивающейся экспериментальной офтальмологии, в последние годы накопились знания в области иммунофизиологии РПЭ и нейральной сетчатки: показано, что хирургическая травма, дегенеративные изменения сетчатки и пр., сопровождающиеся повреждением ГРБ, ведут к патологической активации микроглии, отмене иммунной привилегии СРП, что осложняет условия проведения трансплантации. Эти данные указали направления для разработки новых терапевтических решений, среди которых, помимо применения традиционных селективных иммуносупрессивных средств, перспективными представляются подходы, направленные на подавление активности микроглии, в частности фармакологическое управление переходом M1 в M2-фенотип, которое может быть эффективной стратегией для снижения противотрансплантационного иммунного ответа, а также улучшения функционирования сетчатки.

Литература/References

1. Holan V, Palacka K, Hermankova B. Mesenchymal stem cell-based therapy for retinal degenerative diseases: Experimental models and clinical trials. *Cells*. 2021; 10 (3): 588. <https://doi.org/10.3390/cells10030588>
2. Ugarte M, Hussain AA, Marshall J. An experimental study of the elastic properties of the human Bruch's membrane-choroid complex: relevance to ageing. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90 (5): 621–6. doi: 10.1136/bjo.2005.086579
3. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, Holz FG, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012; 379 (9827): 1728–38. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60282-7
4. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong T.Y. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2018; 392: 1147–59. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31550-2

5. Medawar P. Immunity to homologous grafted skin. III. The fate of skin homografts transplanted to the brain to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol*. 1948; 29: 58–69.
6. Cunha-Vaz J, Bernardes R, Lobo C. Blood-retinal barrier. *Eur J Ophthalmol*. 2011; 21 Suppl 6: S3–9. doi: 10.5301/EJO.2010.6049
7. Dartt AD, Dana R, D'Amore P, Niederkorn J, eds. Immunology, inflammation and diseases of the eye. Academic Press. 2011: 50–57, 38–42.
8. Taylor AW. Review of the activation of TGF- β in immunity. *J Leukoc Biol*. 2009; 85 (1): 29–33. doi:10.1189/jlb.0708415
9. Ferguson TA, Griffith TS. The role of Fas ligand and TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in the ocular immune response. *Chem Immunol Allergy*. 2007; 92: 140–54. doi: 10.1159/000099265
10. Sugita S, Usui Y, Horie S, et al. T-cell suppression by programmed cell death 1 ligand 1 on retinal pigment epithelium during inflammatory conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; Jun; 50 (6): 2862–70. doi: 10.1167/iovs.08-2846
11. Wenkel H, Streilein JW. Evidence that retinal pigment epithelium functions as an immune-privileged tissue. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000; 41 (11): 3467–73.
12. Jiang LQ, Jorquera M, Streilein JW. Subretinal space and vitreous cavity as immunologically privileged sites for retinal allografts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. November. 1993; 34: 3347–54.
13. Weisz JM, Humayun MS, De Juan EJ, et al. Allogeneic fetal retinal pigment epithelial cell transplant in a patient with geographic atrophy. *Retina*. 1999; 19 (6): 540–5. doi:10.1097/00006982-199911000-00011
14. Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, et al. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: hypothesis revisited. *Prog Retin Eye Res*. 2010; 29: 95–112. doi: 10.1016/j.preteyeres.2009.11.003
15. Балацкая Н.В., Петров С.Ю., Котелин В.И. Факторы врожденного иммунитета в патогенезе глаукомы и оптической нейропатии. *Иммунология, аллергология, инфектология*. 2021; 1: 29–38. [Balatskaya N.V., Petrov S.Yu., Kotelin V.I. Factors of innate immunity in the pathogenesis of glaucoma and optic neuropathy. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya*. 2021; 1: 29–38 (In Russ.)]. doi: 10.14427/jipai.2021.1.29
16. Raoul W, Keller N, Rodero M, et al. Role of the chemokine receptor CX3CR1 in the mobilization of phagocytic retinal microglial cells. *J Neuroimmunol*. 2008; 198: 56–61. doi: 10.1016/j.jneuroim.2008.04.014
17. Paglinawan R, Malipiero U, Schlapbach R, et al. TGF β directs gene expression of activated microglia to an anti-inflammatory phenotype strongly focusing on chemokine genes and cell migratory genes. *Glia*. 2003; 44: 219–31. doi: 10.1002/glia.10286
18. Mecha M, Carrillo-Salinas FJ, Feliu A, Mestre L, Guaza C. Microglia activation states and cannabinoid system: Therapeutic implications. *Pharmacol Ther*. 2016; 166: 40–55. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.06.011
19. De Simone R, Ambrosini E, Carnevale D, Ajmone-Cat MA, Minghetti L. NGF promotes microglial migration through the activation of its high affinity receptor: modulation by TGF- β . *J Neuroimmunol*. 2007; 190: 53–60. doi:10.1016/j.jneuroim.2007.07.020
20. Ng TF, Turpie B, Masli S. Thrombospondin-1-mediated regulation of microglia activation after retinal injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009; 50: 5472–8. doi:10.1167/iovs.08-2877
21. Rashid K, Akhtar-Schaefer I, Langmann T. Microglia in retinal degeneration. *Front Immunol*. 2019; 10: 1975. doi: 10.3389/fimmu.2019.01975
22. Taylor AW, Ng TF. Negative regulators that mediate ocular immune privilege. *Journal of Leukocyte Biology*. 2018 June; 103 (6): 1179–87. <https://doi.org/10.1002/JLB.3MIR0817-337R>
23. Zamiri P, Masli S, Kitaichi N, Taylor AW, Streilein JW. Thrombospondin plays a vital role in the immune privilege of the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46: 908–19. doi: 10.1167/iovs.04-0362
24. Nishida T, Miyata S, Itoh Y, et al. Anti-inflammatory effects of α -melanocyte-stimulating hormone against rat endotoxin-induced uveitis and the time course of inflammatory agents in aqueous humor. *Int Immunopharmacol*. 2004; 4: 1059–66. doi: 10.1016/j.intimp.2004.04.011
25. Kawazoe Y, Sugita S, Keino H, et al. Retinoic acid from retinal pigment epithelium induces T regulatory cells. *Exp Eye Res*. 2012; 94: 32–40. doi: 10.1016/j.exer.2011.11.002
26. Sugita S, Horie S, Nakamura O, et al. Retinal pigment epithelium derived CTLA-2 α induces TGF β -producing T regulatory cells. *Immunol*. 2008; 181: 7525–36. doi: 10.4049/jimmunol.181.11.7525
27. Hirsch L, Nazari H, Sreekumar PG, et al. TGF- β 2 secretion from RPE decreases with polarization and becomes apically oriented. *Cytokine*. 2015; 71 (2): 394–6. doi: 10.1016/j.cyt.2014.11.014
28. Getting SJ, Lam CW, Chen AS, Grieco P, Perretti M. Melanocortin 3 receptors control crystal-induced inflammation. *FASEB J*. 2006; 20: 2234–41. doi: 10.1096/fj.06-6339com
29. Taylor AW, Streilein JW, Cousins SW. Identification of α -melanocyte stimulating hormone as a potential immunosuppressive factor in aqueous-humor. *Curr Eye Res*. 1992; 11: 1199–206. 21. doi: 10.3109/02713689208999545
30. Taylor AW, Lee DJ. The α -melanocyte stimulating hormone induces conversion of effector T cells into Treg cells. *J Transplant*. 2011; 246856. doi: 10.1155/2011/246856
31. Keino H, Horie S, Sugita S. Immune privilege and eye-derived T-regulatory cells. *J Immunol Res*. 2018; 1679197. doi: 10.1155/2018/1679197
32. Wilbanks GA, Streilein JW. Studies on the Induction of Anterior Chamber-Associated Immune Deviation (ACAID). 1. Evidence that an antigen-specific, ACAID-inducing, Cell-Associated Signal exists in the peripheral blood. *J Immunol*. 1991; 146 (8): 2610–7.
33. Faunce DE, Stein-Streilein J. NKT Cell-Derived RANTES recruits APCs and CD8+ T Cells to the spleen during the generation of regulatory T cells in tolerance. *J Immunol*. 2002; 169 (1): 31–8. doi: 10.4049/jimmunol.169.1.31
34. Нероев В.В., Балацкая Н.В., Ченцова Е.В., Шамхалова Х.М. Механизмы иммунорегуляции и трансплантационный иммунитет при пересадках роговицы. *Медицинская иммунология*. 2020; 22 (1): 61–76. [Neroev V.V., Balatskaya N.V., Chentsova E.V., Shamkhalova Kh.M. Mechanisms of immunoregulation and transplantation immunity during corneal transplantation. *Medicinskaja immunologija*. 2020; 22 (1): 61–76 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-MOI-1768>
35. Zhou R, Caspi RR. Ocular immune privilege. *F1000 Biol Rep*. 2010 Jan 18; 2: 3. doi: 10.3410/B2-3
36. Petrash CC, Palestine AG, Canto-Soler MV. Immunologic rejection of transplanted retinal Pigmented epithelium: mechanisms and strategies for prevention. *Front Immunol*. 2021; 12: 621007. doi: 10.3389/fimmu.2021.621007
37. Canto-Soler V, Flores-Bellver M, Vergara MN. Stem cell sources and their potential for the treatment of retinal degenerations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 57. 2016; 2016 Apr 1; 57 (5): ORSFD1-9. doi: 10.1167/iovs.16-19127
38. Marei HE, Althani A, Lashen S, Cenciarelli C, Hasan A. Genetically unmatched human iPSC and ESC exhibit equivalent gene expression and neuronal differentiation potential. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 17504. doi: 10.1038/s41598-017-17882-1
39. Li Y, Tsai YT, Hsu CW, et al. Long-term safety and efficacy of human-induced pluripotent stem cell (iPS) grafts in a preclinical model of retinitis pigmentosa. *Molec Med*. 2012; 18 (1): 1312–9. doi: 10.2119/molmed.2012.00242
40. Sugita S, Makabe K, Fujii S, et al. Detection of retinal pigment epithelium-specific antibody in Ipsc-derived retinal pigment epithelium transplantation models. *Stem Cell Rep*. 2017; 9 (5): 1501–15. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.10.003
41. Davis RJ, Alam NM, Zhao C, et al. The developmental stage of adult human stem cell-derived retinal pigment epithelium cells influences transplant efficacy for vision rescue. *Stem Cell Reports*. 2017; 9: 42–9. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.05.016
42. Stanzel B, Ader M, Liu Z, et al. Surgical approaches for cell therapeutics delivery to the retinal pigment epithelium and retina. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1186: 141–70. doi:10.1007/978-3-030-28471-8_6
43. Liu Z, Parikh BH, Tan QSW, et al. Surgical transplantation of human RPE stem cell-derived RPE monolayers into non-human primates with immunosuppression. *Stem cell Reports*. 2021; 16 (2): 237–51. doi: 10.1016/j.stemcr.2020.12.007
44. McGill TJ, Stoddard J, Renner LM, et al. Allogeneic Ipsc-Derived RPE cell graft failure following transplantation into the subretinal space in nonhuman primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59: 1374–83. doi:10.1167/iovs.17-22467
45. Rezai KA, Farrokh-Siar L, Godowski K, Patel SC, Ernest JT. A model for xenogenic immune response. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000; 238: 352–8. doi: 10.1007/s004170050364
46. Ilmarinen T, Hiidenmaa H, Kööbi P, et al. Ultrathin polyimide membrane as cell carrier for subretinal transplantation of human embryonic stem cell derived retinal pigment epithelium. *PLoS One*. 2015; 10 (11): e0143669. doi: 10.1371/journal.pone.0143669
47. Gosset C, Lefaucheur C, Glotz D. New insights in antibody-mediated rejection. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014; 23: 597–604. doi:10.1097/MNH.0000000000000069
48. Kennelly KP, Holmes TM, Wallace DM, O'Farrelly C, Keegan DJ. Early subretinal allograft rejection is characterized by innate immune activity. *Cell Transplant*. 2017; 26: 983–1000. doi: 10.3727/096368917X694697
49. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010; 140: 805–20. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.022
50. Tincam KJ, Djurdjev O, Magil AB. Glomerular monocytes predict worse outcomes after acute renal allograft rejection independent of C4d status. *Kidney Int*. 2005; 68: 1866–74. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00606
51. Ma FY, Woodman N, Mulley WR, Kanellis J, Nikolic-Paterson DJ. Macrophages contribute to cellular but not humoral mechanisms of acute rejection in rat renal allografts. *Transplantation*. 2013; 96: 949–57. doi:10.1097/TP.0b013e3182a4bafa
52. Kramer J, Chirco KR, Lamba DA. Immunological considerations for retinal stem cell therapy. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1186: 99–119. doi:10.1007/978-3-030-28471-8_4

53. Yu C, Roubeix C, Sennlaub F, Saban DR. Microglia versus monocytes: distinct roles in degenerative diseases of the retina. *Trends Neurosci.* 2020; 43: 433–49. doi: 10.1016/j.tins.2020.03.012
54. Martinez FO, Helming L, Gordon S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Annu Rev Immunol.* 2009; 27: 451–83. doi: 10.1146/annurev.immunol.021908.132532
55. Noell WK, Walker VS, Kang BS, Berman S. Retinal damage by light in rats. *Invest Ophthalmol.* 1966; 5: 450–73.
56. Karlstetter M, Scholz R, Rutar M, et al. Retinal microglia: just bystander or target for therapy? *Prog Retin Eye Res.* 2015; 45: 30–57. doi: c10.1016/j.preteyeres.2014.11.004
57. Cuenca N, Fernandez-Sanchez L, Campello L, et al. Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases. *Prog Retin Eye Res.* 2014; 43: 17–75. doi: 10.1016/j.preteyeres.2014.07.001
58. Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity.* 2010; 32: 593–604. doi: 10.1016/j.immuni.2010.05.007
59. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000 Prime Rep.* 2014; 6: 13. doi: c10.12703/P6-13
60. Yin Y, Henzl MT, Lorber B, et al. Oncomodulin is a macrophage-derived signal for axon regeneration in retinal ganglion cells. *Nat Neurosci.* 2006; 9: 843–52. doi: 10.1038/nn1701
61. Suh HS, Zhao ML, Derico L, Choi N, Lee SC. Insulin-like growth factor 1 and 2 (IGF1, IGF2) expression in human microglia: differential regulation by inflammatory mediators. *J Neuroinflamm.* 2013; 10: 37. doi: 10.1186/1742-2094-10-37
62. Sugita S, Mandai M, Kamao H, Takahashi M. Immunological aspects of RPE cell transplantation. *Prog Retin Eye Res.* 2021; 84: 100950. doi: 10.1016/j.preteyeres.2021.100950
63. Нероев В.В., Балацкая Н.В., Светлова Е.В. и др. Особенности локальной экспрессии мРНК, IL-1 β , IL-18, CCL2/MCP-1 при моделировании атрофии пигментного эпителия и дегенерации сетчатки в эксперименте на кроликах. *Молекулярная медицина.* 2021; 2: 54–9. [Neroev V.V., Balatskaya N.V., Svetlova E.V., et al. Features of local expression of mRNA, IL-1 β , IL-18, CCL2/MCP-1 in the modeling of pigment epithelium atrophy and retinal degeneration in an experiment on rabbits. *Molecular medicine.* 2021; 2: 54–9 (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.29296/24999490-2021-02-08
64. Нероев В.В., Балацкая Н.В., Светлова Е.В. и др. Изучение локальной экспрессии мРНК генов медиаторов воспаления в модели атрофии ретиального пигментного эпителия и дегенерации сетчатки, индуцированной субретинальным введением физиологического раствора в эксперименте у кроликов. *Медицинская иммунология.* 2021; 23 (4): 813–8. [Neroev V.V., Balatskaya N.V., Svetlova E.V., et al. Examining locally expressed mra of inflammatory mediator genes in a model of retinal pigment epithelium atrophy and retinal degeneration induced by subretinal saline injection in rabbits. *Medical immunology (Russia).* 2021; 23 (4): 813–8 (In Russ.)]. https://doi.org/10.15789/1563-0625-ELE-2255
65. Нероева Н.В., Балацкая Н.В., Нероев В.В. и др. Особенности локальной экспрессии генов цитокинов иммунного ответа, трофических и вазорегулирующих факторов при моделировании атрофии ретиального пигментного эпителия. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2021; 172 (10): 466–73. [Neroeva N.V., Balatskaya N.V., Neroev V.V., et al. Features of local expression of genes of immune response cytokines, trophic and vasoregulatory factors in the modeling of atrophy of the retinal pigment epithelium. *Bulletin of experimental biology and medicine.* 2021; 172 (10): 466–73 (In Russ.)]. https://doi.org/10.29296/24999490-2021-02-08
66. Fujii S, Sugita S, Futatsugi Y, et al. Strategy for personalized treatment of iPS-Retinal immune rejections assessed in cynomolgus monkey models. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (9): 3077. doi: 10.3390/ijms21093077
67. Bali S, Filek R, Si F, Hodge W. Systemic immunosuppression in high-risk penetrating keratoplasty: A Systematic Review. *J ClinMed Res.* 2016; 8 (4): 269–76. doi: 10.14740/jocmr2326w
68. Xian B, Huang B. The immune response of stem cells in subretinal transplantation. *Stem Cell Res Ther.* 2015; 6: 161. https://doi.org/10.1186/s13287-015-0167-1
69. Crafoord S, Algvere PV, Kopp ED, Seregard S. Cyclosporine treatment of RPE allografts in the rabbit subretinal space. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78 (2): 122–9. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078002122.x
70. Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet.* 2015; 385 (9967): 509–16. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61376-3

Вклад авторов в работу: Н.В. Нероева — концепция и дизайн обзора, написание и финальное редактирование статьи; Н.В. Балацкая — концепция и дизайн обзора, анализ литературы, написание и редактирование статьи; Л.А. Катаргина — концепция и дизайн обзора, написание и редактирование статьи; А.Г. Бриллиантова — сбор и анализ литературы, написание статьи.

Authors' contribution: N.V. Neroeva — concept and design of the review, writing and final editing of the article; N.V. Balatskaya — concept and design of the review, writing and final editing of the article; L.A. Katargina — concept and design of the review, writing and final editing of the article; A.G. Brilliantova — literature data collection and writing of the article.

Поступила: 04.03.2023. Переработана: 09.03.2023. Принята к печати: 10.03.2023
Originally received: 04.03.2023. Final revision: 09.03.2023. Accepted: 10.03.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Наталья Владимировна Нероева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Наталья Владимировна Балацкая — канд. биол. наук, начальник отдела иммунологии и вирусологии

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

Ангелина Грантовна Бриллиантова — аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Для контактов: Ангелина Грантовна Бриллиантова, angelinabrilliantova@gmail.com

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 retinal and optic nerve pathology

Natalya V. Balatskaya — Cand. of Biol. Sci., head of the department of the immunology and virology

Ludmila A. Katargina — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director

Angelina G. Brilliantova — PhD student, department of retinal and optic nerve pathology

For contacts: Angelina G. Brilliantova, angelinabrilliantova@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-159-164>



Оперативное лечение отслойки сетчатки, осложненной макулярным разрывом

Р.Р. Файзрахманов^{1, 2}, М.М. Шишкин^{1, 2}, Е.А. Ларина^{1, 2}, Е.Е. Ваганова² ✉, О.Л. Сехина²

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

Отслойка сетчатки с макулярным разрывом — тяжелая патология, приводящая к потере зрения и инвалидизации пациента. Чаще всего наблюдается у миопов и вызывает тяжелое нарушение функциональных параметров сетчатки. Патогенез заболевания связан с воздействием тангенциальных тракций внутренней пограничной мембраны и задних слоев стекловидного тела на сетчатку миопического глаза. В современной офтальмохирургии используются различные подходы к оперативному лечению этой патологии. Конечный функциональный результат прежде всего зависит от успешного сопоставления краев макулярного разрыва и прилегания сетчатки. Для этого могут быть использованы разные способы дренирования субретинальной жидкости (СРЖ). Обзор литературы по данной теме проведен с помощью поисковой системы Pubmed, выполнен анализ источников литературы, опубликованных с 2000 по 2021 г. Анализ результатов представленных исследований демонстрирует преимущества периферического способа дренирования СРЖ с использованием перфторорганического соединения. Данная методика актуальна как при наличии периферического разрыва сетчатки, так и при аспирации СРЖ через ретиномотомию. Периферический способ дренирования СРЖ с использованием перфторорганического соединения обеспечивает более высокий функциональный результат, который при отслойке сетчатки с макулярным разрывом главным образом зависит от сохранности нейрорецепторов центральной зоны и успешного закрытия макулярного разрыва.

Ключевые слова: отслойка сетчатки; макулярный разрыв; субретинальная жидкость

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., Ларина Е.А., Ваганова Е.Е., Сехина О.Л. Оперативное лечение отслойки сетчатки, осложненной макулярным разрывом. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 159-64. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-159-164>

Surgical treatment of retinal detachment complicated by a macular hole

Rinat R. Fayzrakhmanov^{1, 2}, Mikhail M. Shishkin^{1, 2}, Evgenia A. Larina^{1, 2}, Elena E. Vaganova² ✉, Olga L. Sekhina²

¹ N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia

² N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Institute of Continuous Medical Education, 65, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia
vaganova.e.e@gmail.com

Retinal detachment with a macular hole is a severe pathology leading to vision loss and disability of the patient. It is most frequently observed in myopes and causes severe damage of functional parameters of the retina. The pathogenesis of the disease is associated with tangential tractions of the inner limiting membrane and the posterior layers of the vitreous that affect the retina of the myopic eye. Modern ophthalmology uses a variety of approaches to the surgical treatment of the pathology. The final functional result primarily depends on how successful the macular hole closure and retinal reattachment are. To achieve this success, various techniques of subretinal fluid drainage can be used.

The present literature review was conducted using the Pubmed search engine. We analyzed the articles published from 2000 to 2021. The analysis of research results showed the advantage of the peripheral method of drainage using a perfluoroorganic compound. This technique is relevant both in cases of the peripheral retinal tear and in subretinal fluid aspiration through the retinotomy. The peripheral method of drainage using a perfluoroorganic compound ensures a better functional outcome, which, in case of retinal detachment with a macular hole, mainly depends on the safety of the neuroreceptors of the central zone and the closure of the macular hole.

Keywords: retinal detachment; macular hole; subretinal fluid

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: Fayzrahmanov R.R., Shishkin M.M., Larina E.A., Vaganova E.E., Sekhina O.L. Surgical treatment of retinal detachment complicated by a macular hole. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 159-64 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-159-164>

Отслойка сетчатки с макулярным разрывом (ОСМР) — тяжелая патология, приводящая к потере зрения и инвалидизации пациента. Чаще всего наблюдается у миопов (от 3,4 до 4,7 %) и вызывает серьезное нарушение функции сетчатки [1]. Патогенез заболевания связан с воздействием тангенциальных тракций внутренней пограничной мембраны (ВПМ) и задних отделов стекловидного тела на сетчатку миопического глаза, что может вызывать тяжелую хориоретинальную атрофию и ретиношизис [2]. Увеличение аксиальной длины глаза при высокой миопии приводит к анатомическому несоответствию внутренних слоев сетчатки, пигментного эпителия, сосудистой оболочки и склеры. Развитие миопической стафиломы в этой области вызывает атрофию пигментного эпителия и нарушение его функций, что ведет к снижению адгезии сетчатки и повышению риска развития ее отслойки. Из-за анатомического несоответствия, а также тангенциальных и передне-задних тракций задней гиаловидной мембраны стекловидного тела и ВПМ формируется макулярный разрыв (МР), через который под слой нейрорецепторов проникает жидкость и вызывает отслойку сетчатки [3].

Тем не менее в литературе встречаются данные о самостоятельном разрешении патологического процесса в глазах с высокой миопией, что связано с самопроизвольным закрытием МР [4–7]. Поскольку количество подобных исходов крайне мало, основным методом терапии ОСМР является стандартная процедура — витрэктомия *pars plana*, включающая санирование витреальной полости на периферии, дренирование субретинальной жидкости (СРЖ), удаление эпиретинальной мембраны и ВПМ, закрытие МР, блокирование периферических разрывов и тампонаду витреальной полости.

Конечный функциональный результат зависит от каждого этапа, но прежде всего от успешного сопоставления краев МР и прилегания сетчатки [8]. В современной офтальмохирургии используются различные подходы к оперативному лечению ОСМР [9].

Дренирование СРЖ при отслойке сетчатки через МР. В литературе представлены результаты оценки эффективности оперативного лечения ОСМР с использованием технологии дренирования СРЖ через МР. Так, в исследовании Т. Kinoshita и соавт. [3] пяти (100 %) пациентам после витрэктомии по поводу ОСМР проводили аспирацию СРЖ через МР с помощью канюли с мягким наконечником, после кругового мембранопилинга и пластики разрыва интравитреальным лоскутом витреальную полость тампонируют газовой смесью (C_3F_8 в четырех глазах и SF_6 в одном глазу). В трех (60 %) случаях в конце процедуры в макулярной области оставалась СРЖ. У всех пациентов сетчатка прилегла, МР закрылся. Послеоперационная максимально

корректируемая острота зрения (МКОЗ) улучшилась на две и более строки (*logMAR*) в трех (60 %) случаях. Авторы отметили, что у пациентов с большей длительностью заболевания СРЖ имела большую вязкость и ее было трудно дренировать через макулярное отверстие. Однако в течение суток послеоперационного наблюдения отмечена полная резорбция остаточной СРЖ, что свидетельствует об отсутствии необходимости полного высушивания макулярной зоны.

В исследовании А. Kumaг и соавт. [10] проанализированы данные девяти пациентов с ОСМР. Хирургическая техника заключалась в наложении циркулярного витрэктомии с дренажем СРЖ через МР, выполнении кругового мембранопилинга и тампонады витреальной полости силиконовым маслом (СМ) [11]. Удаление СМ выполняли через 3 мес после первой операции. Макулярное отверстие было закрыто в 100 % случаев в первые сутки послеоперационного периода, удалось также добиться полного прилегания сетчатки. У всех пациентов отмечено улучшение МКОЗ до $0,95 \pm 0,14$ (*logMAR*) в сравнении с данными до операции — $1,85 \pm 0,11$ (*logMAR*). В своей работе авторы указали, что низкий функциональный результат связан не только с повреждением макулярной зоны вследствие МР, но и с токсическим действием красителя трипанового синего, который при отслоенной сетчатке проникал в субретинальное пространство и вызывал повреждение фоторецепторов. Ранее данные о токсичности красителей были представлены в работе Н. Nakamura и соавт. [12]. Авторы показали, что трипановый синий и индоцианин зеленый могут сохраняться в макулярной области до 7 мес после операции и оказывать токсическое и фототоксическое действие на клетки сетчатки.

В большинстве работ при использовании методики дренирования СРЖ через МР наблюдались рецидивы ОСМР, в некоторых случаях выявлялся рефрактерный МР. В исследовании Н. Cho и соавт. [13] отмечены сложности проведения данного типа дренирования. После кругового мембранопилинга СРЖ аспирировали через МР, витреальную полость тампонируют C_3F_8 или SF_6 . В 13 (68,4 %) случаях из 19 макулярное отверстие было закрыто, сетчатка прилегла после одного оперативного вмешательства. У двух (10,5 %) пациентов удалось добиться блокирования разрыва, но развился рецидив отслойки сетчатки. В шести (31,5 %) глазах в послеоперационном периоде выявлен рецидив ОСМР, при этом в четырех глазах он был обусловлен вновь появившимся периферическим разрывом. После повторных операций удалось добиться благоприятного анатомического исхода, МКОЗ повысилась на 11 (57,9 %) глазах, осталась без изменений в 7 (36,8 %) случаях, снизилась в одном (5,3 %) случае. Авторы связывают неудачи оперативного лечения не с хирургической техникой, а с тем, что по

сравнению с идиопатическим МР на миопическом глазу сетчатка истончена и уже имеется риск развития отслойки.

Поскольку основная патогенетическая направленность оперативного лечения МР основывается на блокаде проникновения жидкости из витреальной полости в субретинальное пространство, в современной офтальмологии для тампонады витреальной полости широко используется СМ. В исследовании Н. Ghoraba и соавт. [14], посвященном определению риска рецидива ОСМР, 124 пациентам во время витрэктомии СРЖ была аспирирована через МР с помощью иглы-флейты, затем произведена тампонада витреальной полости СМ. Среди 80 пациентов, которым было проведено удаление СМ, у 28 (35 %) человек сетчатка прилежала, и МР был закрыт. У трех (3,7 %) пациентов выявлен рецидив отслойки сетчатки. Авторы связывают рецидив патологического процесса с атрофией и растяжением ретиальной ткани в миопических глазах, а также трудностью проведения мембранопилинга, что ранее было описано в работах Н. Cho и соавт. [13]. Еще одной проблемой при проведении манипуляции явилось повреждение краев разрыва при неоднократных попытках дренирования СРЖ. Негативное воздействие на края разрыва отмечено также при попытках их механического сближения. В исследовании М.М. Бикбова и соавт. [15] показано, что даже при применении щадящих методов механического воздействия на края разрыва — вакуумного массажа сетчатки и кратковременного «присасывания» краев МР в аспирационную канюлю в 100 % случаев развивался реактивный отек краев МР с риском спонтанного отрыва сетчатки по краю разрыва. Сравнительный анализ результатов хирургии с «механическим» и «вакуумным массажем» сетчатки в 68,4 % случаев выявил явления пигментной эпителиопатии сетчатки в виде участков с диспигментацией.

Сложность работы с МР при отслоенной ретиальной ткани привела к внедрению в практику двухэтапного подхода — работе с МР после восстановления морфологии сетчатки на фоне завершения силиконовой тампонады. В исследовании А. O'Driscoll и соавт. [16] участвовали 23 пациента с ОСМР, которым была выполнена витрэктомия и дренаж СРЖ через МР. У всех пациентов при офтальмокопии обнаружены периферические разрывы сетчатки, которые были блокированы криопексией и эписклеральным пломбированием; 25 % глаз были тампонированы гексафторидом серы, остальные — СМ. Мембранопилинг проведен в шести (26 %) случаях, у одного (4 %) пациента — во время удаления СМ. По мнению исследователей, два рецидива отслойки сетчатки были связаны с пролиферативной витреоретинопатией, один — с необнаруженным разрывом, один развился после удаления СМ, один произошел в глазу с незакрытым МР [17]. После повторного оперативного вмешательства с применением тампонады СМ у пациентов с рецидивом отслойки было достигнуто полное прилегание сетчатки в 87 % случаев наблюдений (20/23 глаза). Остальные три пациента отказались от дальнейшего хирургического вмешательства. Закрытие МР произошло у пяти (22 %) пациентов, послеоперационная МКОЗ составила 20/120 и выше. Авторы исследования отметили связь предложенного способа дренирования СРЖ с повреждением краев, увеличением площади МР и неудачей при его закрытии.

Некоторые авторы стремились повысить вероятность успешного исхода лечения ОСМР, применяя макулярное пломбирование. В ходе исследования М. Ichibe и соавт. [18] прооперировано 10 глаз, на одном из которых оно было выполнено заранее. После кругового мембранопилинга СРЖ была дренирована через МР иглой с мягким концом, затем проводилась газовая тампонада витреальной полости C_3F_8

или SF_6 . После первой операции сетчатка прилегла в семи (70 %) глазах, но было отмечено увеличение площади МР. Во время второй или третьей операции в трех (30 %) оставшихся случаях было выполнено макулярное пломбирование, и это повысило процент успешного прилегания сетчатки до 100 %, но МР был закрыт только в одном (10 %) глазу, была достигнута острота зрения 20/30.

Р. Baba и соавт. [19] отметили, что активная аспирация СРЖ через МР облегчает отделение эпиретинальной мембраны и ВПМ, поэтому сделал выбор в пользу этого способа дренирования у 21 пациента с ОСМР. Закрытие МР производилось с помощью техники интровертного лоскута. В ряде случаев в конце операции наблюдалась остаточная СРЖ под краями разрыва, но ее не дренировали до конца, чтобы не нарушать положение интровертного лоскута. Тампонада витреальной полости проводилась газовой смесью C_3F_8 . Успешное прилегание сетчатки достигнуто в 20 (95 %) глазах из 21, но МР закрылся только в 12 (57 %) из 21 случаев. Во всех глазах МКОЗ увеличилась с 20/250 до 20/200.

Таким образом, выбирая место дренирования МР, нужно иметь в виду следующие проблемы: расширение диаметра отверстия, повреждение и истончение его краев, невозможность полной аспирации СРЖ, проникновение красителя под сетчатку. Вне сомнения, указанные факторы могут оказывать негативное влияние на закрытие МР и восстановление анатомического прилегания сетчатки, что значительно ухудшает функциональный прогноз. Зарубежные авторы применяли инструменты для щадящего дренирования (канюли с мягким концом и боковыми отверстиями), но не проводили масштабные исследования результатов их использования.

Дренирование СРЖ при отслойке сетчатки через периферический разрыв. Многие исследователи считают самым безопасным методом дренирования СРЖ через периферический разрыв. Так, Т. Wolfensberger и М. Gonvers [20] описали разные техники оперативного лечения и отметили преимущества периферического дренирования с применением перфторорганического соединения (ПФОС) после витрэктомии. ПФОС оказывает давление на сетчатку, оттесняет СРЖ из центра и облегчает ее дренирование через периферический разрыв.

Поскольку такой способ позволяет избежать негативных воздействий на центральную зону сетчатки, многие ученые применяли его при разных вариантах блокирования МР [21]. В.Д. Захаров и соавт. [22] у 27 (100 %) пациентов с ОСМР после витрэктомии и введения ПФОС дренировали СРЖ над периферическим разрывом. Круговой мембранопилинг проводился под слоем ПФОС, чтобы избежать попадание красителя под сетчатку и минимизировать токсическое влияние на фоторецепторы, о чем ранее сообщали А. Kumaг и соавт. [10], Н. Nakamura и соавт. [12]. После удаления ПФОС в области МР применяли богатую тромбоцитами плазму и тампонировали витреальную полость СМ на 2 мес. Во всех случаях в послеоперационном периоде удалось добиться закрытия МР и прилегания сетчатки, острота зрения повысилась до 0,1–0,9.

Такая техника оправдала себя и при рецидивах ОСМР. Т. Caporossi и соавт. [23] 10 (100 %) пациентам, которым уже был проведен круговой пилинг ВПМ, выполняли ревизию витреальной полости и закрытие МР с помощью амниотической мембраны. Затем вводили ПФОС, проводили периферическую ретиномотомию за пределами задней стафиломы и аспирацию СРЖ с заменой на СМ в 50 % случаях и на газ C_3F_8 в 50 % случаях. У всех пациентов удалось добиться

анатомического прилегания сетчатки и успешного закрытия МР, средняя МКОЗ улучшилась до 20/200.

X. Wang и соавт. [24] 11 (100 %) пациентам с рецидивирующей ОСМР во время витрэктомии после кругового пилинга ВПМ провели дугообразную ретиномизию от 90 до 120° с височной стороны на расстоянии двух диаметров диска зрительного нерва от МР. Затем в витреальную полость было введено ПФОС до края ретиномизии и выполнена аспирация СРЖ с последующей тампонадой витреальной полости СМ на 1,5–3,0 мес. Сетчатка прилегла у всех пациентов, но МР был заблокирован только в 3 (27 %) из 11 случаев. МКОЗ всех глаз через 12 мес значительно улучшилась: с $1,87 \pm 0,44$ ($\log MAR$) до операции до $1,15 \pm 0,24$ ($\log MAR$) после операции. Авторы считают, что широкая ретиномизия способствовала более полному дренажу СРЖ и достижению анатомического прилегания сетчатки.

Некоторые авторы описывают также периферическое дренирование без применения ПФОС. В исследовании S. Chen и C. Yang [25] 40 пациентов были разделены на две группы по способу блокирования МР. Дренирование СРЖ проводилось через небольшую периферическую ретиномизию, операция завершалась тампонадой витреальной полости газовой смесью C_3F_8 или SF_6 . МР был закрыт в 35 % случаев в 1-й группе пациентов с круговым пилингом ВПМ и на всех глазах пациентов во 2-й группе с пластикой МР интровертным лоскутом, анатомического прилегания сетчатки удалось добиться в 100 % случаев, в обеих группах было достигнуто также значительное улучшение зрения. В дальнейшем S. Chen и соавт. [26] применили ту же технику у 27 пациентов, которых поделили на две группы: с круговым пилингом ВПМ и пластикой интровертным лоскутом. Сетчатка прилегла во всех случаях в обеих группах, но, в отличие от предыдущего исследования, МР в 1-й группе закрылся у всех пациентов, а во 2-й — в 42,9 % случаев. Такая разница в результатах успешного закрытия МР в двух схожих исследованиях одних и тех же авторов говорит о том, что периферический способ дренирования оказывает минимальное влияние на центральную зону, что позволяет применять его при сравнении методов закрытия МР.

Некоторые исследователи дополнительно использовали наложение циркуляра для улучшения результатов оперативного лечения ОСМР. D. Shukla и соавт. [27] изучали зависимость закрытия МР при отслойке сетчатки от проведения кругового пилинга ВПМ: 31 (100 %) пациенту было проведено круговое эписклеральное пломбирование, затем витрэктомия, а также у 17 (54,8 %) пациентов из 31 — пилинг ВПМ. СРЖ пассивно вытекала через макулярное отверстие, но дренирование проводилось только через периферический разрыв или ретиномизию с последующей лазеркоагуляцией сетчатки на 360°. Операция завершалась тампонадой витреальной полости СМ на 3–4 мес или C_3F_8 . В послеоперационном периоде у всех пациентов сетчатка прилегла, МР не был заблокирован у четырех (13,9 %) пациентов. Среднее улучшение МКОЗ составило $4,4 \pm 2,6$ у пациентов в группе с пилингом ВПМ и $5,7 \pm 3,0$ в группе без пилинга ВПМ. В этом исследовании авторы рассматривали дренирование через макулярное отверстие как потенциально травматичное и использовали периферический доступ, но не применяли ПФОС для вытеснения жидкости из центральных отделов. Из-за этого в конце операции часть СРЖ оставалась под сетчаткой, но самостоятельно резорбировалась за несколько дней.

В представленных работах авторы ставили главной целью изучение разных методов закрытия МР, поэтому в ходе операций избегали агрессивного воздействия на центральную зону сетчатки. В качестве альтернативы они выбирали

дренирование СРЖ через периферический разрыв с применением ПФОС и без него. Если у пациента не был обнаружен периферический разрыв, хирурги считали ретиномизию с последующей лазеркоагуляцией более безопасным решением даже с учетом риска развития периферических скотом.

Анализ результатов применения различных способов дренирования СРЖ при отслойке сетчатки. В исследовании D. Kim и соавт. [28] ретроспективно проанализированы результаты хирургического лечения ОСМР у 34 пациентов в зависимости от калибра витреотома, способа закрытия МР, способа аспирации СРЖ, тампонады витреальной полости и лазеркоагуляции краев МР. Аспирация через МР происходила в 27 (80 %) случаях. Прилегание сетчатки во всех квадрантах отмечено на 32 (94,1 %) глазах, статистически значимых различий в результатах закрытия МР не выявлено: у 14 (51,9 %) пациентов из 27 при дренировании через центр, у 3 (42,9 %) из 7 при дренировании через ретиномизию. На 5 (14,7 %) глазах развился рецидив ОСМР вследствие рефрактерного МР. Послеоперационные функциональные результаты также статистически не различались в зависимости от используемого способа дренирования и от способа закрытия МР.

Некоторые исследователи выбирали разные способы дренирования СРЖ в зависимости от техники блокирования МР. H. Sasaki и соавт. [29] разделили 15 пациентов с ОСМР на две группы по способу закрытия МР. В первой группе из 6 пациентов (40 %) пластика разрыва проводилась интровертным лоскутом, во второй группе из 9 пациентов (60 %) проводился круговой пилинг ВПМ. У пациентов 1-й группы дренаж СРЖ осуществляется через периферическую ретиномизию, чтобы не влиять на положение интровертного лоскута ВПМ. Во 2-й группе у пациентов с круговым мембранопилингом аспирация проводилась через МР. Всем пациентам витреальную полость тампонируют газовой смесью C_3F_8 или SF_6 . В 1-й группе пациентов удалось достичь закрытия МР и полного прилегания сетчатки в 100 % случаев, во 2-й группе — в 55,5 % случаев. Высокий функциональный результат у пациентов 1-й группы авторы объяснили преимуществом примененной техники интровертного лоскута. В этом исследовании не изучалась зависимость успешности лечения ОСМР от периферического способа дренирования СРЖ, но при аспирации через МР функциональный результат оказался ниже.

Встречаются упоминания о дополнительном применении склеральной имбрикации для уменьшения аксиальной длины глаза после витрэктомии по поводу ОСМР. Авторы считали, что ее применение повысит процент успеха хирургического лечения. H. Takahashi и соавт. [30] разделили 16 пациентов на группы в зависимости от способа закрытия МР. Пациентам 1-й группы после витрэктомии проводили пилинг ВПМ и дренирование СРЖ через МР. У пациентов 2-й группы аспирацию проводили через ятрогенное периферическое отверстие, а МР закрывали интровертным лоскутом, затем тампонируют витреальную полость СМ или газовой смесью с использованием C_3F_8 или SF_6 . Всем пациентам выполняли склеральную имбрикацию путем наложения матрасных швов в височном квадранте. У пациентов, оперированных с использованием техники интровертного лоскута с периферическим дренированием СРЖ, офтальмологические параметры закрытия МР (75 %) были лучше, чем в группе с круговым пилингом ВПМ и дренированием через МР (25 %).

В проанализированных исследованиях, где авторы использовали разные методы аспирации, отмечается главный недостаток — отсутствие анализа зависимости послеоперационных результатов от этого фактора. Авторы отмечали потенциальную опасность дренирования СРЖ через

центральный разрыв, но не изучали это влияние, даже если эти пациенты попадали в группу с худшим конечным функциональным результатом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основной целью лечения отслойки сетчатки с макулярным разрывом является повышение зрительных функций, что может быть достигнуто только при одновременном восстановлении целостности сетчатки в центральной зоне и достижении ее анатомического прилегания. На сегодняшний день для решения этих задач широко применяется витрэктомия *pars plana* — высокотехнологичный микрохирургический метод, позволяющий за одно вмешательство достичь поставленных целей и повысить зрительные функции уже в первые сутки после операции.

В проанализированных исследованиях представлены такие способы дренирования, как аспирация через макулярное отверстие с заменой изотонического раствора на стерильный воздух или газозооусную смесь, применение ПФОС для расправления центральных отделов и оттеснения СРЖ на периферию с последующим дренированием через уже имеющийся разрыв сетчатки или ретиномотомию, дренирование через отверстие на периферии без применения ПФОС. При выборе дренирования через отверстие в центральной зоне наблюдались такие осложнения, как увеличение его диаметра и снижение частоты закрытия МР. Отмечено наличие остаточной СРЖ и при периферическом дренировании, когда оно проводилось без применения ПФОС.

Анализ результатов представленных исследований позволяет сделать вывод о предпочтительности периферического способа дренирования СРЖ с использованием ПФОС. Данная методика актуальна как при наличии периферического разрыва сетчатки, так и при аспирации через ретиномотомию. ПФОС позволяет предотвратить попадание красителя в субретинальное пространство и, как следствие, снизить цитотоксический эффект, а также помогает добиться прилегания сетчатки. Эта методика обеспечивает более высокий функциональный результат, который главным образом зависит от сохранности нейрорецепторов центральной зоны и успешного закрытия МР у пациентов с ОСМР. Однако в доступной иностранной и отечественной литературе не обнаружено широкомасштабных статистических исследований результатов лечения данной патологии из-за низкой частоты ее встречаемости. Кроме того, авторы используют в качестве основного изучаемого показателя МКОЗ, которая в современных исследованиях не является единственным достоверным параметром для оценки функционального состояния сетчатки, и не приводят данные микропериметрии и периметрии [31, 32]. Мы не нашли также данных о зависимости развития рецидивов ОСМР от выбора тампонады витреальной полости. Более того, в зарубежной литературе авторы используют понятие «ретиномотомия», часто не указывая ее размеры и не дифференцируя ее с «ретинопунктурой» для аспирации СРЖ не из центрального разрыва. Вышесказанное определяет актуальность более детального изучения данной редко встречающейся и сложно поддающейся хирургическому лечению патологии и побуждает определить оптимальный безопасный способ дренирования СРЖ при хирургическом лечении ОСМР.

Литература/References

1. Shimada N, Tanaka Y, Tokoro T, Ohno-Matsui K. Natural course of myopic traction maculopathy and factors associated with progression or resolution. *Am J Ophthalmol*. 2013 Nov; 156 (5): 948–57.e1. doi: 10.1016/j.ajo.2013.06.031
2. Mitry D, Zambarakji H. Recent trends in the management of maculopathy secondary to pathological myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012 Jan; 250 (1): 3–13. doi: 10.1007/s00417-011-1889-0

3. Kinoshita T, Onoda Y, Maeno T. Long-term surgical outcomes of the inverted internal limiting membrane flap technique in highly myopic macular hole retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017; 255 (6): 1101–6. doi: 10.1007/s00417-017-3614-0
4. Bonnet M, Semiglia R. Spontaneous course of retinal detachment with macular hole in patients with severe myopia. *J Fr Ophtalmol*. 1991; 14 (11–12): 618–23. PMID:1797911
5. Tam BS, Kwok AK, Bhende P, Lam DS. Spontaneous reattachment of retinal detachment in a highly myopic eye with a macular hole. *Eye (Lond)*. 2000 Aug; 14 (Pt 4): 661–2. doi: 10.1038/eye.2000.162
6. Lee SJ, Kim YC. Spontaneous resolution of macular hole with retinal detachment in a highly myopic eye. *Korean J Ophthalmol*. 2017 Dec; 31 (6): 572–573. doi: 10.3341/kjo.2017.0103
7. Yu J, Jiang C, Xu G. Spontaneous closure of a myopic macular hole with retinal reattachment in an eye with high myopia and staphyloma: a case report. *BMC Ophthalmol*. 2014; 14: 111. https://doi.org/10.1186/1471-2415-14-111
8. Суханова А.В., Файзрахманов Р.Р., Павловский О.А. и др. Динамика параметров чувствительности центральной зоны сетчатки после витрэктомии по поводу регматогенной отслойки сетчатки с использованием силиконовой тампонады. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021; 2 (17): 383–8. [Sukhanova A.V., Fayzrahmanov R.R., Pavlovsky O.A., et al. Dynamics of sensitivity parameters of the central retinal zone after vitrectomy for rhegmatogenous retinal detachment using silicone oil tamponade. *Saratov J Med Sci Res*; 2021; 2 (17): 383–7 (In Russ.)].
9. Файзрахманов Р.Р., Павловский О.А., Ларина Е.А. Способ закрытия макулярных разрывов с частичным сохранением внутренней пограничной мембраны. *Вестник офтальмологии*. 2020; 136 (1): 73–9. [Fayzrahmanov R.R., Pavlovskiy O.A., Larina E.A. The method of closing macular holes with partial preservation of the internal limiting membrane. *Vestnik Oftal'mologii*. 2020; 136 (1): 73–9 (In Russ.)]. doi:10.17116/oftalma202013601173
10. Kumar A, Tinwala S, Gogia V, Sinha S. Clinical presentation and surgical outcomes in primary myopic macular hole retinal detachment. *Eur J Ophthalmol*. 2012; 22 (3): 450–5. doi: 10.5301/ejo.5000012
11. Шишкин М.М., Файзрахманов Р.Р., Кочева Е.А. и др. Круговое эписклеральное пломбирование в хирургии рецидивов регматогенной отслойки сетчатки после витреоретинальной хирургии. *Head and Neck / Голова и шея. Российское издание*. 2022; 10 (S2S2): 103–6. [Shishkin M.M., Fayzrahmanov R.R., Kocheva E.A., et al. Ocular scleral buckling in surgical treatment of recurrences of rhegmatogenic retinal detachment after vitreoretinal surgery. *Head and Neck*; 2022; 10 (S2S2): 103–6 (In Russ.)].
12. Nakamura H, Hayakawa K, Imaizumi A, et al. Persistence of retinal indocyanine green dye following vitreous surgery. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging*. 2005; 36: 37–45. https://doi.org/10.3928/15428877-20050101-05
13. Cho H, Choi A, Kang SW. Effect of internal limiting membrane removal in treatment of retinal detachment caused by myopic macular hole. *Korean J Ophthalmol*. 2004 Dec; 18 (2): 141–7. doi: 10.3341/kjo.2004.18.2.141
14. Ghoraba H, Mansour H, Abdelhazef Elsayed MA, et al. Risk factors for recurrent myopic macular hole retinal detachment after silicone oil removal in patients with open flat macular hole. *Ophthalmologica*. 2021; 244 (2): 118–26. doi: 10.1159/000514495
15. Бикбов М.М., Алтынбаев У.Р., Гильманшин Т.Р. и др. Выбор способа интраоперационного закрытия идиопатического макулярного разрыва большого диаметра. *Офтальмохирургия*. 2010; 1: 25–8. [Bikbov M.M., Altynbayev U.R., Gilmanshin T.R., et al. Selecting the method of intraoperative closing of large idiopathic macular hole. *Ophthalmosurgery*. 2010; 1: 25–8 (In Russ.)].
16. O'Driscoll AM, Goble RR, Kirkby GR. Vitrectomy for retinal detachments with both peripheral retinal breaks and macular holes. An assessment of outcome and the status of the macular hole. *Retina*. 2001; 21 (3): 221–5. doi: 10.1097/00006982-200106000-00004
17. Файзрахманов Р.Р., Суханова А.В., Ларина Е.А. и др. Динамика перфузионных фовеолярных параметров на фоне силиконовой тампонады при регматогенной отслойке сетчатки (macula-off). *Биомедицинский журнал*. 2020; 21 (5): 44–54. [Fayzrahmanov R.R., Sukhanova A.V., Larina E.A., et al. Dynamics of the perfusion foveolar parameters after silicone oil tamponade due to regmatogenous retinal detachment (macula-off). *Biomedical journal*. 2020; 21 (5): 44–54 (In Russ.)].
18. Ichibe M, Yoshizawa T, Murakami K, et al. Surgical management of retinal detachment associated with myopic macular hole: anatomic and functional status of the macula. *Am J Ophthalmol*. 2003; 136 (2): 277–84. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00186-7
19. Baba R, Wakabayashi Y, Umazume K, et al. Efficacy of the inverted internal limiting membrane flap technique with vitrectomy for retinal detachment associated with myopic macular holes. *Retina*. 2017; 37 (3): 466–471. doi: 10.1097/IAE.0000000000001211
20. Wolfensberger TJ, Gonvers M. Surgical treatment of retinal detachment owing to macular hole. *Semin Ophthalmol*. 2000; 15 (2): 122–7. doi: 10.3109/08820530009040003

21. Павловский О.А., Файзрахманов Р.Р., Ларина Е.А.; Метод закрытия макулярного разрыва с частичным сохранением внутренней пограничной мембраны: варианты репарации и их морфологическая характеристика. *Уральский медицинский журнал*. 2020; 185 (2): 86–92. [Pavlovskiy O.A., Fayzrahmanov R.R., Larina E.A. The method of closure of macular holes with a partial peeling of the internal limiting membrane: repair options and their morphological characteristics. *Ural med journal*. 2020; 185 (2): 86–92 (In Russ.)].
22. Захаров В.Д., Шкворченко Д.О., Крупина Е.А. и др. Хирургическое лечение регматогенной отслойки сетчатки, осложненной макулярным разрывом, с применением богатой тромбоцитами плазмы крови и локальным окрашиванием внутренней пограничной мембраны. *Саратовский медицинский журнал*. 2018; 14 (4): 867–9. [Zakharov V.D., Shkvorchenko D.O., Krupina E.A., et al. Surgical treatment of regmatogenous retinal detachment complicated by macular hole using platelet-rich blood plasma and local staining. *Saratov J Med Sci Res*. 2018; 14 (4): 867–9 (In Russ.)].
23. Caporossi T, De Angelis L, Pacini B, et al. A human amniotic membrane plug to manage high myopic macular hole associated with retinal detachment. *Acta Ophthalmol*. 2019; 98 (2): 252–6. doi: 10.1111/aos.14174
24. Wang X, Zhou X, Zhu Y, et al. Posterior pole retinotomy for treatment of recurrent macular hole retinal detachment in highly myopic eyes: a pilot study. *BMC Ophthalmol*. 2021; 21: 217. https://doi.org/10.1186/s12886-021-01973-9
25. Chen S, Yang C. Inverted internal limiting membrane insertion for macular hole-associated retinal detachment in high myopia. *Am J Ophthalmol*. 2016; 162: 99–106. doi: 10.1016/j.ajo.2015.11.013
26. Chen S, Hsieh Y, Yang C. Multiple free internal limiting membrane flap insertion in the treatment of macular hole-associated retinal detachment in high myopia. *Ophthalmologica*. 2018; 240 (3): 143–9. doi: 10.1159/000487337
27. Shukla D, Kalliath J, Srinivasan K, et al. Management of rhegmatogenous retinal detachment with coexisting macular hole: a comparison of vitrectomy with and without internal limiting membrane peeling. *Retina*. 2013; 33 (3): 571–8. doi: 10.1097/IAE.0b013e31826b6748
28. Kim DY, Jo YJ, Kim J-Y, et al. Surgical outcomes of vitrectomy for macular hole-induced retinal detachment according to various surgical methods: a multicenter retrospective study. *Semin Ophthalmol*. 2021; 17; 36 (8): 728–33. doi: 10.1080/08820538.2021.1900288
29. Sasaki H, Shiono A, Kogo J, et al. Inverted internal limiting membrane flap technique as a useful procedure for macular hole-associated retinal detachment in highly myopic eyes. *Eye*. 2017; 31 (4): 545–50. doi: 10.1038/eye.2016.263
30. Takahashi H, Inoue M, Koto T, et al. Inverted internal limiting membrane flap technique for treatment of macular hole retinal detachment in highly myopic eyes. *Retina*. 2017; 38 (12): 2317–26. doi: 10.1097/IAE.0000000000001898
31. Шишкин М.М., Ларина Е.А., Файзрахманов Р.Р. и др.; Сравнительный анализ данных оптической когерентной томографии и микропериметрии для оценки состояния центральных отделов сетчатки при рецидиве макулярного разрыва. *Клиническая практика*. 2020; 11 (3): 23–8. [Shishkin M.M., Larina E.A., Fayzrahmanov R.R., et al. Comparative analysis of the OCT and microperimetry data to assess the state of the central regions of the retina following the relapse of a macular rupture. *Clinical practice*. 2020; 11 (3): 23–8 (In Russ.)].
32. Файзрахманов Р.Р., Суханова А.В., Шишкин М.М. и др. Динамика перфузионных и морфологических параметров макулярной зоны при силиконовой тампонаде витреальной полости. *Вестник офтальмологии*. 2020; 136 (5): 46–51. [Fayzrahmanov R.R., Sukhanova A.V., Shishkin M.M., et al. Changes in perfusional and morphological parameters of the macular area after silicone oil tamponade of the vitreous cavity. *Vestnik Oftal'mologii*. 2020; 136 (5): 46–51 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma202013605146

Вклад авторов в работу: Р.Р. Файзрахманов, М.М. Шишкин — разработка концепции и дизайна обзора, сбор данных литературы и их интерпретация, написание статьи; Е.А. Ларина — сбор и анализ данных литературы, написание статьи; Е.Е. Ваганова — сбор данных литературы, написание и финальная подготовка статьи к публикации; О.Л. Сехина — написание статьи.

Author's contribution: R.R. Fayzrahmanov, M.M. Shishkin — concept and design of the review, literature data collection, processing and interpretation, writing of the article; E.A. Larina — literature data collection and analysis, writing of the article; E.E. Vaganova — literature data collection, writing and final preparation of the article for publication; O.L. Sekhina — writing of the article.

Поступила: 22.07.2022. Переработана: 12.08.2022. Принята к печати: 14.08.2022

Originally received: 22.07.2022. Final revision: 12.08.2022. Accepted: 14.08.2022

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, заведующий Центром офтальмологии¹, профессор кафедры, заведующий кафедрой глазных болезней², ORCID 0000-0002-4341-357

Михаил Михайлович Шишкин — д-р мед. наук, профессор, главный офтальмолог Центра офтальмологии¹, профессор кафедры глазных болезней²

Евгения Артемовна Ларина — врач-офтальмолог Центра офтальмологии¹, ассистент кафедры глазных болезней²

Елена Евгеньевна Ваганова — клинический ординатор кафедры глазных болезней²

Ольга Леонидовна Сехина — клинический ординатор кафедры глазных болезней²

Для контактов: Елена Евгеньевна Ваганова, vaganova.e.e@gmail.com

¹ National N.I. Pirogov Medical and Surgical Center, 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia

² N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, Institute of Continuous Medical Education, 65, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia

Rinat R. Fayzrahmanov — Dr. of Med. Sci., head of center of ophthalmology¹, professor, head of chair of eye diseases², ORCID 0000-0002-4341-357

Michail M. Shishkin — Dr. of Med. Sci., professor, principal ophthalmologist of Center of Ophthalmology¹, professor of chair of eye diseases²

Evgenia A. Larina — ophthalmologist of center of ophthalmology¹, assistant professor of chair of eye diseases²

Elena E. Vaganova — resident of chair of eye diseases²

Olga L. Sekhina — resident of chair of eye diseases²

For contacts: Elena E. Vaganova, vaganova.e.e@gmail.com



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-165-169>

О структуре глазных заболеваний, приводящих к слепоте и слабовидению у детей в различных странах мира

Л.С. Хамраева, Д.У. Нарзуллаева ✉

Ташкентский педиатрический медицинский институт, ул. Богишамол, д. 223, Ташкент, 100140, Узбекистан

В обзоре представлены различия в нозологической структуре офтальмопатологии, приводящей к детской слепоте и слабовидению в различных странах. В мире насчитывается 1,4 млн слепых детей, примерно три четверти из них живут в беднейших регионах Африки и Азии. В странах с низким уровнем дохода одной из ведущих причин нарушений зрения у детей является врожденная катаракта, тогда как в странах со средним уровнем дохода в большей степени распространена ретинопатия недоношенных. Некорригированные аномалии рефракции у детей, как и у взрослых, по-прежнему остаются одной из главных причин нарушений зрения во всех странах. Развитие новых технологий и оказание качественной медицинской помощи влияют на структуру причин развития слепоты и слабовидения, а также их географические различия. Анализ показал, что требуется много усилий в масштабе государственных программ по профилактике, ранней диагностике, лечению и реабилитации детей с социально значимыми заболеваниями глаз.

Ключевые слова: инвалидность; детская слепота; слабовидение; детская офтальмология; ВОЗ; эпидемиология

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Хамраева Л.С., Нарзуллаева Д.У. О структуре глазных заболеваний, приводящих к слепоте и слабовидению детей в различных странах мира. Российский офтальмологический журнал. 2023; 16 (4): 165-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-165-169>

On the structure of eye diseases in children leading to blindness or low vision in various countries of the world

Lola S. Khamraeva, Dildora U. Narzullaeva ✉

Tashkent Pediatric Medical Institute, 100140, 223, Bogishamol St., Tashkent, Uzbekistan
diladora@mail.ru

The review presents differences in the nosological structure of ophthalmic pathology leading to childhood blindness and low vision in different countries. Worldwide, 1.4 million children are blind, about three quarters of whom live in the poorest regions of Africa or Asia. In low-income countries, the congenital cataract is one of the leading causes of visual impairment in children, while retinopathy of prematurity is more common in middle-income countries. Uncorrected refractive errors both in children and adults, remain a major cause of visual impairment in all countries. The development of new technologies and quality medical care impacts the structure of blindness and low vision causes, as well as their geographical specificities. The analysis showed that much effort is required from large-scale state programs of prevention, early diagnosis, treatment and rehabilitation of children with socially significant eye diseases.

Keywords: disability; childhood blindness; low vision; pediatric ophthalmology; WHO; epidemiology

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Khamraeva L.S., Narzullaeva D.U. On the structure of eye diseases in children leading to blindness or low vision in various countries of the world. Russian ophthalmological journal. 2023; 16 (4): 165-9 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-165-169>

Зрение, как неотъемлемая часть межличностных и социальных взаимодействий, играет ключевую роль во всех аспектах нашей жизни [1, 2]. С момента рождения ребенка зрительные функции имеют первостепенное значение для его развития. Реакция на родителей, членов семьи и лиц, обеспечивающих уход, способствует когнитивному и социальному созреванию младенцев, совершенствованию двигательных навыков, координации и равновесия [3]. С раннего детства до подросткового возраста зрение обеспечивает доступ к образовательным материалам и получению образования [4, 5], помогает развивать социальные навыки для укрепления дружеских отношений, повышения самооценки и поддержания благополучия [6, 7].

На 73-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в 2020 г. была принята резолюция по проблемам зрения и рекомендации, изложенные в докладе «Комплексная ориентированная на потребности людей офтальмологическая помощь, включая борьбу с предотвратимой слепотой и предотвратимыми нарушениями зрения». Главная идея доклада и резолюции заключается в необходимости рассматривать комплексную и ориентированную на потребности людей офтальмологическую помощь в качестве предпочтительной модели в сфере охраны здоровья глаз и обеспечить ее широкое внедрение во всех странах [8]. По определению ВОЗ, слабовидение — это острота зрения (ОЗ) с коррекцией на лучшем глазу от 0,05 до 0,1; социальная слепота — ОЗ от 0,02 до 0,05; слепота — ОЗ от проекции света до 0,02; а полная слепота — отсутствие даже проекции света [9-11]. Согласно этим критериям, в мире насчитывается порядка 45 млн слепых и 135 млн слабовидящих [12]. Среди них 1,5 млн случаев слепоты и 5 млн случаев слабовидения зарегистрировано у детей [13, 14]. Следует отметить, что из этого числа исключены случаи с низким зрением на одном глазу. Даже в самом грубом приближении это еще несколько миллионов случаев, за каждым из которых стоят личные и семейные трагедии, невосполнимые трудовые потери и колоссальные затраты общества по содержанию инвалидов.

По данным ВОЗ, термин «слепота» указывается в тех случаях, когда у ребенка ОЗ составляет менее 3/60 в лучше видящем глазу или он не способен считать пальцы при дневном свете на расстоянии трех метров наряду с ограничением поля зрения до 10° от точки фиксации [15]. Из 1,4 млн слепых детей во всем мире один миллион проживает в странах Азии [16], при этом 0,08% детской слепоты отмечено в регионах Юго-Восточной Азии [17]. Большая часть литературы по эпидемиологии детской слепоты основана на исследованиях групп населения, обучающихся в школах для детей с ограниченными возможностями или наблюдающихся в медицинских центрах [18]. Однако такой подход связан с риском недостаточного охвата и предвзятости, особенно в странах с низким уровнем дохода [19], где существуют значительные препятствия для доступа к образованию или здравоохранению. Дети также могут не обращаться за медицинскими услугами, потому что семьи не признают наличие проблемы или потому, что доступ к медицинской помощи для детей ограничен собственной слепотой их родителей.

В современном мире каждую минуту слепнет один ребенок, и у этих детей впереди слепота на всю жизнь [20]. Проблема детской слепоты для общества и для отдельного человека огромна, если она продолжительна и затрагивает продуктивные годы взросления, представляя собой серьезное социальное, эмоциональное и экономическое бремя для детей, семей, сообществ и нации с точки зрения потери производительности, ухода за слепыми, реабилитации и специального образования [21]. На деятельности педиатрической офтальмологии отрицательно сказалась также глобальная проблема пандемии. При этом надо отметить, что пострадала не сама служба и ее структура, а те объемы офтальмологической медпомощи, которую недополучили наши маленькие пациенты в связи со строгими карантинными мерами. Снижение объемов медицинской помощи особенно отразилось на деятельности первичного звена из-за боязни пациентов заразиться во время посещения врача. В связи с перепрофилированием части офтальмологических коек в инфекционные снизились показатели плановой стационарной специализированной медицинской помощи. В то же время все виды экстренной и неотложной помощи оказывались незамедлительно [20].

На международном уровне и в рамках отдельных стран в структуре причин нарушения зрения наблюдаются значительные различия, обусловленные уровнем обеспеченности населения офтальмологической помощью, доступностью этих услуг, а также уровнем санитарной грамотности населения в том, что касается вопросов здоровья глаз. Так, доля людей, страдающих нарушениями зрения, обусловленными катарактой, в странах с низким и средним уровнем дохода выше по сравнению со странами с высоким уровнем дохода. В странах с высоким уровнем дохода в большей степени распространены такие заболевания, как глаукома и возрастная макулодистрофия. Структура нарушений зрения у детей также существенно различается в разных странах. Так, в странах с низким уровнем дохода одной из ведущих причин является врожденная катаракта, тогда как в странах со средним уровнем дохода в большей степени распространена ретинопатия недоношенных (РН). Некорригированные аномалии рефракции у детей, как и у взрослых, по-прежнему остаются одной из главных причин нарушения зрения во всех странах [22].

По данным ВОЗ, в странах с низким уровнем жизни и слаборазвитой медицинской инфраструктурой (к их числу относится большая часть Азии и Африки) детская слепота встречается с частотой 1,0–1,5 случая на 1000 детей. При этом 50–70% всех случаев детской слепоты составляют воспалительные помутнения роговицы вследствие рубцевания (таблица).

В странах среднего достатка (к числу которых ВОЗ по критериям Всемирного банка относит страны Латинской Америки и Восточной Европы) частота детской слепоты составляет примерно 0,5 случая на 1000 детей. Первые места в структуре детской слепоты здесь занимает врожденная патология: глаукома, катаракта, РН. На долю РН приходится от 5 до 10% случаев. В странах с высоким уровнем доходов

Таблица. Показатели детской слепоты (%), вызванной патологией различных структур глаза, в разных странах по данным выборочных эпидемиологических исследований [11]

Table. Indicators of childhood blindness (%) caused by pathologies of various eye structures in different countries according to certain epidemiological studies [11]

Структура глаза или глазное заболевание Eye structure or eye disease	Развитые страны The developed countries	Восточная Европа Eastern Europe	Латинская Америка Latin America	Китай China	Индия India	Азия Asia	Африка Africa
Глаза в целом Eyes in general	10	12	12	26	25	21	9
Роговица Cornea	1	2	8	4	27	21	36
Хрусталик Lens	8	11	7	19	11	19	9
Сетчатка Retina	25	44	47	25	22	21	20
Зрительный нерв Optic nerve	25	15	12	14	6	7	10
Сосудистая оболочка Choroid	2	5	2	1	5	3	5
Глаукома Glaucoma	1	3	8	9	3	6	6
Другие (в том числе наследственная патология) Others (including hereditary pathology)	28	8	4	2	1	2	5

населения (Северная Америка, Западная Европа и Япония) основной причиной детской слепоты оказываются генетически обусловленные, наследственные и метаболические болезни ЦНС, зрительного нерва и сетчатки. Такая структура заболеваемости вызвана в первую очередь уровнем развития системы здравоохранения и высокими технологиями, которые позволяют не только предупреждать основные, наиболее массовые виды детской слепоты, но и выхаживать новорожденных, которые в силу тяжелой врожденной патологии в других странах обычно умирают при родах или в первые дни жизни. Частота детской слепоты в таких странах составляет около 0,25 случая на 1000 детей, иначе говоря, на каждый миллион населения в развитых странах приходится 60 слепых детей, что в 10 раз меньше, чем в бедных странах Азии и Африки. РН встречается здесь достаточно редко: на ее долю приходится 1–2% случаев детской слепоты [17].

Необходимо отметить, что слепота и слабовидение относятся к ведущим факторам снижения качества жизни. Поэтому оценка взаимосвязи качества и продолжительности жизни с уровнем смертности представляет собой важную задачу современной офтальмологии. Так, в документе Strategic Plan for Vision 2020: The Right to Sight о проблеме слепоты в Юго-Восточной Азии указывается, что «продолжительность жизни слепых людей на треть меньше, чем у видящих» [23]. Снижение слепоты у детей требует решения особых задач, которые отличаются от задач борьбы со слепотой взрослых. Дети рождаются с незрелой зрительной системой, и для нормального зрительного развития им необходимы четкие, сфокусированные образы, передаваемые в высшие зрительные центры. Нарушение нормального зрительного созревания (амблиопия) не может быть исправлено во взрослой жизни, поэтому существует определенная степень неотложности лечения детской офтальмопатологии, которое не является обязательным для взрослых. Оценка зрения и обследование глаз у детей также представляют особые трудности, которые требуют времени и опыта со стороны исследователя. Кроме того, детские глаза нельзя рассматривать как уменьшенные версии глаз

взрослых, потому что они по-разному реагируют на медикаментозное и хирургическое лечение [9].

Единственной наиболее распространенной предотвратимой причиной детской слепоты является рубцевание роговицы, вызванное в основном дефицитом витамина А. В Африке изъязвление роговицы, приводящее к ее рубцеванию, часто связано с инфекцией кори, в Азии тяжелая диарея может привести к острому дефициту витамина А, вызывающему слепоту. Другими причинами рубцевания роговицы являются конъюнктивит новорожденных (офтальмия новорожденных), инфекция простого герпеса. Все эти причины предотвратимы или излечимы. Во многих странах со средним уровнем дохода, особенно в Латинской Америке и Восточной Европе, улучшились условия выхаживания недоношенных детей, что вывело РН в ранг единственной наиболее распространенной причины детской слепоты. Это потенциально предотвратимое состояние, которое можно эффективно лечить. В промышленно развитых странах основными причинами слепоты у детей являются генетические факторы, вызывающие катаракту и дистрофию сетчатки, а также последствия преждевременных родов [24].

В структуре инвалидности РФ по зрению среди детей первое место занимают аномалии рефракции (26,4%), далее следуют врожденная катаракта (17,3%), РН и другие заболевания сетчатки (16,6%), патология зрительного нерва (12,0%), травмы глаза (10,5%), пороки развития (5,3%) и глаукома (3,8%) [25].

Первичная и общая заболеваемость органа зрения в Республике Узбекистан характеризуется ежегодным ростом, при этом около половины случаев общей заболеваемости обусловлено регистрацией новых случаев заболеваний. Уровень заболеваемости офтальмопатологией, имеющей наибольшее значение с позиций офтальмохирургии (катаракта, миопия, глаукома), составляет 1,4–7,2 на 1000 населения; однако абсолютное число больных этими формами заболеваний составляет более 500 тыс. человек. Эти патологии являются основными формами заболеваний (94,7%), формирующих контингент инвалидов по зрению [26].

Результаты массового обследования детского населения в нескольких районах Узбекистана показали, что распространенность врожденной глаукомы составляет 4 случая на 10 тыс. детского населения и 0,03–0,08% среди других глазных заболеваний. Обследование учащихся девяти школ-интернатов для слепых и слабовидящих выявило врожденную глаукому в 5,03% случаев, из них со слепотой было 8,0% [27]. В Узбекистане проводятся научные исследования, посвященные ранней диагностике и оптимизации лечения, реабилитации слабовидящих и незрячих детей с патологией хрусталика, врожденной глаукомой [28–31].

Таким образом, анализ литературы показывает актуальность проблемы слепоты и слабовидения у детей практически во всех уголках земного шара. При этом отмечены различия в нозологической структуре в зависимости от уровня экономического развития страны, научного потенциала медицины, доступности инфраструктуры системы здравоохранения. Динамический мониторинг причин детской инвалидности, в том числе и низкого зрения, позволит прогнозировать уровень слепоты и слабовидения, своевременно определять приоритетные направления в педиатрической офтальмологии.

Литература/References

- Desrosiers J, Wanet-Defalque MC, Temisjan K, et al. Participation in daily activities and social roles of older adults with visual impairment. *Disabil Rehabil*. 2009; 31 (15): 1227–34. doi: 10.1080/09638280802532456
- Heine C, Browning CJ. Communication and psychosocial consequences of sensory loss in older adults: overview and rehabilitation directions. *Disabil and Rehabil*. 2002; 24 (15): 763–73. 2002 Oct 15; 24 (15): 763–73. doi: 10.1080/09638280210129162
- Warren D. Blindness and children: an individual differences approach. Cambridge University Press. 1994; 15–19.
- Ethan D, Basch CE. Promoting healthy vision in students: progress and challenges in policy, programs, and research. *Sch Health*. 2008 Aug; 78 (8): 411–6. doi: 10.1111/j.1746-1561.2008.00323.x
- Toledo CC, Paiva AP, Camilo GB, et al. Early detection of visual impairment and its relation to academic performance. *Revista da Associacao Medica Brasileira* (1992). 2010 Jul-Aug; 56 (4): 415–9. doi: 10.1590/s0104-42302010000400013
- Rainey L, Elsmann B, Nispen R, et al. Comprehending the impact of low vision on the lives of children and adolescents: a qualitative approach. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2016; 25 (10): 2633–43. doi: 10.1007/s11136-016-1292-8
- Oh H, Ozturk A, Kozub M. Physical activity and social engagement patterns during physical education of youth with visual impairments. Review. *Rehabilitation and Education for Blindness and Visual Impairment*. April 2004. 36 (1): 39–48/ doi: 10.3200/REVU.36.1.39-48
- Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Trends in prevalence of blindness and distance and near vision impairment over 30 years: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Global Health* 2020. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30425-3
- Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020—the right to sight. *Bull World Health Organ*. 2001; 79 (3): 227–32. PMID: 11285667
- Kv V, Vijayalakshmi P. Understanding definitions of visual impairment and functional vision. *Community Eye Health*. 2020; 33 (110): S16–S17. PMID: 34007122
- Плескова А.В. Роговичная слепота у детей и пути ее профилактики. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2018; 13 (2): 67–9. [Pleskova A.V. Corneal blindness in children and ways of its prevention. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2018; 13 (2): 67–9 (In Russ.)].
- Taylor HR, Keeffe JE. World blindness: a 21st century perspective. *Br J Ophthalmol*. 2001 Mar; 85 (3): 261–6. doi: 10.1136/bjo.85.3.261
- Gilbert C, Rahi J, Quinn G. Visual impairment and blindness in children. In: Johnson, Minassian, Weale, West, eds. *Epidemiology of Eye Disease*. 2nd edition. London: Arnold Publishers, 2003
- Gilbert C.E, ed. New issues in childhood blindness. *Community Eye Health*. 2001; 14 (40): 53–6. PMID: 17491932
- Visual impairment and blindness. Fact sheet no. 282. Geneva: World Health Organization; 2012. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/en/>
- Dadaee K. Community ophthalmology. In: *Essential of Ophthalmology*. 1st edition. Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2018: 649–56.
- Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004 Nov; 82 (11): 844–51. PMID: 15640920
- Solebo AL, Rahi J. Epidemiology, aetiology and management of visual impairment in children. *Arch Dis Child*. 2014; 99: 375–9. doi:10.1136/archdischild-2012-303002
- Heijthuijsen AA, Beunders VA, Jiawan D, et al. Causes of severe visual impairment and blindness in children in the republic of Suriname. *Br J Ophthalmol*. 2013; 97: 812–5. doi: 10.1136/bjophthalmol-2011-301000
- Yorston D. The global initiative vision 2020: the right to sight childhood blindness. *Community Eye Health*. 1999; 12 (31): 44–5. PMID: 17491999
- Vanathi M, Chaudhuri Z. Community Ophthalmology. In: *Undergraduate Ophthalmology*. 1st ed. New Delhi: Wolters Kluwer; 2015: 357–66.
- Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years: evaluating the prevalence of avoidable blindness in relation to “VISION 2020: the Right to Sight”. *Lancet Global Health* 2020. doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30489-7
- Pizzarello L, Abiose A, Ffytche T, et al. VISION 2020: The Right to Sight: A Global Initiative to Eliminate Avoidable Blindness. *Arch Ophthalmol*. 2004; 122 (4): 615–20. doi: 10.1001/archophth.122.4.615
- Gilbert C, Hernandez-Duran LA, Kotiankar S, McGavin M. Prevention of childhood blindness. *Community Eye Health Journal*. 2007; 3: 334–7. <https://www.cehjournal.org/resources/prevention-of-childhood-blindness-teaching-set/>
- Нероев В.В. Офтальмологическая заболеваемость в Российской Федерации. Офтальмология. Москва; 2008: 17–9. [Neroev V.V. Ophthalmic morbidity in the Russian Federation. *Ophthalmologia*. Moscow 2008: 17–9 (In Russ.)].
- Сидиков З.У. Оценка заболеваемости глазными болезнями населения Республики Узбекистан с позиции потребности в офтальмохирургической помощи. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2015; 1: 8–10. [Sidikov Z.U. Assessment of the incidence of eye diseases in the population of the Republic of Uzbekistan from the standpoint of the need for ophthalmosurgical care. *Tochka zreniya. Vostok — Zapad*. 2015; 1: 8–10 (In Russ.)].
- Бузруков Б.Т., Левченко О.Г., Хамроева Ю.А. Первичная глаукома 2015. [Buzrukov B.T., Levchenko O.G., Khamroeva Ju.A. Primary glaucoma. Tashkent: 2015 (In Russ.)].
- Хамраева Л.С., Нарзуллаева Д.У., Катаргина Л.А., Круглова Т.Б. Показатели рефракции у детей с артифакцией после экстракции врожденных катаракт, имеющих предрасположенность к аномальному рефрактогенезу. *Российский офтальмологический журнал*. 2020; 13 (3): 51–5. [Khamraeva L.S., Narzullaeva D.U., Katargina L.A., Kruglova T.B. Indices of refraction in children with pseudophakia predisposed to abnormal refractive error changes after congenital cataract extraction. *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (3): 51–5 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-3-51-55>
- Хамраева Л.С., Бобоха Л.Ю. Показатели гидродинамики глаза у детей с врожденной катарактой, афакией и артифакцией. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (1): 65–8. [Khamraeva L.S., Bobokha L.Yu., Katargina L.A. Eye hydrodynamics indicators in children with congenital cataract, aphakia and pseudophakia. *Russian ophthalmological journal*. 2021; 14 (1): 65–8 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-65-68>
- Хамроева Ю.А., Хамраева Л.С., Бобоха Л.Ю. Показатели центральной толщины роговицы и внутриглазного давления при врожденной инфантильной глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2021; 137 (5): 52–6. [Khamroeva Yu.A., Khamraeva L.S., Bobokha L.Yu. Central corneal thickness and intraocular pressure in children with congenital glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2021; 137 (5): 52–6 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705152>
- Хамраева Л.С., Нарзуллаева Д.У. Факторы, влияющие на целевую рефракцию у детей при артифакции после экстракции врожденной катаракты. *Вестник офтальмологии*. 2020; 136 (3): 93–9. [Khamraeva L.S., Narzullaeva Du. Factors influencing target refraction in children with pseudophakia after extraction of congenital cataract. *Vestnik oftal'mologii*. 2020; 136 (3): 93–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma202013603193>

Вклад авторов в работу: Л.С. Хамраева — идея и концепция публикации, анализ научной литературы, редактирование статьи; Д.У. Нарзуллаева — написание и финальная подготовка статьи к публикации.

Authors' contribution: L.S. Khamrayeva — idea and concept of the review, literature collection and analysis, editing of the article; D.U. Narzullaeva — writing of the article and its final preparation for publication.

Поступила: 12.09.2022. Переработана: 30.11.2022. Принята к печати: 13.12.2022

Originally received: 12.09.2022. Final revision: 30.11.2022. Accepted: 13.12.2022

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ташкентский педиатрический медицинский институт, ул. Богишамол, д. 223, Ташкент, 100140, Узбекистан

Лола Салимовна Хамраева — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии, детской офтальмологии, ORCID 0000-0003-0221-702X
Дилдора Уктамовна Нарзуллаева — канд. мед. наук, ассистент кафедры офтальмологии, детской офтальмологии, ORCID 0000-0001-6485-5751

Для контактов: Дилдора Уктамовна Нарзуллаева,
diladora@mail.ru

Tashkent Pediatric Medical Institute, 223, Bogishamol, Tashkent, 100140, Uzbekistan

Lola S. Khamrayeva — Cand. of Med. Sci., associate professor of chair of ophthalmology, pediatric ophthalmology, ORCID 0000-0003-0221-702X
Dildora U. Narzullaeva — Cand. of Med. Sci., chair of ophthalmology, pediatric ophthalmology, ORCID 0000-0001-6485-5751

For contacts: Dildora U. Narzullaeva,
diladora@mail.ru